



**REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANILAN
FARKLI MEDİKAMANLARIN KÖK DENTİNİ
MİKROSERTLİĞİNDE, KIRILMA DİRENCİNDE VE YÜZEY
MORFOLOJİSİNDE MEYDANA GETİRDİĞİ
DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI**

Emine ORUÇ

**İnönü Üniversitesi ve Selçuk Üniversitesi
Pedodonti Anabilim Dalı
Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm DURUK
Ortak Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Firdevs KAHVECİOĞLU**

Doktora Tezi - 2019

TC.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANILAN FARKLI
MEDİKAMANLARIN KÖK DENTİNİ MİKROSERTLİĞİNDE, KIRILMA
DİRENCİNDE VE YÜZEY MORFOLOJİSİNDE MEYDANA GETİRDİĞİ
DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Emine ORUÇ

İnönü Üniversitesi ve Selçuk Üniversitesi

Pedodonti Anabilim Dalı

Ortak Doktora Programı

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm DURUK

Ortak Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Firdevs KAHVECİOĞLU

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

Tarafından TDK-2017-752 Proje numarası ile desteklenmiştir.


MALATYA

2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Pedodonti Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Emine ORUÇ'un "Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Medikamanların Kök Dentini Mikrosertliğinde, Kırılma Direncinde ve Yüzey Morfolojisinde Meydana Getirdiği Değişikliklerin Araştırılması"** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 14/06/2019


Prof. Dr. Figen SEYMEN
İstanbul Üniversitesi
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Neslihan ŞİMŞEK
İnönü Üniversitesi
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm DURUK
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Firdevs KAHVECİOĞLU
Selçuk Üniversitesi
Ortak Tez Danışmanı
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Pınar DEMİR
İnönü Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .../.../2019 tarih ve 2019/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kök Oluşum Süreci.....	3
2.2. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar.....	3
2.2.1. Diş Çürüğü.....	4
2.2.2. Dental Travmatik Yaralanmalar	4
2.3. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Yöntemleri	4
2.3.1. Apeksogenezis	5
2.3.2. Apeksifikasyon	5
2.3.3. Rejeneratif Endodontik Tedavi.....	7
2.4. Kanal İçi Medikaman Kullanımının Dişin Mekanik Özelliklerine ve Yüzey Morfolojisine Etkisinin Değerlendirilmesi İçin Kullanılan Metodlar.....	15
2.4.1. Kırılma Direnci Testi.....	15
2.4.2. Mikrosertlik Analizi.....	15
2.4.3. Taramalı elektron mikroskopisi (Scanning Electron Microscopy - SEM).....	18
3. MATERYAL ve METOT.....	20
3.1. Hekim Kalibrasyonu	20
3.2. Diş Seçimi.....	20
3.2.1. Dişlerin dahil edilme kriterleri.....	20
3.2.2. Hariç tutulma kriterleri	20
3.3 Örneklerin hazırlanması.....	21
3.4. Medikamanların Hazırlanması.....	22
3.5. Çalışma Grupları.....	23
3.6. Medikamanlarının Uygulanması.....	24
3.7. Örneklerin Testlere Hazır Hale Getirilmesi ve Testlerin Uygulanması	27
3.7.1. Kırılma Dayanımı Testi	28

3.7.2. Mikrosertlik Analizi.....	30
3.7.3. SEM Görüntülerinin Elde Edilmesi.....	31
3.7.4. Renklenme tayini	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Kırılma Dayanımı Testi İle İlgili Bulgular	35
4.2. Mikrosertlik Deney Bulguları.....	38
4.3. SEM Bulguları	44
4.4. Renklenme Bulguları	48
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR	72
EKLER.....	72
EK 1. Özgeçmiş Formu	94
EK 2. Etik Kurul Kararı.....	95

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren, özveri ile destek ve yardımcı olan danışman hocam Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm DURUK'a,

Doktora eğitimim süresince bilimsel ve mesleki tecrübeleri ile bana destek olan, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar DEMİR ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sacide DUMAN'a

Ortak doktora programı kapsamında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam, ortak tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Firdevs KAHVECİOĞLU başta olmak üzere tüm Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Lisans ve doktora eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği ve katkısı bulunan, sevgi ve desteklerini yürekten hissettiğim, kişilik ve kararlılıklarıyla bana örnek olan kıymetli hocalarım Dr. Dt. Didem ODABAŞI, Dr. Dt. Burcu Nihan YÜKSEL ve Dr. Dt. Fehmi GÖNÜLDAŞ'a,

Pedodonti Anabilim Dalı'nda birlikte öğrenim gördüğüm, güzel anılar biriktirdiğim ve kendilerini tanımaktan mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kürsü personeline,

Manevi ablaları olmaktan onur duyduğum tüm diş hekimi aday arkadaşlarıma,

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Tez projeme desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Beni her daim en iyi koşullarda yetiştirmek için çaba gösteren, attığım her adımda sonsuz sevgi ve fedakarlığı ile bana destek olup bugünlere gelmemi sağlayan, teşekkürlerin yetmeyeceği canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

ÖZET

Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Farklı Medikamanların Kök Dentini Mikrosertliğinde, Kırılma Direncinde ve Yüzey Morfolojisinde Meydana Getirdiği Değişikliklerin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada rejeneratif endodontik tedavide kullanılan 3 farklı medikamanın; dentin mikrosertliğinde, kırılma direncinde ve yüzey morfolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin in vitro koşullarda araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada 128 adet çekilmiş üst çene kesici diş kullanıldı. Preparasyonla elde edilen simüle immatür dişler Kırılma (K) (n=84) ve Mikrosertlik (M) (n=44) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. K grubu kendi içinde 3, M grubu 2 alt gruba ayrıldı. K alt grubundaki dişlerin kök kanallarına TAP, DAP ve Ca(OH)₂ patı lentülo yardımıyla yerleştirilirken, M alt grubundaki dişler bukkolingual yönde iki parçaya ayrılarak akrilik bloklara gömüldü ve TAP, DAP ve Ca(OH)₂ patlarıyla muamele edildi. Tüm örnekler 1 ay boyunca etüvde bekletildi. Örneklere kırılma dayanımı, ve mikrosertlik testleri uygulandı ve SEM görüntüleri alındı.

Bulgular: Ortalama kırılma dayanımı değerleri sıralaması büyükten küçüğe doğru *K-Kontrol>K-DAP>K-TAP>K-Ca(OH)₂* şeklinde belirlenmiştir. K-Ca(OH)₂, K-DAP ve K-TAP gruplarının kırılma dayanım ortalamaları K-Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p<0.01). SEM görüntülerinde ise K-DAP grubunda dentin tübülleri kapalı olarak görüntülenmiştir.

Mikrosertlik analizi sonucunda en düşük ortalama değer M-TAP (29.97±3.62 VHN) grubunda görülürken, en yüksek ortalama değer M-Ca(OH)₂ (41.17±2.37 VHN) grubuna ait olmuştur. Mikrosertlik değerleri sıralaması büyükten küçüğe doğru *M-Kontrol>M-Ca(OH)₂>M-DAP>M-TAP* şeklinde belirlenmiştir.

Sonuç: Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan patlardan Ca(OH)₂ dişlerin kırılma dayanımını azaltmaktadır. TAP, DAP'a oranla dentin mikrosertliğini daha olumsuz etkilemektedir. DAP'ın dentin tübüllerinden uzaklaştırılması Ca(OH)₂ ve TAP'a oranla daha zordur.

Anahtar sözcükler: Rejeneratif endodonti, kırılma dayanımı, mikrosertlik, SEM, antibiyotik patı

ABSTRACT

The Effect Of Different Medicaments Used In Regenerative Endodontic Therapy On Dentin Microhardness, Resistance To Fracture And Surface Morphology

Aim: This study aimed to investigate the changes caused by 3 different medicaments, used in regenerative endodontic treatment, in dentin microhardness, fracture resistance, and surface morphology under in vitro conditions.

Material and Method: 128 extracted maxillary incisors were used. Simulated immature dental samples were divided into two groups as Fracture(F) (n=84) and Microhardness(M) (n=44). Group-F was divided into 3-subgroups while group-M was divided into 2-subgroups. TAP, DAP, Ca(OH)₂ paste was placed into the samples in subgroup-F using a Lentulo spiral, while the samples in subgroup-M were divided into two parts in the buccolingual direction and embedded in acrylic blocks. They were treated with the same pastes. The samples were kept in the oven for 1 month. The fracture resistance and microhardness tests were applied and SEM images were obtained.

Results: The order of the mean fracture resistance values is F-Control>F-DAP>F-TAP>F-Ca(OH)₂. The mean fracture resistance values of the F-Ca(OH)₂, F-DAP and F-TAP groups were significantly lower than the F-Control group (p<0.01). In the SEM images, the dentin tubules were observed to be closed in the F-DAP group. In the microhardness analysis, the lowest mean value was in the M-TAP (29.97±3.62 VHN) group and the highest mean value was in the M-Ca(OH)₂ (41.17±2.37 VHN) group. The microhardness values are M-Control>M-Ca(OH)₂>M-DAP>M-TAP.

Conclusion: Ca(OH)₂, among the pastes used in regenerative endodontic treatment, reduces the fracture resistance of the teeth. TAP influences dentin microhardness more negatively than DAP. The removal of DAP from dentin tubules is more difficult than Ca(OH)₂ and TAP.

Keywords: Regenerative endodonti, fracture resistance, microhardness, SEM, antibiotic paste

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
±	: Artı eksi
°	: derece
µm	: mikrometre
ark	: arkadaşları
bk	: bakınız
Ca	: Kalsiyum
Ca(OH)₂	: Kalsiyum Hidroksit
DAP	: Double Antibiotic Paste (2'li antibiyotik patı)
dk	: dakika
DPSC	: Dental pulp stem cells (dental pulpa kök hücreleri)
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
Fmax	: maksimum kuvvet
g/ml	: gram/mililitre
GAG	: glikozaminoglikanlar
IRM	: Intermediate Restorative Material (Güçlendirilmiş çinko oksit ojenol)
Kg	: kilogram
mg / ml	: miligram/ mililitre
mg	: miligram
ml	: mililitre
mm	: milimetre
mm/dk	: milimetre/dakika

mm²	: milimetrekaare
MPa	: Megapascal
MTA	: Mineral Trioksit Aggregate
N	: Newton
NaOCl	: Sodyum hipoklorit
PCL	: polikaprolaktonu
PGA	: poliglikolik asit
pH	: Power of hydrogen (Hidrojenin gücü)
PLA	: polilaktik asit
PRP	: plateletten zengin plazma
SEM	: Scanning Electron Microscope (Taramalı elektron mikroskobu)
TAP	: Tri Antibiotic Paste (3'lü antibiyotik patı)
UTC	: Universal Test Cihazı
VHN	: Vickers Sertlik Değer

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No.</u>	<u>Sayfa No.</u>
Şekil 2.1. Vickers sertliği deney düzeneği ve piramidal uç izinin şematik görüntüsü ile Vickers sertlik değeri formülü.....	17
Şekil 3.1. Kök boylarının eşitlenmesi.....	21
Şekil 3.2. Kök kanal preparasyonunda kullanılan döner alet	22
Şekil 3.3. Medikamanların hazırlanmasında kullanılan antibiyotikler.....	23
Şekil 3.4. Çalışma grupları ve yapılan işlemler.....	24
Şekil 3.5. Apikal bölgesi modelasyon mumu ile kapatılmış diş örneği	25
Şekil 3.6. Çalışma süresince örneklerin bekletildiği etüv	25
Şekil 3.7. Mikrosertlik testi uygulanmak üzere akrilik bloğa gömülen diş örneği.....	26
Şekil 3.8. Polisaj bitirme diskleriyle yüzeylerin hazırlanması	26
Şekil 3.9. Mikrosertlik testi yapılacak olan örneklerin medikamanla muamele edildikten sonraki görüntüsü	27
Şekil 3.10. Medikaman uygulanmış gruplardan birer örnek	28
Şekil 3.11. Kırılma dayanımı testi için kalıplara yerleştirilen örnekler	28
Şekil 3.12. Özel hazırlanmış platforma sabitlenmiş örneğe kırılma dayanımı testi uygulanması	29
Şekil 3.13. Örneklerden ölçüm yapılan uzaklıkların şekil üzerinde görüntüsü.....	30
Şekil 3.14. Örneğe testin uygulanması	30
Şekil 3.15. Vickers Testi düzeneği	31
Şekil 3.16. Vickers izinin stereomikroskop görüntüsü.....	31
Şekil 3.17. SEM görüntülemesi için hazırlanan örnekler.....	32
Şekil 3.18. Altın-palladyum kaplama yapan BAL-TEC SCD 050 Sputter Coater cihazı.....	32
Şekil 3.19. Görüntüleme için cihaza yerleştirilen örnekler	33
Şekil 3.20. LEO- EVO 40 VP model SEM cihazı.....	33
Şekil 4.1. Gruplara Göre Kırılma Dayanımı.....	37
Şekil 4.2. Olgulara Uygulanan Medikamanlar Bakımından Mikrosertlik Ortalamalarına İlişkin Hata Grafiği.....	37
Şekil 4.3. Gruplara Göre Mikrosertlik Analizi.....	43

Şekil 4.4. Olgulara Uygulanan Medikamanlar Bakımından Mikrosertlik Analizi Ortalamalarına İlişkin Hata Grafiği.....	43
Şekil 4.5. Kontrol grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x1000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Açık dentin tübülleri ve az miktarda smear artıkları görülmektedir.....	44
Şekil 4.6. Kontrol grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x2000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Açık dentin tübülleri görülmektedir.....	45
Şekil 4.7. Ca(OH) ₂ grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x1000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Az sayıda açık dentin tübülü, smear tabakası ve debrisler görülmektedir.....	45
Şekil 4.8. Ca(OH) ₂ grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x2000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Az sayıda açılmış dentin tübülleri, homojen olmayan smear tabakası ve debrisler görülmektedir.....	46
Şekil 4.9. DAP grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x1000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Debris artıkları ve smear tabakası görülmektedir.....	46
Şekil 4.10. DAP grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x2000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Tübüller kapalı ve yüzey homojen olmayan bir smear tabakası ile kaplı olarak görüntülenmiştir.....	47
Şekil 4.11. TAP grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x1000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Az sayıda açık dentin tübülleri, debris kalıntıları ve smear tabakası görüntülenmektedir.....	47
Şekil 4.12. TAP grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x2000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Homojen olmayan smear tabakası, az sayıda açık dentin tübülü ve debris artıkları görüntülenmektedir.....	48
Şekil 4.13. 1 aylık medikaman uygulaması sonrası K grubu örnekleri	49
Şekil 4.14. 1 aylık medikaman uygulaması sonrası M grubu örnekleri	49
Şekil 4.15. 1 aylık medikaman uygulaması sonrası akrilik bloklara gömülmüş olan K grubu örnekleri (sırasıyla DAP-TAP- Ca(OH) ₂) TAP grubuna ait örnekte belirgin renk değişikliği tespit edilmiştir.....	50

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No.</u>	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 4.1. Gruplara uygulanan kırılma dayanımı testi sonucunda elde edilen değerler (Newton)	35
Tablo 4.2. Kırılma dayanımı testi uygulanan gruplar bakımından tanımlayıcı istatistikler.....	36
Tablo 4.3. M- Kontrol grubunda yer alan 20 örneğe uygulanan mikrosertlik analizi sonrası elde edilen değerler	38
Tablo 4.4. M- Ca(OH) ₂ grubunda bulunan örneklere uygulanan mikrosertlik analizi sonrası elde edilen değerler	39
Tablo 4.5. M- DAP grubunda bulunan örneklere uygulanan mikrosertlik analizi sonrası elde edilen değerler	40
Tablo 4.6. M- TAP grubunda bulunan örneklere uygulanan mikrosertlik analizi sonrası elde edilen değerler	41
Tablo 4.7. Mikrosertlik Analizi Yapılan Gruplara Göre Tanımlayıcı İstatistikler	42

1. GİRİŞ

Çocukluk döneminde, çürük ve dental travma gibi faktörler pulpanın canlılığını kaybetmesine neden olabilmektedir. Pulpa iltihabının oluşmasındaki en temel mikrobiyal kaynak diş çürüğüdür (1, 2). Dentin tübülleri boyunca pulpa dokusuna doğru hareket eden bakteri toksinleri pulpada kronik enflamatuvar reaksiyon meydana getirir (1).

Dental travmatik yaralanmalar ise genellikle 8-12 yaş aralığında meydana gelmektedir ve travma kök gelişiminin durmasına ve apikal daralmanın oluşmamasına yol açabilmektedir (3). Bu nedenle canlılığını kaybetmiş ve kök ucu oluşumu tamamlanmamış immatür dişlerde endodontik tedavi ihtiyacı doğabilmektedir. Bu dişlerin sahip olduğu ince ve kırılğan dentin duvarları ile geniş kök kanalları ve apikal açıklık dolayısıyla endodontik tedavi uygulanması da güçleşmiştir. İmmatür nekrotik daimi dişlerde apikal pulpa bölgesinde kalsifik bir doku oluşturulup, apikal kapanmanın sağlandığı tedavi yöntemine “apeksifikasyon” denilmektedir (4). Apeksifikasyonda birçok yöntem mevcutken kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) apeksifikasyonu, mineral trioksit agregat (MTA) ile apeksifikasyon ve rejeneratif endodontik tedavi teknikleri günümüzde üzerinde en çok durulan uygulamalar olmuştur (5, 6).

Apeksifikasyonda kullanılan geleneksel Frank metodunda kök ucunda kapanmayı sağlamak için $\text{Ca}(\text{OH})_2$ kullanılmaktadır. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ apikal gelişimin sağlanmasında olumlu sonuçlar vermekte, fakat uzun süre kullanımına bağlı olarak gelişen kök fraktürü riskinin artması önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır (7).

Alternatif arayışlar içerisinde tek seanslı apeksifikasyon olarak adlandırılan MTA ile tıkaç oluşturulması yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Kısa süreli $\text{Ca}(\text{OH})_2$ uygulaması ile kök kanal dezenfeksiyonunun ardından kök apeksinde bir MTA tıkaçı oluşturulup, geri kalan kök kısmı kök kanal dolgu maddeleriyle doldurulur (3). Kök gelişiminin devam etmesi ve apikal bölgede kalsifik bariyer oluşumu bu yöntemle sağlanamamaktadır. Aynı zamanda kök kanal duvarlarının kalınlaşması indüklenememekte ve ince kalan dentin duvarları nedeni ile bu yöntemle tedavi edilen dişlerin kırılma riskinin arttığı belirtilmektedir (8). Bu nedenle araştırmacılar rejeneratif endodontik tedavi yöntemlerini geliştirmişlerdir. Bu yöntemle kök kanallarında sert

doku birikimi devam etmekte ve böylece erken dönemde canlılığını yitirerek dentin duvarları zayıf kalmış dişlerde dentin duvarı kalınlığı artarak apikal daralım oluşmaktadır. Pulpa rejenerasyonunda kullanılan yöntemler; erişkin kök hücre tedavisi, pulpa implantasyonu, iskele implantasyonu, üç boyutlu hücre yazılımı, gen tedavisi ve bioaktif materyaller ve revaskülarizasyondur (9). Rejeneratif yöntemlerin uygulanması için kök kanal sistemi içinde aseptik bir mikroçevre elde edilmelidir. Bu amaçla kanal içi medikaman olarak üçlü antibiyotik patı (triple antibiotic paste- TAP), Ca(OH)₂ patı veya klorheksidin jel 1-4 hafta süreyle uygulanmıştır (10-13).

Çalışmamızın amacı rejeneratif endodontik tedaviyle kök gelişiminin tamamlanması hedeflenen kesici dişler için kanal içi medikaman olarak kullanılan Ca(OH)₂ patı, TAP ve 2'li antibiyotik patının (double antibiotic paste- DAP) kök kanal dentini mikrosertliğinde, kırılma direncinde ve yüzey morfolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin in vitro olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Oluşum Süreci

Pulpa dokusu zarar görmüş immatür dişlerin endodontik tedavilerinde kök oluşum sürecinin bilinmesi önemli bir yardımcı unsurdur (4).

Kök oluşumu embriyolojik gelişimin çan safhasında, iç ve dış mine epitelinin mine sement bileşiminde Hertwing epitel kınına meydana getirmesiyle başlar. Kole bölgesinde başlayan bu epitel proliferasyonu ile kökün şekline uygun iki katlı epitel hortumu oluşur. Dental papil hücrelerinin bir kısmı hertwing epitel kınına iç kısmını oluşturan epitel hücrelerinin mezenşimal hücreleri organize etmesi ile odontoblastlara farklılaşır. Bu farklılaşma sonrası bölgede kök dentini oluşumu başlar ve hertwing epitel kını apikale doğru ilerlerken iç kısımda depolanmaya devam eder (14, 15). Kök gelişimi apikale ulaştığında Hertwing epitel kını fonksiyonu tamamlanır ve devamlılığı kaybolur. Kının devamlılığınının, dejenerasyon veya bağ dokusunun bu bölgeye doğru proliferasyonu ile kaybolması sonucunda kök dentini ve bağ dokusu birbirleriyle etkileşime geçer. Bu etkileşimin ardından bağ dokusundan farklılaşan sementoblastlar, sement dokusunu oluşturmaya başlar. Ancak Hertwing epitel kınına artıkları dış oluşumu tamamlansa bile kökün dış yüzeyine yakın tübül ve epiteliyal uzantılarda kalabilir. Bunlara “Malassez Epitel Artıkları” adı verilir (14, 15).

Kök gelişimi sırasında ağız boşluğuna doğru hareket eden kuron, oluşan kök için gerekli yeri sağlar (16). Kök ucunun gelişimi, dişin antagonist diş ile oklüzyona gelmesinden sonra da devam eder. Daimi dişler apeks gelişimlerini sürdürdükten sonraki 3 sene içerisinde tamamlar ve bu süreç sonuna kadar açık apekslidirler. Dişin apikal bölgesi bu dönemde periapikal dokularla geniş bir alanda ilişkilidir (17, 18). Çocukluk döneminde immatür dişlerde meydana gelen çürük, travma veya çeşitli anomaliler nedeniyle pulpa dokusunda nekroz oluşumu gerçekleşirse kök gelişimi durur. Bunun sonucunda kök kanal sistemi geniş, kök dentin duvarları ince ve kök apeksi açık olarak kalır (19, 20).

2.2. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar

Normal koşullarda kök gelişimi ve apikal kapanma, diş sürmesini takiben yaklaşık üç yıl içerisinde tamamlanmaktadır. Bu dönemde immatür dişlerde çeşitli

nedenlerle endodontik tedavi gereksinimi ortaya çıkabilir. Bu nedenlerden en sık karşılaşılanları diş çürüğü ve travmatik yaralanmalardır (4, 18, 19, 21, 22).

2.2.1. Diş Çürüğü

Pulpal enflamasyonun oluşmasındaki en temel mikrobiyal kaynak diş çürüğüdür (1, 2). Diş çürüğüne neden olan bakterilerin toksinleri dentin tübülleri aracılığıyla pulpaya ulaşabilir. Çürük sebebiyle oluşan irritasyonun süresi ve şiddeti pulpanın cevabını etkileyecek olup, eğer irritasyon şiddetli değilse, pulpa mevcut duruma cevaben tersiyer dentin yapımını başlatır. Ancak irritasyonun şiddeti ve süresinin artmasıyla, pulpanın savunma mekanizması yetersiz kalır ve pulpada inflamatuvar süreç başlar. Enflamasyonun ilerleyen döneminde ise pulpa dokusuna ulaşan bakteriler pulpa boyunca yayılarak nekroza ve periapikal enfeksiyona neden olabilir (1). Özellikle hızlı ilerleyen çürük lezyonlarında hatta yalnızca mineyi içeren çürüklerde bile pulpa reaksiyonları görülmüştür (23, 24).

2.2.2. Dental Travmatik Yaralanmalar

Travmatik yaralanmaların yaklaşık %30'u genç daimi dişlerde görülmektedir (25). Bu yaralanma sonucunda oluşan pulpal inflamasyon ya da nekroz, apikal gelişimin durmasına neden olabilmektedir (26). Sonuçta bu immatür diş endodontik tedavi gerektirir.

Hertwing epitelyal kök kınının bu tür yaralanmalara karşı hassas olduğu bilinmektedir. Apikal bölgenin damarlanması ve hücresel içeriğine bağlı olarak pulpal inflamasyon veya nekroz olsa dahi kök gelişimi devam edebilmektedir (27).

Hertwig epitelyal kök kını tamamen hasara uğradığı zaman ise fizyolojik kök gelişimi ve odontoblast farklılaşması durmaktadır (17). Normal kök gelişimi yerine, apikal bölgede bulunan semetoblastların neden olduğu sert doku formasyonu başlayıp yaralanmadan sonra dental folikül ve periodontal ligamentte bulunan fibroblastlar, sert doku yapımını uyarıcı hücrelere farklılaşmaktadır (28).

2.3. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Yöntemleri

Kök gelişimi tamamlanmamış bir dişte kanal tedavisi ihtiyacı olduğunda, apikale doğru açılan kök kanal duvarlarının inceliği ve apeksin çok geniş olması kanal dolusunda başarısızlığa sebep olur (29). Başarılı bir endodontik tedavi için dişin kök

kanallarının üç boyutlu olarak kanal dolgu maddeleriyle hermetik bir şekilde tıkanması gereklidir. Bu durum ancak kök ucunun tamamen kapandığı koşullarda mümkündür. Bu sebeple, gelişimini tamamlamamış apeksi açık dişlerde yapılan kanal tedavilerinde öncelikle apeks oluşumunu uyaran uygulamalar yapılmalıdır (30).

Bu tür dişlerde pulpal tutulumun derecesine bağlı olarak iki tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlar apeksogenezis ve apeksifikasyondur (27).

2.3.1. Apeksogenezis

Apeksogenezis inflame pulpa dokusunun uzaklaştırılması ile kalan pulpa dokusunun canlılığını sürdürmeyi amaçlayan konservatif bir endodontik tedavi yaklaşımıdır (17). Apeksogenezis, fizyolojik kök gelişiminin devamlılığını sağlayan bir tedavi yöntemidir (31).

Bu prosedürde sağlıklı pulpa dokusunun uzaklaştırılması amacıyla parsiyel amputasyon veya servikal pulpotomi uygulanmaktadır. $Ca(OH)_2$, apeksogenezis'te yaygın olarak tercih edilen bir materyal olmasına rağmen 'Mineral Trioksit Agregatı' gibi trikalsiyum silikat türevleri de bu endikasyonda başarıyla kullanılmaktadır.

2.3.2. Apeksifikasyon

İmmatür dişlerde apikal daralımın yetersiz olması kök kanal dolgusunun apikal 1/3'lük bölümünde etkili üç boyutlu bir tıkama yapılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca bu tür dişlerin kökleri ince ve kırılabilir duvarlara sahiptir (20, 30). Apikal gelişimini tamamlamamış nekrotik pulpa dokusuna sahip dişlerde ortaya çıkabilen bu olumsuz tablo, kök kanallarının preparasyonu, nekrotik artıkların uzaklaştırılması ve kanal doldurulmasını engellemenin yanında, başarılı bir prognozun da önüne geçmektedir.

Apeksifikasyon, nekrotik pulpa dokusu bulunan açık apeksli dişlerde kök gelişiminin devam etmesini sağlayan ya da açık kök ucunda kanal dolumuna izin verecek kalsifiye bariyer oluşumunu sağlayan bir tedavi yöntemidir (32). Apeksifikasyon ile oluşan kalsifik bariyer kemik ya da osteosementum benzeri yapılardan oluşmaktadır (33).

Apeksifikasyon tekniğinde nekrotik dokular uzaklaştırılır, kanal debridmanı yapılır ve kanal içi medikaman yerleştirilir (17). Ancak apikal bariyerin kanal içi medikaman olmadan da oluştuğunu savunan birçok çalışma mevcuttur (34-37). Apikal

bariyer oluşumunun uyarılması amacıyla günümüzde birçok materyal önerilmiştir. Ancak Ca(OH)_2 en çok tercih edilen materyaldir (17).

Geleneksel Apeksifikasyon (Frank Metodu)

Geleneksel apeksifikasyon tedavisi apikal kapanmanın Ca(OH)_2 indüksiyonu ile sağlanmasının ardından daimi kök kanal dolgusunun yapılmasıdır (38). Ca(OH)_2 kullanılarak yapılan apeksifikasyon tedavisinin başarısının %74 ile %100 arasında değişik oranlarda olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. (39-41) .

Geleneksel apeksifikasyon uygulamalarında kullanılan Ca(OH)_2 ;

-antibakterial aktivitesi (bakterilerin sitoplazmik membranına hasar vererek, protein denatürasyonunu sağlayarak ve bakterilerin DNA yapısını bozarak (42))

-remineralizasyon etkisi (likefaksiyon nekrozu oluşturarak, alkale fosfataz yapısını uyararak (43), odontoblast benzeri hücrelerin oluşmasını sağlayarak (44))

-kanal içi medikaman olarak kullanılması

-rezorptif defektlerde çevre faktörlerini iyileşme için ideal şartlara çevirmesi gibi özellikleriyle ön plana çıkmaktadır (45, 46).

Ca(OH)_2 'in hücrel aktiviteyi uyarması kök ucundaki açıklığın sement veya osteosement yapıda bir sert doku ile kapanmasını sağlamaktadır (47). Öte yandan mikroorganizmaların bulunmadığı ortamlarda apikal bariyer oluşumunun daha başarılı olduğunun bulunması, Ca(OH)_2 'in antibakteriyel özelliklerinin önemini ön plana çıkartmaktadır. Apikal periodontitise sebep olan mikroorganizmaların kanal tedavisi sırasında kök kanal boşluğundan elimine edilmeleri için etkin bir kemomekanik preparasyonun gerekli olduğu, ancak bu yöntemin bakterileri kanaldan uzaklaştırmada tek başına yeterli olamadığı bilinmektedir. (48). Bu sebeple kök kanal boşluğundan mikroorganizma ve ürünlerinin, rezidüel dokuların uzaklaştırılması ve smear tabakanın kaldırılması için seanslar arasında medikaman kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir (45, 49).

Apeksifikasyonda da direkt pulpa tedavilerinde olduğu gibi Ca(OH)_2 ile kalsifiye bir bariyer oluşur (45). Ca(OH)_2 'in alkali pH'ı osteoklastların laktik asidini nötralize eder ve sert doku oluşumunda önemli rolü olan alkale fosfatları aktive eder (45). Açık apeksli dişlerde bakteri ve debrislerin uzaklaştırılması için yapılan kanal preparasyonu ve irrigasyonun ardından, Ca(OH)_2 patının apikalde kalsifik bariyeri

oluşturması ile ortalama olarak 6-24 ay içerisinde kök kanal sistemi doluma hazır hale gelmektedir (50).

Apikal bariyer oluşumu hasta yaşı, kök gelişimi, apikal çap, enfeksiyon, seanslar arası bakteri kontaminasyonu gibi faktörlerden etkilenir. Tüm bu faktörlere bağlı olarak uzun süreli Ca(OH)_2 uygulamalarının, yüksek alkali pH'a sahip olan Ca(OH)_2 'in dentin proteinlerinin desikasyonuna neden olarak diş yapısını zayıflatacağı ve diş kırıklarına neden olabileceği öne sürülmektedir. Yapılan bazı laboratuvar çalışmalarında uzun süreli Ca(OH)_2 'in kullanımının dişlerin kırılma direncinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (7, 45, 51, 52). Araştırmacılar kök kanallarına uygulanan uzun süreli Ca(OH)_2 'in kök yapısını nötralize ve denature ederek ya da dentinin asidik komponentlerini eriterek zayıflattığını bildirmektedir. Bu komponentler kollagen ağları ve hidroksiapatit kristalleri arasında bir bağlayıcı ajan rolü oynamaktadırlar ve dolayısıyla yıkımları sonucu diş kırığa daha eğilimli bir hale gelmektedir (7). Tüm bu komplikasyon ve dezavantajlar araştırmacıları alternatif metodlar üzerinde düşünmeye itmiştir (38, 53).

Tek Seanslı MTA Apeksifikasyonu

Tek seanslı apeksifikasyon yöntemi “kök kanalının apikal bölgesine biyouyumlu bir materyalin cerrahi yöntem kullanmadan yerleştirilmesi” şeklinde tanımlanmıştır (54). Geleneksel apeksifikasyon tekniğine alternatif olarak en çok tercih edilen yöntem, tek seansta MTA ile apikal bariyer oluşturulmasıdır (55, 56). Tek seanslı MTA apeksifikasyonu ile geleneksel Ca(OH)_2 apeksifikasyonu kıyaslandığında, tedavi süresi ortalama 12-19 ay kadar kısalmaktadır (57). Bu avantajının yanında dişin son restorasyonunun yapılabilmesi, mükemmel biyouyumluluk, doku tamirini stimüle etmesi ve dentinin mekanik özelliklerini değiştirmemesi gibi özellikleri de başarısında önemli rol oynamaktadır (15). Fakat tek seansta yapılan apeksifikasyon tedavileri ile apekte kalsifiye doku oluşumu ve kök gelişiminin devam etmesi, dentin duvarlarının kalınlaşması teşvik edilemez ve ince kalan kök kanal duvarları nedeniyle kök kırılma riskinin önüne geçilemez (8). Bu nedenle araştırmacılar alternatif tedavi yöntemleri geliştirmiştir.

2.3.3. Rejeneratif Endodontik Tedavi

Son yıllarda doku mühendisliğinde meydana gelen ilerlemeler, diğer tıp alanlarında olduğu gibi diş hekimliğinde de rejeneratif yöntemleri gündeme

getirmektedir. 1952 yılında Hermann'ın $\text{Ca}(\text{OH})_2$ materyali kullanarak yaptığı vital amputasyon tedavisi diş hekimliğinde uygulanan rejeneratif tedavilerin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (58). Rejeneratif endodontik tedavi, pulpa-dentin kompleksi ve kök yapısındaki zarar görmüş hücrelerin yerini fonksiyonel canlı hücrelere bırakmasını sağlayan biyolojik temelli işlemler olarak tanımlanmıştır (59). Amaç; pulpa canlılığını yeniden oluşturup kök gelişimini devam ettirmektir (60). Pulpa rejenerasyonunda kullanılan yöntemler; erişkin kök hücre tedavisi, pulpa implantasyonu, iskele implantasyonu, üç boyutlu hücre yazılımı, gen tedavisi ve bioaktif materyaller ve revaskülarizasyondur (9).

Erişkin kök hücre tedavisinde, açılan ve dezenfeksiyonu sağlanan kök kanallarının içerisine kök hücrelerin enjekte edilmesi yöntemi kullanılmaktadır (61). Kaynak olarak patojenite içermeyen allojenik saflaştırılmış pulpa hücreleri, ksenojenik (hayvan kaynaklı) pulpa kök hücreleri ve kriyojenik olarak saklanan göbek kordonu kanı kullanılabilir (62). Bu otojen kök hücrelerin elde edilmesi ve enjektör ile yerleştirilmesinin nispeten kolay olması, hücrelerin yeni pulpa rejenerasyonunu sağlayabilmesi gibi avantajları bulunurken, hücrelerin sağ kalım oranlarının düşük olması ve vücudun farklı yerlerine göç ederek anormal mineralizasyonlara yol açabilmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (62).

Pulpa implantasyonu yönteminde laboratuvar şartlarında hazırlanmış pulpa dokusu dezenfekte edilmiş kök kanal sistemine transplante edilir (59). Bu yöntemle pulpa dokusu oluşturmak için, birçok membran filtrelerinin birarada kullanılması gerekmektedir (63). Yöntemin avantajı, laboratuvar şartlarında filtreler üzerinde hücre gelişiminin nispeten kolay olması ve kök kanallarının içine enjeksiyon yapılırken bir araya toplanmış hücre tabakalarının, birbirinden ayrılmış hücrelerden daha kararlı bir yapısının olmasıdır (64). Yapılan araştırmalar neticesinde pulpa implantasyonunda kullanılacak dokunun oluşmasında ortaya çıkan başarısızlıklar ve artmış immün yanıtı rağmen bu doku mühendisliği tedavisinin, hastalar için düşük sağlık riskleri ortaya çıkardığı da rapor edilmiştir (59).

İskele implantasyonunda, pulpa kök hücrelerinin poröz polimer iskelelere ekilerek oluşturulan yapılar kullanılmaktadır (60). Bu yapılar tedaviyi kolaylaştırmak için pulpa kök hücreleri, hücre organizasyonunu ve vaskülarizasyonunu destekleyebilen üç boyutlu bir oluşum elde edilmesi fikrinden yola çıkılarak yapılmıştır. İskelenin yoğun ve yeterli boyutta gözenek yapısına sahip olmasının, hem hücrelerin hem de

besinlerin ekilmesini ve difüzyonunu kolaylaştırmak için gerekli olduğu belirtilmiştir (65). Bir iskelenin besin maddelerini antibiyotik ve büyüme faktörleri içermesi gerektiği bildirilmiştir. Böylece kök hücre çoğalmasına ve farklılaşmasına yardımcı olunacak, hücrelerin sağ kalımı ve büyümesi teşvik edilecek ve mikroorganizma gelişimi önlenecektir (66). İskele malzemeleri; biyolojik olarak parçalanabilir veya kalıcı, doğal veya sentetik şeklinde olabilmektedir. Sentetik malzemelerin içeriğinde polilaktik asit (PLA), poliglolik asit (PGA) ve polikaprolaktonu (PCL) bulunmaktadır. Bu malzemeler insan vücudunda parçalanan polyester malzemelerdendir (67). Doğal iskele olarak ise ekstraselüler matrisin farklı türevleri, hücre büyümesini destekleme kabiliyetini değerlendirmek üzere kullanılmıştır. Ancak kitosan ya da glikozaminoglikanlar (GAG) gibi polisakkaritik malzemeler ve kollajen ya da fibrin gibi protetik materyaller üzerinde yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır (68, 69). Rejenratif endodontik tedavide kullanılan bu tür materyallerin duyarlılık reaksiyonlarının geliştirmesi ihtimalleri kullanımlarını kısıtlasa da çalışmaların erken dönem sonuçlarının umut verici olduğu bildirilmiştir (59).

Üç boyutlu hücre yazılımı tekniğinde sprey boya cihazlarına benzer bir cihaz kullanılır ve hücre tabakaları hidrojel içine dağıtılarak, pulpa dokusu yeniden oluşturulur (70) . Bu cihaz sayesinde pulpada bulunan fibroblastlar ile odontoblastoid hücreler periferde yerleştirilir ve ideal olarak konumlandırılmış olur. Böylece doğal pulpa dokusunun birebir taklidi oluşturulabilmektedir (59). Tekniğin dezavantajı yerleştirilen pulpa dokusunun apikal ve koronal bölge simetrisinin sağlanamamasıdır. Ayrıca her bireyin pulpa kavitesi için ayrı bir üç boyutlu modelin oluşturulması, kompleks ve değişken anatomik yapı ve bireysel farklılıklar da göz önüne alınınca oldukça zordur. Oluşturulan dokuların dar pulpal boşluklara yerleştirilmesi zorluğu da yöntemin dezavantajlarından (71).

Gen tedavisi ve bioaktif materyallerin rejenratif tedavilerde asıl kullanım amaçları dokunun gereksinimi olan büyüme faktörlerinin, ekstrasellüler moleküllerin, transkripsiyon faktörlerinin ve morfojenlerin üretilip salgılanması için hücre ve dokulara gen nakledilmesidir. Fakat bu tedavinin nekrotik pulpa dokusunu kurtama potansiyeline dair yeterli kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle rejenratif endodontik tedavilerde kullanımı üzerine multidisipliner çalışmalara ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir (72).

Revaskularizasyon, devital açık apeksli dişlerde pulpa boşluğunun damarlanmasının yeniden sağlanması anlamında kullanılmaktadır. Kök gelişimini tamamlamamış apikal periodontitisli dişler için en ideal tedavi şekli, dişin vitalitesini tekrar kazandırmak ve revaskularizasyonu sağlamaktır. Böylece hem kök uzunluğunun artması sağlanmakta, hem de dentin duvarları kalınlaşmaktadır (73). Ayrıca revaskularizasyon apikal periodontitisin oluşumunu engeller, oluşmuş periodontitisi ortadan kaldırır.

Kök kanal boşluğunda ve apikal bölgede oluşan yeni dokuların oluşumu farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (74). Apikal bölgede vitalitesini yitirmemiş pulpa hücrelerinin yeni matriks oluşturabildiği, kökün uzamasını ve kalınlaşmasını sağlayacak odontoblastlara farklılaştığı teorisi bunlardan biridir (75). Kök gelişiminin devam etmesi ile ilgili başka bir teoride multipotent dental pulpa kök hücreleri (Dental pulp stem cells; DPSC) ile ilişkili olabileceğidir. DPSC daimi immatür dişlerde apikal bölgede dentinal duvarlarda yüksek konsantrasyonda bulunabilmektedirler. Multipotent dental pulpa kök hücrelerinin odontoblastlara diferansiye olarak tersiyer veya atübüler dentin birikimiyle kök gelişiminin devamlılığının sağlanabileceği ileri sürülmüştür (76). Olası bir diğer mekanizma apikal bölgeye proliferere olabilecek, kanal içine büyüyecek, kök dentinin dış yüzeyinde sert dokuları depolayabilecek periodontal ligamentte kök hücrenin varlığıdır (77, 78). Diğer yandan kök gelişim mekanizmasında kemik iliğinin veya apikal papilladaki kök hücrelerin de etkili olabileceği belirtilmektedir (77). Apikal papilla sahip olduğu çok özel kök hücre dokuları ile pulpa dokusunu sağlama ve kök gelişimini devam ettirme potansiyeline sahiptir (79). Diğer bir olasılıkta, kök kanalı içerisinde oluşan pıhtının içerdiği büyüme faktörlerinin rejenerasyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Oluşan pıhtıda vasküler endotelial büyüme faktörü, plateletten zengin büyüme faktörü, plateletten zengin epitelyal büyüme faktörü ve doku büyüme faktörü bulunmaktadır. Bu faktörlerin yeni oluşan doku matriksinde immatür ve diferansiye olmamış mezenkimal kök hücrelerin fibroblast, odontoblast, sementoblast gibi hücrelere dönüşmesini uyardığı düşünülmektedir (80).

Bu tedavi yönteminde başarı sağlanabilmesi için üç önemli faktöre dikkat edilmesi gerekmektedir; (1) kök kanalının dezenfeksiyonu, (2) kök kanalı içinde doku proliferasyonu sağlayacak bir doku iskelesi oluşturulması, (3) sızıntıyı engelleyecek bir koronal tıkanmanın sağlanması.

Rejeneratif Endodontik Tedavilerde Kök Kanal Sisteminin Dezenfeksiyonu

Rejeneratif endodontik tedavilerin birçoğu minimal veya hiç mekanik preparasyon yapılmadan uygulanmıştır. Araştırmacılar olgunlaşmamış dişlerde rejeneratif tedavilerin uygulanabilmesi için enfeksiyon eliminasyonunun çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Kök oluşumunu tamamlamış dişlerde endodontik tedavi sırasında enfeksiyon eliminasyonu preparasyon, irrigasyon ve uygulanan kanal patı ile sağlanırken, rejeneratif tedavilerde konservatif yaklaşım nedeniyle preparasyon yapılmamaktadır (38). Bu nedenle, kök kanalı içerisindeki enfeksiyonun ortadan kaldırılabilmesi için kimyasal debridman ve kanal içi medikaman kullanımı oldukça önemli hale gelmiştir. Ancak, rejeneratif prosedürler esnasında kullanılan kimyasal ajanların seçimi sırasında bakterisitik ve bakteriyostatik özelliklerinin yanısıra, kök hücrelerin proliferasyonunu ve sağ kalım kapasitelerini arttırabilmesine de önem verilmelidir (81). Kanal boşluğundan enfekte nekrotik organik materyalin bol irrigasyon ile elimine edilmesi, kök kanal debridmanında ilk basamaktır. Rejeneratif endodontik tedavi uygulanmış vaka raporlarının hepsinde irrigasyon solüsyonu olarak sodyum hipoklorit (NaOCl) kullanılmıştır. Diogenes ve ark.'nın çalışmasının bulgularına göre, rejeneratif endodontik tedavi uygulamalarının %63'ünde %3'lük NaOCl, %36'sında %5-6'luk NaOCl kullanılırken, %1 vakada da %1'lik NaOCl kullanılmıştır (81). Klinik olarak, kök kanallarında maksimum dezenfeksiyonu sağlamak için kullanılması gereken net bir konsantrasyon bildirilmemiştir. Yapılan bir araştırmada, %6'luk NaOCl'nin apikal papilla kök hücrelerinin sayısını azalttığı bulunmuş olup, organotip kök kanal modellerine uygulanan %17'lik etilendiamin tetraasetik asitin (EDTA) ise plateletten zengin plazma (PRP) yapı iskelesinin canlı kalma potansiyelinin arttığı bildirilmiştir (82). Bir diğer çalışmada ise irrigasyon için son olarak %17'lik EDTA kullanımı ile %1.5'lik NaOCl'nin apikal bölgede bulunan papilla kök hücreleri üzerinde minimal yıkıcı etkisi olduğu ileri sürülmüştür (83). Sonuç olarak, apikal papilla kök hücreleri üzerindeki negatif etkisi olduğu düşünülen NaOCl'nin, bu etkisini minimale indirmek için final irrigasyonda EDTA kullanımı gerekmektedir. Çünkü dentin yüzeyinin dekalsifikasyonu ve smear tabakasının kaldırılması, ayrıca kollagen fibrillerin ve dentin tübüllerinin açığa çıkması ve dentin matriksinden büyüme faktörlerinin salınması, dentin yüzeyinde hücrel diferansiyasyon için gereklidir (84). Doku formasyonu, rejenerasyonu ve hücrel diferansiyasyon için gerekli optimal koşulların EDTA kullanımı ile sağlandığı rapor edilmiştir (85). Rejeneratif endodontik tedavilerde

klorheksidin ile irigasyon bildirilen vakalar da vardır (86, 87). Ancak, bazı araştırmacılar klorheksidinin kök hücreler üzerinde olumsuz etkileri olduğunu rapor etmişlerdir (82). Klorheksidinin pulpal kök hücreleri arasına karışabileceği, aynı zamanda insan kök hücrelerinde sitotoksik etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür (88).

Rejeneratif Endodontik Tedavilerde Kanal İçi Medikaman Kullanımı

Rejeneratif endodontik tedavilerde nekrotik pulpanın irigasyon ajanlarıyla ortadan kaldırılması sonrasında kök kanalları içerisinde bulunan bakteri ve bakteri toksinlerinin kontaminasyonunun azaltılması amacıyla kanal içi medikaman kullanımı tavsiye edilmektedir (89). Bu amaçla 1-4 haftalık sürelerde kullanılan medikamanlar, üçlü antibiyotik patı, Ca(OH)₂ veya klorheksidin jeldir (11-13, 87).

Üçlü Antibiyotik Patı (TAP): TAP uygulamaları revaskülarizasyon tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu patın antibakteriyel etkinliği Escherichia coli ile kontamine edilmiş dentin üzerinde gösterilmiştir. Araştırmacılar kök kanal sistemini enfekte eden bakterilerin birçoğunu zorunlu anaerobların oluşturduğunu ve anaeroblara etkili olan antibiyotik metronidazol seçilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (90). Metronidazolün lezyonlarını iyileştirici etkisi invivo olarak gösterilmiştir (91).

Periradiküler enfeksiyonların polimikrobial patolojik enfeksiyonlar olduğu ve metronidazolün tek başına tüm bakterileri ortadan kaldıramayacağı düşünölmüştür ve siprofloksasin ve minosiklin ile kombine edilmiştir (90, 92). Siprofloksasin etkisini bakterilerin DNA giraz enzimini inhibe ederek gösteren florokinolon grubu bir antibiyotiktir (93). Minosiklin bakteriyostatik bir antibiyotiktir ve tetrasiklin türevidir ve kalsiyum (Ca) iyonlarına bağlanıp şelasyon ile çözünmeyen bir yapı oluşturmaktadır (94). Bu durum pigmentasyona neden olabilir; bu nedenle karışımında minosikline alternatif olarak amoksisilin, sefaklor, sefroksadin, fosfomisin veya rokitamisin kullanımını tavsiye eden çalışmalar vardır (95, 96).

Hoshino ve ark. (97) tarafından tanımlanan TAP ile Er ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada geniş periapikal lezyonu ve dens invaginatusu olan alt çene küçük azı dişini Ca(OH)₂ ile tedavi etmeye başlamışlar, ancak 3 ay sonunda periapikal lezyonda genişleme görölünce tedavi protokolünü kanal içi ilaç olarak TAP uygulanması şeklinde değiştirmişlerdir ve bu tedavi sonucunda belirgin bir periapikal iyileşme gerçekteştiğini bildirmişlerdir (98). TAP kullanılarak yapılan bir diğer çalışma ise Taneja ve ark. tarafından (99) yapılmıştır. Araştırmacılar geniş periapikal lezyonlu ve kök gelişimini

tamamlamamış dişlere her ay değiştirmek koşulu ile TAP uygulamışlar ve 3 ay sonra dişin klinik olarak asemptomatik olduğunu ve radyografik olarak periapikal lezyonun iyileştiğini bildirmişlerdir.

İkili antibiyotik patı (DAP) : TAP içinde kullanılan minosiklinin neden olduğu koronal renklenmenin önüne geçebilmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda kanal içinde dirençli organizmaların üremesinide engellemek amaçlanmaktadır. TAP ile benzer tedavi prosedürüyle kullanılır.

Revaskularizasyon için kullanılacak olan üçlü antibiyotik patı metranidazol, minosiklin ve siprofloksasinin 1:1:1 oranında hazırlanması ve distile su veya gliserinle homojen bir şekilde karıştırılarak pat formuna getirilmesi ile kök kanalı içine uygulanmaktadır (79, 100). Karışım çapraz kontaminasyon riskine dikkat edilerek hazırlanmalıdır. Öncelikle, bistüri yardımıyla dış kapsülleri kesilen ilaçların içerikleri ayrı havanlara boşaltılır. Her havadaki antibiyotik içeriği, ince bir toz haline gelinceye kadar dövülüp sonrasında her birinden eşit oranda alınarak (1:1:1) karıştırılır. İdeal patın özelliği, yumuşak fakat dağılmayacak macun kıvamında olmasıdır (101). Antibiyotiklerin final konsantrasyonları rejeneratif endodontide genellikle 1g/ml olarak kullanılmıştır (102, 103). Ancak bu yüksek konsantrasyonun apikal papilla (102, 104) ve pulpa kaynaklı kök hücrelerine (105) direkt ve indirekt olarak zararlı etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, son çalışmalar bu antibiyotik ilaçların negatif sitotoksik etkilerinin önüne geçmek için 0.1-2 mg/mL arasında değişen düşük konsantrasyonlarda kullanılmasını tavsiye etmişlerdir (102, 104-106).

Konu ile ilgili çeşitli deneysel çalışmalar yapan Gomes-Filho ve ark. (107) bu karışımın biyouyumlu olduğunu bulmuşlardır. Ancak Ruparel ve ark. (102) TAP, DAP, modifiye üçlü antibiyotik patı (siprofloksasin, metranidazol, sefaklor), Augmentin (Champs Pharmacy, San Antonio, TX) ve $Ca(OH)_2$ 'in kök hücreler üzerine olan sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Araştırmalarında antibiyotiklerin konsantrasyona bağlı olarak apikal papilladaki kök hücrelere zararlı etkileri olduğunu ve $Ca(OH)_2$ 'in tüm konsantrasyonlarda kök hücre yaşamı ve çoğalmasını uyardığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada TAP'ın bakteriyel dirence ve alerjik reaksiyonlara neden olabileceğini de rapor etmişlerdir.

Kalsiyum Hidroksit ($Ca(OH)_2$): TAP'ın içeriğindeki minosiklinden dolayı koronal renklenmeye neden olması, bakteriyel dirence sebep olması ve alerjik reaksiyon

oluşturabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (108). Bu nedenle revaskülarizasyon tedavisi için kök kanal medikamanı olarak Ca(OH)_2 'in kullanılabilirliği belirtilmiştir (109).

Ca(OH)_2 antimikrobiyal özelliği olması (110), koronal renklenmeye neden olmaması (12), dentinden büyüme faktörleri ve biyomoleküllerin salınımını sağlayabilmesi (84) gibi özelliklerinden dolayı diğer kanal içi ilaçlara alternatif olarak kullanılabilir. (110)

Revaskülarizasyonda kullanılan Ca(OH)_2 steril salin karışımı 3:1 oranında hazırlanarak kanal koronal 1/3 veya 1/2'lik bölgesine yerleştirilir (111). Çünkü temas ettiği bölgede nekroz meydana getiren Ca(OH)_2 'in apikal bölge hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olabilir (90, 112, 113). Bose ve ark. (114) ve Banchs ve ark. (79) çalışmalarının sonucunda Ca(OH)_2 'in yalnızca koronal yarıda kullanılmasını önermektedirler.

Ca(OH)_2 'in olumlu özelliklerinden yararlanabilmek için bir süre kök kanalında kalması gerektiği bilinmektedir. Fakat Andreasen ve ark. (7) kanal içerisine Ca(OH)_2 uygulamasının dentinle etkileşiminden dolayı kökün kırılma riskini arttırdığını rapor etmişlerdir. Ca(OH)_2 'in 1 aydan daha uzun süre kanalda kalması, dentinin mekanik özelliklerini zayıflatmaktadır. Dentinin esneme dayanımı, hidroksiapatit kristalleri ile kollajen fibriller arasındaki bağlarla ilişkilidir. Organik matrikste bulunan, asit proteinler, fosfat ve karboksilat gurupları içeren proteoglikanlar, hidroksiapatit kristalleri ve kollajen yapı arasında bağlayıcı olarak görev yapar. Ca(OH)_2 'in alkali yapısı nedeniyle, bonding ajan gibi bağlayıcı görevi yapan asidik proteinlerin bozunmalarına neden olarak dentinin mekanik özelliklerini zayıflattığı düşünülmektedir (115). Ayrıca gliserin kullanılarak hazırlanan Ca(OH)_2 patının, distile su kullanılarak elde edilen pata göre dentin mikrosertliğini daha fazla oranda azalttığı bulunmuştur (116). Ca(OH)_2 'in dentinin mekanik özelliklerini zayıflatması, dişin kırılma olasılığının artması dolayısıyla dentinin mekanik özelliklerini korumak için bir aylık Ca(OH)_2 tedavisini takiben, tedavinin tamamlanması önerilmiştir (52, 116).

2.4. Kanal İçi Medikaman Kullanımının Dışın Mekanik Özelliklerine ve Yüzey Morfolojisine Etkisinin Değerlendirilmesi İçin Kullanılan Metodlar

2.4.1. Kırılma Direnci Testi

Endodontik olarak tedavi gören dişlerde dentin sertliğinde azalma meydana geldiği bilinmektedir (47, 117). Nemini kaybeden dentinin kırılmaya karşı direnci zayıflar (118). Literatürde endodontik tedavi ile ilgili değerlendirmeler yapan birçok çalışmada Universal Test Cihazı (UTC) kullanılmıştır (19, 21, 119, 120). UTC, belirli bir ekseninde kontrollü bir hızla kuvvet uygulayarak çalışma için hazırlanan örneğin kırılma direncini ölçer. Araştırmalarda kullanılan test cihazları hidrolik veya elektromekanik özelliklerde olabilir. Hidrolik sistemlerde bir pompa yardımıyla silindir-piston mekanizmasının içine belirli bir hızda yağ basılır ve bu yağ pistonu kaldırarak örnek üzerine kuvvet uygulanmasını sağlar. Kırılma esnasında elde edilen final kuvvet değeri dijital ortama aktarılarak bilgisayar programı vasıtasıyla kaydedilir. Elektromekanik sistemlerde ise motor ve sonsuz dişli mekanizması bulunur. Bu mekanizma yardımıyla belirli bir ekseninde uygulanan kuvvet, kırılma anında ölçülerek kaydedilir. Her iki sistemde de yük hücresi aracılığıyla kuvvet ölçümü elde edilir (121). Kırılma dayanım testlerinde hazırlanan örnekler, yerleştirilecekleri alt yuvanın (alt çene) şekline uygun olarak otopolimerizan akrilik rezin kalıp içerisine gömülür. Bu işlemin ardından test cihazına yerleştirilen örneğe öngörülen bir ekseninde kontrollü bir hızla kuvvet uygulanır (119, 121). Uygulanan kuvvetin hızı mm/dak olarak ayarlanır. Diş örneklerinin kırılma dayanım testlerinde genelde uygulanan kuvvet hızı 5 mm/dak.'dır (21, 122, 123). Kuvvetin uygulanmasında farklı uç tasarımları kullanılabilir. Endodontik amaçlı uygulanan kırılma direnci testlerinde genel olarak bıçak sırtı şeklinde sonlanan uçlar tercih edilmektedir. Diş örneğinin kırıldığı andaki maksimum kuvvet (F_{max}) test cihazındaki yük hücresi aracılığıyla ölçülerek Newton (N) veya Megapascal (MPa) olarak kaydedilir (21, 119, 120, 124).

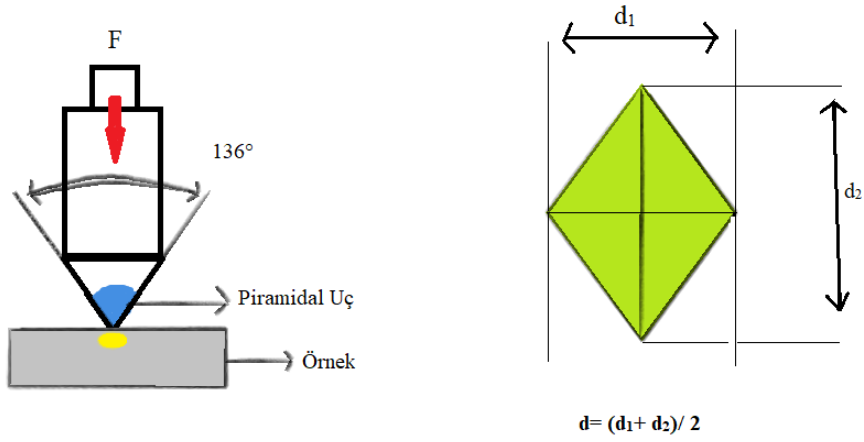
2.4.2. Mikrosertlik Analizi

Malzemelerin sertliği, aşınmaya, şekil değişimine ve kesmeye karşı gösterdikleri direnç olarak tanımlanabilir. Sertlik ölçme deneylerinin esasları, malzemenin yüzeyine batırılan standart bir ucun batmasına karşı gösterdiği direnci belirleme prensibine dayanır. Genel olarak, standart batıcı bir uç belirli bir kuvvetle malzeme yüzeyine batırılır ve yüzeyde oluşan izinin büyüklüğü belirlenir. Sonuç olarak sabit bir yük altında

yumuşak malzemelerin yüzeyinde büyük, sert malzemelerin yüzeyinde küçük iz oluşur (125). Bu deneyler kullanılan uca, uygulanan kuvvete ve izin büyüklüğünü ölçme yöntemine göre sınıflandırılabilir. En yaygın olarak kullanılan testler Brinell, Knoop ve Vickers testleridir.

Diş hekimliğinde mikrosertlik testlerinin kullanım amaçları genellikle diş sert dokularının sertliğinin belirlenmesi, kullanılan materyallerin diş dokularında meydana getirdiği mekanik değişikliklerin araştırılmasıdır. Bu amaçla kullanılan sertlik tayin yöntemleri genellikle Vickers ve Knoop'tur.

Vickers sertlik ölçme yönteminde sertliği ölçülecek malzeme yüzeyine kare tabanlı piramit şeklinde bir ucun önceden belirlenmiş bir yük altında batırılması ve bu yükün belirli bir zaman boyunca sertliği ölçülen malzemeye uygulanması işlemidir. Yük kaldırıldıktan sonra malzeme üzerinde taban köşegeni kare olan piramit şekli oluşmaktadır. Oluşan izin köşegenlerinin ölçülmesi sonucunda iz alanı hesaplanmış olur. Daha sonra Vickers sertlik değeri formül içerisine yerleştirilen iz alanı ile hesaplanır. Bu yöntemi diğer sertlik ölçümlerinden ayıran özellik kullanılan elmas piramit ucun, geniş açığa sahip olmasıdır. Böylece oluşturulan izin köşegenlerinin özellikle yüksek sertlikteki metallerde, izin derinliğinden yaklaşık olarak yedi kat büyük oluşması dolayısıyla Vickers mikrosertlik deneyi, Brinell veya Rockwell sertlik deneyleri ile elde edilen değerden daha iyi doğruluk sağlamaktadır. Vickers sertlik değeri, kg olarak ifade edilen yükün mm^2 olarak ifade edilen izin alanına bölümüdür. Vickers sertlik ölçümünde kullanılan deney düzeneği ve piramidal ucun oluşturduğu izin şematik çizimi ile Vickers sertlik formülü Şekil 2.1 de gösterilmiştir.



$HV = P / A$, kg/mm ² $HV = 1,854 \times P / d^2$ HV= Vickers sertlik, kg/mm ² P = Yükleme kuvveti A = Numune üzerindeki izin yüzey alanı, mm ² d = Numune üzerindeki kare izin köşegen bovu, mm
--

Şekil 2.1. Vickers sertliği deney düzeneği ve piramidal uç izinin şematik görüntüsü ile Vickers sertlik değeri formülü

Sertlik ölçümü öncesinde, örnek yüzeyinin ölçüm yapmaya uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Oksitlerden, girinti ve çıkıntılardan arındırılmış olan örneğin yüzeyinin, parlak ve pürüzsüz olması gerekmektedir. Örneğin yüzeyinde bulunan oksitlenmeler, kirler ve yabancı maddelerin uzaklaştırılması amacıyla tel fırçalardan yararlanılabilir. Çok fazla girinti ve çıkıntı bulunan yüzeyler zımpara taşı veya taşlama makineleriyle taşlanmalı ve parlatılmalıdır. Zımparalamanın ilk aşamasında kaba bir taşlama yapılır. Böylece incelenecek örneğin yüzeyi düzgün hale getirilir. Kaba taşlanma sonrasında yüzeyde meydana gelen çizilmeler ve izlerin ortadan kaldırılması için ise ince taşlama yapılır. Girinti ve çıkıntıların çok fazla olduğu ve bahsedilen yöntemlerle giderilemediği durumlarda ise kum püskürtme vb. yöntemler kullanılabilir (126).

Vickers sertlik ölçme yönteminde tepe açısı 136° olan elmas kare tabanlı piramit uç kullanılır. Sertliği ölçülecek örneğin cins ve boyutlarına göre genel olarak 10-30 ve 50 kg yükleme kuvvetleri uygulanır. Deney yükünün uygulama süresi normal şartlarda 10-15 saniyedir. Deney sonuçlarının güvenilir olması için örnek kenarından ölçüm

yapılmayıp, birden fazla ölçüm yapıldığı durumlarda, ölçümler arasında mesafe bulundurulmalıdır (126).

2.4.3. Taramalı elektron mikroskopisi (Scanning Electron Microscopy - SEM)

Elektron mikroskobu görüntü oluşturmak için elektronlardan yararlanan bir mikroskoptur. Elektron mikroskobunun ışık mikroskobuna oranla birçok avantajı olduğu bilinmektedir. Elektron mikroskobu, ışık demeti yerine vakum içerisinde hızlandırılmış elektron demetini kullanır. Bu mikroskop sayesinde yüksek büyütmelerde ve geniş alan derinliğinde, yani yüksek rezolüsyonda görüntüler elde edilebilmektedir (127).

Hücre biyolojisi, tıp (adli tıp, anatomi, mikrobiyoloji, biyokimya, fizyoloji, toksikoloji, patoloji), madde bilimleri, yeryüzü bilimleri, biyoloji, botanik gibi birçok alandan elde edilen örneklerin 100 000 kez büyütülerek incelenmesine imkan tanır. Böylelikle örneklerin yüzeyinde morfolojisinde meydana gelen değişiklikler değerlendirilir (127). SEM genel olarak optik kolon, örnek odacığı ve elektronik donanım olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Mikroskopun optik kolonu; elektron demetinin kaynağı olan elektron tabancasından, elektronları örneğe doğru hızlandırmak için yüksek gerilimin uygulandığı bir anot plakasından, demeti toplamak ve yönlendirmekte kullanılan kondansör ve objektif merceklerinden ve örnek yüzeyini taramak için demeti uygun şekilde saptıran tarama bobinlerinden oluşmaktadır (128).

Elektron tabancası elektron demeti yayar ve bu demet tek bir noktada örneğe çarpar. Geri saçılan elektronlar kaydedilir ve böylece sinyaller elde edilir. Oluşturulan bu sinyaller algılayıcılar tarafından toplanarak demetin çarptığı tek noktanın topografik ve bileşim görüntüsü elde edilmektedir. Algılayıcılardan gelen sinyaller işlenip, örneğin değişik özelliklerini yansıtan görüntülerin oluşumu sağlanmaktadır (128).

Günümüzde diş sert dokularının görüntülenmesinde ve detaylı incelenmesinde taramalı elektron mikroskobundan sıklıkla yararlanılmaktadır. Smear tabakası, dentin tübüllerinin yoğunluğu ve çapları, irrigasyon solüsyonlarının, kanal medikamanlarının diş sert dokularında meydana getirdiği değişikliklerin incelenmesinde, kanal dolgu patlarının dentin tübüllerine penetrasyon derinliğinin incelenmesi ve yüzey adaptasyonunun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Taramalı elektron mikroskobu görüntüleri kök kanal morfolojisi hakkında detaylı incelemelere olanak sağlamaktadır.

Yılmaz ve arkadaşları insan üst çene kesici dişlerinden elde ettikleri dentin disklerini TAP, DAP ve Ca(OH)₂ bulunan petri kaplarına daldırmış ve mikrosertlikte meydana gelen değişimleri izlemişlerdir (129). Orta üçlüden elde ettikleri dentin disklerinde mikrosertlik değerini 4. hafta sonunda uygulanan medikamanlar açısından düşükten yükseğe doğru TAP>DAP>Ca(OH)₂ şeklinde bulmuşlardır.

Yassen ve ark. (130) insan alt çene küçük azı dişler üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Ca(OH)₂, DAP ve TAP'ın dişlerin mikrosertliklerine ve kırılma dirençleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. 1 ayın sonunda DAP ve TAP gruplarının mikrosertliğinin anlamlı derecede düştüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar 1 aylık medikaman uygulanması sonrası kırılma direnci değerlerinin düştüğünü ve bu düşüşün Ca(OH)₂ grubunda daha fazla olduğu bildirmişlerdir.

Sahebi ve ark. (131) tek köklü insan alt çene küçük azı dişlerine uyguladıkları 30 günlük Ca(OH)₂ patının kırılma direncine etkilerini araştırmışlardır. Ca(OH)₂ uygulanan dişlerden elde ettikleri diskleri Instron cihazı ile teste tabi tutmuşlar ve 30 günlük Ca(OH)₂ uygulamasına maruz kalan dişlerde kök dentin silindirlerini kırmak için daha az basınç kuvveti gerektiğini söylemişlerdir.

Prather ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmalarında, 1 ay boyunca TAP ve modifiye TAP uygulanmış kök kanal silindirlerinin lümeninden, 500 µm ve 1.000 µm uzaklıktan mikrosertlik değerlerini ölçmüşlerdir (132). 1 g/mL TAP uygulanmasının lümeden 500 µm uzaklıkta %21.2, lümeden 1.000 µm uzaklıkta ise % 10.3 mikrosertlik azalmasına neden olduğunu bulmuşlardır.

Simüle immatür dişlerin tek seans apeksifikasyon tekniği ile tedavisinde farklı yöntem, medikaman ve materyal kullanımları ve bunların kök kırılma direncine etkileriyle ilgili çalışmalar mevcutken, rejeneratif endodontik yöntemlerle tedavi edilen dişlerin kök kırılma dirençleriyle ilgili çalışma sayısı sınırlı kalmıştır.

Yapılan literatür taramaları ışığında bu çalışmada, simüle açık apeksli üst çene orta kesici dişlerde kanal içi medikaman olarak kullanılan TAP, DAP ve Ca(OH)₂ patlarının kök kırılma direnci, dentin mikrosertliği ve morfolojik yapısına etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

3. MATERYAL ve METOT

Çalışma için gerekli olan etik kurul onayı İnönü Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.12.2016 tarihinde 2016/171 karar numarası ile alındı. Çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2017-752 proje kodu ile desteklenmiştir.

Çalışma için test edilecek örneklem sayısı belirlenirken ilgili makaleler dikkate alınarak (133, 134) Power Analizi yapıldı. Çalışma %95 güven aralığında olup, %80 güç ile kırılma dayanımı testi için her bir grupta örnek sayısının en az '19', mikrosertlik analizi için ise en az '16' olması gerektiği hesaplandı.

3.1. Hekim Kalibrasyonu

Diş örneklerinin hazırlanması ve tüm endodontik işlem basamaklarının gerçekleştirilmesi ve sonrasında değerlendirilmesi amacıyla hekim (EO) çalışma öncesinde kalibre edildi.

3.2. Diş Seçimi

Periodontal sebeplerden dolayı çekilmiş farklı merkezlerden toplanmış üst çene orta kesici diş çalışmaya dahil edildi. Çalışma zamanına kadar dişler salin solüsyonunda bekletildi. Dişlerin üzerinde bulunan diş taşları ve periodontal doku artıkları el aletleri ve kavitron yardımıyla temizlendi. Ayrıca tek köklü ve tek kanallı olduklarından emin olmak için mezial ve labial yönden periapikal filmler alındı. Dişler bir mikrometre yardımıyla mine-sement sınırından bukko-palatinal ve mesio-distal olarak ölçüldü ve ortalama değerler elde edildi (B-P 6.1 mm, M-D 6.5 mm).

3.2.1. Dişlerin dahil edilme kriterleri

- Üst çene orta kesici dişler
- Kök eğimleri 15°'den fazla olmayan dişler
- Tek köklü ve tek kanallı dişler

3.2.2. Hariç tutulma kriterleri

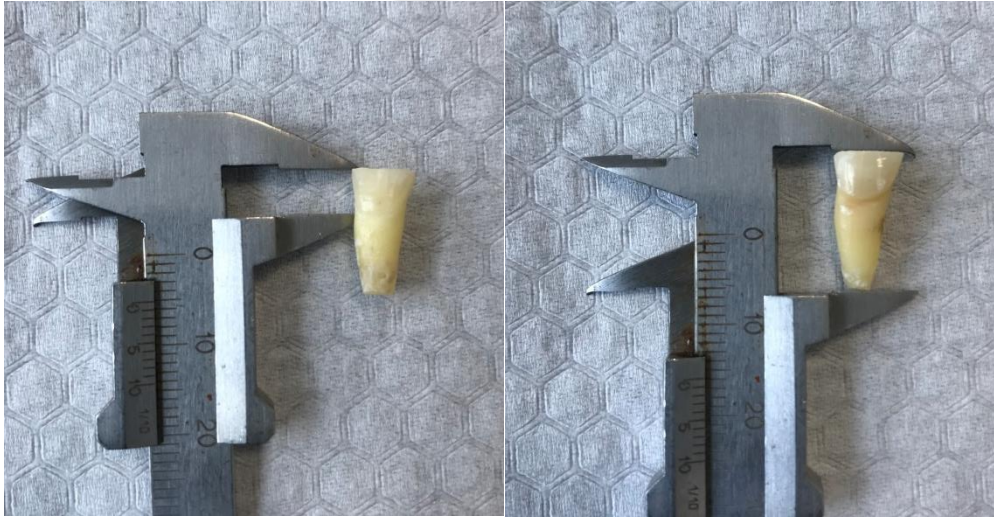
- Kök eğimleri 15°'den fazla olan dişler
- Birden çok kök veya kanala sahip dişler

- Kırık, çatlak, rezorbsiyon veya deformite bulunduran dişler
- Bukko-palatinal ve mesio-distal genişlikleri ölçülen dişlerden elde edilen ortalama değerlere göre (B-P 6.1 mm, M-D 6.5 mm) standart sapması %20 den fazla olan dişler

128 adet diş seçilerek 2 gruba ayrıldı. Her bir grup ise rastgele seçilen dişlerden oluşan 4 alt gruba ayrıldı.

3.3 Örneklerin hazırlanması

Çalışmaya dahil edilmiş olan dişler +4 derecede steril salinde bekletildi. Daha sonra elmas frezler yardımıyla mine-sement sınırının 2 mm üzerinden kronları kesilerek uzaklaştırıldı. Apikal kısım su soğutması altında kesilerek 12.00 ± 1.00 mm kök uzunluğu elde edilecek şekilde hazırlandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kök boylarının eşitlenmesi

Çalışmada kullanılacak olan 128 adet diş, kök boyları eşitlendikten sonra standart giriş kavimleri her biri aynı kalınlıkta ve grende olan elmas frezler yardımıyla (Adia Abrasive Technologies, Dental Burs, Türkiye) açılıp, koronal 1/3 lük kısım 2-6 Gates Glidden (Golden Star Medical Co., China) frezler kullanılarak genişletildi. Daha sonra 13 mm kök uzunluğuna ayarlanan 20 numaralı eğe (Shenzhen Superline Technology Co., Ltd. China) ile kanal yolu açıldı. Kök kanallarının şekillendirilmesi işlemine döner alet sisteminin (VDW Gold, Munich, Germany) 15, 20, 25, 30, 35 ve

40 numaralı eğeleri kullanılarak devam edildi (Şekil 3.2). Simüle açık apeksli diş elde edilmek üzere 5 numaraya kadar Peeso reamer frez apikalden taşacak şekilde kullanıldı.



Şekil 3.2. Kök kanal preparasyonunda kullanılan döner alet

Şekillendirme sırasında her eğe ve frez değişiminde kanallar 2 ml % 2.5'lik sodyum hipoklorit (NaOCl) solüsyonu ile yıkandı. Preparasyon işlemi sona erdiğinde, kök kanalları 20 ml %2.5'lik NaOCl ve sonrasında 20 ml %17'lik EDTA (EdiTac Kemiger Nano Technologies, Ankara, Turkey) (pH 7.4) solüsyonu ile yıkayıp, dişler paper point (DiaDent Paper Points DiaDent Group International, Korea) kullanılarak kurutuldu.

3.4. Medikamanların Hazırlanması

TAP için siprofloksasin 500 mg (Cipro; Biofarma, Istanbul, Turkey), metronidazol 500 mg (Flagyl; Eczacibasi, Istanbul, Turkey) ve minosiklin 50 mg (Minocycline; Ratiopharm, Ulm, Germany) tabletler kullanıldı.



Şekil 3.3. Medikamanların hazırlanmasında kullanılan antibiyotikler

Üretici firmaların belirttiği etken madde miktarları dikkate alınarak siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin 1:1:1 oranında karıştırılmak üzere havanda dövülerek toz haline getirildi. Daha sonra bu antibiyotik karışımı distile suyla karıştırılarak macun kıvamında TAP patı elde edildi (toz/likit oranı 3:1). Final konsantrasyonu 1 g/ml olacak şekilde ayarlandı.

DAP hazırlanırken minosiklin kullanılmamış olup, siprofloksasin ve metronidazol içerikli aynı marka tabletlerden havanda toz haline getirilen karışım distile suyla karıştırıldı ve pat elde edildi (toz/likit oranı 2.5:1). Final konsantrasyonu 1 g/ml olacak şekilde ayarlandı.

Ca(OH)₂ kanal patı için toz kalsiyum hidroksit (Kalsin, Izmir, Turkey) ve distile su kullanıldı (toz/likit oranı 3:1).

3.5. Çalışma Grupları

Kök kanal preparasyonları tamamlanan dişler 2 gruba ayrıldı. 1. grup 'K' grubu olarak adlandırılırken (n=84), 2. grup 'M' grubu olarak adlandırıldı (n=44). K grubunun alt grupları 21 dişten oluşurken, M grubunun alt grupları 11 dişten oluşmaktaydı (Şekil 3.4).

Grup	Alt gruplar	Diş sayısı n	Yapılan işlemler
K n=84	K-Kontrol grubu	21	Kanal preparasyonu
	K- Ca(OH) ₂	21	Ca(OH) ₂ yerleştirildi
	K- DAP	21	DAP yerleştirildi
	K- TAP	21	TAP yerleştirildi
M n=44	M- Kontrol grubu	11	Kanal preparasyonu
	M- Ca(OH) ₂	11	Ca(OH) ₂ ile muamele edildi
	M- DAP	11	DAP ile muamele edildi
	M- TAP	11	TAP ile muamele edildi

Şekil 3.4. Çalışma grupları ve yapılan işlemler

3.6. Medikamanlarının Uygulanması

'K' Grubu

Bu grupta bulunan tüm dişlerin kanal preparasyonları, irrigasyonları ve kurutma işlemleri tamamlandı. Daha sonra için her bir alt gruba hazırlanan patlar uygulandı.

K-Ca(OH)₂ grubunda bulunan örneklere hazırlanmış olan Ca(OH)₂ patı,

K-DAP grubunda bulunan örneklere hazırlanmış olan DAP patı,

K-TAP grubunda bulunan örneklere ise hazırlanmış olan TAP patı bir lentülo yardımıyla yerleştirildi ve steril bir pluggerla kondanse edildi. İnkübasyon süresi boyunca patların kanaldan uzaklaşmasını engellemek için kök kanal apikal bölgeleri modelasyon mumu ile kapatıldı (Şekil 3.4).



Şekil 3.5. Apikal bölgesi modelasyon mumu ile kapatılmış diş örneği

Apikal bölgeye kadar yapılan dolular radyografik olarak doğrulandı. Kanal ağzlarına pamuk pelet yerleştirildikten sonra üzeri geçici dolgu materyali (Cavit, 3M ESPE, Almanya) ile kapatıldı. K grubu için hazırlanmış olan bu örnekler ve K-Kontrol grubu dişleri 37⁰ C' ye ayarlanmış olan etüvde %100 nemli ortamda bir ay boyunca bekletildi.



Şekil 3.6. Çalışma süresince örneklerin bekletildiği etüv

'M' Grubu

Bu grupta bulunan her alt grubun 11'er dişi aşırı ısınmayı engellemek adına su soğutması altında elmas separeler yardımıyla bukko-lingual yönde dişin uzun aksı

boyunca 2 parçaya ayrıldı. Dişlerden yüzeyinde çatlak oluşan, ayırma esnasında deforme olanlar çalışma dışı bırakıldı ve her grupta 20'şer adet örnek bulunacak şekilde gruplar oluşturuldu. Elde edilen örnekler akrilik bloklar içerisine kesit yüzeyleri açıkta kalacak şekilde gömüldü.



Şekil 3.7. Mikrosertlik testi uygulanmak üzere akrilik bloğa gömülen diş örneği

Polisaj pastası ve su soğutması ihtiyaçlarını ortadan kaldırmak için yüzeylerin parlatılması işleminde polisaj bitirme disklerinden (OptiDisc, Kerr, Switzerland) yararlanıldı (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Polisaj bitirme diskleriyle yüzeylerin hazırlanması

M-Ca(OH)₂ grubu örnekleri Ca(OH)₂ yerleştirilmiş petri kaplarına,

M-DAP grubu örnekleri DAP yerleştirilmiş petri kaplarına,

M-TAP grubu örnekleri ise TAP yerleştirilmiş petri kaplarına konularak 37⁰ C de çalışan etüvde 1 ay boyunca muhafaza edildi. Petri kaplarının üstü streç film ile kapatıldı. M-Kontrol grubunda bulunan örnekler ise distile suda bekletildi.



Şekil 3.9. Mikrosertlik testi yapılacak olan örneklerin medikamanla muamele edildikten sonraki görüntüsü

3.7. Örneklerin Testlere Hazır Hale Getirilmesi ve Testlerin Uygulanması

K grubunda bulunan ve 1 aylık bekleme süresini tamamlayan örneklerin her bir grubundan 1'er örnek alınarak SEM'de dentin morfolojisi değişimleri gözlenmek üzere ayrıldı.



Şekil 3.10. Medikaman uygulanmış gruplardan birer örnek (sırayla DAP- TAP- Ca(OH)₂)

3.7.1. Kırılma Dayanımı Testi

K- Ca(OH)₂, K-DAP, K-TAP ve K-Kontrol grubu için kalan 20'şer örnek kırılma dayanımı testi uygulanmak üzere hazırlandı. Etüvden alınan kırılma dayanımı testi uygulanacak olan her gruptan 20 adet dişin apikalden 4 mm'lik kısımları ölçülerek işaretlendi. Dişler özel olarak hazırlanmış olan iç çapı 12 mm'lik plastik uzunluğu 20 mm'lik kalıplara akrilik rezin (Imicryl, Konya, Turkey) içerisine işaretli alana kadar gömülerek sabitlendi. Akrilik rezinin tamamen sertleşmesi ve modellerin bozulmaması için örnekler, 1 saat hareket ettirilmeksizin bekletildi.



Şekil 3.11. Kırılma dayanımı testi için kalıplara yerleştirilen örnekler (sırayla DAP- TAP- Ca(OH)₂)

Daha sonra giriş kavitesinde bulunan geçici dolgu materyali çelik rond frez (Edenta AG, Switzerland) yardımıyla uzaklaştırıldı ve her bir örneğin kök kanalları TAP, DAP ve Ca(OH)₂ patları uzaklaştırılmak üzere 20 ml %17 EDTA solüsyonuyla irriga edildi ve yıkama solüsyonunun uzaklaştırılması için de 2 ml serum fizyolojik ile yıkandı.

Kontrol grubuna ve çalışma gruplarına ait tüm örnekler Universal Test Cihazı (Moddental Dental Test Cihazları Ankara, Türkiye) kullanılarak kırılma dayanımı testine tabi tutuldu (Şekil 3.8).



Şekil 3.12. Özel hazırlanmış platforma sabitlenmiş örneğe kırılma dayanımı testi uygulanması

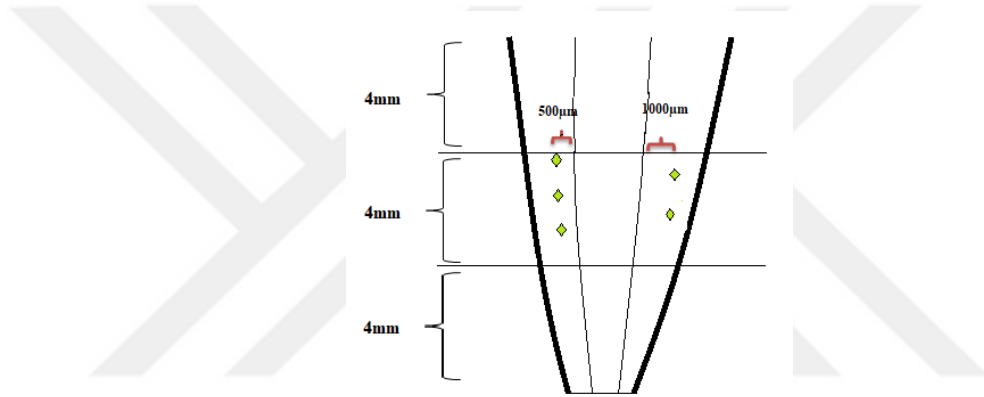
Örnekler standardizasyonu sağlamak için, dişin uzun aksı ile cihaz 135° açı yapacak şekilde hazırlanmış olan platforma sabitlenerek, kuvvetin uygulanacağı pozisyona yerleştirildi.

Her bir dişin bukkal yüzeyinin servikal bölgesine, keski şeklinde bir uç yardımıyla, 1 mm/dk hızla artan yük uygulandı ve kuvvet örnekler kırılıncaya kadar uygulanmaya devam edildi.

Kırılma kuvveti, test cihazında ölçülen değerin aniden düşmesi ile tespit edildi. Yaptığımız çalışmada kırılma dayanımı testi Universal Test Cihazı'nda yapılırken elde edilen veriler Newton (N) cinsinden, Microsoft Excel yazılımına tablo olarak kaydedildi.

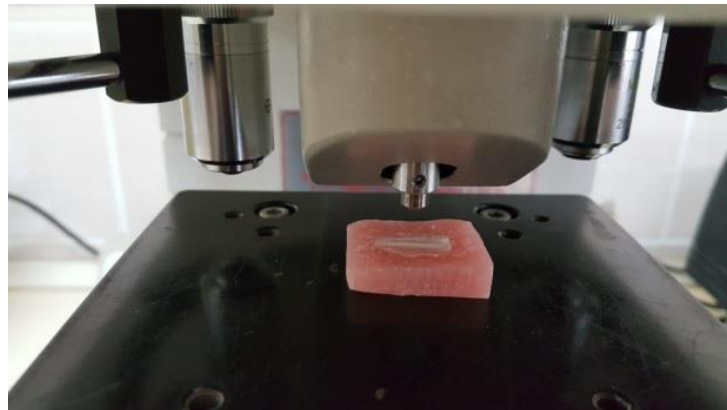
3.7.2. Mikrosertlik Analizi

Yüzeyleri daha önce temizlenen ve düzeltilen örnekler etüvden alındıktan sonra 20 ml %17 EDTA ile yıkanarak kanal medikamanları uzaklaştırıldı. Yıkama solüsyonunun uzaklaştırılması için de 2 ml serum fizyolojik ile irriye edildi. Her grupta bulunan 20 örnek için kanal lümeninden 500 µm uzaklıktan dentin dokusundan 3 noktadan ve 1000 µm uzaklıktan 2 noktadan olmak üzere toplam 5 farklı noktadan ölçüm yapıldı (Şekil 3.12).

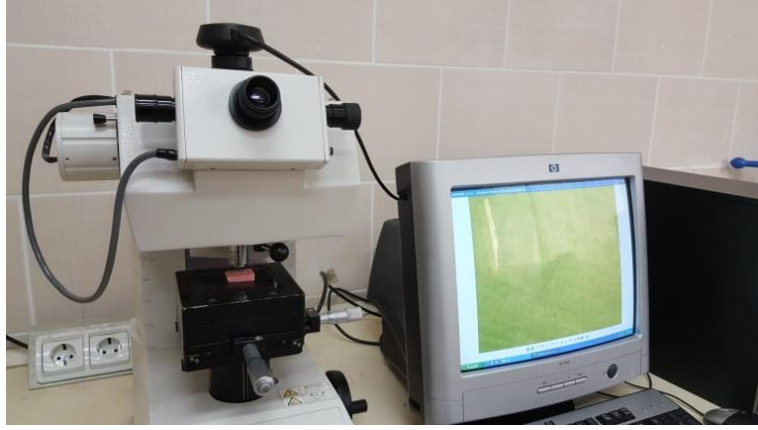


Şekil 3.13. Örneklerden ölçüm yapılan uzaklıkların şekil üzerinde görüntüsü

Örneklerin mikrosertlikleri test cihazının tepe açısı 136° olan elmas piramit şeklindeki Vickers ucu kullanılarak mikrosertlik cihazında (Shimadzu HMV-2, Japan) ölçüldü.

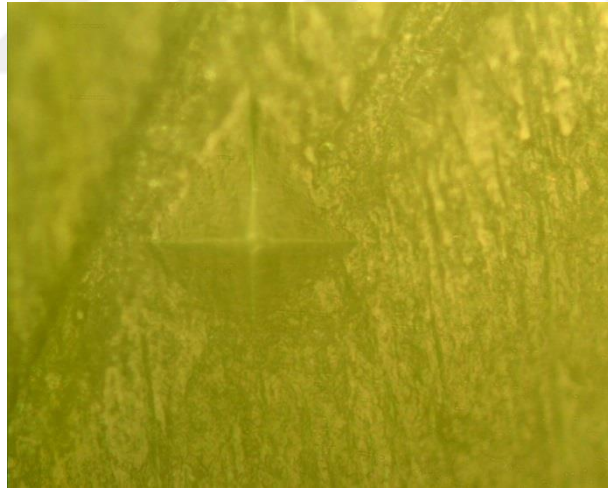


Şekil 3.14. Örneğe testin uygulanması



Şekil 3.15. Vickers Testi düzeneği

Ölçümlerde 15 saniye boyunca 50 gr yük uygulandı. Vickers ucunun materyal üzerinde oluşturduğu piramit izinin köşegenleri ve Vickers mikrosertlik değeri, cihaz üzerinde bulunan mikrooptik ölçüm sistemi ile $VHN=1.854 \times \text{kuvvet} / (\text{taban köşegeni})^2$ formülüne göre otomatik olarak hesaplandı ve Vickers Sertlik Değeri (VHN) cinsinden sonuçlar kaydedildi. Her örnek üzerinde beş ayrı nokta için mikrosertlik ölçümleri yapıp ortalamaları alındı.



Şekil 3.16. Vickers izinin stereomikroskop görüntüsü

3.7.3. SEM Görüntülerinin Elde Edilmesi

K grubunun tüm alt gruplarından birer örnek alındı. Kanal medikamanları 20 ml %17 EDTA ile yıkanarak uzaklaştırıldı. Yıkama solüsyonunun uzaklaştırılması için 2 ml serum fizyolojik ile final irrigasyonu yapıldı. Daha sonra kesitler elde edilmek üzere örneklerin mine-sement sınırından kronları steril elmas frezlerle kesilerek uzaklaştırıldı.

Kök kanal perforasyonundan kaçınılarak bukkal ve lingual yüzeylerine oblik birer yarık hattı oluşturulan kökler keski yardımıyla ayrıldılar.

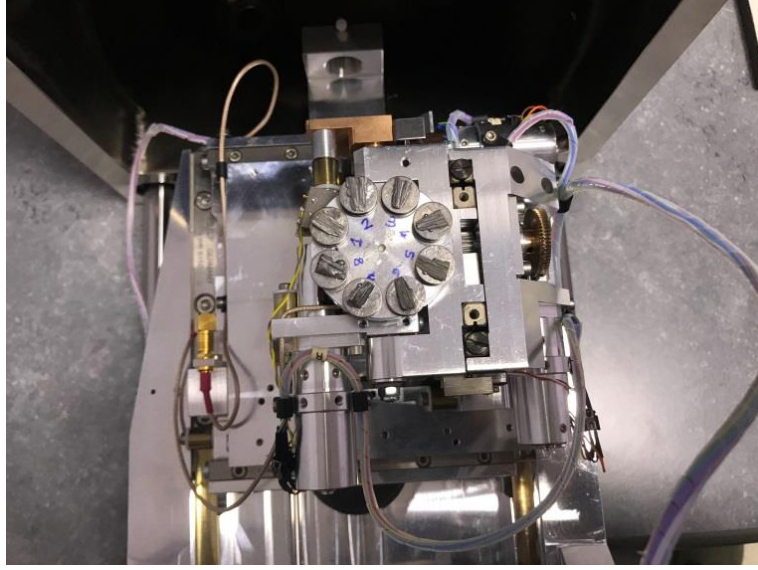


Şekil 3.17. SEM görüntülemesi için hazırlanan örnekler

Elde edilen örnekler dehidratasyon için sırasıyla %50 etil alkolde 45 dk, %75 etil alkolde 30 dk, %90 etil alkolde 15 dk, %100 etil alkolde 5 dk. bekletilip kağıt koniler yardımıyla kurutuldu. Kök orta üçlüsüne gelen pulpal yüzey belirlenerek vakum cihazı (BAL-TEC SCD 050 Sputter Coater Balzers, Liechtenstein) altında yaklaşık 200 Å kalınlığında altın-palladyum kaplaması yapıldı.



Şekil 3.18. Altın-palladyum kaplama yapan BAL-TEC SCD 050 Sputter Coater cihazı



Şekil 3.19. Görüntüleme için cihaza yerleştirilen örnekler

Her örnekten x1000 ve x2000'lik büyütme ile kök kanal yüzey alanında dentin tübüllerinin en açık şekilde görüldüğü yerden LEO marka EVO 40 VP model SEM cihazı ile fotoğraf çekildi. Ardından medikaman uygulanmamış dişlerdeki görüntülerle karşılaştırmalar yapıldı.



Şekil 3.20. LEO- EVO 40 VP model SEM cihazı

3.7.4. Renklenme tayini

Medikaman uygulaması sonrası diş örneklerinde meydana gelen renklenmeler klinik ortamda gün ışığı altında çıplak gözle değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS V23 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, minimum-maksimum değerler olarak verildi. Gruplara göre mikrosertlik değerleri ve kırılma dayanımı değerlerine ait normallik testi Kolmogrov Smirnov testi ile kontrol edildi. Uygulanan medikamanlara göre, mikrosertlik sonuçları ve kırılma dayanımlarına ait farklılık karşılaştırmaları için niceliksel verilerin normal dağılım gösteren 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında One-Way Anova testi, normal dağılım göstermeyen 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Gruplara ait ikili karşılaştırmalarda ise Games Howell testinden yararlanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Grafiklerin oluşturulmasında 'R Commander' ve 'RcmdrPlugin.KMggplot2' paketlerinden yararlanıldı.

4. BULGULAR

Deneilerin sonuçlarına ait bulgular sırasıyla kırılma dayanımı testi, mikrosertlik deney bulguları ve SEM bulguları olmak üzere üç ana başlık altında toplanmıştır. Ayrıca dişlerde meydana gelen renklenmelerde ayrı bir başlık altında kaydedilmiştir.

4.1. Kırılma Dayanımı Testi İle İlgili Bulgular

Medikaman uygulanmayan ve medikaman uygulanan grupların kırılma dayanımı testleri sonucunda elde edilen veriler Newton (N) cinsinden kaydedilmiştir. Deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$).

Tablo 4.1. Gruplara uygulanan kırılma dayanımı testi sonucunda elde edilen değerler (Newton)

Örnek no	GRUPLAR			
	K-Kontrol (n=20)	K- Ca(OH) ₂ (n=20)	K- DAP (n=20)	K- TAP (n=20)
1	642.99	505.88	487.92	424.49
2	469.34	461.46	562.33	431.15
3	523.93	471.56	482.82	368.16
4	546.82	395.78	509.32	395
5	646.07	512.27	499.7	629
6	603.98	324.8	474.38	450
7	572.79	513.85	444.66	491.35
8	385.75	575.4	491.57	465.25
9	530.47	464.87	477.07	389.42
10	673.12	462.65	533.01	469.83
11	712	469.23	462.57	526.15
12	643.19	448.82	380.95	518.96
13	607.69	415.35	537.35	452.73
14	430.91	375.02	435	395.23
15	522.78	392.7	631.29	363.46
16	547.49	430.95	550.26	458.33
17	474.98	446.71	463.32	570.74
18	666.96	512.23	512.25	423.56
19	647.92	437.92	397.22	552.02
20	466.28	389.6	490.4	569.71

Gruplara bakıldığında kırılma dayanımı açısından en yüksek ortalama değere sahip olan grubun K-Kontrol grubu olduğu tespit edilmiştir (565.77 ± 90.36 N) ve ortalama kırılma dayanımı değerleri sıralaması büyükten küçüğe doğru *K-Kontrol* > *K-DAP* > *K-TAP* > *K-Ca(OH)₂* şeklinde belirlenmiştir.

Diğer yandan, K-Ca(OH)₂, K-DAP ve K-TAP gruplarının kırılma dayanım ortalamaları K-Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0.01$) (bk. Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kırılma dayanımı testi uygulanan gruplar bakımından tanımlayıcı istatistikler

		Ort. \pm SS	Min – Maks (Median)	p
Kırılma Dayanımı	K- Kontrol	565.77 ± 90.36^{ABa}	385.75 – 712 (560.14)	<0.001*
	K- Ca(OH)₂	450.35 ± 58.45^A	324.8 - 575.4 (455.14)	
	K- DAP	491.17 ± 56.83^a	380.95 - 631.29 (489.16)	
	K- TAP	467.23 ± 73.98^B	363.46 – 629 (455.53)	

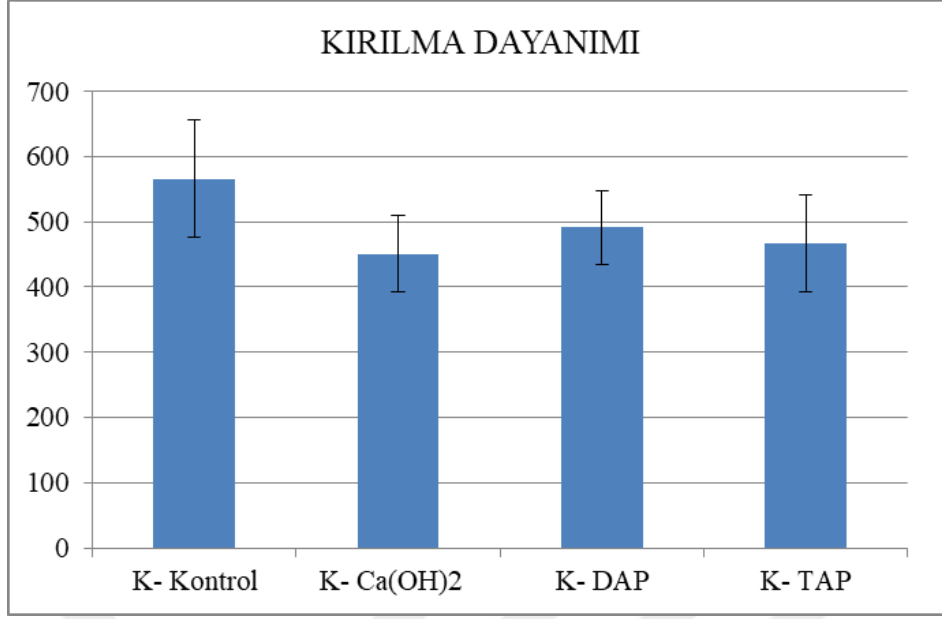
*One-Way ANOVA $A, B p < 0.01$ $a p > 0.05$
Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma ve minimum-maksimum (median) olarak özetlenmiştir.
Değerler Newton (N) cinsinden verilmiştir.

Yapılan ikili karşılaştırmalara göre K-Ca(OH)₂ grubunun kırılma dayanımı ortalama olarak en düşük değere sahip olmuştur (450.35 ± 58.45 N).

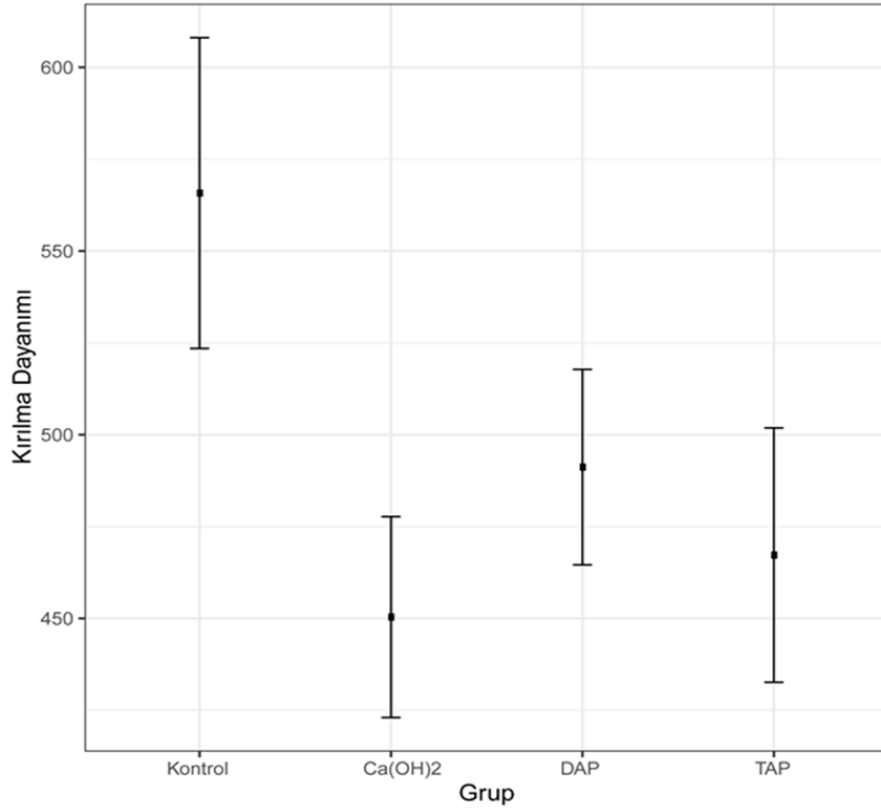
K-Ca(OH)₂ grubundan elde edilen değerler ile K-Kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.01$), K-DAP ve K-TAP gruplarıyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p > 0.05$).

K-DAP grubunun kırılma dayanımının K-Kontrol grubunun kırılma dayanımından anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). K-DAP grubu ile diğer gruplar arasındaki fark anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).

K-TAP grubunun kırılma dayanımı ile K- Kontrol grubunun kırılma dayanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Diğer gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 4.1. Gruplara Göre Kırılma Dayanımı



Şekil 4.2. Olgulara Uygulanan Medikamanlar Bakımından Mikrosertlik Ortalamalarına İlişkin Hata Grafiği

4.2. Mikrosertlik Deney Bulguları

Medikaman uygulanmayan grup ve medikaman uygulanan grupların mikrosertlik deneyinin sonuçları Vickers Sertlik Değeri (VHN) cinsinden kaydedilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde, deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Mikrosertlik analizi sonucunda gruplarda bulunan 20' şer örneğe 5 noktadan Vickers analizi yapılmış olup, elde edilen değerlere ait ortalamalar ayrı ayrı tablolar halinde sunulmuştur (bk. Tablo 4.3, 4.4, 4.5, 4.6).

Tablo 4.3. M- Kontrol grubunda yer alan 20 örneğe uygulanan mikrosertlik analizi sonrası elde edilen değerler

Örnek no	M-Kontrol (n=20)					
	Min	Max	Fark	Ortalama	Standart Sapma	Toplam
1	43.17	54.81	11.64	50.172	4.302	250.86
2	46.44	53.57	7.13	50.214	2.982	251.07
3	53.27	57.85	4.58	56.174	1.946	280.87
4	36.5	56.19	19.69	50.12	8.562	250.6
5	40.92	54.58	13.66	49.242	5.18	246.21
6	26.65	46.01	8.02	39.976	19.36	199.88
7	41.14	58.11	16.97	48.6	6.884	243
8	37.21	62.39	25.18	45.53	9.78	227.65
9	34.63	60.13	25.5	47.242	9.457	236.21
10	39.43	56.87	17.44	49.834	6.448	249.17
11	45.32	60.52	15.2	53.2	6.366	266
12	51.48	58.47	6.99	54.868	2.731	274.34
13	37.59	49.2	11.61	43.56	4.686	261.36
14	39.1	47.88	8.78	43.508	3.123	217.54
15	41.37	46.59	5.22	43.994	1.959	219.97
16	35.44	56.52	21.08	50.734	8.807	253.67
17	53.24	68.22	14.98	57.282	6.265	286.41
18	46.56	57.02	10.46	52.804	4.315	264.02
19	39.3	77.91	38.61	53.436	18.191	267.18
20	42.27	51.17	8.9	46.168	3.857	230.84

Tablo 4.4. M- Ca(OH)₂ grubunda bulunan örneklere uygulanan mikrosertlik analizi sonrası elde edilen değerler

M- Ca(OH) ₂ (n=20)						
Örnek no	Min	Max	Fark	Ortalama	Standart Sapma	Toplam
1	34.29	43.59	9.3	39.048	4.311	195.24
2	27.25	52.41	25.16	41.294	10.806	206.47
3	38.04	51.07	13.03	45.116	4.692	225.58
4	37.2	43.83	6.63	40.168	2.666	200.84
5	31.71	46.8	15.09	37.306	5.665	186.53
6	27.61	48.6	20.99	38.6	7.581	193
7	34.57	53.35	18.78	40.648	7.319	203.24
8	26.24	56.78	30.54	40.796	12.543	203.98
9	35.32	43.98	8.66	40.52	3.556	202.6
10	29.87	57.24	27.37	45.376	13.796	226.88
11	36.64	46.46	9.82	40.51	4.222	202.55
12	30.99	62.64	31.65	40.914	12.599	204.57
13	36.82	44.4	7.58	41.192	3.743	205.96
14	28.05	47.76	19.71	41.306	7.801	206.53
15	34.98	54.48	19.5	42	7.508	210
16	40.56	50.86	10.3	46.378	5.046	231.89
17	38.82	52.26	13.44	43.284	5.362	216.42
18	36.34	45.71	9.37	41.558	4.498	207.79
19	34.75	41.51	6.76	38.816	2.524	194.08
20	36.34	40.71	4.37	38.52	1.589	192.6

Tablo 4.5. M- DAP grubunda bulunan örneklere uygulanan mikrosertlik analizi sonrası elde edilen değerler

M- DAP (n=20)						
Örnek no	Min	Max	Fark	Ortalama	Standart Sapma	Toplam
1	26.85	35.8	8.95	31.132	3.876	155.66
2	26.14	42.04	15.9	35.396	6.541	176.98
3	32.48	43.59	11.11	37.5	4.667	187.5
4	27.59	35.97	8.38	30.846	3.314	154.23
5	23.16	39.37	16.21	28.956	6.34	144.78
6	21.99	29.92	7.93	25.304	3.347	126.52
7	31.86	39.17	7.31	35.458	3.396	177.29
8	28.64	38.5	9.86	34.002	3.737	170.01
9	25.02	41.35	16.33	36.16	6.53	180.8
10	31.87	35.62	3.75	33.682	1.358	168.41
11	23.66	30.14	6.48	27.586	2.523	137.93
12	31.08	48.07	16.99	37.6	6.955	188
13	30.46	43.51	13.05	35.382	6.229	176.91
14	28.05	39.44	11.39	35.02	4.302	175.1
15	27.71	32.74	5.03	29.924	2.041	149.62
16	30.32	35.23	4.91	32.938	2.144	164.69
17	31.62	46.17	14.55	37.188	5.62	185.94
18	30.05	34.98	4.93	31.956	1.912	159.78
19	29.2	33.25	4.05	31.22	1.734	156.1
20	24.4	41.81	17.41	33.786	6.238	168.93

Tablo 4.6. M- TAP grubunda bulunan örneklere uygulanan mikrosertlik analizi sonrası elde edilen değerler

Örnek no	M- TAP (n=20)					
	Min	Max	Fark	Ortalama	Standart Sapma	Toplam
1	18.23	37.97	19.74	29.49	7.482	147.45
2	29.83	38.1	8.27	35.562	3.41	177.81
3	25.73	36.64	10.91	31.18	4.694	155.9
4	22.39	38.16	15.77	33.214	6.344	166.07
5	15.34	26.4	11.06	21.362	4.568	106.81
6	18.67	30.15	4.488	25.95	11.48	129.75
7	28.77	35.79	7.02	32.026	2.561	160.13
8	24.21	35.49	11.28	29.418	4.089	147.09
9	27.11	40.64	13.53	32.926	5.992	164.63
10	26.97	34.58	7.61	30.854	3.337	154.27
11	21.35	30.7	9.35	25.384	3.77	126.92
12	26	37.97	11.97	33.7	4.938	168.5
13	25.7	30.47	4.77	27.598	1.924	137.99
14	28.76	34.31	5.55	31.49	2.426	157.45
15	22.61	36.83	14.22	31.51	5.81	157.55
16	24.71	33.1	8.39	27.384	3.655	136.92
17	26.99	36.77	9.78	30.836	3.927	154.18
18	21.35	30.7	9.35	25.384	3.77	126.92
19	29.2	44.68	15.48	35.09	7.705	175.45
20	24.59	34.08	9.49	29.107	4.761	87.32

Mikrosertlik analizi sonucunda her örnekten elde edilen değerlerin ortalamaları alınmış olup, gruplar birbirleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (bk. Tablo 4.7)

Test sonucunda medikaman uygulanan gruplardan en düşük mikrosertlik değerine sahip olan grup M-TAP (29.97 ± 3.62 VHN) olurken, en yüksek mikrosertlik değerine sahip olan grup M-Ca(OH)₂ (41.17 ± 2.37 VHN) olarak bulunmuştur ve mikrosertlik değerleri sıralaması büyükten küçüğe doğru $M\text{-Kontrol} > M\text{-Ca(OH)}_2 > M\text{-DAP} > M\text{-TAP}$ şeklinde belirlenmiştir.

Tablo 4.7. Mikrosertlik Analizi Yapılan Gruplara Göre Tanımlayıcı İstatistikler

	Ort. \pm SS	Min – Maks (Median)	p
Mikrosertlik	M- Kontrol	49.33 ± 4.60^{AB}	39.98 - 57.28 (49.98)
	M- Ca(OH)₂	41.17 ± 2.37^{AB}	37.31 - 46.38 (40.86)
	M- DAP	33.05 ± 3.40^{Aa}	25.3 - 37.6 (33.74)
	M- TAP	29.97 ± 3.62^{Ba}	21.36 - 35.56 (30.85)

*Kruskall Wallis

^{A, B} $p < 0.01$

^a $p < 0.05$

Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma ve minimum-maksimum (median) olarak özetlenmiştir.

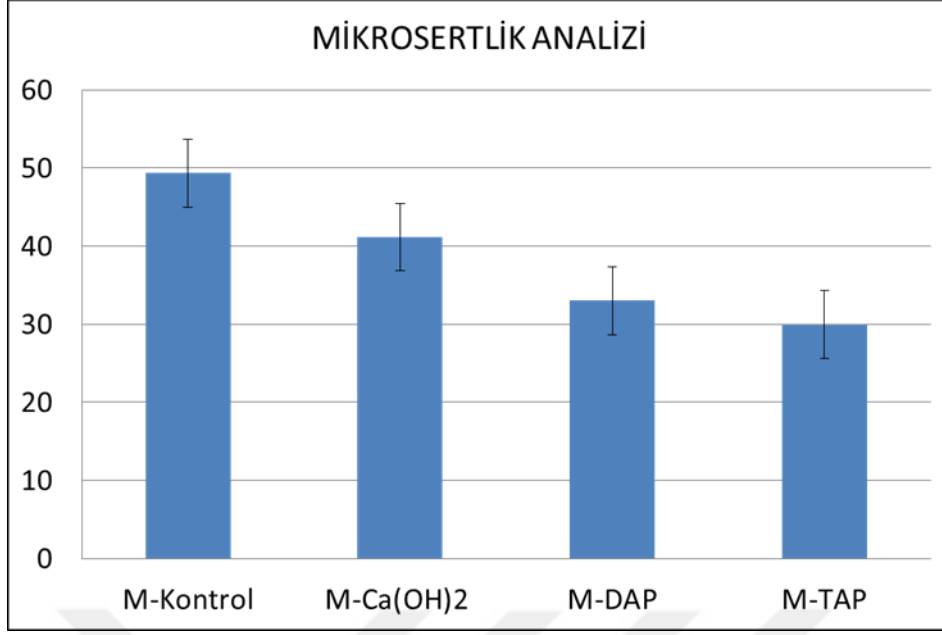
Değerler VHN cinsinden verilmiştir.

M-Ca(OH)₂ grubundan elde edilen mikrosertlik değerleri ortalaması ile M-Kontrol grubundan elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.01$).

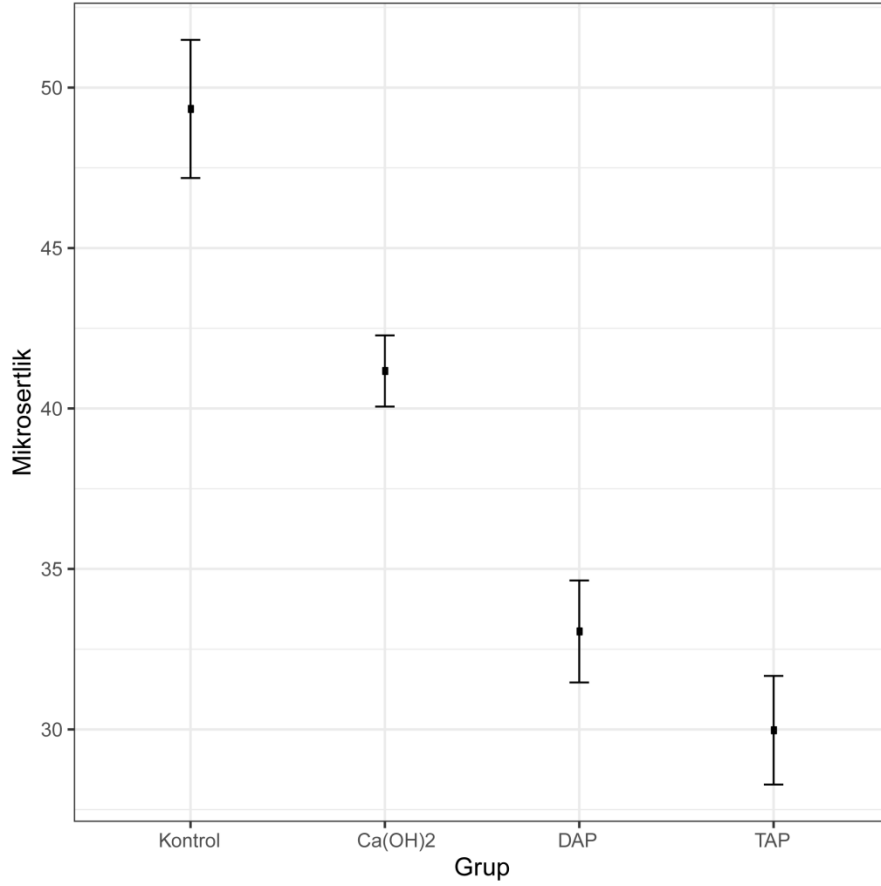
M-DAP grubunun mikrosertlik değeri ortalaması M-Kontrol ve M-Ca(OH)₂ grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

M-TAP grubunun mikrosertlik değeri ortalaması ile M-Kontrol ve M-Ca(OH)₂ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0.01$).

M-TAP ve M-DAP grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$).



Şekil 4.3. Gruplara Göre Mikrosertlik Analizi

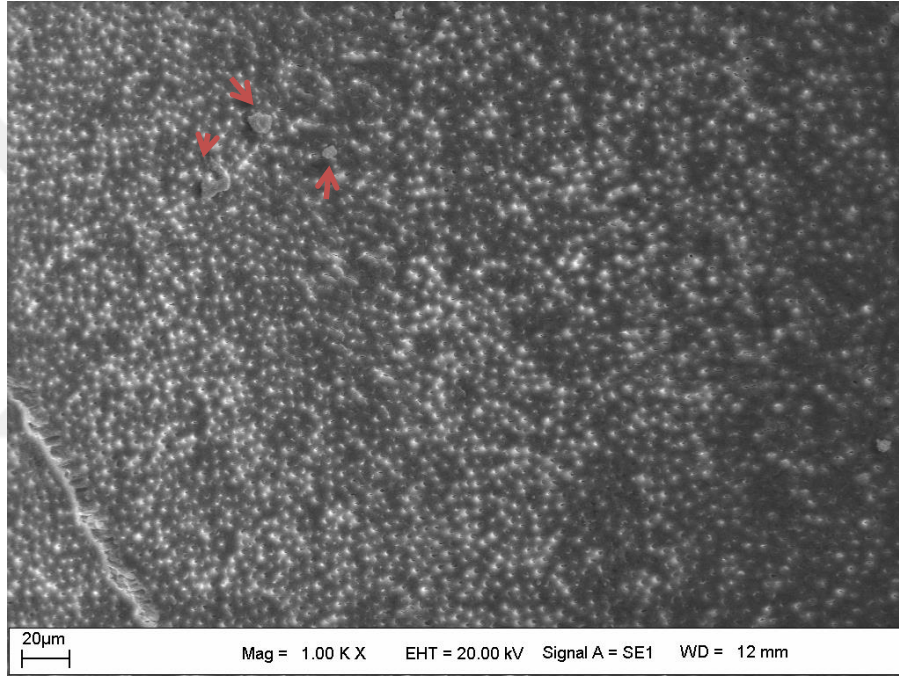


Şekil 4.4. Olgulara Uygulanan Medikamanlar Bakımından Mikrosertlik Analizi Ortalamalarına İlişkin Hata Grafiği

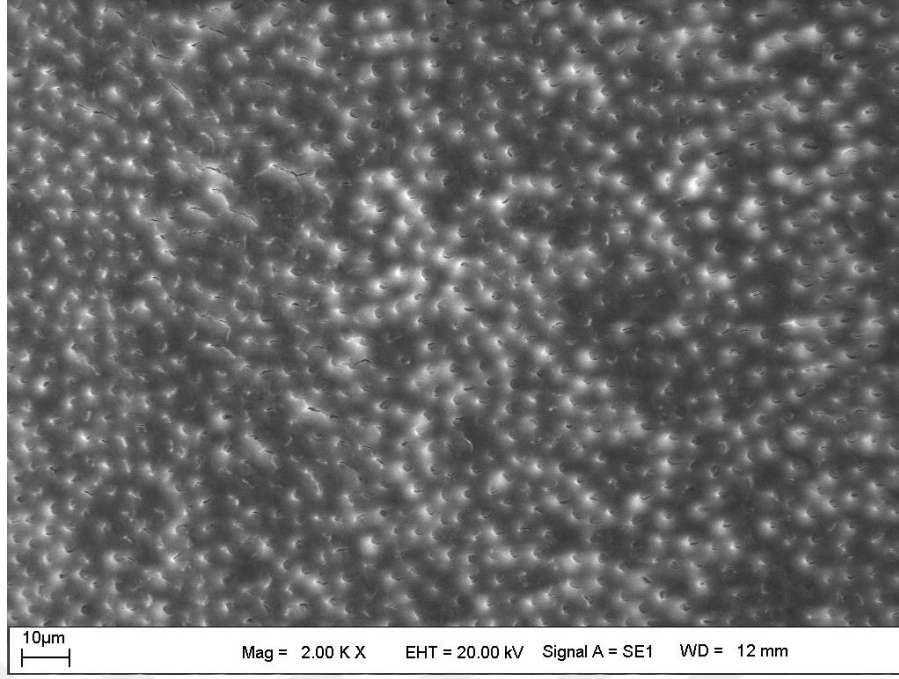
4.3. SEM Bulguları

Çalışmada her gruptan 1'er adet olmak üzere 4 adet simüle diş örneği her bir örneğin kök kanallarındaki TAP, DAP ve Ca(OH)₂ patları uzaklaştırılmak üzere 20 ml 17% EDTA solüsyonuyla yıkandıktan sonra bölüm 3.6.3'de anlatıldığı gibi kronları mine-sement hudutundan uzaklaştırılarak hazırlanmıştır. SEM görüntüleri x2000 ve x1000 büyütmelerde incelenmiştir. Her gruptan birer örneğin, kök kanallarının orta üçlüsünden elde edilen görüntüler aşağıda görülmektedir (**Şekil 4.5-12**).

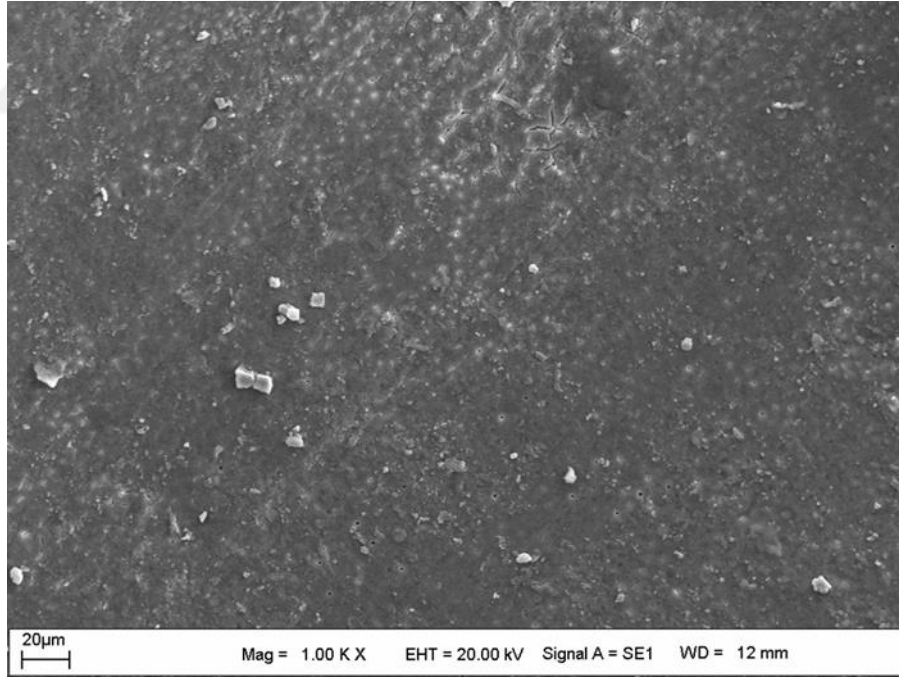
Kontrol grubundan elde edilen görüntüler incelendiğinde açık dentin tübülleri görülmektedir.



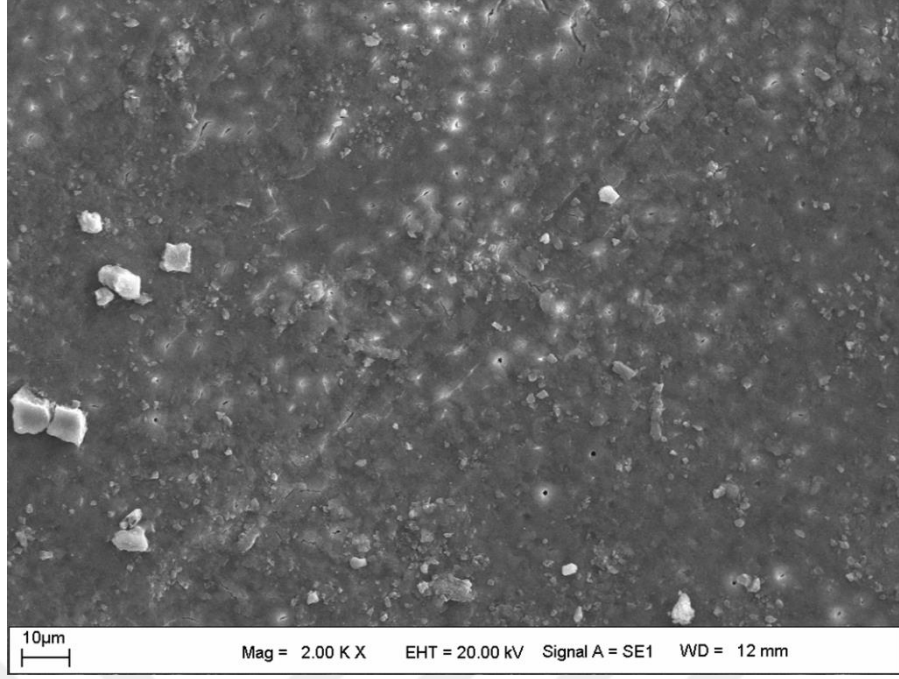
Şekil 4.5. Kontrol grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x1000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Açık dentin tübülleri ve az miktarda smear artıkları görülmektedir.



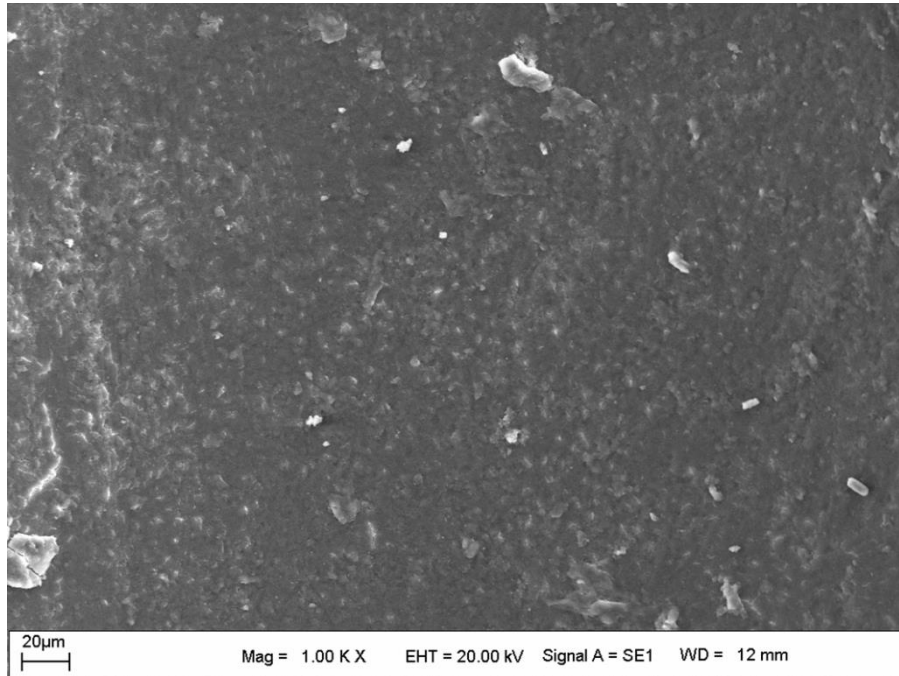
Şekil 4.6. Kontrol grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x2000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Açık dentin tübülleri görülmektedir.



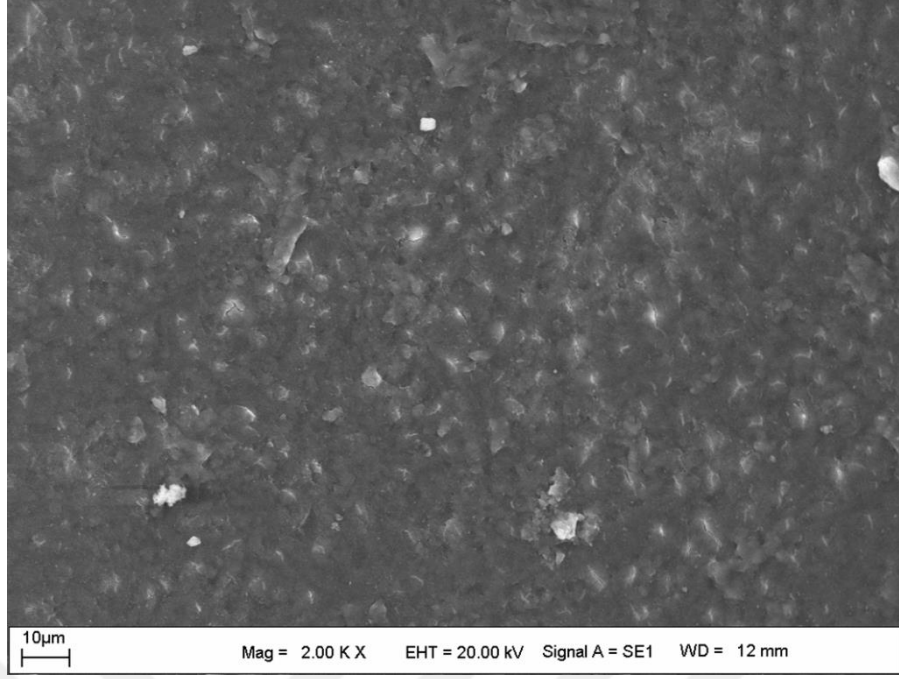
Şekil 4.7. Ca(OH)₂ grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x1000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Az sayıda açık dentin tübülü, smear tabakası ve debrisler görülmektedir.



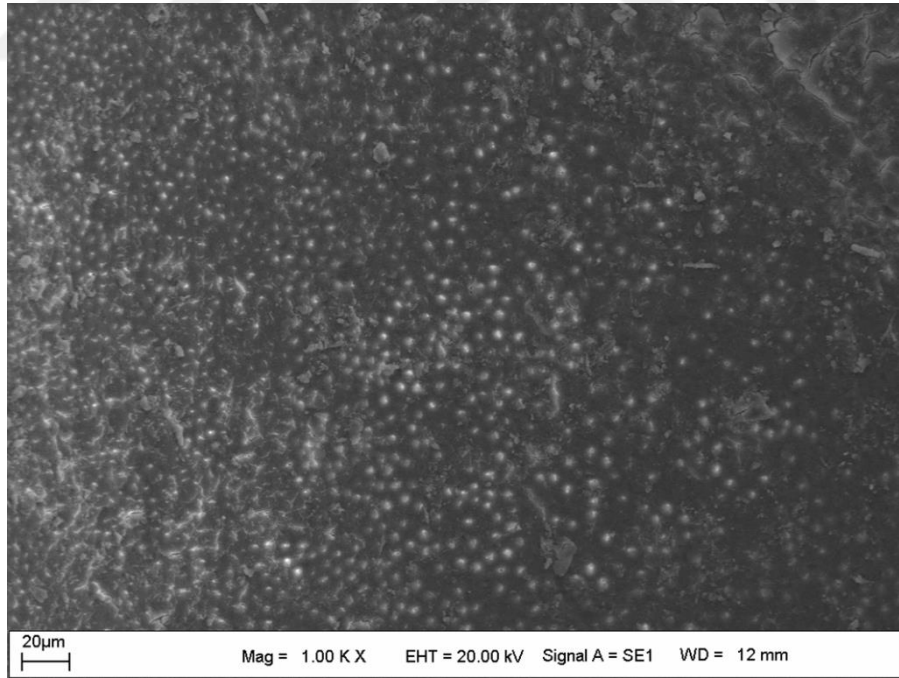
Şekil 4.8. Ca(OH)_2 grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x2000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Az sayıda açılmış dentin tübülleri, homojen olmayan smear tabakası ve debrisler görülmektedir.



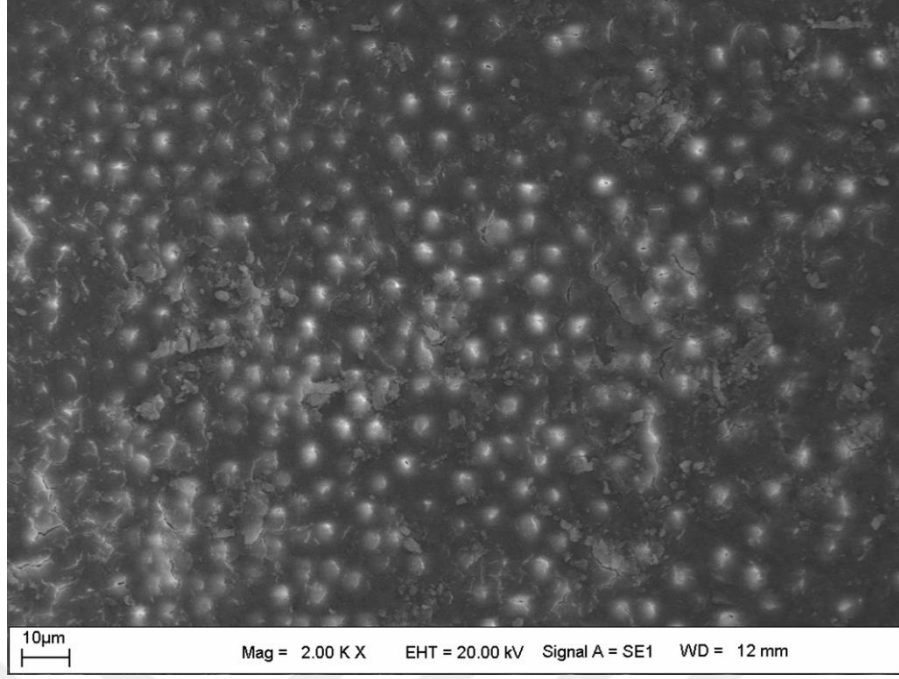
Şekil 4.9. DAP grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x1000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Debris artıkları ve smear tabakası görülmektedir.



Şekil 4.10. DAP grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x2000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Tübüller kapalı ve yüzey homojen olmayan bir smear tabakası ile kaplı olarak görüntülenmiştir.



Şekil 4.11. TAP grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x1000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Az sayıda açık dentin tübülleri, debris kalıntıları ve smear tabakası görüntülenmektedir.



Şekil 4.12. TAP grubundaki örneğin kök orta üçlüsünden x2000 büyütmede alınmış SEM görüntüsü. Homojen olmayan smear tabakası, az sayıda açık dentin tübülü ve debris artıkları görüntülenmektedir.

4.4. Renklenme Bulguları

Medikaman uygulanmış olan örneklerde 1 ay sonunda renk değişikliği gözlenmiştir.

TAP uygulanmış dişlerde klinik ortamda gün ışığı altında değerlendirildiğinde, koyu yeşil-gri renk değişikliği gözlemlenmiştir.

DAP ve Ca(OH)₂ gruplarında renk değişikliği tespit edilmemiştir.



Şekil 4.13. 1 aylık medikaman uygulaması sonrası K grubu örnekleri (sırasıyla DAP- TAP- Ca(OH)₂) TAP uygulanmış diş örneği daha koyu renkte görülmektedir.



Şekil 4.14. 1 aylık medikaman uygulaması sonrası M grubu örnekleri; (sırasıyla DAP- TAP- Ca(OH)₂) TAP'a daldırılmış örnekte belirgin renk değişikliği görülmüştür.



Şekil 4.15. 1 aylık medikaman uygulaması sonrası akrilik bloklara gömülmüş olan K grubu örnekleri (sırasıyla DAP-TAP- $\text{Ca}(\text{OH})_2$) TAP grubuna ait örnekte belirgin renk değişikliği tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Kök gelişimini tamamlamamış dişlerde pulpanın nekroze olduğu durumlarda, immatür apikal bölgenin açık bir şekilde kalması ve kökün dentin duvarlarının dayanıksız olması nedeniyle kırılma riskinin yüksek olması gibi durumlar, bu dişlerde uygulanacak endodontik tedavi ve restoratif işlemleri zorlaştırmaktadır (20, 21, 30, 54). Bu durumda tedavinin tüm aşamalarında (giriş kavitesi ebatları, kök kanal boyunun belirlenmesinde yaşanan güçlükler, kanal dezenfektanları ve irriganlarının sızması, Ca(OH)₂ ve antibiyotikli patların kullanım sıklığının ve kullanım süresinin ayarlanması, tek seanslı tedavilerde apikal kontrol güçlüğü, ince dentin duvarları nedeniyle restorasyon güçlüğü ve diş yapılarının uzun dönem dayanımının sağlanabilmesi için ideal restoratif sistemin seçimi) birtakım güçlüklerle karşılaşmaktadır. Geleneksel bir tedavi yöntemi olarak; açık apeksli bu daimi dişlerde kök ucunun kapanması amacıyla uzun süreli Ca(OH)₂ ile apeksifikasyon tedavisi yapılmaktadır (17). Apeksifikasyon; immatür dişlerde kalsifik bir bariyer oluşturan ya da nekrotik pulpalı dişlerde kök formunun gelişimine izin veren yöntem olarak tanımlanmaktadır (135). Bu tedavide birçok yöntem denenmiştir. Bunlardan bazıları; geniş ve künt sonlu güta-perka kon tekniği, kısa kanal dolgusu tekniği, periapikal cerrahi, enfeksiyon kontrolü yapılarak apikal kapanmanın sağlanması, Ca(OH)₂ apeksifikasyonu, tek seans (MTA) apeksifikasyon ve rejeneratif endodontik tedavilerdir (5, 75, 77). Ancak bunlardan Ca(OH)₂ apeksifikasyonu, MTA ile apeksifikasyon ve rejeneratif endodontik tedavi yöntemleri araştırmacılar tarafından üzerinde en çok durulan teknikler olmuştur (5, 75, 116).

Frank tarafından tanıtılan Ca(OH)₂ apeksifikasyonu, açık apeksli nekrotik daimi dişlerin tedavisinde en çok tercih edilen yöntem olmuştur (136). Geleneksel apeksifikasyon tedavisi olarak adlandırılan bu yöntemde kullanılan Ca(OH)₂ ile periapikal bölgede iyileşme ve sert doku oluşumu oranının %79-96 olduğu bildirilse de (137), Andreasen ve Rosenberg'in yaptığı çalışmalar Ca(OH)₂'in uzun süreli kullanımının dentini zayıflattığını ve kırılma riskini arttırdığını belirlemiştir (7, 52). Ayrıca bu yöntem uzun süre (6-24 ay; ortalama 1 yıl ± 7 ay) uygulanan bir tedavi yöntemi olduğu gibi ara seans gerektirmektedir (45, 50). Giuliani ve ark. seanslar arasında dişler geçici olarak kapatıldığı için yeniden enfekte olup daimi restorasyonun yapımının gecikmesiyle dişlerin kırılma riski de arttığını bildirmişlerdir (138). Tek

seans (MTA) apeksifikasyonu tekniğinde, açık olan kök apikal bölgesi biyolojik bir materyal olan MTA ile kapatılıp kanal dolgusunun sızdırmaz bir şekilde yapılabilmesi için bariyer oluşturulur (139). Ancak bu uygulama ile fizyolojik olarak apikal kapanma ve kök dentininde kalınlaşma sağlanamamaktadır (7, 17).

MTA raf ömrü kısa, pahalı ve klinik olarak uygulaması zor olan bir materyaldir (140). Aynı zamanda; sertleşme reaksiyonunu tamamlayan MTA'nın sökülmesinin zor olması ve bunun için cerrahi yöntemlerin gerekliliği, materyalin yüksek alkalitesinden dolayı kök dentinin sertliğinin zaman içerisinde olumsuz etkilemesi gibi dezavantajları da mevcuttur (141). Çehreli ve ark. MTA ile apikal tıkaç oluşturulan immatür dişlerde kısa ve ince dentin duvarlarından dolayı kök kırılma riskinin bulunduğunu bildirmişlerdir (142). Chen ve ark. ise bu riskin Ca(OH)_2 tedavisinden daha düşük olduğunu fakat, MTA tıkaçının kökleri güçlendirmedeğini belirtmişlerdir (87). Ca(OH)_2 ve MTA ile apeksifikasyon tekniğinin bilinen bu dezavantajları nedeniyle açık apeksli nekrotik daimi dişlerin tedavisinde, kök gelişiminin devamlılığı ile hem kök uzunluğunun artmasını sağlamak, hem dentin duvarlarının kalınlaşmasını teşvik etmek ve aynı zamanda dişin vitalitesini geri kazandırmak için en ideal tedavi şekli rejeneratif endodontik tedavi olacaktır (143).

Hermann (1952) isimli araştırmacının Ca(OH)_2 ile yaptığı vital amputasyon tedavisi, rejeneratif endodontik tedavinin temellerinden kabul edilmektedir (58). Nygaard-Ostby (1961) isimli araştırmacı da insan ve hayvaların nekrotik pulpalı apikal lezyonlu dişlerinde yaptığı tedavilerde kök apikal üçlüsünde revaskülarizasyon oluşturulabildiğini göstermiştir (144). Nygaard-Ostby ve Hjortdal'ın vital ve devital pulpalı dişler üzerinde yaptıkları çalışmada kanamayı uyararak kök kanalının kan ile dolmasını sağlamışlar, fakat çoğunlukla başarısız olmuşlardır (145). Bu sonuçların, dönemin teknolojik imkansızlıklarından, kullanılan medikamanların etkinliğinin yetersizliğinden veya üst yapının sızdırmazlığının sağlanamamasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (145).

Günümüz endodontisinde meydana gelen gelişmeler rejeneratif endodontik tedaviyi yeniden gündeme getirmiştir. 2001 yılında Iwaya ve ark. immatür ve periapikal lezyonu bulunan bir dişe revaskülarizasyon prosedürü uygulamışlar ve radyografik incelemelerde 30 ayın sonunda kök apeksinin kapandığını ve dentin duvarı kalınlığının arttığını tespit etmişlerdir (75). Daha sonra Banchs ve Trope (79) isimli araştırmacılar 2004 yılında hastanın immatür ve apikal periodontitis bulduran 45 numaralı dişinde

3'lü antibiyotik patı kullanarak revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır. Kanal dezenfeksiyonu sonrasında apikalde irritasyon yaparak kanama oluşturmuşlar ve mine-
sement sınırına MTA yerleştirmişlerdir. Apikal lezyonun iyileştiğini ve 24 ay sonunda kök gelişiminin tamamlandığını bildirmişlerdir (79).

Güncel endodontide kanal tedavisinin tek seansta bitirilmesi önerilmektedir. Peters ve ark. yaptığı bir çalışmada tek seansta tamamlanan kanal tedavisinde periapikal iyileşme insidansını %81, kanal içi medikaman kullanılarak çift seansta bitirilen kanal tedavisinin periapikal iyileşme insidansını ise %71 bulunmuştur (146). Nekrotik pulpalı veya lezyonlu olan açık apeksli dişlerin tedavisini tek seansta sonlandırmak mümkün olmamaktadır. Apikal periodontitis olgularında kök kanalı, dentin tübüleri ve periodontal dokular anaerobik ve gram negatif mikroorganizmalar tarafından enfekte edilmiş durumdadır (147).

Kök kanal sistemindeki bu enfeksiyonu ortadan kaldırmada kullanılan ilk adım mekanik preparasyondur. Fakat immatür bu dişlerin sahip olduğu ince kırılğan dentin duvarlarından mekanik olarak bakterilerin uzaklaştırılmasının zorluğu tedaviyi komplike hale getirmektedir. Ayrıca apeksifikasyon tedavisi gibi çok seanslı bir tedavi yerine rejeneratif endodontik tedavi tercih edildiyse, kanalların minimal veya hiç mekanik olarak debride edilmemesi önerilmektedir (141). Bu sebeple mikroorganizmaların bu yaygın çevredeki etkinliklerini azaltmak için bir sonraki adım kanal irrigasyon solüsyonlarının ve uzun süreli antibakteriyel etkinliğe sahip kanal içi medikamanların kullanılmasıdır (148, 149). Fakat, rejeneratif endodontik tedaviler sırasında kullanılan kimyasal ajanların tercihi esnasında yalnızca bakterisidal veya bakteriyostatik olmasına değil, kök hücrelerin proliferasyon ve sağ kalım kapasitelerini arttırabilmesine de dikkat edilmelidir (81). Ayrıca bazı kök kanal enfeksiyonlarının *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* gibi dirençli mikroorganizmaları bulundurması da tedavi başarısı için etkin bir kanal içi medikaman kullanımını zorunlu hale getirmektedir (150). Wigley ve ark. (151) immatür dişlerde rejeneratif endodontik tedavinin başarılı olabilmesi için apikal bölgedeki vital dokuların zarar görmemiş olması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle kullanılacak solüsyon ve medikamanlar tedavi seyri için kritik öneme sahiptir. Thibodeau ve ark. (152) irrigasyon ajanlarının sitotoksik özellikte olmaması ve kök hücrelere ve fibroblastlara zarar vermemesi gerektiğini bildirmişlerdir. Murray ve ark. (59) rejeneratif endodonti ile pulpa-dentin kompleksinin yeniden inşa edebilmesi için gerekli anahtar bileşenleri; kök kanal

dezenfeksiyonu ve kök hücreler üzerinde minimal toksisiteye neden olan tedavi olarak sıralamışlardır. Ayrıca Berkhoff ve ark. (103) rejeneratif endodontik tedavilerde başarılı olmak için ilk adımın kanal dezenfeksiyonuyla kök hücre sağ kalımı, çoğalması ve farklılaşması için elverişli bir mikroçevre oluşturmak olduğunu söylemişlerdir.

Günümüze değin immatür dişler için uygulanabilecek endodontik tedavi alternatiflerinin araştırıldığı in vitro çalışmalarda genelde çekilmiş insan dişleri kullanılmış olup, (19, 153) bazı çalışmalarda çekilmiş sığır dişleri (154) ve koyun dişleri de (21, 116, 155, 156) kullanılmıştır. Fakat, çalışmalarda birbirinden farklı tekniklerin uygulanması ve araştırılması ve insan dişleri ile hayvan dişlerinin farklı yapı ve morfolojide olması, klinik koşullar ile karşılaştırılabilecek paralellikte sonuçların elde edilmesinin önüne geçmektedir (157). Bu nedenle klinik koşullar ile uyumlu olması ve morfolojik ve yapısal özelliklerin benzerliği açısından çalışmamızda çekilmiş insan üst çene orta kesici dişlerinin kullanılması tercih edilmiştir.

Üst çene orta kesici dişlerin tercih edilmesinin nedeni travmatik diş yaralanmalarından sıklıkla (%66.24) etkilenen dişler olmasıdır (158-160). Ayrıca bu dişlerin tek köklü olması, geniş kök kanallarına sahip olması ve preparasyonunun daha rahat olması gibi nedenler de tercih edilebilirliğini artırmıştır.

In vitro çalışmalarda genellikle yeterli sayıya ulaşabilmek için dişlerin çekimden sonra hemen kullanılmaları mümkün olmamaktadır. Bu nedenle dişlerin çalışma süresine kadar bir saklama solüsyonu içerisinde bekletilmeleri gerekip, bunun için çeşitli solüsyonlar tercih edilmiştir. Gökay ve ark. (161) çekilmiş dişlerin bekletileceği saklama solüsyonlarının dişlerden kaynaklanabilecek enfeksiyon riskini önleyebilme ve substratın bozulmadan kalmasını sağlayabilme özelliğine sahip olması gerektiğini bildirmişlerdir. Dişlerde mikrosertlik analizi ve fraktür rezistans testi yapılmış olan in vitro çalışmalarda dişlerin bekletilmesi amacıyla en sık kullanılmış olan solüsyonlar: salin (134, 162, 163), % 0.1 timol (129, 164, 165) ve % 1 kloramine T (7, 52, 133) solüsyonlarıdır. Çalışmamızda kullandığımız çekilmiş dişleri salin solüsyonunda bekletmeyi tercih etme nedenlerimiz; değerlendirilen parametreler için referans olarak kullanılan diğer çalışmalarda genellikle salin solüsyonunun kullanılması, bu solüsyonunun dişlerin dehidratasyonunu engelleyebilmesi ve çalışmamızda bakteri kontaminasyonuna dair bir parametrenin bulunmaması olmuştur.

Andreasen ve ark. 2002 yılında yaptıkları bir çalışmalarında uzun süreli Ca(OH)₂ uygulamasının kök kanallarının kırılma riskini arttırdığını öne sürmeleriyle (7) rejeneratif tedavilerde kullanılan bu ve alternatif medikamanların sorgulanması gündeme gelmiştir. İmmatür dişlerin hali hazırdan ince ve kırılğan yapıya sahip olan dentin duvarlarının rejeneratif endodontide kullanılan medikamanlar nedeniyle zayıflaması istenmeyen bir durumdur. Bu nedenle kök kalınlığının ve uzunluğunun artmasını sağlayan revaskularizasyon tedavisi yöntemi simülasyonu çalışmamızda tercih edilmiştir.

İmmatür diş simülasyonu ile hazırlanmış diş örneklerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda örneklerinin standardizasyonu amacıyla, dişlerin tek köklü, tek kanallı, benzer çapta ve benzer kök eğimine sahip, kök uçlarının kapanmış olması tercih edilmiş; bu özellikleri içermeyen dişler ise çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca dişlerde çalışma sonuçlarını olumsuz etkileyebilecek çürük, kron veya kök kırığı, çatlağı ya da herhangi bir deformitenin bulunmaması şart koşulmuştur (19, 21, 116, 153, 154, 156). Bu nedenle çalışmamızda da benzer çalışmalarda diş seçimi için kullanılan kriterler dikkate alınmıştır.

Araştırmamızda immatür diş simülasyona amacıyla, dişlerin kök boyları Stuart ve ark. (153) ve Wilkinson ve ark.'nın (21) çalışmalarındakine benzer şekilde 12±1 mm olarak standardize edilmiş, kök apikalindeki fazla kısım su soğutmalı elmas frezlerle kesilerek uzaklaştırılmıştır. Kronlar mine sement hudutunun 2mm üzerinden olmak üzere kesilerek örnekler hazırlanmıştır. Bu örnekler, çeşitli nedenlerle kök gelişimi tamamlanmamış açık apeksli dişin in vitro taklididir. İmmatür, geniş kanal boşluklu ve ince dentin duvarlı kök kanal sisteminin taklidi için ise Ulusoy ve ark. (166) kullandığı yöntem kullanılarak döner alet sistemi eğeleriyle (15-40) hazırlanan kanallarda ardından 5 numaraya kadar Peeso reamer frez apikalden taşacak şekilde preparasyon yapılmıştır. Stuart ve ark. (153) ve Dikbas ve ark. (167) yine immatür diş simülasyonu üzerinde yaptıkları bir çalışmalarında preparasyon işlemini K3 ege (Sybron Endo, Orange, USA) ve Peeso frez kullanarak yapmışlardır. Seto ve ark. ise 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında preparasyon sırasında K tipi kanal eğesi, Gates Glidden ve Peeso reamer frezler kullanmışlardır (168). Schmoltd ve ark. (169) olarak preparasyonda LightSpeed LSX aletleri (Discus Dental, Culver City, CA) ile kanalları 120'ye kadar genişleterek diğer çalışmalardan farklı bir preparasyon yöntemi tercih etmişlerdir. Kullanılan teknikler farklı olsa da örnekler şekil olarak immatür dişlere benzemişlerdir, fakat doku

bileşimleri ve fizyolojik özellikler yansıtamamıştır. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Günümüzde kök kanal sisteminde sıklıkla kullanılan irrigasyon rejimi NaOCl ve EDTA kombinasyonudur. NaOCl organik doku çözücü antimikrobial bir ajandır. EDTA ise şelasyon yaparak inorganik dokuları çözer ve antibakterial etkinliğe sahip değildir (170). Kök kanal debridmanında ilk basamak nekrotik organik doku artıklarının uzaklaştırılmasıdır. Bu amaçla kullanılan NaOCl'in yüksek konsantrasyonlarda aşırı toksik olduğu ve temas ettiği dokularda irritasyona yol açtığı bilinmektedir (171). Solüsyon hücre proteinlerini oksitleyerek hidrolize uğratar ve hipertonic özellik taşıdığı için hücrelerin sıvı kaybetmesine neden olur (171). Bu nedenle kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Kök ucundan taşırılması durumunda ağrı, kanama, şişme, sekonder enfeksiyon ve paresteziye neden olabilir (172). İn vitro çalışmalar mikroorganizmaların NaOCl ile kısa sürelerde ortadan kaldırılabilirdiğini göstermiştir (173, 174). Vera ve ark. (175) ve Xavier ve ark. (176) yaptıkları in vivo çalışmalar ile %1 ile %5 konsantrasyondaki NaOCl'in kanal içi mikrobiyal azalma da benzer etkiyi oluşturduklarına, fakat mikroorganizmaların tamamını yok edemediklerine değinmişlerdir. Bu farklılığın nedeninin, in vivo koşullarda toksisiteden kaçınmak için kontrollü kullanımın yol açtığı sınırlı ulaşım, karmaşık kök kanal yapısı dolayısıyla solüsyonun tüm alanlara iletilmemesi, karşılaştığı sıvılarla konsantrasyonu düşerek etkinliğinin azalması, çeşitli moleküllerle teması sonucu aktivasyonunun azalması ve inorganik doku engelleri olabileceği belirtilmiştir (150, 177, 178).

Rejeneratif endodontide ise yayınlanmış vaka raporlarının hepsinde irrigasyon solüsyonu olarak NaOCl kullanılmıştır. Diogenes ve ark. (81), rejeneratif endodontik tedavi olgularının %63'ünde %3'lük NaOCl, %36'sında %5-6'lık NaOCl kullanılırken, %1 olguda da %1'lik NaOCl kullanıldığını bildirilmişlerdir. Trevino ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada %6'lık NaOCl'in apikalde bulunan papilla kök hücrelerinin sayısını azalttığı, %17'lik EDTA'nın ise organotip kök kanal modellerindeki PRP yapı iskelesinin sağ kalım potansiyelini arttırdığı bildirilmiştir (82). Egusa ve ark. (83) ise özellikle final irrigasyonunda %17'lik EDTA ve %1.5'lik NaOCl kullanımının apikal papilla kök hücreleri üzerinde minimal yıkıcı etkisi olduğunu belirtmiştir. Banchs ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı revaskularizasyon tedavisinde irrigasyonda % 5.2 NaOCl peridex kullanılmış ve kök uzunluğunda ve kalınlığında artış elde edilmiştir (79). Chueh ve ark. (143) revaskularizasyon vaka

serilerinde irrigasyon solüsyonu olarak % 2.5 NaOCl kullanmışlar ve yine kök uzunluğu ve kalınlığında artışla başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Jadhav ve ark. (179) yayımlanan vaka raporlarında %2.5 NaOCl ve Amit ve ark. (180) ise %5.25 NaOCl+ %17 EDTA kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Namour ve ark. (111) rejeneratif endodontik tedavi için kullanılacak olan NaOCl nin %1.25–%5.25 konsantrasyonda olması gerektiğini söylemişlerdir. Ayrıca %0.5’lik NaOCl’in Staphylococcus aureus üzerinde etkili olmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiş ve NaOCl’in antibakteriyel etkisinin konsantrasyon düştükçe azaldığı vurgulanmıştır (181). Optimal dezenfeksiyon ve düşük toksik özelliği nedeniyle Çalışkan (46), immatür dişlerde %2.5 NaOCl kullanımını tavsiye etmişlerdir. Biz de çalışmamızda kök kanallarının simülasyonu sırasında her ege değişiminde 2 ml %2.5’lik NaOCl solüsyonu kullandık. Daha sonra 1 dakika süre ile 20 ml %17’lik EDTA solüsyonu ve 20 ml %2.5’ lik NaOCl ile irrigasyon yapıp serum fizyolojik ile yıkayarak örneklerimizi hazırladık.

Çalışmamızda rejeneratif endodontik tedavide kullanılan kanal içi medikalardan TAP, DAP ve Ca(OH)₂ kullanılmıştır. Aksel ve ark. (89) rejeneratif endodontide kanal içi medikaman kullanımıyla kök kanallarındaki kontaminasyonun kontrol altına alınabileceğini vurgulamışlardır. Bu kontaminasyonun kontrol altına alınmasında en fazla kullanılan kanal içi medikaman Ca(OH)₂ olmuştur (182). Ancak Ca(OH)₂’in özellikle uzun süreli kullanımlarda servikal kök kırığı riskini arttıran dentin kök kırılabilirliğini artırması gibi bir dezavantajı da bulunmaktadır (13). Ayrıca Kuşgöz ve ark. (183) ve Van der Sluis ve ark. (184) yaptıkları çalışmalarında tek başına Ca(OH)₂’in semptomları tamamen ortadan kaldırmadığını ve antibiyotik içerikli patların bu konudaki üstünlüğünü kanıtlamışlardır.

Vajiyaraghavan ve ark. (185) enfekte olmuş kök kanallarının aerob ve anaerob bakterilerden oluşan polimikrobiyal bir yapıda olduğunu ve tek başına bir antibiyotığın kanalları sterilize etmede yeterli olmayacağını belirtmişlerdir. Enfekte kanalların anaerobik mikroorganizma oranı yüksek olduğu için ilk olarak metronidazol kullanılmış fakat tek başına yeterli olmadığı için kombinasyonlarının kullanımı akla gelmiştir (185). Bu anlamda metronidazol, siprofloksasin ve minosiklinden oluşan TAP kombinasyonu, en umut vaad edici kombinasyondur (186). TAP rejimi ilk defa Sato ve ark. (90) tarafından yapılan bir in situ çalışmada kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Hoshino ve ark. (97) ise bu ilaçların antibakteriyel etkinliğinin enfekte olmuş dentin

bakterilerine, enfekte olmuş pulpalara ve periapikal lezyonlara karşı kombinasyon halinde etkili olduğunu test etmişler ve tek başına ilaçların hiçbirinin bakterilerin tamamen ortadan kalkmasını sağlayamadığını, fakat kombinasyon halinde bu ilaçların tüm örnekleri tutarlı bir şekilde sterilize edebildiğini söylemişlerdir. Çalışmamızda da Hoshino ve ark. (97) tarafından tavsiye edilen antibiyotik grupları dikkate alınarak hazırlanan TAP için, Yassen ve ark. (100), Banchs ve ark. (79) nın ve Namour ve ark. (111) önerileriyle metronidazol, siprofloksasin ve minosiklinden eşit oranlarda karıştırılmıştır. Final konsantrasyonu 1 g/mL olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu konsantrasyon rejeneratif endodontik tedavilerde sıklıkla tercih edilen bir konsantrasyondur (102, 103). Daha sonra bu karışım simüle immatür diş örneklerine uygulanmıştır.

TAP uygulanmış dişlerde minosikline bağlı oluşan koronal renklenmeler, minosiklinin bakteriyel dirence sebep olması ve alerjik reaksiyon oluşturabilmesi gibi dezavantajları DAP kullanımını gündeme getirmiştir [104]. Çalışmamızda alternatif bu antibiyotik kombinasyonunun da değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle, final konsantrasyonu 1 g/mL olarak hazırlanmış olan DAP, simüle immatür dişlere uygulanmıştır

Ayrıca rejeneratif endodontik tedavi uygulamalarında kanal içi dezenfeksiyonu sağlamak amacıyla kullanılan medikamanlardan biri de Ca(OH)_2 tir. Graham ve ark. (84) ve Lana ve ark. (110) Ca(OH)_2 'in koronal renklenmeye neden olmaması, antimikrobiyal özellikleri, kolay elde edilebilirliği sebebiyle alternatif kanal içi medikaman olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda TAP, DAP ve Ca(OH)_2 değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda kanal içi ilaçların hazırlanması esnasında standardizasyonu sağlamak amacıyla her üç toz halindeki medikaman için distile su tercih edilmiştir. TAP ve DAP hazırlanması esnasından taşıyıcı olarak propilen glikol ve macrogol merhem (97, 187), steril salin (108), distile su (102, 188, 189) gibi solüsyonlar kullanılmıştır. Ca(OH)_2 ise su, salin, anestezi solüsyonlar, klorheksidin, gliserin gibi solüsyonlarla kullanılmıştır (190). Andreasen ve ark. (116) yaptıkları araştırmalarında gliserinle kombine edilen Ca(OH)_2 'in distile su ile kombine edilene oranla dentin sertliğini daha fazla oranda azalttığını bildirmişlerdir. Bu nedenle immatür dişlerde mevcut zayıf dentin duvarlarının bulunması, çalışmamızda kullandığımız distile su tercihimizi destekler niteliktedir.

Yapılan tez çalışmamızda; kök kanalına gönderilen patların taşmaması ve TAP, DAP ve Ca(OH)₂'in kanal içinde bekletilmesi süresince simüle açık apeksin izolasyonu amacıyla dişlerin apikal kısmı modelasyon mumu ile kapatılmıştır. Bu uygulama Demiriz (191)'in simüle immature dişlerde yapılan tez çalışmasında da benzer şekildedir.

Thibodeau ve arkadaşları deneysel olarak apikal periodontitis meydana getirdikleri bir hayvan çalışmasında kanal içinde TAP kullanarak dezenfeksiyonu sağlamış ve dişlere revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır (192). Ayrıca araştırmacı kanal içi dezenfeksiyonda ve yeni vital doku meydana gelmesinde TAP'ın 4 hafta boyunca uygulanmasının kritik öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir. Karabulut ve ark. rejeneratif endodonti ile ilgili yayınlarında TAP, DAP ve Ca(OH)₂'in medikaman olarak kullanıldığı durumlarda 3-4 hafta kanalda bekletilmesi gerektiğini söylemişlerdir (193). Ayrıca Lee ve ark. da kanal içi medikaman uygulanmasından 3-4 hafta sonra klinik semptomların yeniden değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (194). Çalışmamızda da testlere tabi tutulacak simüle immatür dişlerde kanal içi medikamanların klinik durumu yansıtması amacıyla 4 hafta boyunca bekletilmesi uygun görülmüştür.

Araştırmamızda kırılma dayanımı testine tabi tutulacak ve SEM görüntüleri elde edilecek dişlere medikamanlar yerleştirildikten sonra geçici dolgu maddesi olarak Cavit (3M ESPE, Almanya) kullanılmıştır. Geleneksel apeksifikasyon tedavisinde her pansuman sonrası giriş kavitesinin steril pamuk pelet ve güçlendirilmiş çinko oksit ojenol (IRM) ile kapatılması tavsiye edilmiştir. (20, 195) Fakat Cavit su emilimi nedeniyle yüksek oranda linear genişleme katsayısına sahip bir geçici dolgu maddesidir (196). Çinko oksit öjenolün linear genişleme kapasitesinin Cavit'in yarısı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (197). Cavit'in IRM simandan bir diğer üstünlüğü, klinikte tek ve hazır bir pat halinde bulunmasının klinik kullanımını kolaylaştırması ve IRM simanın hazırlanmasında meydana gelecek toz/likit oranındaki farklılıkların sızıntıyı etkilemesi gibi problemler ile karşılaşılmasıdır (198). Bu bilgiler araştırmamızda geçici dolgu materyali olarak Cavit'i seçmemizi destekler niteliktedir.

Literatürde kök kanallarına uygulanan medikamanların kök kanallarından etkin şekilde uzaklaştırılması için kullanılacak solüsyonlarla ve tekniklerle ilgili çalışmalar mevcuttur (13, 103, 106, 111, 194, 199-201). Mevcut irrigasyon tekniklerinin dentin kanallarına nüfuz etmiş DAP ve TAP'ı etkili bir şekilde uzaklaştıramadığı bildirilmiştir

(103, 199). Nosrat ve ark. (13) ve Ding ve ark. (200) medikamanların uzaklaştırılmasında en etkili yolun %5.25 NaOCl'nin ultrasoniklerle aktivasyonu yöntemi olduğunu savunmuşlardır. Bir başka çalışmada modifiye TAP'ın kök kanallarından çıkarılmasında ultrasonik aktivasyon ile irrigasyonun, geleneksel şırınga yönteminden daha etkili olduğu bulunmuştur (201). Namour ve ark. (111) immatür dişlerde pulpa revaskülarizasyonu prosedürünü anlattıkları makalelerinde Ca(OH)₂'in uzaklaştırılmasında NaOCl ve steril su kullanımını önerirken, TAP'ın uzaklaştırılmasında ise 20 mL NaOCl (%1.25-%5.25), ardından fizyolojik serum ve son olarak %2 klorheksidin kullanımını tavsiye etmişlerdir. Lee ve ark. (194) rejeneratif endodontik tedavi prosedürlerini tartışmışlar ve kanal içerisine yerleştirilen medikamanların 20 ml. lik EDTA solüsyonu ve salinle yıkanarak uzaklaştırılması gerektiğini söylemişlerdir. Amerikan Endodonti Birliğinin 2016 yılı rejeneratif endodontik tedavi prosedürü yönlendirmelerinde ise kanal medikamanlarının 20 ml. % 17'lik EDTA solüsyonu ile uzaklaştırılması gerektiği bildirilmiştir (106). Biz de çalışmamızda kök kanallarına uyguladığımız medikamanların uzaklaştırılmasında 20 ml. % 17'lik EDTA solüsyonu kullandık ve solüsyonu uzaklaştırmak amacıyla 2 ml. serum fizyolojik ile final irrigasyonu gerçekleştirdik.

Araştırmamızda kırılma dayanımı testi için apikal 4 mm'lik kısımları akrilik bloklara gömülmüş ve Universal test cihazında teste tabi tutulmuştur. Endodontik yöntemlerle tedavi edilen dişlerde kırılma direnci değişikliklerini araştırmak için yapılan deneylerde diş tipinin, test cihazının uyguladığı kuvvetin hız ve açısının etkisi birçok defa belirtilmiştir (202, 203). Deney düzeneklerindeki bu çeşitlilikten dolayı farklı sonuçların elde edilmesi normaldir (204). Farklı restoratif ve endodontik materyallerin, kök güçlendirme tekniklerinin dişlerin kırılma direncine etkisini ölçmek amacıyla Universal test cihazı kullanılmaktadır (205, 206) Örneklerin cihaza yerleştirilmesi için özel kalıplara sabitlenmesi gerekmektedir. Sabitleme ortamı için otopolimerizan akrilik, epoksi rezin ve polimetil metakrilat kullanılabilir (204). Naumann ve arkadaşları örneklerin gömüldüğü materyal olarak sıklıkla otopolimerizan akrilik rezinin kullanıldığını tespit etmişlerdir (207). Bu nedenle çalışma örneklerimiz özel olarak hazırlanmış olan iç çapı 12 mm'lik plastik uzunluğu 20 mm'lik kalıplara akrilik rezin içerisine gömülerek sabitlendi. Kırma testinde kullanılan çelik ucun şekli, akrilik rezine gömülen diş uygulanan kuvvetin açısı, akriliğe gömülen diş miktarı gibi faktörlerin test sonuçlarına etki edebileceği birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir

(208, 209). Valera ve ark.nın (165) sığır dişleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında, dişleri 45⁰ lik açıyla yerleştirdikten sonra kırılma dayanımı testine tabi tuttıkları görülmüştür. Benzer çalışma dizaynı 1 mm/dk hızla palatinal yönde kuvvet uygulayan Tanalp (29), Carvalho (122) ve Stuart (153) tarafından da kullanılmıştır. Buna karşın Class I oklüzyonun taklidi amacıyla yükleme açısını 130⁰ olarak kullanan araştırmacılar da olmuştur (210). Bizim çalışmamızda özel hazırlanmış taşıyıcı platformlara yerleştirilen dişlere kuvvet, 45⁰ lik açıyla keski şeklindeki bir uç yardımıyla mine sement sınırından uygulandı. Ayrıca test sırasında örneklere çelik uçla uygulanan kuvvetin geliş hızı, normal çiğneme fonksiyonuna benzer bir kuvvet olması için dk'da 1mm'lik hız tercih edildi (204).

Araştırmamızda immatür dişlerin kök kırılma dirençlerinin medikamanlardan nasıl etkilendiğini aydınlatmak amaçlanmıştır. Rejeneratif endodontik tedavilerde revaskülarizasyon vakalarının gösterdiği kök kalınlığı artışın apikal ve orta üçlüyle sınırlı olduğu bildirilmiştir (114, 193). Travma veya başka bir sebepten apikal gelişimi tamamlanmamış immatur dişlerde fraktüre oldukça yatkın olan koronal üçlüde kalınlık artışını gösteren bir çalışma yoktur (137). Bu nedenle uygulanan çalışmamızda medikamanların apikal ve orta üçlü kırılma direncine etkisine yoğunlaşmış ve dişlerin 4 mmlik kısımları akrilik blok içerisine gömülerek bu bölgede kırılma direnci farklılıkları karşılaştırılmıştır. Stuart ve ark. (153) yaptığı in vitro çalışmada kırılma dayanımı testi öncesi periodontal ligament simülasyonu için akrilik rezin içine gömülmeden önce dişlere uygulanan köklerinin silikon veya mum ile kaplanması yöntemi bu tez çalışmasında kullanılmamıştır. Alsamadani ve ark. (211) kökün etrafına silikon veya mum gibi materyallerin uygulanmasının kuvvet yüklenmesi sırasında akrilik rezin içerisindeki dişin hareketine neden olduğunu ve bu sebeple klinik koşullara benzerlik göstermediğini söylemişlerdir. Ayrıca bu materyallerin periodontal ligament elastisitesini yansıtmadığını belirtmişlerdir. Bu nedenle araştırmamızda, klinik koşullara benzer stres dağılımı sağlayabilmek için dişler akrilik rezine direkt olarak yerleştirilmiştir. Kırılma dayanımı testi için akrilik rezine yerleştirilen dişlerde benzer çalışmalarda (19, 21, 153) uygulanan prosedüre uyularak kuronlar uzaklaştırılmamıştır. K grubunun her alt grubundan elde edilen ve SEM görüntüleri alınması planlanan dişlerin kuronları ise Pitout ve ark. (212) ve Verissimo ve ark. (213) çalışmalarında olduğu gibi kesilerek uzaklaştırılmıştır.

Yaptığımız kırılma dayanımı testi sonucunda 1 ay sonunda kırılma dayanımı en fazla azalan grup Ca(OH)_2 grubu olmuştur. Kırılma dayanımları gruplar arasında sırasıyla $K\text{-DAP} > K\text{-TAP} > K\text{-Ca(OH)}_2$ şeklinde tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar Ca(OH)_2 'in kök dentini kollajeninde 1 haftadan sonra önemli bir bozulmaya neden olduğunu göstermiştir (214). Kollojenin sert dokuların dayanıklılığı için gerekli bir bileşen olduğu Wang ve ark. (215) tarafından bildirilmiştir. Bu bilgiler 1 ay uygulanan Ca(OH)_2 'in kırılma direncinde azalmaya neden olmasını açıklamaktadır.

Yassen ve ark. (130) Ca(OH)_2 , DAP ve TAP uyguladıkları alt çene küçük azı dişlerinde 5 mm kanal silindirlerine vertikal kuvvet uygulamışlar ve 1 ay sonunda kırılma direnci sıralamasının $\text{TAP} > \text{Ca(OH)}_2 > \text{DAP}$ şeklinde olduğunu 3. ayın sonunda ise Ca(OH)_2 'in TAP ve DAP'a oranla kırılma direncini daha fazla düşürdüğünü söylemişlerdir. Araştırmacıların 1. ay sonuçlarının bizim çalışmamızdan farklı olup 3. ay sonuçlarının çalışmamızla orantılı olması kullanılan tekniğin ve dişlerin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Bir başka çalışmada Sahebi ve ark. (131) yüksek alkalik özelliğinden dolayı Ca(OH)_2 'i dişlere yalnızca 1 aylık uygulamanın bile kök kırılma direncini önemli ölçüde azaltacağını bildirmişlerdir. Fakat antibiyotikli patların mineralize dokuyu çözme özellikleri vardır ve dentindeki mineral bileşenler dentin sertliğine katkıda bulunur (130). Minosiklin de TAP içerisinde bulunan ve Ca ile birleşerek şelat oluşturan böylece sert doku çözen bir antibiyotiktir (216). TAP uygulanmış grubun kırılma dayanımının DAP uygulanmış gruba oranla daha az olması minosiklinin neden olduğu demineralizasyon sonucunda dişin kırılabilirliğinin artmış olmasına bağlı olabilir. Bu etkinin direkt olarak değil, mikroçatlakların oluşumu ve bunların yayılımı ve kök kırığı görülmesi şeklinde indirekt bir etkiyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Ca(OH)_2 'in dişlerin kırılma direncini antibiyotikli patlara oranla daha fazla düşürdüğü ve patlar arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı gözlenmiştir. Ca(OH)_2 'in dentin kinetiğini birinci dereceden etkileyen organik matriksle olan tepkimesi, dentinal kuvvetlerin hidroksiapatit kristalleri ile kollajen fibriller arasındaki bağlantı ile belirlenmesi ve bu bağlantının Ca(OH)_2 alkalitesi nedeniyle bozulması (217), kök kırılabilirliğini antibiyotikli patların demineralizasyonundan daha fazla etkilemiş olabilir. Yani Ca(OH)_2 'in dentin içerisindeki kollajen ağı ve hidroksiapatit kristalleri arasında bağlayıcı ajan olarak görev yapan asit proteinlerini ve proteoglikanları nötrleşirmesi, çözmesi veya denatüre etmesi (7) ile kök kırılabilirliğinde

daha fazla artışa neden olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan açık apeksli diş simülasyonu yapılmış, fakat pat uygulanmamış olan kontrol grubu dişleri ile tüm pat uygulanmış grupların kırılma dayanımı arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Endodontik tedavinin her aşamasının dişin kırılma dayanımını olumsuz etkilemesi bu sonucu destekler niteliktedir.

Araştırmamızda kanal patıyla muamele edilmiş dişlere mikrosertlik analizi uygulanmıştır. Kök kanal patlarının ve irrigasyon solüsyonlarının kök dentinin fiziksel kimyasal ve mekanik özelliklerinde değişiklikler meydana getirdiği bilinmektedir (218). İnsan dişi devamlı olarak farklı noktasal basınçlara maruz kalmaktadır. Meydana gelen bu değişikliklerin, çiğneme basıncının diş üzerindeki dağılımının, kullanılan materyallerin ve yaşın ne gibi baskı ve kuvvetlere neden olduğunun anlaşılabilmesi için diş dokusunun sertlik değerlerinin bilinmesi önem taşımaktadır (219).

Sertlik testlerine morfolojik anlamda homojenlik gösteren maddeler tabii tutulmaktadır. Fakat diş organik ve inorganik dokulardan oluşan heterojen bir yapıya sahiptir (220). Bu nedenle mine ve dentinin sertlik değerlerinin belirlenmesi güç bir işlemdir. Çünkü minede prizmalar mine-dentin sınırından diş yüzeyine doğru uzanmakta, dentin ise homojen olmayan bir yapı sergilemektedir (221). Dentin kanalcıkları da rastgele dağılım göstermemekle birlikte dentinin özellikleri de bu durumdan etkilenmektedir. Sonuç olarak mine ve dentinin sertlik değerlerinin farklı olması ve kendi içlerinde bile bu değerlerin farklılık göstermesi anlaşılabilir bir durumdur. Mine ve dentinde rastlanılan önemli bölgesel değişiklikler nedeniyle mikro-çizme ya da mikro-çentik yöntemlerinin kullanımı tercih edilmiştir. (45, 50, 142, 221).

Mikrosertlik ölçüm teknikleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında Vickers testinin yüzey koşullarına karşı daha az hassas olması ve eşit yükler uygulanarak yapılan kontrollerde ölçüm hatalarının oldukça düşük olması (164), kimyasal ajan uygulanmış diş sert dokularının sertlik ölçümünde sıklıkla tercih edilmesi (132, 134, 222) bizim de çalışmamızda tercih nedenimiz olmuştur. Araştırmamızda Vickers mikrosertlik testi tek bir uygulayıcı tarafından kurallara uygun olarak yapıldı ve piramit ucun oluşturduğu iz, deney sistemi ile bağlantılı mikroskop yardımıyla ölçüldü.

Örneklerin hazırlanmasında Güneşer ve ark. (223) ve Ballal ve ark. 'nın (224) mikrosertlik analizi için tercih ettiği yöntem kullanıldı. Dişler uzun aksları boyunca iki

parçaya ayrıldı ve akrilik rezinden hazırlanmış kalıplara deney yüzeyi açıkta kalacak şekilde gömüldü. Daha sonra eşit patlarla doldurulmuş petri kaplarına daldırıldı.

Yassen ve ark. (130) rejeneratif endodontik tedavide kullanılan medikamanların dentin mikrosertliği üzerine etkilerini inceledikleri bir çalışmada kök kanallarına pat uygulamaları ve bekleme periodlarından sonra mikrosertlik analizi için kanal silindirleri elde etmeyi tercih etmişlerdir. Daha sonra silindirlerin koronal yüzeylerinden mikrosertlikleri değerlendirmişlerdir. Biz çalışmamızda yüzey hazırlanması sırasında yapılan işlemlerin sertlik değerini değiştirebileceği varsayımıyla önce yüzeyleri hazırlayıp daha sonra patları uygulamayı tercih ettik.

Yoldaş ve ark.'nın (115) Ca(OH)_2 'in mikrosertliğe etkisini değerlendirdikleri bir çalışmalarında ise akrilik rezine yerleştirilmiş diş örneklerinden kanal silindirleri elde etmişler ve örnekleri Ca(OH)_2 yerleştirilmiş petri kaplarına daldırmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar 3 farklı noktadan sertlik bakarken biz lümeden farklı uzaklıklarda 5 noktadan sertlik değerlendirdik. Massoud ve ark. (134) da irigasyon ajanlarının mikrosertlikte meydana getirdiği değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında 6 farklı noktadan ölçüm yapmışlar ve longitudinal diş kesitlerini tüm kök yüzeyi açıkta olacak şekilde akrilik rezine gömmüşlerdir. Bizde bu çalışmada daha fazla noktadan değerlendirme yapmak ve sağlıklı bir değerlendirme için ölçümler arasında mesafe bulunması gerektiğini göz önünde bulundurarak tüm kök yüzeyi açıkta kalacak şekilde akrilik rezine yerleştirmeyi tercih ettik.

Vickers ölçümlerinde farklı araştırmacılar farklı yük ve süreler uygulamayı tercih etmişlerdir. Güneşer ve ark. (223) irigasyon solüsyonlarının etkinliklerini inceledikleri çalışmalarında 300g-20sn kuvveti lümeden 0.5mm uzaklığa, Ballal ve ark. (224) ise benzer bir çalışmada 200 g-20sn kuvveti lümeden 0.5 mm uzaklığa, Massoud ve ark. (134) ise 25 g-10sn kuvveti lümeden 200 μm uzaklığa uygulamışlardır. Yılmaz ve ark. (129) Ca(OH)_2 , TAP ve DAP uyguladıkları örneklerle Knoop sertlik analizi yaparken 100g-15sn kuvveti 1000 μm uzaklığa uygulamışlardır. Yoldaş ve ark.'nın (115) Ca(OH)_2 ve kombinasyonlarının dentin mikrosertliği üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 100 g-15sn kuvveti kanal duvarından 1000 μm uzaklığa uygulamışlardır. Prather ve ark. (132) farklı antibiyotik kombinasyonları ile yaptıkları benzer bir çalışmada ise kanal lümeninden 500 μm ve 1000 μm uzaklıkta 50g-10sn kuvvet uygulamayı tercih etmişlerdir. Yassen ve ark. (130) ise TAP, DAP ve Ca(OH)_2 ile yaptıkları çalışmalarında 50g-15sn kuvvet ile lümeden 500 μm ve 1000

µm uzaklığın mikrosertlik değerini test etmişlerdir. Qing ve ark. (163) irrigasyon solüsyonlarının sertlik değerleri üzerinde yaptığı değişiklikleri değerlendirdikleri araştırmalarında Vickers sertlik analiziyle 50 g-15sn kuvveti kanal lümenine 5 farklı noktada uygulamışlardır. Mikrosertlik analizi ile ilgili yapılan literatür taramasında bir çok farklı yöntem tercih edildiği görülmüştür. Biz de mikrosertlik analizini yaparken Yassen ve ark. (130) tekniğine benzer bir teknikle kanal lümeninden 500 µm uzaklıktan 3 noktadan ve 1000 µm uzaklıktan 2 noktadan ölçüm yaptık. Farklı olarak örneklerimize Knoop sertlik analizi değil de Vickers sertlik analizi uygulamayı tercih ettik. Bunun nedeni belirli bir yük karşısında, Vickers çentik ucunun sığ olan Knoop iğnesine kıyasla 2 kat derine nüfuz edebilmesi ve çentik ucunun köşegen uzunluğunun Knoop iğnesinin 1/3'ü kadar olmasıdır. Bu da Vickers testinin yüzey şartlarından daha az etkilenmesini ve kısa köşegenleri sayesinde ölçüm hatalarına Knoop testine kıyasla daha hassas davranmasını sağlamaktadır. Ayrıca eşit yükler uygulanarak yapılan karşılaştırmalarda ölçüm hatalarının oldukça düşük olması (164) Vickers testi tercihimizi destekler niteliktedir.

Endodontik olarak tedavi gören dişlerde dentin sertliğinde azalma meydana geldiği bilinmektedir (47, 117). Çalışmamızın sonucunda da 1 aylık medikaman uygulanması sonrasında tüm medikamanların dentin mikrosertliğini azalttığı bulundu. Çalışmamızda 1 ay sonunda mikrosertliği en fazla azaltan medikaman TAP olurken, mikrosertlikler gruplar arasında sırasıyla $M-Ca(OH)_2 > M-DAP > M-TAP$ şeklinde tespit edildi.

Yılmaz ve arkadaşları insan üst çene kesici dişlerinden elde ettikleri dentin disklerini TAP, DAP ve $Ca(OH)_2$ bulunan petri kaplarına daldırılmış ve mikrosertlikte meydana gelen değişimleri izlemişlerdir (129). Orta üçlüden elde ettikleri dentin disklerinde mikrosertlik değerini 4. hafta sonunda uygulanan medikamanlar açısından düşükten yükseğe doğru $TAP > DAP > Ca(OH)_2$ şeklinde bulmuşlardır. Çalışmamızın sonuçlarıyla karşılaştırıldığında TAP'ın mikrosertliği daha az etkilediği görülmüştür. Araştırmamızda final konsantrasyonu 1 g/ml olacak şekilde antibiyotik patları hazırlandı ve eşit oranlarda etken madde kullanılarak hazırlanan patlar örneklerle uygulandı. Yılmaz ve ark. (129) siprofloksasin 250 mg (Cipro; Biofarma, İstanbul, Turkey), metronidazol 400 mg (Flagyl; Eczacıbaşı, İstanbul, Turkey) ve minosiklin 50 mg (Minocycline; Ratiopharm, Ulm, Germany) kullanmışlar ve 1:1:1 oranlarında karıştırarak patı hazırlamışlardır. Bu antibiyotik karışımını ise 3:1 oranında distile su ile

hazırlamışlardır. Bizim uyguladığımız antibiyotiğin eşit miktarlarda etken madde içerdiği, araştırmacıların hazırladığı patin ise minosiklin oranının yüzde olarak daha düşük olduğu görülmektedir. Minosiklin Ca iyonlarına bağlanıp şelasyon yaptığı bilinmektedir (225). Çalışmamızda TAP grubunda mikrosertliğin daha fazla azalmış olmasının minosiklinin neden olduğu şelasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Pacios ve arkadaşlarının Ca(OH)_2 ' in farklı kombinasyonlarının 3, 7 ve 14. gün dentin mikrosertliklerini ölçtükleri çalışmalarında zamana bağlı tüm grup ve kombinasyonlarda mikrosertliğin azaldığını bulmuşlardır (226). Yoldaş ve ark. (115) ise 2 farklı Ca(OH)_2 kombinasyonunu 1, 3 ve 7. günlerde değerlendirmişler ve Ca(OH)_2 'in zamana bağlı olarak dentin mikrosertliğini azalttığını bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda hem Ca(OH)_2 hem de antibiyotikli patlar gruplarında mikrosertliğin zamanla azaldığını tespit ettik.

Yassen ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında Ca(OH)_2 , DAP ve TAP'ın 1. hafta, 1.ay ve 3.ayda dentin mikrosertliği üzerine etkilerini değerlendirmişler (130) ve Ca(OH)_2 'in dentin mikrosertliğini giderek arttırdığını ve mikrosertlik değerlerinin 1. ayın sonunda medikamanlar arasında $\text{Ca(OH)}_2 > \text{TAP} > \text{DAP}$ şeklinde sıralandığını bildirmişlerdir. Bu çalışma ile kendi çalışmamızı kıyaslarken kullanılan yöntemlerin farklı olmasından dolayı, sayısal verileri değil materyale göre sonuçları karşılaştırmalı olarak inceledik. Bu durumda çalışmamızdan farklı olarak Ca(OH)_2 'in mikrosertliği zamanla arttırmış olması dikkat çekmektedir. Yassen kollajenin sertlikle doğrudan ilgili olduğunu ve Ca(OH)_2 'in alkali özelliğinden dolayı kollajen denatürasyonu yaptığını ve daha mineralize bir dentin ortaya çıktığını, bu nedenle de zamanla dentin mikrosertliğini arttırdığını savunmuştur (130). Bu çalışmada da Slutzky-Goldberg ve arkadaşlarının (227) savunduğu gibi intratübüler kollajenin dentinde, özellikle tübül içerisinde bulunan derin dentinde önemli bir yapı oluşturduğu ve kollajen yapının çözülmesinin kök dentin mikrosertliğinde azalma meydana getirebileceğini düşünülmektedir. Yassen ve ark.'nın (130) düşündüğünün aksine kollajen kaybının mineralizasyonu göreceli olarak arttırdığı ve dentin kırılgenliğini olumsuz etkilediği fikrindeyiz. Ayrıca Sim ve ark. (228) irrigasyon solüsyonlarının, kanal içi dezenfektan ve materyallerin dentinin mekanik ve fiziksel özelliklerinin değişmesine neden olduklarını belirtmişlerdir. Bu bilgi ve diğer çalışma sonuçlarının kanal dezenfeksiyonunda kullanılan patların dentin sertliğini zamana bağlı olarak azaltması (115, 129, 132, 226) çalışmamızın verilerini destekler niteliktedir.

Prather ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları araştırmalarında TAP ve modifiye TAP (metronidazol, siprofloksasin, klindamisin)'in, 1 g/ml ve 1 mg/ml konsantrasyonlarının, mikrosertlik üzerine etkilerini araştırmışlar ve zamana bağlı olarak tüm grupların mikrosertliğinin azaldığını 1 g/ml konsantrasyona sahip antibiyotik patlarının mikrosertliği daha fazla düşürdüğünü tespit etmişlerdir (132). Biz de tezimizde 1 g/ml konsantrasyona sahip antibiyotik patları hazırladık ve kullandık. Test sonucunda TAP ve DAP'ın dentin mikrosertliğini Ca(OH)₂ 'e oranla daha fazla düşürdüğünü belirledik. Kullanılan antibiyotik konsantrasyonunun TAP ve DAP gruplarında daha düşük değerler elde etmemize neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Bulgularımızda TAP grubundan elde edilen mikrosertlik değerleri DAP grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulundu. TAP minosiklin ile kombine edilmiş bir antibiyotiktir. Minosiklin ise Ca ile birleşerek şelat oluşturan böylece sert doku çözen bir antibiyotiktir (216). 1 aylık uygulama sonucunda TAP gruplarının daha düşük mikrosertlik değerlerine sahip olmasının minosiklinin radiküler dentinde meydana getirdiği demineralizasyondan kaynaklandığını düşünmekteyiz (132, 229).

Dentin yüzeyinin inorganik ve organik içeriğindeki değişimler, dentinin sertliğini etkilediği bilinmektedir (230). Panighi ve G'Sell (231) alışmalarında dişin mineral içeriğinin miktarıyla dişin sertliği arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Asitler bazı antibiyotiklere kimyasal kararlılığı arttırmak, tonisiteyi kontrol etmek ve fizyolojik uyumu sağlamak için eklenebilir (130). Antibiyotikli patlar asidik yapıdadır ve asidik maddeler dental dokularda demineralize etki oluşturarak mineral miktarını azaltır. Bu anlamda TAP grubundaki mikrosertlik düşüşü, minosiklinin neden olduğu kalsiyum şelasyonundan ve demineralizasyon etkisinden kaynaklanırken, DAP grubunda meydana gelen mikrosertlik düşüşü zamanla ve antibiyotikli patların asiditesiyle ilişkilendirilebilir.

Araştırmamızda SEM görüntüleri alınarak, irrigasyon sonrası medikaman kalıntılarının varlığı değerlendirilip ve/veya kök kanal dentininde herhangi bir morfolojik değişiklik olup olmadığı incelendi. Bu amaçla kanal lümeninden x1000 ve x2000'lik büyütmelerde SEM görüntüleri elde edildi. Grntlemeden önce kanallara uyguladığımız medikamanların uzaklaştırılmasında 20 ml % 17'lik EDTA solüsyonu kullanıldı ve solüsyonu uzaklaştırmak amacıyla 2 ml serum fizyolojik ile final irrigasyonu gerçekleştirildi. Böylece Ca(OH)₂, DAP ve TAP'ın EDTA ile

enstrümantasyonsuz uzaklaştırılma etkinliği de değerlendirmiş oldu. Görüntülerde tüm medikaman gruplarında az sayıda açık dentin tübülüne rastlanırken, en fazla smear ve pat artığı DAP grubunda gözlenmiştir. TAP grubunda az sayıda açık dentin tübülüne rastlanmıştır. TAP da açık dentin tübüllerinin görüntülenmesinin minosiklin şelasyonu ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Şimşek ve ark. (232) hidroksiapatitlerin yapısında rol oynayan Ca ve fosfat iyonlarının dentin içeriklerinin değişimini, antibiyotikli pat kombinasyonları uygulayarak incelemiştir. Antibiyotikli patların mineral içeriğini etkilemediği hipotezini ret etmişlerdir. Çalışmaları sonucunda DAP ve TAP'ın dentin Ca içeriğinde meydana getirdiği düşüşü istatistiksel olarak anlamsız bulmuşlardır ($p>0.05$).

Yassen ve ark. (233) rejeneratif endodontik tedavilerde kullanılan medikamanların dentinin kimyasal yapısına etkisini incelemiştir. Farklı zaman periyotları boyunca Ca(OH)_2 , DAP ve TAP uyguladıkları örneklerde fosfat/amid oranlarını değerlendirmişlerdir. Ca(OH)_2 uygulandıktan sonra amid oranlarının düştüğünü, fosfat oranlarının göreceli olarak arttığını söylemişlerdir. Buna karşılık TAP ve DAP uygulanan gruplarda fosfat ve karbonat miktarlarındaki düşüşü vurgulamışlardır ve tüm gruplarda tüm zaman periyotlarında fosfat/amid oranlarını $\text{Ca(OH)}_2 > \text{Kontrol} > \text{DAP} > \text{TAP}$ şeklinde belirlemişlerdir. Bu sonuçlara göre araştırmacılar antibiyotikli patların demineralizasyon etkisini kanıtlamışlardır. TAP'ın daha fazla demineralizasyona neden oluyor olması, fosfat/amid oranından da anlaşılmıştır. Araştırmacılar aynı çalışmada SEM görüntülerini de incelemişler ve kontrol grubunda ve Ca(OH)_2 uygulanmış gruplarda demineralizasyon belirtisi görmemişlerdir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda TAP grubu SEM görüntülerinde açık dentin tübülleri izlenirken DAP grubunda izlenmemesi; TAP'ın fosfat/amid oranındaki düşüşe bakılarak demineralizasyon etkisinin daha güçlü olmasıyla ilişkilendirilebilir. Ca(OH)_2 'in demineralizasyon etkisi daha az olmasına rağmen bizim çalışmamızda açık tübüllerin izlenebiliyor olması bize EDTA'nın Ca(OH)_2 'i uzaklaştırma etkinliğinin DAP ve TAP'ı uzaklaştırma etkinliğine göre daha etkili olduğunu düşündürmüştür.

Bununla birlikte Akçay ve arkadaşları (96) TAP'ın epoksi rezin bazlı kanal patlarının dentine bağlanma kuvvetini arttırdığını, bunun da nedeninin rezidüel minosiklinin Ca iyonlarıyla bağlantı kurması olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda bağlantının artmış olması bize minosiklin kaynaklı olduğunu düşündüğümüz açık dentin kanallarının varlığını kanıtlamaktadır.

x2000'lik büyütmelelerde açık görülen dentin kanal ağızları miktarı Ca(OH)_2 grubunda daha fazla görülmüştür. Salgado ve ark. (234) Ca(OH)_2 'in farklı solüsyonlarla uzaklaştırılmasını inceledikleri çalışmalarında, yalnızca NaOCl irrigasyonunu en başarısız, tek başına EDTA-T'yi de (EDTA + % 0,2 lauril sodyum sülfat, Formula e Aça, Brezilya) tek başına NaOCl'den daha etkili bulmuşlardır. Biz çalışmamızda görüntüleme öncesinde örnekleri Amerikan Endodonti Derneği klinik prosedürlerini (106) takip etmek amacıyla 20 ml %17 EDTA ile irriga ettik. Buna rağmen SEM görüntülerinde patların kanaldan efektif olarak uzaklaştırılmadığını gözlemledik.

Kanal medikamanlarının kanaldan uzaklaştırılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (199, 235). Margelos ve ark. (235) EDTA + NaOCl kombinasyonu kullanılmasının, bu irriganların tek başına kullanılmasına kıyasla daha fazla Ca(OH)_2 uzaklaştırdığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Çalt ve ark. (236) Ca(OH)_2 uzaklaştırmada da solüsyon olarak EDTA + NaOCl kombinasyonu tercih etmişlerdir. Arslan ve arkadaşları (199) ultrasonik aktivasyon olmadan TAP'ın yalnızca irrigasyon solüsyonlarıyla kanaldan çıkarılmasının etkinliğini düşük bulmuşlardır. Bu araştırmaların sonucu ve SEM incelemelerimizdeki bulgularımıza dayanarak, tek başına enjektörle irrigasyonun ve yalnızca EDTA kullanılarak yapılan irrigasyonun, rejeneratif endodontide kullanılan kanal medikamanlarını lümeninden uzaklaştırmada yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

Rejeneratif endodontide özel durumlar için hangi medikamanın kullanılması gerektiğine dair bir rehber yoktur ve rejeneratif endodontik tedavilerin klinik sonuçları kullanılan medikamanlar, uygulanma süreleri ve konsantrasyonlarıyla çelişkilidir. Bu nedenle kanalların dezenfeksiyonu, doku canlılığının korunması ve dişin ağızda uzun süre idamesi için hangi medikamanın kullanılacağına karar vermek önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kanal medikamanı uygulanmayan kontrol grubundaki örnekler en yüksek kırılma dayanımına sahip bulunmuştur.
- Medikaman uygulanması kök kanal kırılma dayanımını arttırmıştır.
- 1 aylık medikaman uygulanması sonrasında kırılma direncini en fazla düşüren medikaman istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Ca(OH)_2 olmuştur.
- Antibiyotikli patlar kök kırılma riskini önlemek açısından daha güvenilirdir.
- DAP, rejeneratif endodontik tedavi uygulamalarında TAP ve Ca(OH)_2 'e nazaran kök kırılma dayanımı açısından daha güvenilir bir medikamandır.
- 1 aylık medikaman uygulanması sonrasında mikrosertlik analizleri yapılan gruplardan en düşük mikrosertlik değeri TAP grubunda görülürken, medikaman uygulanmayan Kontrol grubu en yüksek değerlere sahip olmuştur.
- Medikaman uygulanan gruplar arasında mikrosertlik sıralaması $\text{Ca(OH)}_2 > \text{DAP} > \text{TAP}$ şeklinde bulunmuştur.
- Kök kanal mikrosertliğini en fazla azaltan medikaman TAP'dır.
- Medikaman uygulanan gruplar arasında mikrosertlik açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$).
- Mikrosertlik, kırılma dayanımı ve renklenme açısından dişte meydana gelen değişikliklere bakıldığında DAP, TAP'a oranla daha güvenilir bulunmuştur.
- Ca(OH)_2 'in kırılma dayanımını azaltması, fakat antibiyotikli pat uygulanmış gruplarla arasında anlamlı bir fark bulunmaması ve mikrosertlik analizi sonuçlarına göre dentin için antibiyotikli patlardan daha güvenilir olması, rejeneratif endodontik tedavi uygulamalarında kullanılabilirliğini ortaya koymuştur.
- Ca(OH)_2 ile antibiyotikli patlar arasında kırılma dayanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- SEM görüntüleri alınan örneklerde Kontrol grubunda açık dentin tübüllerine rastlanmıştır. Ca(OH)_2 ve DAP grubunda yıkama sonrası daha fazla smear tabakası ve kapalı tübül tespit edilmiştir.
- Enjektörle EDTA irrigasyonu sonrası smear tabakası ve pat artıkları görüntülenmiştir.

- DAP grubundan elde edilen görüntülerde debris artıkları ve smear tabakası daha yoğun izlenmiştir.
- SEM görüntülerinde TAP grubunda açık dentin túbülü miktarı DAP'a oranla daha fazladır.
- Kök kanallarına uygulanmış DAP'ın uzaklaştırılması esnasında daha dikkatli davranılmalıdır.
- TAP uygulanmış gruplarda klinik olarak koyu yeşil-gri renk değişikliği gözlemlenmiştir.
- Rejeneratif endodontik tedavilerle ilgili in vivo ve in vitro ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Kidd EAM, Smith BGN, Pickard HM, Watson TF. Why restore teeth? In: Kidd EAM, Smith BGN, Watson TF. (eds), *Pickard's manual of operative dentistry* 8th Ed. Oxford, New York, Oxford University Press, 2003: Chapter 1.
2. Harty FJ, Ford TRP. The dental pulp. In: Ford TRP (ed). *Harty's Endodontics in Clinical Practice*, 5th Ed Edinburgh, Wright, 2004: Chapter
3. Andreasen J, Andreasen F, Bakland L, Flores M. Emergency record for acute dental trauma, and clinical examination form for the time of injury and follow-up examination. *Traumatic Dental Injuries: A Manual*, 2nd ed. Oxford, Blackwell Munksgaard, 2003: 72-5.
4. Fuks AB. Pulp therapy for the primary and young permanent dentitions. *Dent Clin North Am* 2000, 44 (3): 571-96.
5. Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod* 1999, 25 (3): 197-205.
6. Skoglund A, Tronstad L. Pulpal changes in replanted and autotransplanted immature teeth of dogs. *J Endod* 1981, 7 (7): 309-16.
7. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. Long- term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol* 2002, 18 (3): 134-7.
8. Huang GJ. Apexification: the beginning of its end. *Int Endod J* 2009, 42 (10): 855-66.
9. Ekçi ES. Rejeneratif Pulpa Tedavilerine Genel Bir Bakış. *Cumhuriyet Dent J* 19 (3): 238-46.
10. Cehreli ZC, Isbitiren B, Sara S, Erbas G. Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. *J Endod* 2011, 37 (9): 1327-30.
11. Chen MH, Chen KL, Chen CA, Tayebaty F, Rosenberg P, Lin L. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical

- periodontitis/abscess to revascularization procedures. *Int Endod J* 2012, 45 (3): 294-305.
12. Chueh L-H, Ho Y-C, Kuo T-C, Lai W-H, Chen Y-HM, Chiang C-P. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. *J Endod* 2009, 35 (2): 160-4.
 13. Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. *J Endod* 2011, 37 (4): 562-7.
 14. Manogue M, Patel S, Walker R.T. *The Principles of Endodontics*, 1st ed. Oxford University Press, USA, 2005: Chapter A2
 15. Simon S, Rilliard F, Berdal A, Machtou P. The use of mineral trioxide aggregate in one- visit apexification treatment: a prospective study *Int Endod J* 2007, 40 (3): 186-97.
 16. ElNesr N, Avery JK. Development of the teeth: root and supporting structures. *Oral development and histology* 3rd ed. Thieme, New York, 2002: 108-22.
 17. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol* 2005, 21 (1): 1-8.
 18. Nagaveni N, Umashankara K, Radhika N, Manjunath S. Successful closure of the root apex in non-vital permanent incisors with wide open apices using single calcium hydroxide (caoh) dressing: report of 2 cases. *J Clin Exp Dent* 2010, 2 (1): 26-9.
 19. Hemalatha H, Sandeep M, Kulkarni S, Yakub SS. Evaluation of fracture resistance in simulated immature teeth using Resilon and Ribbond as root reinforcements—an in vitro study. *Dent Traumatol* 2009, 25 (4): 433-8.
 20. Mason C. Endodontics in children. In: Ford TRP (ed), *Harty's Endodontics In Clinical Practice* 5th Ed. Oxford, Wright, 2004: Chapter 10.
 21. Wilkinson KL, Beeson TJ, Kirkpatrick TC. Fracture resistance of simulated immature teeth filled with resilon, gutta-percha, or composite. *J Endod* 2007, 33 (4): 480-3.

22. Pinar Erdem A, Sepet E. Mineral trioxide aggregate for obturation of maxillary central incisors with necrotic pulp and open apices. *Dent Traumatol* 2008, 24 (5): 38-41.
23. Torabinejad M, Walton R. Pulp and periradicular pathosis. In: Torabinejad M, Walton R (eds). *Principles and practice of endodontics* 3rd Ed. Philadelphia, WB Saunders 2002: 34-7.
24. Bjørndal L, Darvann T, Thylstrup A. A quantitative light microscopic study of the odontoblast and subodontoblastic reactions to active and arrested enamel caries without cavitation. *Caries Res* 1998, 32 (1): 59-69.
25. Andreasen J, Andreasen F, Andersson L. Classification, Epidemiology, Etiology 217. In: Andreasen J (ed). *Textbook and Color atlas of Traumatic Injuries to the Teeth*. 4thed. Oxford, Blackwell Munksgaard, 2007: 489-515.
26. Goldstein S, Sedaghat-Zandi A, Greenberg M, Friedman S. Apexification & apexogenesis. *N Y State Dent J* 1999, 65(5): 23.
27. Andreasen J. Intra-alveolar root fractures: radiographic and histologic study of 50 cases. *J Oral Surg* 1967, 25: 414-26.
28. Torneck C. Effects and clinical significance of trauma to the developing permanent dentition. *Dent Clin North Am* 1982, 26 (3): 481.
29. Tanalp J, Dikbas I, Malkondu Ö, Ersev H, Güngör T, Bayırlı G. Comparison of the fracture resistance of simulated immature permanent teeth using various canal filling materials and fiber posts. *Dent Traumatol* 2012, 28 (6): 457-64.
30. Camp JH FA. Pediatric endodontics: Endodontic treatment for the primary and young permanent dentition. In: Cohen S, Hargreaves KM (eds). *Pathways of the Pulp*, 9th ed. St. Louis, Mosby, 2006: Chapter 22
31. Haapasalo M, Ranta H, Ranta KT. Facultative gram-negative enteric rods in persistent periapical infections. *Acta Odontol Scand* 1983, 41 (1): 19-22.
32. Pitt Ford TR. Apexification and Apexogenesis. In: Torabinejad M, Walton RE (eds) *Principles and practice of endodontics*, 3rd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002: 373-84.

33. Grossman LLI, Oliet S, Del Rio CE. Endodontic practice 11th Ed. USA, Lea & Febiger Philadelphia, 1988.
34. Chawla H, Tewari A, Ramakrishnan E. A study of apexification without a catalyst paste. *ASDC J Dent Child* 1980, 47 (6): 431-4.
35. England MC, Best E. Noninduced apical closure in immature roots of dogs' teeth. *J Endod* 1977, 3 (11): 411-7.
36. Whittle M. Apexification of an infected untreated immature tooth. *J Endod* 2000, 26 (4): 245-7.
37. Das S. Apexification in a nonvital tooth by control of infection. *J Am Dent Assoc (1939)* 1980, 100 (6): 880-1.
38. Alaçam A. Kök ucu kapanmamış genç sürekli dişlerde kök oluşumunun teşviki veteriner yöntemleri. İçinde: Alaçam T. (editör) *Endodonti*, 2. Baskı. Ankara, Özyurt Matbaacılık, 2012: Bölüm 35
39. Thäter M, Marechaux S. Induced root apexification following traumatic injuries of the pulp in children: follow-up study. *ASDC J Dent Child* 1988, 55 (3): 190-5.
40. Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P, Hargreaves KM. 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* 2012, 38 (10): 1330-6.
41. Abbott PV. Apexification with calcium hydroxide- when should the dressing be changed? The case for regular dressing changes. *Aust Endod J* 1998, 24 (1): 27-32.
42. Siqueira Jr J, Lopes H. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *Int Endod J* 1999, 32 (5): 361-9.
43. Foreman P, Barnes I. A review of calcium hydroxide. *Int Endod J* 1990, 23 (6): 283-97.
44. Cox CF, Kopel, H.M., Ruby, J.D. Repair of pulpal injury by dental materials. In : Hargreaves KM., Goodis HE. (eds). *Seltzer and Bender's dental pulp*. 2nd Ed. Chicago, Quintessence Publishing Company, 2002: 325-44.

45. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J* 2011, 44 (8): 697-730.
46. Çalışkan MK. Endodontide Tanı ve Tedaviler. 3. Baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2014: 320, 380.
47. Soares J, Santos S, César C, Silva P, Sá M, Silveira F, Nunes E. Calcium hydroxide induced apexification with apical root development: a clinical case report. *Int Endod J* 2008, 41 (8): 710-9.
48. Wu MK, Dummer P, Wesselink P. Consequences of and strategies to deal with residual post- treatment root canal infection. *Int Endod J* 2006, 39 (5): 343-56.
49. Byström A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Dent Traumatol* 1985, 1 (5): 170-5.
50. Kleier DJ, Barr ES. A study of endodontically apexified teeth. *Dent Traumatol* 1991, 7 (3): 112-7.
51. Doyon GE, Dumsha T, von Fraunhofer JA. Fracture resistance of human root dentin exposed to intracanal calcium hydroxide. *J Endod* 2005, 31 (12): 895-7.
52. Rosenberg B, Murray PE, Namerow K. The effect of calcium hydroxide root filling on dentin fracture strength. *Dent Traumatol* 2007, 23 (1): 26-9.
53. Bakland LK, Andreasen JO. Will mineral trioxide aggregate replace calcium hydroxide in treating pulpal and periodontal healing complications subsequent to dental trauma? A review. *Dent Traumatol* 2012, 28 (1): 25-32.
54. Morse DR, O'Larnic J, Yesilsoy C. Apexification: review of the literature. *Quintessence Int* 1990, 21 (7): 589-98.
55. Shabahang S, Torabinejad M, Boyne PP, Abedi H, McMillan P. A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. *J Endod* 1999, 25 (1): 1-5.
56. Witherspoon DE, Ham K. One-visit apexification: technique for inducing root-end barrier formation in apical closures. *Pract Proced Aesthet Dent* 2001, 13 (6): 455-66.

57. Kumar A, Yadav A, Shetty N. One-step apexification using platelet rich fibrin matrix and mineral trioxide aggregate apical barrier. *Indian J Dent Res* 2014, 25 (6): 809.
58. Hermann B. On the reaction of the dental pulp to vital amputation and calxyl capping. *Dtsch Zahnarztl Z* 1952, 7 (24): 1446-7.
59. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod* 2007, 33 (4): 377-90.
60. Nakashima M. Tissue engineering in endodontics. *Aust Endod J* 2005, 31 (3): 111-3.
61. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *Pediatr Dent* 2008, 30 (3): 253-60.
62. Murray PE, Windsor LJ, Smyth TW, Hafez AA, Cox CF. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002, 13 (6): 509-20.
63. Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials—advantages and limitations. *J Dent* 1994, 22: 6-11.
64. Akgün Ö, Polat GG, Altun C. Rejeneratif pulpa tedavilerinde doku mühendisliği uygulamaları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi* 2008, 2 (4): 238-44.
65. Sachlos E, Czernuszka J. Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *Eur Cell Mater* 2003, 5 (29): 39-40.
66. Tabata Y. Nanomaterials of Drug Delivery Systems for Tissue Regeneration. In: Vo-Dinh T (eds). *Protein Nanotechnology, Methods in Molecular Biology™*, vol 300. New York Humana Press, 2005: 81-100.
67. Taylor M, Daniels A, Andriano K, Heller J. Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. *J Appl Biomater* 1994, 5 (2): 151-7.

68. Guo T, Zhao J, Chang J, Ding Z, Hong H, Chen J, Zhang J. Porous chitosan-gelatin scaffold containing plasmid DNA encoding transforming growth factor- β 1 for chondrocytes proliferation. *Biomaterials* 2006, 27 (7): 1095-103.
69. Griffon DJ, Sedighi MR, Sendemir-Urkmez A, Stewart AA, Jamison R. Evaluation of vacuum and dynamic cell seeding of polyglycolic acid and chitosan scaffolds for cartilage engineering. *Am J Vet Res* 2005, 66 (4): 599-605.
70. Sanjana NE, Fuller SB. A fast flexible ink-jet printing method for patterning dissociated neurons in culture. *J Neurosci Methods* 2004, 136 (2): 151-63.
71. Barron JA, Krizman DB, Ringeisen BR. Laser printing of single cells: statistical analysis, cell viability, and stress. *Ann Biomed Eng* 2005, 33 (2): 121-30.
72. Yılmaz G, Nur BG, Tanrıver M, Altunsoy M, Ok E. Revaskularizasyon ve uygulama yöntemleri. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2016 37 (2): 88-98.
73. Alaçam T, Uzel İ, Alaçam A, Aydın M. *Endodonti*, 2. Baskı. Barış Yayınları, Ankara, 2000: 17-8
74. Geisler TM. Clinical considerations for regenerative endodontic procedures. *Dent Clin N Am* 2012, 56 (3): 603-26.
75. Iwaya Si, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol* 2001, 17 (4): 185-7.
76. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher L, Cherman N, Boyde A, DenBesten P, Robey PG, Shi S. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002, 81 (8): 531-5.
77. Lieberman J, Trowbridge H. Apical closure of nonvital permanent incisor teeth where no treatment was performed: case report. *J Endod* 1983, 9 (6): 257-60.
78. Nevins A, Wrobel W, Valachovic R, Finkelstein F. Hard tissue induction into pulpless open-apex teeth using collagen-calcium phosphate gel. *J Endod* 1977, 3 (11): 431-3.
79. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod* 2004, 30 (4): 196-200.

80. Dali M, Rajbanshi L. Regenerative endodontics: Changes, chances, and challenges of revascularization in pediatric dentistry. *SRM Journal of Research in Dental Sciences* 2014, 5 (3): 186.
81. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics* 2013, 28 (1): 2-23.
82. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM, Diogenes A. 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* 2011, 37 (8): 1109-15.
83. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry—part I: stem cell sources. *J Prosthodont Res* 2012, 56 (3): 151-65.
84. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ. The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. *Biomaterials* 2006, 27 (14): 2865-73.
85. Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, Cavender AC, Hartgerink JD, Hecker S, Schmalz G. Dentine conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *J Endod* 2011, 37 (11): 1536-41.
86. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, McClanahan SB. Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod* 2010, 36 (3): 536-41.
87. Chen X, Bao Z-F, Liu Y, Liu M, Jin X-Q, Xu X-B. Regenerative endodontic treatment of an immature permanent tooth at an early stage of root development: a case report. *J Endod* 2013, 39 (5): 719-22.
88. Ring KC, Murray PE, Namerow KN, Kuttler S, Garcia-Godoy F. The comparison of the effect of endodontic irrigation on cell adherence to root canal dentin. *J Endod* 2008, 34 (12): 1474-9.
89. Aksel H, Serper A. Recent considerations in regenerative endodontic treatment approaches. *J Dent Sci* 2014, 9 (3): 207-13.
90. Sato I, Ando- Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root- canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int Endod J* 1996, 29 (2): 118-24.

91. Hoshino E, Iwaku M, Sato M, Ando N, Kota K. Bactericidal efficacy of metronidazole against bacteria of human carious dentin in vivo. *Caries Res.* 1989, 23 (2): 78-80.
92. Hoshino E, Ando N, Sato M, Kota K. Bacterial invasion of non- exposed dental pulp. *Int Endod J* 1992, 25 (1): 2-5.
93. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002, 65 (3): 455-64.
94. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Arch Dermatol* 1997, 133 (10): 1224-30.
95. Sato T, Hoshino E, Uematsu H, Noda T. In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs of bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol* 1993, 8 (3): 172-6.
96. Akcay M, Arslan H, Topcuoglu HS, Tuncay O. Effect of calcium hydroxide and double and triple antibiotic pastes on the bond strength of epoxy resin-based sealer to root canal dentin. *J Endod* 2014, 40 (10): 1663-7.
97. Hoshino E, Kurihara- Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, Iwaku M. In- vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J* 1996, 29 (2): 125-30.
98. Er K, Kuştarıcı A, Özcan Ü, Taşdemir T. Nonsurgical endodontic treatment of dens invaginatus in a mandibular premolar with large periradicular lesion: a case report. *J Endod* 2007, 33 (3): 322-4.
99. Taneja S, Kumari M, Parkash H. Nonsurgical healing of large periradicular lesions using a triple antibiotic paste: A case series. *Contemp Clin Dent* 2010, 1 (1): 31.
100. Yassen GH, Chu T-MG, Gallant MA, Allen MR, Vail MM, Murray PE, Platt JA. A novel approach to evaluate the effect of medicaments used in endodontic regeneration on root canal surface indentation. *Clin Oral Investig* 2014, 18 (6): 1569-75.
101. Kling M, Cvek M, Mejare I. Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Dent Traumatol* 1986, 2 (3): 83-9.

102. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod* 2012, 38 (10): 1372-5.
103. Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB, Diogenes A. Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *J Endod* 2014, 40 (8): 1172-7.
104. Althumairy RI, Teixeira FB, Diogenes A. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *J Endod* 2014, 40 (4): 521-5.
105. Labban N, Yassen GH, Windsor LJ, Platt JA. The direct cytotoxic effects of medicaments used in endodontic regeneration on human dental pulp cells. *Dent Traumatol* 2014, 30 (6): 429-34.
106. American Association of Endodontists, AAE clinical considerations for a regenerative procedure. https://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/research/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf. 6 Augustos 2016
107. Gomes-Filho JE, Duarte PCT, de Oliveira CB, Watanabe S, Lodi CS, Cintra LTÂ, Bernabé PFE. Tissue reaction to a triantibiotic paste used for endodontic tissue self-regeneration of nonvital immature permanent teeth. *J Endod* 2012, 38 (1): 91-4.
108. Reynolds K, Johnson J, Cohenca N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *Int Endod J* 2009, 42 (1): 84-92.
109. Nagata JY, de Almeida Gomes BPF, Lima TFR, Murakami LS, de Faria DE, Campos GR, de Souza-Filho FJ, de Jesus Soares A. Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization. *J Endod* 2014, 40 (5): 606-12.
110. Lana PEP, Scelza MFZ, Silva LE, Mattos-Guaraldi ALd, Hirata Júnior R. Antimicrobial activity of calcium hydroxide pastes on *Enterococcus faecalis* cultivated in root canal systems. *Braz Dent J* 2009, 20 (1): 32-6.
111. Namour M, Theys S. Pulp revascularization of immature permanent teeth: a review of the literature and a proposal of a new clinical protocol. *ScientificWorldJournal* 2014, 2014.

112. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100 (10): 5807-12.
113. Huang GT-J, Sonoyama W, Chen J, Park SH. In vitro characterization of human dental pulp cells: various isolation methods and culturing environments. *Cell Tissue Res* 2006, 324 (2): 225.
114. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *J Endod* 2009, 35 (10): 1343-9.
115. Yoldaş O, Doğan C, Seydaoğlu G. The effect of two different calcium hydroxide combinations on root dentine microhardness. *Int Endod J* 2004, 37 (12): 828-31.
116. Andreasen JO, Munksgaard EC, Bakland LK. Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after filling with calcium hydroxide or MTA. *Dent Traumatol* 2006, 22 (3): 154-6.
117. Zamin C, Silva- Sousa YTC, Souza- Gabriel AE, Messias DF, Sousa- Neto MD. Fracture susceptibility of endodontically treated teeth. *Dent Traumatol* 2012, 28 (4): 282-6.
118. Attin T, Paque F, Ajam F, Lennon A. Review of the current status of tooth whitening with the walking bleach technique. *Int Endod J* 2003, 36 (5): 313-29.
119. Özçopur B, Arı H. Epiphany obtürasyon sistemi ve güta-perka ile farklı iki kanal dolgu patı kullanılarak kanal dolgusu yapılan dişlerde kırılma dayanımlarının karşılaştırılması *SÜ. Diş Hek Fak Derg* 2007, 16: 1-6.
120. Hammad M, Qualtrough A, Silikas N. Effect of new obturating materials on vertical root fracture resistance of endodontically treated teeth. *J Endod* 2007, 33 (6): 732-6.
121. Birbil G. Çekme ve Basma Testlerinde Kullanılan Malzeme Test Makinalarının Yerinde Muayene ve Kalibrasyonu. *2. Ulusal Ölçümbilim Kongresi, Bildiriler Kitabı* 1997: 58-64.
122. Carvalho C, Valera M, Oliveira L, Camargo C. Structural resistance in immature teeth using root reinforcements in vitro. *Dent Traumatol* 2005, 21 (3): 155-9.

123. Goldberg F, Kaplan A, Roitman M, Manfré S, Picca M. Reinforcing effect of a resin glass ionomer in the restoration of immature roots in vitro. *Dent Traumatol* 2002, 18 (2): 70-2.
124. Pecora N, Yaman P, Dennison J, Herrero A. Comparison of shear bond strength relative to two testing devices. *J Prosthet Dent* 2002, 88 (5): 511-5.
125. Şeşen MK ÇH, Sabri Kayali E Istanbul Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Ders Notları. 2000.
126. MEB. Metal teknolojisi, Sertlik ölçme yöntemleri. Ankara, 2006: 1-38.
127. Kapakin KAT. Scanning-Elektron Mikroskobu. *YYÜ Vet Fak Derg* 2006,17 (1): 55-8.
128. Erdin N. Tarama elektron mikroskobunun temel prensipleri ve numune hazırlama. *J Fac For Istanbul U* 1986, 0 (0): 102-124
129. Yilmaz S, Dumani A, Yoldas O. The effect of antibiotic pastes on microhardness of dentin. *Dent Traumatol* 2016, 32 (1): 27-31.
130. Yassen G, Vail M, Chu T, Platt J. The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. *Int Endod J* 2013, 46 (7): 688-95.
131. Sahebi S, Moazami F, Abbott P. The effects of short- term calcium hydroxide application on the strength of dentine. *Dent Traumatol* 2010, 26 (1): 43-6.
132. Prather BT, Ehrlich Y, Spolnik K, Platt JA, Yassen GH. Effects of two combinations of triple antibiotic paste used in endodontic regeneration on root microhardness and chemical structure of radicular dentine. *J Oral Sci* 2014, 56 (4): 245-51.
133. Batur BY. İki farklı kalsiyum hidroksit preparatının endodontik tedavi gören dişlerin dentin kırılma direncine olan etkisinin incelenmesi. *J Istanb Univ Fac Dent* 2013, 47 (2): 41-9.
134. Massoud SF, Moussa SM, Hanafy SA, El Backly RM. evaluation of the microhardness of root canal dentin after different irrigation protocols. *Alex Dent J* 2017, 41 (1): 73-9.

135. Chair Gerald N, Glickman MA LL, Fouad AF, Johnson WT. *American Association of Endodontists' Glossary of Endodontic Terms*. 7th Ed. Chicago, IL, USA 2003: 205.
136. Frank AL. Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *J Am Dent Assoc* 1966, 72 (1): 87-93.
137. Cvek M. Prognosis of luxated non- vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta- percha. A retrospective clinical study. *Dent Traumatol* 1992, 8 (2): 45-55.
138. Giuliani V, Baccetti T, Pace R, Pagavino G. The use of MTA in teeth with necrotic pulps and open apices, *Dent Traumatol* 2002, 18 (4): 217-21.
139. Parirokh M, Jalali S, Haghdoost AA, Abbott PV. Comparison of the effect of various irrigants on apically extruded debris after root canal preparation. *J Endod* 2012, 38 (2): 196-9.
140. Bezgin T, Sönmez H. Current Approaches in Apexification Treatment. *Turkiye Klinikleri J Dental Sci* 2012, 18 (3): 304.
141. Akyıldız BM, Sönmez I. Rejeneratif Endodontik Tedavi: Bir Literatür Derlemesi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Dent-Special Topics* 2016, 2 (1): 1-12.
142. Cehreli ZC, Sara S, Uysal S, Turgut MD. MTA apical plugs in the treatment of traumatized immature teeth with large periapical lesions. *Dent Traumatol* 2011, 27 (1): 59-62.
143. Chueh L-H, Huang GT-J. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod* 2006, 32 (12): 1205-13.
144. Östby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy an experimental histologic study. *Acta Odontol Scand* 1961, 19 (3-4): 323-53.
145. Nygaard- Östby B, Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Eur J Oral Sci* 1971, 79 (3): 333-49.
146. Peters L, Wesselink P. Periapical healing of endodontically treated teeth in one and two visits obturated in the presence or absence of detectable microorganisms. *Int Endod J* 2002, 35 (8): 660-7.

147. Nair P. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004, 15 (6): 348-81.
148. Siqueira Jr JF, de Uzeda M. Disinfection by calcium hydroxide pastes of dentinal tubules infected with two obligate and one facultative anaerobic bacteria. *J Endod* 1996, 22 (12): 674-6.
149. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod* 2011, 37 (2): 133-8.
150. Haapasalo M, Endal U, Zandi H, Coil JM. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. *Endod Topics* 2005, 10 (1): 77-102.
151. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod* 2013, 39 (3): 319-26.
152. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatr Dent* 2007, 29 (1): 47-50.
153. Stuart CH, Schwartz SA, Beeson TJ. Reinforcement of immature roots with a new resin filling material. *J Endod* 2006, 32 (4): 350-3.
154. Bortoluzzi E, Souza E, Reis JMdsN, Esberard R, Tanomaru- Filho M. Fracture strength of bovine incisors after intra- radicular treatment with MTA in an experimental immature tooth model. *Int Endod J* 2007, 40 (9): 684-91.
155. Hatibovic-Kofman S, Raimundo L, Chong L, Moreno J, Zheng L. Mineral trioxide aggregate in endodontic treatment for immature teeth. *IEEE EMBS Annual International Conference* New York City, USA, 2006: 2094-7
156. Hatibović- Kofman Š, Raimundo L, Zheng L, Chong L, Friedman M, Andreasen JO. Fracture resistance and histological findings of immature teeth treated with mineral trioxide aggregate *Dent Traumatol* 2008, 24 (3): 272-6.
157. Cauwels RG, Pieters IY, Martens LC, Verbeeck RM. Fracture resistance and reinforcement of immature roots with gutta percha, mineral trioxide aggregate and

- calcium phosphate bone cement: a standardized in vitro model. *Dent Traumatol* 2010, 26 (2): 137-42.
158. Atabek D, Alaçam A, Aydintuğ I, Konakoğlu G. A retrospective study of traumatic dental injuries. *Dent Traumatol* 2014, 30 (2): 154-61.
159. Sari M, Ozmen B, Koyuturk A, Tokay U, Kasap P, Guler D. A retrospective evaluation of traumatic dental injury in children who applied to the dental hospital, Turkey. *Niger J Clin Pract* 2014, 17 (5): 644-8.
160. Eyuboglu O, Yilmaz Y, Zehir C, Sahin H. A 6- year investigation into types of dental trauma treated in a paediatric dentistry clinic in Eastern Anatolia region, Turkey. *Dent Traumatol* 2009, 25 (1): 110-4.
161. Gökay O, Yılmaz F, Akin S. Saklama solüsyonlarının kompozit rezinlerin mikrosızıntısı üzerine etkileri. *Turkiye Klinikleri J Dental Sci* 1998, 4 (1): 41-7.
162. Ari H, Erdemir A, Belli S. Evaluation of the effect of endodontic irrigation solutions on the microhardness and the roughness of root canal dentin. *J Endod* 2004, 30 (11): 792-5.
163. Qing Y, Akita Y, Kawano S, Kawazu S, Yoshida T, Sekine I. Cleaning efficacy and dentin micro-hardness after root canal irrigation with a strong acid electrolytic water. *J Endod* 2006, 32 (11): 1102-6.
164. Cruz-Filho AM, Sousa-Neto MD, Savioli RN, Silva RG, Vansan LP, Pécora JD. Effect of chelating solutions on the microhardness of root canal lumen dentin. *J Endod* 2011, 37 (3): 358-62.
165. Valera MC, Albuquerque MTP, Yamasaki MC, Vassallo FNS, da Silva DAeSA, Nagata JY. Fracture resistance of weakened bovine teeth after long- term use of calcium hydroxide. *Dent Traumatol* 2015, 31 (5): 385-9.
166. Ulusoy ÖİA, Nayır Y, Darendeliler-Yaman S. Effect of different root canal sealers on fracture strength of simulated immature roots. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011, 112 (4): 544-7.
167. Dikbas I, Tanalp J, Koksall T, Yalnız A, Güngör T. Investigation of the effect of different prefabricated intracanal posts on fracture resistance of simulated immature teeth. *Dent Traumatol* 2014, 30 (1): 49-54.

168. Seto B, Chung KH, Johnson J, Paranjpe A. Fracture resistance of simulated immature maxillary anterior teeth restored with fiber posts and composite to varying depths. *Dent Traumatol* 2013, 29 (5): 394-8.
169. Schmoldt SJ, Kirkpatrick TC, Rutledge RE, Yaccino JM. Reinforcement of simulated immature roots restored with composite resin, mineral trioxide aggregate, gutta-percha, or a fiber post after thermocycling. *J Endod* 2011, 37 (10): 1390-3.
170. Patterson SS. In vivo and in vitro studies of the effect of the disodium salt of ethylenediamine tetra-acetate on human dentine and its endodontic implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963, 16 (1): 83-103.
171. Pashley E, Birdsong N, Bowman K, Pashley DH. Cytotoxic effects of NaOCl on vital tissue. *J Endod* 1985, 11 (12): 525-8.
172. Ehrlich DG, Brian JD, Walker WA. Sodium hypochlorite accident: inadvertent injection into the maxillary sinus. *J Endod* 1993, 19 (4): 180-2.
173. Vianna ME, Gomes BP, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CCR, de Souza-Filho FJ. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004, 97 (1): 79-84.
174. Radcliffe C, Potouridou L, Qureshi R, Hababbeh N, Qualtrough A, Worthington H, Drucker D. Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii*, *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*. *Int Endod J* 2004, 37 (7): 438-46.
175. Vera J, Siqueira Jr JF, Ricucci D, Loghin S, Fernández N, Flores B, Cruz AG. One-versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *J Endod* 2012, 38 (8): 1040-52.
176. Xavier ACC, Martinho FC, Chung A, Oliveira LD, Jorge AO, Valera MC, Carvalho CA. One-visit versus two-visit root canal treatment: effectiveness in the removal of endotoxins and cultivable bacteria. *J Endod* 2013, 39 (8): 959-64.

177. Endal U, Shen Y, Knut Å, Gao Y, Haapasalo M. A high-resolution computed tomographic study of changes in root canal isthmus area by instrumentation and root filling. *J Endod* 2011, 37 (2): 223-7.
178. Pappen FG, Qian W, Aleksejūnienė J, de Toledo Leonardo R, Leonardo MR, Haapasalo M. Inhibition of sodium hypochlorite antimicrobial activity in the presence of bovine serum albumin. *J Endod* 2010, 36 (2): 268-71.
179. Jadhav GR, Shah N, Logani A. Platelet-rich plasma supplemented revascularization of an immature tooth associated with a periapical lesion in a 40-year-old man. *Case Rep Dent* 2014.
180. Amit V, Jain A, Nayak UA, Bhat M. Maturogenesis by revascularization in an infected immature permanent tooth. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2014, 32(2): 172.
181. Alaçam T. Kök kanallarının irrigasyonu İçinde: Alaçam T (ed). *Endodonti*, 2. Baskı. Ankara, Barış Yayıncılık; 2000: Bölüm 12
182. Tang G, Samaranayake L, Yip HK. Molecular evaluation of residual endodontic microorganisms after instrumentation, irrigation and medication with either calcium hydroxide or Septomixine. *Oral Dis* 2004, 10 (6): 389-97.
183. Kusgoz A, Yıldırım T, Er K, Arslan I. Retreatment of a resected tooth associated with a large periradicular lesion by using a triple antibiotic paste and mineral trioxide aggregate: a case report with a thirty-month follow-up. *J Endod* 2009, 35 (11): 1603-6.
184. Van der Sluis L, Wu M, Wesselink P. The evaluation of removal of calcium hydroxide paste from an artificial standardized groove in the apical root canal using different irrigation methodologies. *Int Endod J* 2007, 40 (1): 52-7.
185. Vijayaraghavan R, Mathian VM, Sundaram AM, Karunakaran R, Vinodh S. Triple antibiotic paste in root canal therapy. *J Pharm Bioallied Sci* 2012, 4 (2): 230.
186. Windley III W, Teixeira F, Levin L, Sigurdsson A, Trope M. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *J Endod* 2005, 31 (6): 439-43.
187. Yılmaz A. Regeneratif Endodonti. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2012, 46 (3): 91-98.

188. Afkhami F, Elahy S, Nahavandi AM, Kharazifard MJ, Sooratgar A. Discoloration of teeth due to different intracanal medicaments. *Restor Dent Endod* 2018, 44 (1): 10
189. Ali MRW, Mustafa M, Bårdsen A, Bletsa A. Fracture resistance of simulated immature teeth treated with a regenerative endodontic protocol. *Acta Biomater Odontol Scand* 2019, 5 (1): 30-7.
190. Kirzioglu Z, Altun A. Genç daimi dişlerde kök ucu oluşumunun devamını sağlayan tedavi yöntemi: apeksifikasyon. *Cumhuriyet Dent J* 2011, 12 (2): 168-78.
191. Demiriz L. Simüle edilmiş immatür dişlerde gütaperka/AH plus ve Resilon/Epiphany SE kök kanal dolgu sistemlerinin koronal sızıntı, apikal sızıntı, kırılma direnci ve kök kanal dentinine adaptasyon yeteneği yönünden karşılaştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pedodonti Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2011.
192. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2007, 33 (6): 680-9.
193. Karabulut C, Demiryürek EÖ, Özyürek T. Rejeneratif endodonti ve revaskülarizasyon. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2013, 14 (1): 27-32.
194. Lee B-N, Moon J-W, Chang H-S, Hwang I-N, Oh W-M, Hwang Y-C. A review of the regenerative endodontic treatment procedure. *Restor Dent Endod* 2015, 40 (3): 179-87.
195. Trope M, Barnett F, Sigurdsson A, Civian N. The role of endodontics after dental traumatic injuries. In: Cohen S, Hargreaves KM (eds). *Pathways of the Pulp*, 11th ed. St. Louis, Mosby, 2015
196. Webber RT, Carlos E, Brady JM, Segall RO. Sealing quality of a temporary filling material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978, 46 (1): 123-30.
197. Kazemi RB, Safavi KE, Spangberg LS. Assessment of marginal stability and permeability of an interim restorative endodontic material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 78 (6): 788-96.

198. Eldeniz AÜ, Adanır N, Erdemir A, Belli S. Endodontide kullanılan geçici restoratif materyallerin mikrosızıntısı. *Cumhuriyet Üni Diş Hek Fak Derg* 2005, 8: 38-43.
199. Arslan H, Akcay M, Capar ID, Ertas H, Ok E, Uysal B. Efficacy of needle irrigation, EndoActivator, and photon-initiated photoacoustic streaming technique on removal of double and triple antibiotic pastes. *J Endod* 2014, 40 (9): 1439-42.
200. Ding RY, Cheung GS-p, Chen J, Yin XZ, Wang QQ, Zhang CF. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod* 2009, 35 (5): 745-9.
201. Akman M, Akbulut MB, Aydınbelge HA, Belli S. Comparison of different irrigation activation regimens and conventional irrigation techniques for the removal of modified triple antibiotic paste from root canals. *J Endod* 2015, 41 (5): 720-4.
202. Farik B, Munksgaard E. Fracture strength of intact and fragment-bonded teeth at various velocities of the applied force. *Eur J Oral Sci* 1999, 107 (1): 70-3.
203. Loney RW, Moulding MB, Ritsco RG. The effect of load angulation on fracture resistance of teeth restored with cast post and cores and crowns. *Int J Prosthodont* 1995, 8 (3): 247-51
204. Naumann M MG, Fokkinga W, Watzke R, Sterzenbach G, Bayne S,. Influence of test parameters on in vitro fracture resistance of post-endodontic restorations: a structured review. *J Oral Rehabil* 2009, 36: 299-312.
205. Teixeira FB, Teixeira EC, Thompson JY, Trope M. Fracture resistance of roots endodontically treated with a new resin filling material. *J Am Dent Assoc* 2004, 135 (5): 646-52.
206. Al- Omiri M, Al- Wahadni A. An ex vivo study of the effects of retained coronal dentine on the strength of teeth restored with composite core and different post and core systems. *Int Endod J* 2006, 39 (11): 890-9.
207. Sagsen B, Er O, Kahraman Y, Akdogan G. Resistance to fracture of roots filled with three different techniques. *Int Endod J* 2007, 40 (1): 31-5.

208. Ulusoy ÖİA, Genç Ö, Arslan S, Alaçam T, Görgül G. Fracture resistance of roots obturated with three different materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 104 (5): 705-8.
209. Apicella M, Loushine R, West L, Runyan D. A comparison of root fracture resistance using two root canal sealers. *Int Endod J* 1999, 32 (5): 376-80.
210. Mattos C, Las Casas E, Dutra I, Sousa H, Guerra S. Numerical analysis of the biomechanical behaviour of a weakened root after adhesive reconstruction and post-core rehabilitation. *J Dent* 2012, 40 (5): 423-32.
211. Alsamadani KH, Abdaziz E-SM, Gad E-S. Influence of different restorative techniques on the strength of endodontically treated weakened roots. *Int J Dent* 2012.
212. Pitout E, Oberholzer, T.G., Blignaut, E. and Molepo, J. Coronal leakage of teeth root filled with guttapercha or resilon root canal filling material. *J Endod* 2006, 32: 879-881.
213. Verissimo DM, do Vale MS, Monteiro AJ. Comparison of apical leakage between canals filled with gutta-percha/AH-Plus and the Resilon/Epiphany System, when submitted to two filling techniques. *J Endod* 2007, 33 (3): 291-4.
214. Yassen G, Platt J. The effect of nonsetting calcium hydroxide on root fracture and mechanical properties of radicular dentine: a systematic review. *Int Endod J* 2013, 46 (2): 112-8.
215. Wang X, Bank RA, TeKoppele JM, Agrawal CM. The role of collagen in determining bone mechanical properties. *J Orthop Res* 2001, 19 (6): 1021-6.
216. Maruyama H, Aoki A, Sasaki KM, Takasaki AA, Iwasaki K, Ichinose S, Oda S, Ishikawa I, Izumi Y. The effect of chemical and/or mechanical conditioning on the Er: YAG laser- treated root cementum: Analysis of surface morphology and periodontal ligament fibroblast attachment. *Lasers Surg Med* 2008, 40 (3): 211-22.
217. Pashley D, Sano, H, Ciucchi, B, Yoshiyama, M, Carvalho, RM. Adhesion testing of dentin bonding agents: a review. *Dent Mater* 1995, 11: 117– 25.
218. Hülsmann M. Effects of mechanical instrumentation and chemical irrigation on the root canal dentin and surrounding tissues. *Endod Topics* 2013, 29 (1): 55-86.

219. Meredith N, Sherriff M, Setchell D, Swanson S. Measurement of the microhardness and Young's modulus of human enamel and dentine using an indentation technique. *Arch Oral Biol* 1996, 41(6): 539-45.
220. Akçay I. Değişik irigasyon solüsyonlarının kök kanal dentini üzerindeki etkilerinin sem ve mikrosertlik yöntemleri ile incelenmesi Sağlık Bikimleri Enstitüsü, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2007.
221. Marshall Jr GW. Dentin: Microstructure and characterization. *Quintessence Int* 1993, 24 (9): 606-17
222. Hosoya Y, Marshall S, Watanabe L, Marshall G. Microhardness of carious deciduous dentin. *Oper Dent* 2000, 25 (2): 81-9.
223. Güneşer MB, Arslan D, Dinçer AN. Kök Kanal Dentinin Mikrosertliğine Çeşitli Gütaperka Çözücülerinin Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2016, 22 (2):110-14
224. Ballal NV, Mala K, Bhat KS. Evaluation of the effect of maleic acid and ethylenediaminetetraacetic acid on the microhardness and surface roughness of human root canal dentin. *J Endod* 2010, 36 (8): 1385-8.
225. Tanase S, Tsuchiya H, Yao J, Ohmoto S, Takagi N, Yoshida S. Reversed-phase ion-pair chromatographic analysis of tetracycline antibiotics: application to discolored teeth. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1998, 706 (2): 279-85.
226. Pacios MG, Lagarrigue G, Nieva N, López ME. Effect of calcium hydroxide pastes and vehicles on root canal dentin microhardness. *Saudi Endod J* 2014, 4 (2): 53.
227. Slutzky-Goldberg I, Liberman R, Heling I. The effect of instrumentation with two different file types, each with 2.5% NaOCl irrigation on the microhardness of root dentin. *J Endod* 2002, 28 (4): 311-2.
228. Sim T, Knowles J, Ng YL, Shelton J, Gulabivala K. Effect of sodium hypochlorite on mechanical properties of dentine and tooth surface strain. *Int Endod J* 2001, 34 (2): 120-32.

229. Minabe M, Takeuchi K, Kumada H, Umemoto T. The effect of root conditioning with minocycline HCl in removing endotoxin from the roots of periodontally-involved teeth. *J Periodontol* 1994, 65 (5): 387-92.
230. Sayin TC, Serper A, Cehreli ZC, Otlu HG. The effect of EDTA, EGTA, EDTAC, and tetracycline-HCl with and without subsequent NaOCl treatment on the microhardness of root canal dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007, 104 (3): 418-24.
231. Panighi M, G'Sell C. Effect of the tooth microstructure on the shear bond strength of a dental composite. *J Biomed Mater Res A* 1993, 27 (8): 975-81.
232. Simsek H, Coruh M, Cakici F, Fundaoglu Kucukekenci F, Gurbuz T, Cakici E. Investigation of mineral content of root canal dentin after the application of various antibiotic paste using energy- dispersive X- ray detector. *Microsc Res Tech* 2019, 82 (2): 144-8.
233. Yassen GH, Chu T-MG, Eckert G, Platt JA. Effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the chemical structure of human immature radicular dentin: an in vitro study. *J Endod* 2013, 39 (2): 269-73.
234. Salgado RJC, Moura-Netto C, Yamazaki AK, Cardoso LN, de Moura AAM, Prokopowitsch I. Comparison of different irrigants on calcium hydroxide medication removal: microscopic cleanliness evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009, 107 (4): 580-4.
235. Margelos J, Eliades G, Verdelis C, Palaghias G. Interaction of calcium hydroxide with zinc oxide-eugenol type sealers: a potential clinical problem. *J Endod* 1997, 23 (1): 43-8.
236. Çalt S, Serper A. Dentinal tubule penetration of root canal sealers after root canal dressing with calcium hydroxide. *J Endod* 1999, 25 (6): 431-3.

EKLER

EK 1. Özgeçmiş Formu

29.08.1990 tarihinde Malatya’da doğdum. Lise öğrenimimi 2008 yılında Malatya Turgut Özal Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2013 yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden mezun oldum. 2013- 2014 yılları arasında Sivas Gürün Devlet Hastanesi’nde görev yaptım. 2015 yılında Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım. Aynı yıl İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu’nda öğretim görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen pedodonti anabilim dalında görev yapmaktayım.

İletişim Bilgileri

Telefon: 0538 886 84 28

Mail: emine.oruc@inonu.edu.tr

EK 2. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan farklı medikamanların kök dentini mikrosertliğinde kırılma direncinde ve yüzey morfolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin araştırılması.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2016/171

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yard.Doç.Dr. Gülsüm DURUK				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti AD				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>				
Diger ise belirtiniz						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan farklı medikamanların kök dentini mikrosertliğinde kırılma direncinde ve yüzey morfolojisinde meydana getirdiği değişiklerin araştırılması.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2016/171

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/171	Tarih:21.12.2016					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ						

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saim YOĞLU	Biyostatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Tarkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan farklı medikamanların kök dentini mikrosertliğinde kırılma direncinde ve yüzey morfolojisinde meydana getirdiği değişiklerin araştırılması.							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2016/171							
Doç. Dr. Derya DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad.
Doç. Dr. Özden KAMIŞLI	Nöroloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İmza
Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İmza
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İmza
Dr. Mahmut Barış AKGÜL	Tıp Doktoru	Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İmza
Metin TAY	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad.
Zafer ERGÖZEL	Hukuk	İnönü Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad.
Hasan KONAN	Sivil Öye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İmza

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.