



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**AÇIK APEKSLİ NEKROTİK PULPALI DİŞLERE UYGULANAN
REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİLERİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Esra BALKANLIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Uğur AYDIN

GAZİANTEP

2020

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

AÇIK APEKSLİ NEKROTİK PULPALI DİŞLERE UYGULANAN
REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİLERİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Esra BALKANLIOĞLU

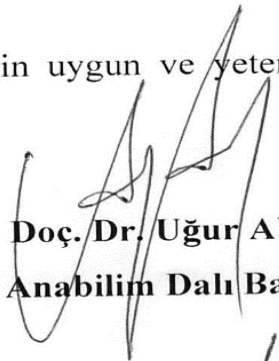
Tarih: 05.03.2020

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı Onayı

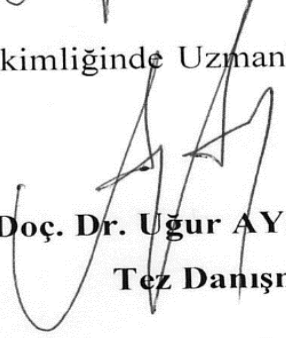


Prof. Dr. Kamile ERCİYAS
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının bir “Diş Hekimliğinde Uzmanlık” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Doç. Dr. Uğur AYDIN
Endodonti Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Diş Hekimliğinde Uzmanlık” tezi olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Uğur AYDIN
Tez Danışmanı

Tez Jürisi

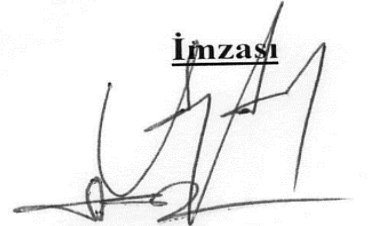
Doç. Dr. Uğur AYDIN

Dr. Öğr. Üyesi Fatma TUNÇ

Dr. Öğr. Üyesi Emrah KARATAŞLIOĞLU



İmzası



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 05.03.2020

Esra BALKANLIOĞLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin her aşamasında büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan, kendisinden mesleki olduğu kadar insani açıdan da çok şey öğrendiğim öğrencisi olmaktan daima gurur duyacağım, danışman hocam Sayın **Doç. Dr. Uğur AYDIN'a**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli hocam Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Fatma TUNÇ'a**

Bu günlere gelmemdeki emeklerinin karşılığını ve haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim, tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen teşekkürlerin yetmeyeceği değerli aileme,

Her zaman yanımda ve arkamda olan, her konuda göstermiş olduğu anlayış ve hoşgörüsüyle desteğini hep yanımda hissettiğim değerli eşim **Aykut Can BALKANLIOĞLU'na**

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm personellerimize,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. İmmatür Daimi Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar	6
2.1.1. Diş Çürüğü	6
2.1.2. Dental Travmatik Yaralanmalar	7
2.1.3. Dental Anomaliler	8
2.2. İmmatür Daimi Dişlerin Tedavi Alternatifleri	9
2.2.1. Apeksifikasyon	9
2.2.1.1. Geleneksel Apeksifikasyon (Frank Metodu)	9
2.2.2. Rejeneratif Endodontik Tedavi ile Apeksogenezis	11
2.3. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Gelişimi	12
2.4. Rejeneratif Endodontik Tedavide Doku Mühendisliği Uygulamaları	14
2.4.1. Kök Hücreler	14
2.4.2. Rejeneratif Endodontik Tedavide İskeleler	17
2.4.3. Büyüme faktörleri ve Sinyal Molekülleri	21
2.5. Rejeneratif Bir Prosedür için AAE Klinik Değerlendirmeleri	22
2.5.1. Vaka Seçimi:	22
2.5.2. Aydınlatılmış Onam	22
2.5.3. Rejeneratif Endodontik Tedavide Klinik Prosedür	23
2.6. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kök Kanal Sisteminin Dezenfeksiyonu	25
2.6.1. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan İntrakanal İrrigasyon Solüsyonları	25
2.6.2. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan İntrakanal Medikamanlar	27
2.7. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan İntrakanal Bariyer Materyalleri	31
2.7.1. Mineral Trioksit Agregat (MTA)	31
2.7.2. Biodentin	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Prosedürü	34
3.2. Verilerin incelenmesi	34
3.3. Vakaların Retrospektif Değerlendirme Metot ve Kriterleri	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48

6. KAYNAKLAR	83
7.EKLER.....	119
8.ÖZGEÇMİŞ	121



KISALTMALAR VE SİMGELER

AEE	Amerika Endodontistler Birliği
ADMSC	Yağ Dokusu Kök Hücreleri
BMMSC	Kemik İliği Kök Hücreleri
Ca(OH)₂	Kalsiyum Hidroksit
CBCT	Konik Işnı Bilgisayarlı Tomografi
CGF	Konsantre Büyüme Faktörü
CHX	Klorheksidin
CİS	Cam İyonomer Siman
DAP	İkili Antibiyotik Patı
DMP	Dentin Matriks Proteini
DPSC	Dental Pulpa Kök Hücreleri
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
HCl	Hidroklorik Asit
HERS	Hertwig Epitelyal Kök Kılıfı
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
KKT	Kök Kanal Tedavisi
LPS	Bakteriyel Lipopolisakkarit
LTA	Lipoteikoik Asit
Mg	Magnezyum
MSC	Mezenkimal Kök Hücreleri

MTA	Mineral Trioksit Agregat
NaOCl	Sodyum Hipoklorit
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PLSC	Periodontal Ligament Kök Hücreleri
PRF	Trombositten Zengin Fibrin
PRP	Trombositten Zengin Plazma
REP	Rejeneratif Endodontik Prosedür
RET	Rejeneratif Endodontik Tedavi
SCAP	Apikal Papilla Kök Hücreleri
SHED	Çekilmiş Süt Dişi Kök Hücresi
TAP	Üçlü Antibiyotik Patı
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. İmmatür diş-matür diş şematik gösterimi	6
Şekil 2. 2. Diş çürüğü ve pulpal enflamasyon	7
Şekil 2. 3. Dental travma	7
Şekil 2. 4. Kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon yöntemi	9
Şekil 2. 5. MTA ile apeksifikasyon yöntemi	10
Şekil 2. 6. Doku mühendisliği triadı	14
Şekil 2. 7. Mezenkimal kök hücre	14
Şekil 2. 8. SCAP'ın multiple farklılaşma potansiyelinin gösteren şema	15
Şekil 2. 9. DPSC'lerin farklılaşma potansiyelini gösteren şema	16
Şekil 2. 10. Kan pıhtısının oluşturulması.....	18
Şekil 2. 11. PRP'nin hazırlanması	19
Şekil 2. 12. PRF'nin hazırlanması	20
Şekil 5. 1. Cvek'in kök gelişim evreleri sınıflandırması a,b,c,d=immatür diş e=matür diş	76
Şekil 5. 2. Moorres'in kök gelişimi sınıflandırması. Evre 1,2,3,4,5 ve 6	77

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2. 1. Dens invaginatus periapikal radyograf görüntüsü.....	8
Resim 2. 2. Dens evaginatus periapikal radyograf görüntüsü	8
Resim 2. 3. Sodyum hipoklorit	26
Resim 2. 4. Etilen Diamin tetraasetik asit	27
Resim 2. 5. Üçlü antibiyotik patı.....	28
Resim 2. 6. Kalsiyum hidroksit	30
Resim 2. 7. Mineral Trioksit Agregat.....	31
Resim 2. 8. Biodentin	32
Resim 3. 1. Image J yazılımı ile kök genişliğindeki değişimin ölçülmesi	37
Resim 3. 2. Image J yazılımı ile kök uzunluğundaki değişimin ölçülmesi	37
Resim 4. 1. Kök ucu kapanmış vaka 1'in 15 aylık takip radyografileri	41
Resim 4. 2. Kök ucu kapanmış vaka 2 'nin 15 aylık takip radyografileri	42
Resim 4. 3. Kök ucu kapanmış vaka 7-8 'in 20 aylık takip radyografileri.....	43
Resim 4. 4. Vaka 5 'in 24 aylık takip radyografileri	44
Resim 4. 5. Vaka 10'un 20 aylık takip radyografileri	45
Resim 4. 6. Vaka 12 'nin 22 aylık takip radyografileri	45
Resim 4. 7. Vaka 4 'ün 21 aylık takip radyografileri	46
Resim 4. 8. Vaka 16 'nın 22 aylık takip radyografileri	47
Resim 4. 9. Vaka 13 'ün 9 aylık takip radyografileri	47
Resim 5. 1. Vaka 1'in 6 aylık takip radyografisinde kalsifiye köprü oluşumunun gözlenmesi	51

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3. 1. Hasta Demografisi ve Temel Özellikler	35
Tablo 3. 2. Tedavide Uygulanan Klinik Yöntemler	36
Tablo 4. 1. Tedaviye Verilen Yanıtın Değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4. 2. Kök Uzunluk ve Genişlik Artış Miktarlarının mm Cinsinden Değişimi	40



ÖZET

AAÇIK APEKSLİ NEKROTİK PULPALI DİŞLERE UYGULANAN REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİLERİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Esra BALKANLIOĞLU

Uzmanlık Tezi, Endodonti Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Uğur AYDIN

Şubat 2020, 133 sayfa

Çürük, travma ve dental anomaliler gibi çeşitli nedenlerle dişler nekrotik hale gelebilir ve endodontik tedavi gereksinimi ortaya çıkabilir. Kök gelişimi dişler ağız içerisine sürdükten 3 yıl sonra tamamlanır. Bu süreçte nekroz meydana gelirse kök gelişimi tamamlanamaz, kökler kısa ve ince kalır. Ayrıca apeks kapanmadığından ideal bir endodontik tedavi gerçekleştirilemez. Böyle dişler için rejeneratif endodontik tedavi son yıllarda uygulanan popüler bir tedavi şeklidir. Bu tedaviyle kök gelişimi devam eder, apeks kapanır ve vitalite testine pozitif yanıt alınabilir. Çalışmamıza, 2015-2019 tarihleri arasında başvuran, açık apeksli nekrotik pulpalı dişleri olan 20 hasta dâhil edilmiştir. Kayıt altına alınan radyografiler ile Image J programı kullanılarak; periapikal lezyonun durumu, kök uzunluğunda ve genişliğindeki artış, apeksin durumu değerlendirilmiştir. Ayrıca, vitalite testi sonuçları da incelenmiştir. Toplam takip süresi 9-49 ay arasındadır. İncelenen periapikal radyografilerde 20 hastanın tamamında periapikal lezyonda iyileşme gözlenmiştir. 11 hastada kök uzunluğunda artma gözlenirken, 15 hastada kök dentin genişliğinde artma gözlenmiştir. Apeksin durumu değerlendirildiğinde 15'inde apeks kapanması başlamış, 8 hastada apeks tamamen kapanmıştır. 8 hasta vitalite testine pozitif yanıt vermiştir. Apeksi kapanan 8 hastadan 6 tanesinde vitalite testine pozitif yanıt gözlenmişken, apeksi kapanmayan 2 hastada da pozitif yanıt alınmıştır. Kök uzunluk değişiminde gözlenen en fazla artış 2,984 mm olmuşken 8 hastada tedaviden önce ve sonra bir fark gözlenmemiştir. Kök genişlik değişiminde ise gözlenen en fazla artış 0,729 mm olup 4 hastada hiçbir fark kaydedilmemiştir.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF REGENERATIVE ENDODONTIC TREATMENTS APPLIED TO THE TEETH WITH OPEN APICES AND NECROTIC PULPS

Esra BALKANLIOĞLU

Expertise Thesis, Department of Endodontics

Supervisor: Assoc. Prof. Uğur AYDIN

March 2020, 133 pages

Teeth may become necrotic due to caries, trauma and dental anomalies and endodontic treatment may be required. Root development is completed 3 years after eruption. If necrosis occurs, root development cannot be completed, roots remain short and thin which avoids performing an ideal endodontic treatment. Regenerative endodontics is a popular alternative in recent years. With this treatment, root development continues, the apex closes and a positive response can be obtained to the vitality tests. Twenty teeth examined between 2015-2019 with necrotic pulps and open apices were included. Radiographic records were evaluated using the Image J program, to determine changes in periapical lesions, increase in root length and width, status of the apices. Record of vitality tests were also evaluated. Total follow-up ranged between 9-49 months. Periapical radiographs showed improvement in periapical lesions in all 20 patients. While an increase in root length was observed in 11 patients, an increase in root dentin width was observed in 15 patients. When the status of the apices were evaluated, apex closure started in 15, and the apex was completely closed in 8 patients. Six patients of the eight representing total apical closure responded positively to the vitality test while positive response was obtained in 2 patients without apical closure. While the highest increase in root length change was 2,984 mm, 8 patients had no difference before and after treatment. The highest increase in root width change was 0,729 mm and no difference was noted in 4 patients.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmatür daimi dişler temel olarak hücre farklılaşması ve proliferasyonu ile gelişir [1]. Bir dişin ağız boşluğuna sürmesinden sonra tam kök maturasyonu olarak görülen gelişimini tamamlaması 3 yıl daha sürer [2]. Kök gelişimi sırasında, bu kırılğan dişlerin pulpasında; diş travması, dental anomaliler veya çürük nedeniyle enflamasyon oluşabilir ve diş pulpası nekrotik hale gelebilir [3-6]. Pulpa nekrotik hale geldiğinde kök gelişimi durur ve uzun vadede yüksek kök kırığı riski ile diş nispeten zayıf bırakır. Bu dişlerin sahip olduğu ince ve kırılğan dentin duvarları, geniş kök kanalları ve apikal açıklık dolayısıyla endodontik tedavi uygulaması da güçleşmiştir [7].

İmmatür dişlerin kök kanal tedavisinde, kanal içi dezenfeksiyon, şekillendirme ve apikal tıkama, kapalı apeksli dişlere göre daha zordur [8, 9]. Geleneksel immatür daimi diş tedavisi yöntemleri arasında kalsiyum hidroksit (Ca(OH)_2) [10, 11] veya mineral trioksit agregat (MTA) apeksifikasyonu bulunmaktadır [11]. Apeksifikasyon, bu dişlerde apikal bir bariyeri indüklemek için Ca(OH)_2 patının ya da apeksin kapatılmasını sağlamak için apikal bir bariyer olarak MTA'nın kullanıldığı geleneksel bir tedavi yöntemidir. Ancak, Ca(OH)_2 uygulanan uzun dönem apeksifikasyon tedavisinde uzun süreli ve tekrarlanan seanslara rağmen apikal bariyer oluşumunu sağlamak güçtür [12]. Ayrıca Ca(OH)_2 'nin uzun süre kanal içerisine uygulanmasının dişin yapısını zayıflattığı ve kırılmaya yatkınlığı arttırdığı bildirilmektedir [12, 13]. MTA ile yapılan tek seans apeksifikasyon tedavisinde ise klinik tedavi süresi azalırken kök gelişiminin devam etmesi ve apikal bölgede kalsifik bariyer oluşumu bu yöntemle sağlanamamaktadır [14]. Her ne kadar apeksifikasyon apikal bir bariyer oluşturarak ve periapikal lezyonların iyileşmesini destekleyerek klinik başarıya ulaşsa da, dentin duvarlarının genişliğinde ve uzunluğunda daha fazla kök gelişimine izin vermez [15]. Sonuç olarak, kökler ince ve kırılğan kalır [10]. Bunun yanı sıra, enstrümantasyon ve riskli kron/kök oranı immatür dişleri kırılmaya karşı daha hassas hale getirir [8].

Geleneksel kök kanal tedavisi uygun endikasyonu bulunan matür dişlerde etkili bir tedavi yöntemidir [16]. Ancak, canlı pulpası olmayan bir diş, savunma kabiliyetini kaybeder ve diş kuvvetlere karşı daha savunmasız hale gelir. Bu azalmış korumayı sıklıkla diş kırığı ve sonuçta diş çekimi izler [17].

Karışık dişlenme dönemindeki genç hastalarda immatür daimi diş kaybı yıkıcı olabilir. Değişen maksiller ve mandibular kemik gelişimi, fonasyon, nefes alma ve çiğneme ile ilgili çeşitli işlev kayıplarına yol açmasının yanı sıra genç hastalar üzerinde ciddi zararlı psikososyal etkisi vardır [18, 19]. Diş kaybı durumunda genç hastalarda diş implantların uygulanması, dikey boyutta büyüyen alveoler kemiğe metalik implantların gömülmesi nedeniyle kontrendikedir [20].

Rejeneratif endodontik tedavi (RET) daha önce tarif edilen vakalar için yeni bir tedavi yöntemi sağlar. Rejeneratif endodontik prosedürler (REP'ler), pulpa-dentin kompleksi hücrelerinin yanı sıra, dentin ve kök yapıları dahil olmak üzere hasarlı yapıların yerini almak üzere tasarlanan biyolojik temelli prosedürler olarak tanımlanmıştır [21]. RET'in sonucunu iyileştirmek ve fonksiyonel bir pulpa-dentin kompleksini yeniden oluşturmak için, rejeneratif endodonti alanında doku mühendisliği teknolojisi uygulanmıştır [22, 23]. Bir pulpa-dentin kompleksinin başarılı bir şekilde yenilenmesi, doku mühendisliği triadının tüm bileşenlerine ihtiyaç duyar. Bu bileşenler kök hücreler, büyüme faktörleri ve doku iskeleleridir [24]. REP'ler, kök hücrelerin kök kanalı içerisine uyarılması veya nakli yoluyla nekrotik pulpanın fonksiyonunu geri kazanmayı amaçlamaktadır [25].

Rejeneratif endodonti için geçerli klinik protokollere göre Amerikan Endodontistler Birliği (AAE), kök kanalının dezenfektanlarla temizlenmesi ve ardından kanal boşluğu içinde bir kan pıhtısı oluşturmak için periapikal dokulardan kanama sağlanması gerekir[26]. Kan pıhtısı, kanal boşluğunda yeni doku oluşumunu potansiyel olarak destekleyecektir. Ayrıca kök oluşumunu teşvik edecek bir iskele vazifesi görecek ve büyüme faktörleri içeren kök hücreleri, ortama kazandıracaktır [27]. Son yirmi yıl boyunca, birçok olgu sunumu, rejeneratif endodonti uygulamaları ile kök gelişiminin devam ettiğini ve kök kalınlığının arttığını bildirmiştir [15, 27, 28].

Klinik belirti ve semptomların yokluğu ve periapikal iyileşmenin radyografik kanıtları, başarılı bir endodontik rejenerasyon prosedürünün temel belirtileri olarak kabul edilmiştir[29]. Ek olarak, kök duvarlarının kalınlığının artması ve/veya kök uzunluğundaki artışın yanı sıra dişin canlılığını tekrar kazanması RET'in ek hedefleri olarak tanımlanmıştır ve yüksek bir başarı seviyesini gösterir [29]. Uzun süreli kanıtlar eksik olmasına rağmen, klinisyenler bu dişleri ve dolayısıyla sağlıklı alveoler kemiği en azından iskelet büyümesini tamamlayana kadar korumayı amaçlamaktadır [30, 31].

REP'ler için yüksek sağ kalım ve başarı oranları çok sayıda vaka raporu, vaka serisi ve karşılaştırmalı klinik çalışmalarla bildirilmiştir. Ancak, sistematik derlemeler, üst düzey klinik çalışmaların eksikliğini iddia etmektedir [32, 33].

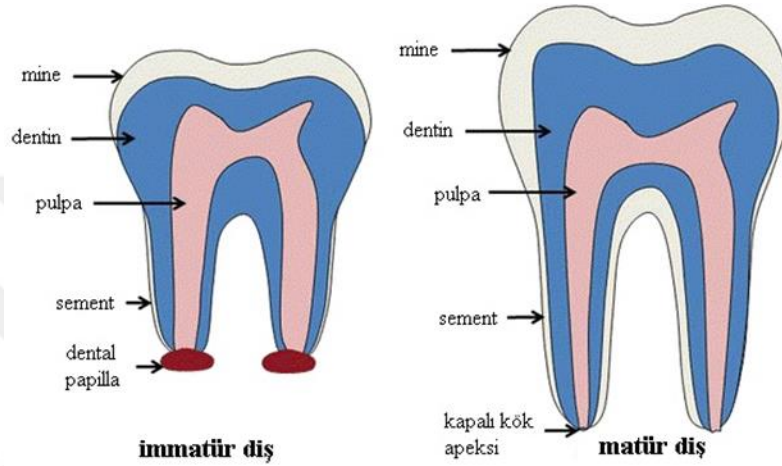
Literatürde bu konuda sınırlı veri bulunduğundan, bu çalışmanın amacı enfekte immatür daimi dişlerde farklı şekillerde uygulanmış olan REP'ler sonucunda periapikal kemik iyileşmesi, kök gelişimi, apeks oluşumu ve pulpa vitalitesi açısından sonuçları retrospektif olarak değerlendirmektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. İmmatür Daimi Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar

İmmatür daimi dişler, kök gelişimini henüz tamamlamamış ve kök ucu kapanmamış dişlerdir. Kök ucu kapanması gerçekleştikten sonra bu dişler matür dişler olarak sınıflandırılırlar [34]. (Şekil 2.1) Normal şartlarda kök gelişiminin tamamlanması ve apikal kapanma dişler ağız boşluğuna sürdükten sonra 3 yıl içinde meydana gelir.

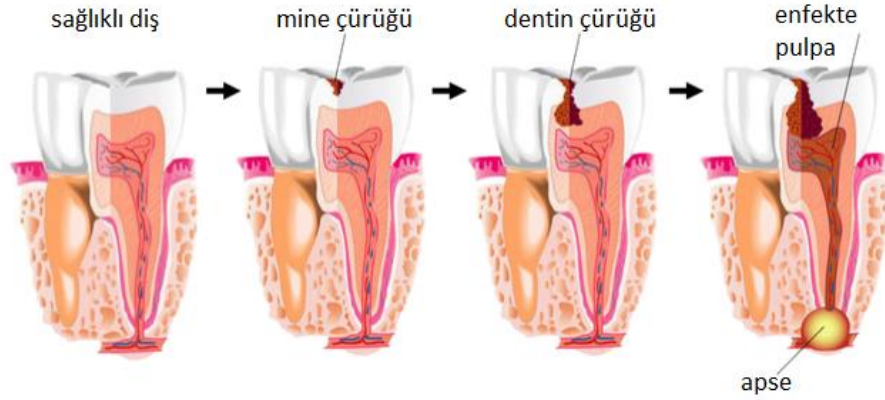


Şekil 2. 1. İmmatür diş-matür diş şematik gösterimi [35]

Bu süreçte çeşitli nedenlerle bir dişin pulpası geri dönüşümsüz olarak hastalandığında veya yaralandığında kök gelişimi duraksar ve endodontik tedavi gereksinimi ortaya çıkabilir [7]. İmmatür dişlerde çürük, travma, dens invaginatus ve dens evaginatus gibi anatomik varyasyonlar nedeniyle pulpal nekroz gelişme riski vardır [3-5, 21].

2.1.1. Diş çürüğü

Tüm Dünya'da en sık görülen hastalıklardan biri diş çürükleridir ve bireyler tüm hayatları boyunca çürük oluşumuna duyarlıdır. Diş çürüğü ilerlediğinde bakteri toksinleri dentin tübülleri aracılığıyla pulpaya ulaşır ve pulpal enflamasyon başlar. (Şekil 2.2) Etken ortadan kaldırılmadığında enflamasyon ilerleyerek pulpa dokusunda nekroza sebep olabilir [35].



Şekil 2. 2. Diş çürüğü ve pulpal enflamasyon

2.1.2. Dental travmatik yaralanmalar

Diş hekimliğinde acil başvuru nedenlerinden biri de diş travmalarıdır. (Şekil 2.3) Travma, immatür daimi dişlerde pulpal nekrozun primer etiyolojisi olarak kabul edilmiştir [21]. Araştırmalar diş yaralanmalarından genellikle pediatrik yaş gruplarının daha fazla etkilendiğini ortaya koymaktadır [36]. Diş travması, kranioskeletal gelişim gösteren hastalarda %2,6 ile %35 arasında değişen bir sıklıkta meydana gelir [37-39]. Travma geçirmiş dişlerin, yarısı pulpal nekroz geçirebilir, ancak sadece %8.5'i hastalık belirtileri ve semptomları gösterecektir [40].



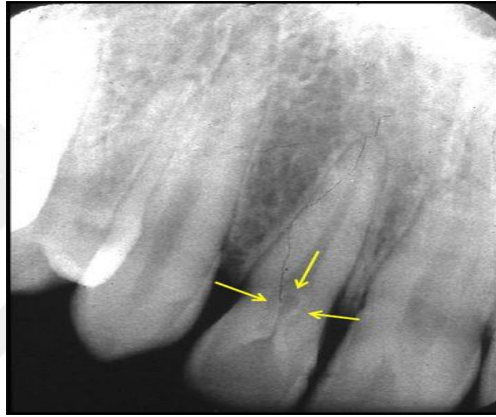
Şekil 2. 3. Dental travma

Tam radiküler maturasyon, bir diş ağız boşluğuna sürdükten 3 yıl sonrasına kadar devam eder ve bu dönemde pulpa canlılığının kaybı, kök gelişimini durdurur [2]. Bu nedenle immatür nekrotik daimi dişlerde kanal tedavisi gereksinimi ortaya çıkar.

2.1.3. Dental anomaliler

Diş anomalileri immatür daimi dişlerde pulpal nekroza yol açan ortak bir etiyolojii temsil eder [2]. Dens invaginatus ve dens evaginatus bu klinik bulgu ile ilişkili en sık görülen anomalilerdir. Bu anomaliler immatür daimi dişlerde pulpa nekrozunun en sık ikinci etiyolojisi olarak gösterilmiştir [4, 5, 21]. (REP'lerle tedavi edilen vakaların yaklaşık %36'sı)

Dens invaginatus, dişlerin kalsifikasyonunun tamamlanmasından önce mine ve dentinin pulpaya doğru göstermiş olduğu ilerleme sonucu oluşan gelişimsel bir yapı anomalisidir. (Resim 2.1) Bu anomaliye sahip olan dişler ağız boşluğuna sürdükten sonra çürük nedeniyle nekroz meydana gelebilmektedir [41].



Resim 2. 1. Dens invaginatus periapikal radyograf görüntüsü

Dens evaginatus ise yapısal bir anomali olup, diş gelişimi sırasında, arka dişlerin okltüzal yüzeyinde veya ön dişlerin lingual yüzeyinde pulpa uzanımı içeren dentin ve mine ile kaplı fazladan bir tüberkül olarak tanımlanmaktadır [5]. (Resim 2.2) Çiğneme kuvvetleri nedeniyle tüberkül kırıldığında diş pulpasının nekroz olmasına sebep olabilir [42].



Resim 2. 2. Dens evaginatus periapikal radyograf görüntüsü

2.2. İmmatür Daimi Dişlerin Tedavi Alternatifleri

2.2.1. Apeksifikasyon

Apeksifikasyon, apeks oluşumu tamamlanmamış nekrotik bir dişin apikal pulpa bölgesinde kalsifik doku oluşumu ile apeksin kapanmasını sağlayan bir tedavi yöntemidir[43]. Apikal kapanmayı sağlayan kalsifik yapı osteosement, osteodentin ve kemik veya her üçünün bir birlikteliği şeklinde oluşabilir [44].

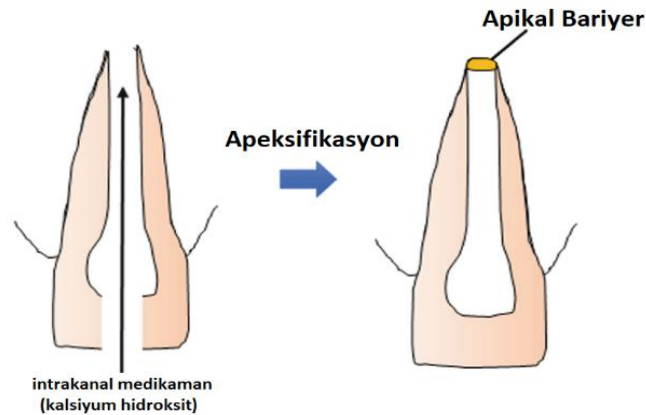
Apikal kapanmanın oluşmasında önemli aşamalar; kanalın yeterli preparasyonunun yapılması, nekrotik dokuların kanaldan uzaklaştırılması, mikroorganizma varlığının azaltılması veya ortadan kaldırılması ve kök kanalının geçici, rezorbe olabilen bir medikaman ile kanalda boşluk olmayacak şekilde doldurulmasıdır [44, 45].

Apikal bariyer oluşumunu teşvik etmek üzere günümüze kadar pek çok materyal denenmiştir [45]. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ patı en yaygın kullanılan medikamandır [46].

2.2.1.1. Geleneksel apeksifikasyon (frank metodu)

Geleneksel apeksifikasyon metodu $\text{Ca}(\text{OH})_2$ indüksiyonu ile apikal kapanma sağlandıktan sonra daimi kök kanal tedavisinin yapılmasıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda geleneksel apeksifikasyon metodu uygulanan dişlerde başarı oranı %75 ile %100 arasında değişmektedir [28, 47, 48].

Materyalin yüksek pH'sının sert doku oluşumunu teşvik etmede önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin hücresel indüksiyonu apikal açıklığın sementoid veya osteosementoid yapıda sert bir doku ile kapanmasını sağlar. Böylelikle devital genç daimi dişlerin kök gelişimleri teşvik edilerek kök kanalı, periapikal dokulara taşmayacak



Şekil 2. 4. Kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon yöntemi

şekilde guta-perka ve kanal patı ile emniyetli bir şekilde doldurulabilir [48, 49]. (Şekil 2.4)

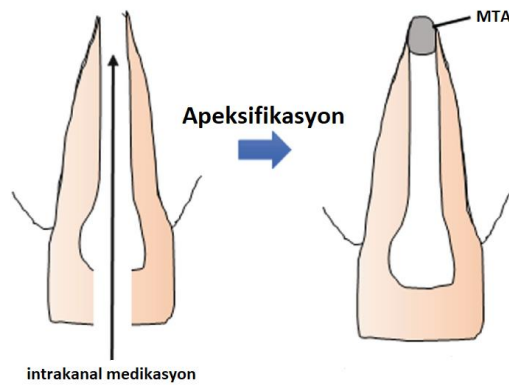
Mikroorganizmaların olmadığı ortamlarda apikal bariyer oluşumunun daha başarılı olduğunun bulunması, Ca(OH)_2 'nin antibakteriyel özelliklerinin önemini ön plana çıkartmaktadır. Bu özellik aşırı reaktif ve yüksek oksidan özelliği olan hidroksil iyonlarının salınımından kaynaklanır. Bu iyonlar bakterilerin sitoplazmik membranına hasar verir, protein yıkımına yol açar ve bakterilerin DNA yapısını harap eder [50].

Son zamanlarda kök kanalında uzun süreli Ca(OH)_2 uygulamalarının, yüksek alkali pH'a sahip olan Ca(OH)_2 'nin dentin proteinlerinin desikasyonuna neden olarak diş yapısını zayıflatacağı ve diş kırıklarına neden olabileceği öne sürülmektedir [13, 51-53]. Bu nedenle bu materyalin endodontik tedavilerde uzun süreli kullanımının gözden geçirilmesi gerektiği bildirilmiş, bu da araştırmacıları yeni materyal arayışına yöneltmiştir [54].

2.2.1.2. Tek seanslı apeksifikasyon yöntemi

Bu apeksifikasyon yöntemi geleneksel apeksifikasyon yönteminin dezavantajları sonucu ortaya çıkan bir yöntemdir. Tek seans apeksifikasyon; dişin apikaline biyouyumlu bir materyalin, cerrahi olmayan kondenzasyonu olarak tanımlanır [54]. Bu tedavinin amacı kök kanalının hemen doldurulmasına olanak sağlayacak apikal tıkanmanın elde edilmesidir. Bu yöntemle kök ucu kapanması teşvik edilmez yalnızca yapay bir apikal tıkama oluşturulması söz konusudur.

Çeşitli materyaller bu apeksifikasyon yönteminde kullanılmış ancak MTA bu materyaller arasından öne çıkmıştır. (Şekil 2.5)



Şekil 2. 5. MTA ile apeksifikasyon yöntemi

MTA apikal bölgede güçlü fiziksel, kimyasal ve klinik özellikler sergilemesi, bakteriyostatik olması, iyi bir tıkkama oluşturması, boyutsal stabilite, radyoopasite, biyouyumluluk ve sızdırmazlık gibi özellikleri nedeniyle tek seanslı apeksifikasyon tekniğinde en çok tercih edilen materyaldir [55, 56]. Klinik ve radyolojik olarak karşılaştırılan çeşitli çalışmalarda MTA'nın %100'e varan başarı oranları gösterilmiştir. [57]

MTA'nın Ca(OH)_2 'ye göre; tedavi süresinin kısalması, gecikmeden dişin restore edilmesine olanak sağlaması ve bu sayede kök fraktür riskinin azalması ve uzun süreli Ca(OH)_2 kullanımından dolayı oluşan dentinin mekanik özelliklerindeki değişikliklerin önlenmesi gibi bazı avantajları vardır [14, 58].

Ancak tek seansta yapılan apeksifikasyon uygulamaları sonucunda, kök dentin duvarlarının kalınlaşması ve kök gelişiminin devam etmesi sağlanamaz ve ince kalan kök kanal duvarları nedeniyle kök kırılma riskinin önüne geçilemez [59]. Diş kırıkları, ince dentin duvarı ve az gelişmiş kökler nedeniyle travmatize immatür nekrotik dişlerde yaygındır [37, 60, 61].

Ayrıca azalan kron/kök oranı da dişin restoratif tedavisinde zorluklara neden olabilir. Bu sebeple alternatif tedavi yöntemleri aranmaya devam edilmiştir.

2.2.2. Rejeneratif endodontik tedavi ile apeksogenezis

Apeksogenezis vital dişlerde enfekte olan pulpa dokusunun uzaklaştırılması ile kalan pulpanın vitalitesini devam ettirmeyi amaçlayan bir endodontik tedavi girişimidir [46]. Apeksogenezisin temel hedefleri; Hertwig epitel kıvrımının canlılığını devam ettirerek kökün normal gelişiminin sağlanması ve böylelikle ideal kron/kök oranının yakalanması, pulpa vitalitesinin devam etmesi ile sekonder dentin birikimi sayesinde ideal kök kalınlığının oluşması ve kırık olasılığının azalması, kök ucu kapanmasını teşvik ederek doğal bir apikal daralım oluşturulmasıdır [62].

Hermann'ın Ca(OH)_2 materyali kullanarak 1952 yılında yaptığı vital amputasyon tedavisi, diş hekimliğinde uygulanan rejeneratif endodontik tedavilerin başlangıcı olarak kabul edilmektedir [63]. Böylelikle diş hekimliğinde immatür nekrotik dişler için rejeneratif endodontik tedaviler popülerlik kazanmıştır.

2.3. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Gelişimi

Rejeneratif endodontik tedaviye Nygaard-Ostby (1961) ve Nygaard-Ostby & Hjortdal (1971)'in deneysel çalışmaları öncülük etmiştir [64, 65]. Nygaard-Ostby & Hjortdal (1971), kemomekanik olarak debride edilmiş dişlerin kanal boşluğuna periapikal dokulardan kanamayı indüklemiştir ve kısmen kök dolgusu ile doldurmuştur. 9 gün ile 3 yıl sonra çıkarılan dişlerin histolojik incelemesi, başlangıçta vital pulpa içeren dişlerin apikal kanal boşluğunda fibröz bağ dokusunun ve hücresel sementumun oluştuğunu ortaya koymuştur. Ancak, nekrotik pulpalı dişlerde apikal kanal boşluğunda hiçbir onarım dokusu oluşmamıştır.

İmmatür nekrotik pulpalı bir dişi tedavi etmek için 2001 yılında 'revaskülarizasyon' adı verilen bir tedavi seçeneği sunulmuştur. Diş gelişimi ve fonksiyonu açısından önemli olan, dişlerin etrafında kan akımını sağlayan kan damarlarının oluşumu vaskülarizasyon olarak bilinir [66]. Böylelikle 'revaskülarizasyon', kök oluşumu tamamlanmamış dişlerde kan dolaşımının yeniden kurulmasını tanımlar [67] ve ilk olarak Iwaya ve ark. tarafından kullanılmıştır [68]. Konseptlerinin temeli immatür reimplante veya ototransplante edilmiş köpek dişlerinin revaskülarizasyon çalışmalarından öğrenilenlere dayanmıştır [69]. Ayrıca kök kanal dezenfeksiyonunda ciprofloksasin ve metronidazol karışımı kullanılmışlardır [70]. Tedavilerinin sonucu, klinik semptomların/bulguların ve apikal periodontitisin ortadan kaldırılmasına, ayrıca kanal duvarlarının kalınlaşmasına ve immatür daimi dişin apikal kapanmasına neden olmuştur.

Revaskülarizasyon protokolü, reimplante dişlerin revaskülarizasyonu [70], kök kanal dezenfeksiyonu [70] ve kanal boşluğuna kan pıhtısının indüksiyonundan gözlemlenen deneylere dayanarak Banchs & Trope (2004) tarafından modifiye edilmiştir.

Banchs & Trope (2004), Iwaya ve ark. kullandıkları antibiyotik karışımına minosiklini eklemiştir (2001) ve bu karışım üçlü antibiyotik patı olarak bilinmektedir [66]. Ayrıca, intrakanal bariyer olarak cam iyonomer siman (CİS) yerine MTA kullanılmıştır. Bu protokol, literatürdeki sonraki çalışmalarda ve Rejeneratif Prosedür için Klinik Hususlar'da AAE tarafından geniş çapta kabul edilmiştir. Tedavileri ayrıca, kanal duvarlarının kalınlaşması ve immatür daimi dişlerin apikal olarak kapatılmasını teşvik etmenin yanı sıra klinik semptomların/işaretlerin ve apikal periodontitisin ortadan kaldırılmasını da sağlamıştır.

Kanal boşluğunda yenilenen dokular sadece kan damarları değil, aynı zamanda sert ve yumuşak dokular olduğu için revaskülarizasyon yerine revitalizasyon daha uygun bir terim olarak önerilmiştir [71]. ‘Revitalizasyon’ nekrotik aşamalardaki dişin canlılığını tekrar kazanması için kullanılan endodontik prosedürü tanımlayan bir terimdir [67].

Doku mühendisliği kavramına dayanan ‘rejeneratif endodonti’ terimi 2007 yılında AAE tarafından kabul edilmiştir. Endodontik literatürde revaskülarizasyon, revitalizasyon ve rejeneratif endodonti eş anlamlı ve birbirinin yerine kullanılır.

Rejeneratif endodonti, “dentin ve kök yapıları dahil hasarlı diş yapılarını ve ayrıca pulpa-dentin kompleksi hücrelerini değiştirmek için tasarlanmış biyolojik temelli prosedürler” olarak tanımlanmaktadır [23].

AAE'nin rejeneratif endodonti girişimi, immatür daimi dişlerde enfekte olan diş pulpasının restorasyonu için çoklu yaklaşımların tanımlanmasına yönelik ilgi ve farkındalığı teşvik etmiştir [72].

AAE şunları belirtmektedir:

‘Rejeneratif endodonti günümüzde diş hekimliğinde en heyecan verici gelişmelerden biridir ve endodontistler bu ileri araştırmaların ön saflarında yer almaktadır. Rejeneratif endodonti, kök kanallarını sağlıklı bir duruma geri döndürmek için doku mühendisliği kavramını kullanarak kök ve çevresindeki dokunun sürekli gelişimine izin verir. Endodontistlerin pulpa biyolojisi, diş travması ve doku mühendisliği alanındaki bilgileri, nekrotik immatür daimi dişlerin biyolojik temelli rejeneratif endodontik tedavisini sağlamak için uygulanabilir. İşlevsel bir pulpa-dentin kompleksinin rejenerasyonundaki bu gelişmelerin, endodontik tedavinin nihai hedefi olan doğal dişleri ağızda tutma çabaları üzerinde umut verici bir etkisi vardır’ [73].

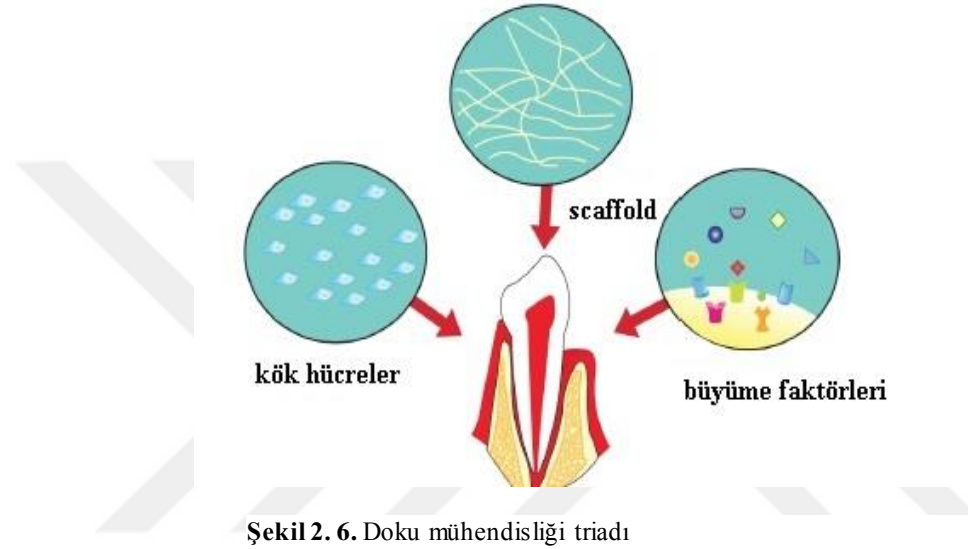
REP'ler doku mühendisliğinin 3 temel prensibine dayanmaktadır:

1. Kök/progenitör hücrelerin uygun kaynakları,
2. Kök hücre farklılaşmasını destekleyebilen büyüme faktörleri,
3. Hücre farklılaşmasının düzenlenmesi için uygun iskeleler [74].

2.4. Rejeneratif Endodontik Tedavide Doku Mühendisliği Uygulamaları

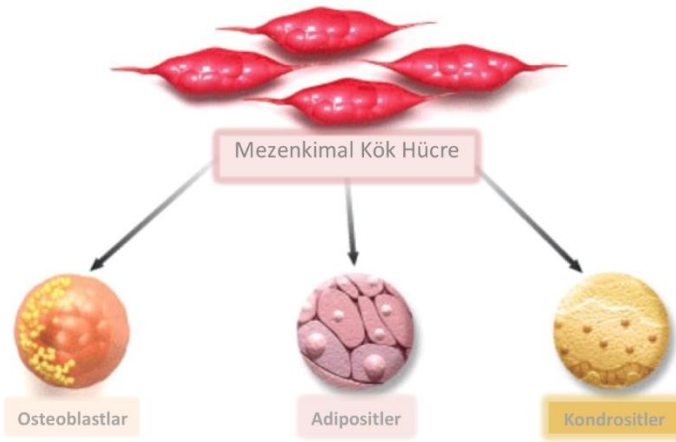
Doku mühendisliği, yaşam bilimleri ve biyomalzeme mühendisliğinin, dokuları taklit eden yapıların geliştirilmesi ve ilerletilmesi ile doğal muadillerinin işlevi için uygulanmasıdır [74, 75]. (Şekil 2.6)

Pulpa rejenerasyonu, temel doku mühendisliği kavramlarını kullanan prosedürleri takip ederek elde edilebilir [12, 25, 29, 60]. Bu kavramlar, kök hücreler, iskeleler ve kök hücre farklılaşmasını indüklemek için sinyal moleküllerinin sağlanmasını içerir [60].



2.4.1. Kök hücreler

Kök hücreler genellikle; sürekli bölünebilen, farklı hücre ve dokulara farklılaşabilen, progenitor hücreleri üretebilen hücreler olarak tarif edilmektedir. (Şekil 2.7)

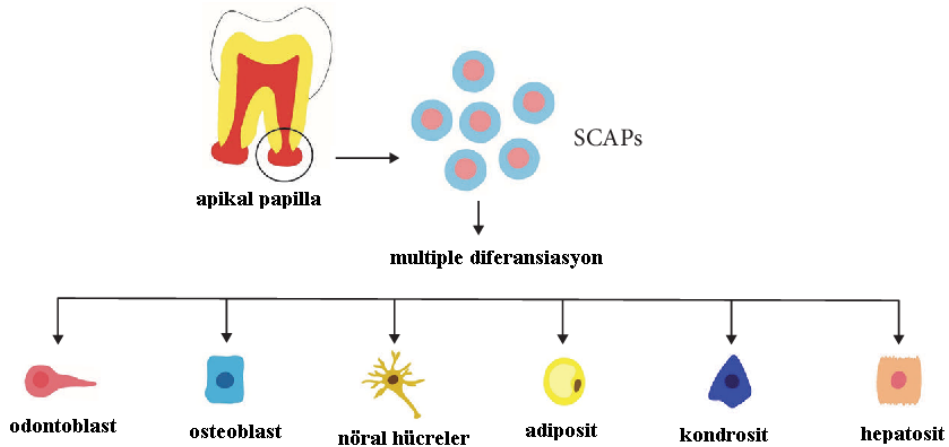


Şekil 2.7. Mezenkimal kök hücre

Pulpa kök hücrelerinin iyi üretim uygulamaları standartlarına izolasyonu, doku mühendisliği tabanlı RET'lerin geliştirilmesine yönelik önemli bir adımı temsil etmektedir [76]. Ancak diş hücrelerinde klinik tabanlı cerrahi tesisleri olmadan, bu tür hücrelerin rutin kullanımı sorunlu olacaktır.

Dental pulpa rejenerasyonuna yönelik iki strateji uygulanabilir. Bunlardan birincisi hücre nakli diğeri ise 'cell homing' olarak adlandırılan kök hücrelerin ortama çağırılması yöntemidir [77]. Hücre nakli, hücre tabanlıdır, yani sinyal molekülleriyle birleştirilmiş iskelelere yüklenen ekzojen kök hücrelerin kök kanal sistemine nakledilmesi anlamına gelir. Ancak, hücre temelli tedavi, karmaşık prosedürler ve yüksek maliyetler nedeniyle klinik olarak birçok engelle karşı karşıyadır [78]. Cell homing kavramı ise, konakçı endojen hücrelerin biyolojik sinyal molekülleri yoluyla yaralı dokuya kemotaksisi ile doku onarımı/rejenerasyonu elde etmektir [78]. Şu anda cell homing diş pulpa yenilenmesi için klinik olarak en uygun yolu temsil etmektedir [72, 79].

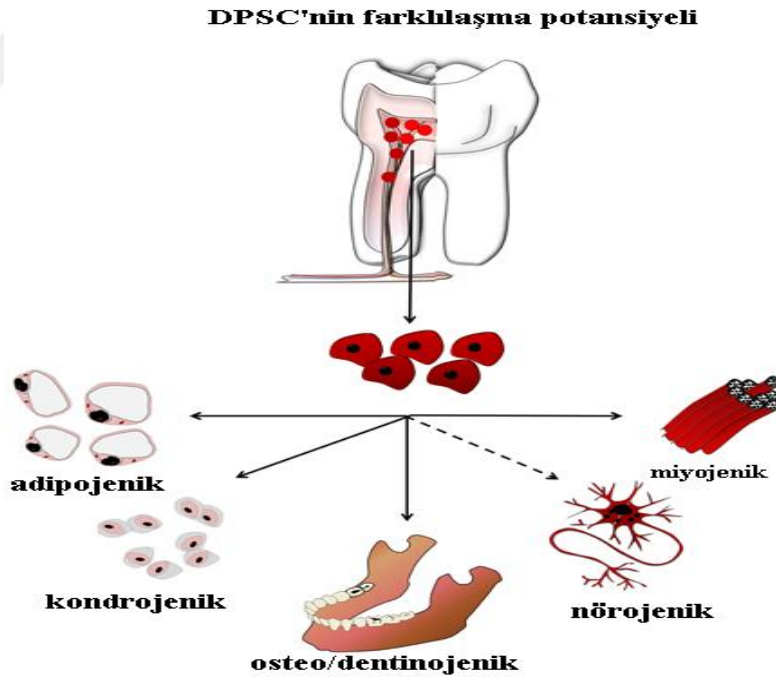
Son zamanlarda, immatür dişlerin apikal papilla kök hücrelerinden (SCAP), pulpa dokusundan veya insan çekilmiş dişlerinin pulpasından elde edilen (SHED) kök hücrelerden yeni bir mezenkimal kök hücre (MSC) popülasyonu keşfedilmiştir [80-82]. Tamamen gelişmemiş kökün apeksinde bulunan SCAP'ler ilk olarak Sonoyama ve arkadaşları tarafından izole ve karakterize edilmiştir [83]. Histolojik, immünohistokimyasal, hücresel ve moleküler analizler yoluyla dental pulpa kök hücrelerinden (DPSC) farklı oldukları gösterilmiştir [84]. DPSC ile karşılaştırıldığında, SCAP'ler, daha gelişmiş bir çoğalma oranı ve mineralizasyon potansiyeli sergiler [83, 85]. Gelişen dokudan kökenleri göz önüne alındığında, SCAP'ler pulpa doku mühendisliği için daha iyi bir kök hücre kaynağı olabilir [86]. (Şekil 2.8)



Şekil 2. 8. SCAP'ın multiple farklılaşma potansiyelinin gösteren şema

Umut verici pulpa rejenerasyon kabiliyeti gösteren SCAP'nin yanı sıra, pulpa kök hücrelerinin alt popülasyonları, kemik iliği MSC'leri (BMMSC'ler) ve yağ dokusundan türetilen MSC'ler (ADMSC'ler) de pulpa dokusunu yeniden oluşturabilir [87]. Artan miktarda kanıt, SCAP'ın kök dentin oluşumu için birincil odontoblastların kaynağı olduğunu, DPSC'lerin ise yedek odontoblastların kaynağı olduğunu göstermektedir. Sürekli kök oluşumu için SCAP'nin kritik rolleri vurgulanır ve kök rejenerasyonu için SCAP ve diğer tipteki kök hücreler (örn. Periodontal ligament kök hücreleri) birleştirilebilir [81, 86].

DPSC'ler, odontoblast benzeri bir fenotipe doğru farklılaşma potansiyellerini göstermiştir ve hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda dentin pulpa benzeri kompleksi yeniden üretmiştir [88-91]. Iohara ve ark. DPSC transplantasyonunun etkinliğini değerlendirmiştir [92]. DPSC'lerin bir köpeğin pulpektomize dişinde granülosit koloni stimüle edici faktörle (G-CSF) otolog transplantasyonundan sonra, vaskülarizasyon ve innervasyon dâhil olmak üzere kök kanalında pulpa dokusunu yeniden oluşturduğunu belirlemişlerdir [93]. (Şekil 2.9)



Şekil 2. 9. DPSC'lerin farklılaşma potansiyelini gösteren şema

MSC iletimi, sadece enstrümantasyon ile klinik uyarılmış kanama kullanılarak özel ekipman ve tesisler olmaksızın sağlanabilir [94, 95]. Böyle bir prosedür, otolog hücrelerin kullanılmasına izin verir, böylece bağışıklık reddi ile ilişkili herhangi bir sorunu önler ve rejeneratif endodonti için klinik olarak uygun kısa süreli bir çözüm sağlar [96]. Periapikal

dokularda yer değiştirmiş MSC'ler, pulpa boşluğunda ektopik periodontal doku oluşturabilir [97, 98].

2.4.2. Rejeneratif endodontik tedavide iskeleler

RET'te doğal ve sentetik malzemeler iskele olarak kullanılmıştır. 3 boyutlu bir yapıya ek olarak, iskele biyolojik ve fiziksel özellikleriyle hücre dışı bir matrisi taklit etmek zorundadır.

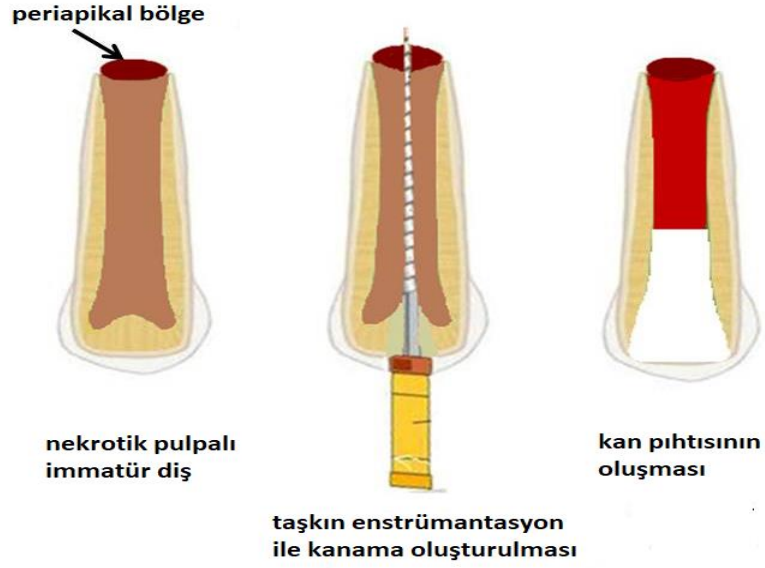
İdeal bir doğal iskele:

1. hücre oluşması için yeterli bir gözeneklilik;
2. besinleri, oksijeni ve atığı taşıma etkinliği;
3. uygun fiziksel ve mekanik dayanım;
4. en az derecede enflamatuvar yanıt ve
5. doku rejenerasyon işlemine kıyasla benzer biyolojik olarak parçalanabilir özellik göstermelidir [23, 99].

2.4.2.1. Kan pıhtısı

Kan pıhtıları biyomedikal alanda kök hücre toplanması için bir iskele olarak geniş çapta kullanılmaktadır [100]. Çünkü kök hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyen temel büyüme faktörlerinden oluşurlar [28, 66, 101, 102]. Kan pıhtısı diğer alternatif iskelelere göre alerjik reaksiyon oluşturmaması, düşük maliyet ve tedavi süresi, hastalar için rahatlık gibi birçok avantaja sahiptir [24].

Mevcut protokolde, kan pıhtısı büyüme faktörlerinin indükleyici kaynağını sağlamak ve pulpa dokusunu onarmak için kök apeksinin ötesinde taşkın enstrümantasyon ile oluşturulur [64, 103, 104]. Amaç, iskele olarak bir kan pıhtısı sağlamak ve olası pulpa dokusu rejenerasyonu için trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF) ve MSC'leri kanal boşluğuna sokmaktır [105]. İndüklenen kan pıhtısı kök hücrelerin kanal boyunca yer değiştirmesine izin vermek için doğal bir iskele görevi görür [66, 86]. (şekil 2.10)



Şekil 2. 10. Kan pıhtısının oluşturulması

Periapikal kanamanın kanal boşluğuna uyarılması her zaman mümkün değildir [106, 107]. Bu periapikal dokuların ciddi şekilde tahrip olması nedeniyle olabilir. Periapikal kanamanın indüksiyonu tedavi seansında sağlanamazsa, periapikal dokular iyileşene kadar prosedür diğer seanslara ertelenebilir. Lokal anestetik çözeltide vazokonstriktör olarak kullanılan epinefrin nedeniyle kan pıhtısının oluşturulamaması, kök hücrelerin göçünü engelleyecektir [59, 103]. Böyle bir probleme neden olmamak için vazokonstriktörsüz lokal anestetik seçilebilir. Kan pıhtısı, çapraz bağlı fibrinden oluşur. [64, 108]. Biyoçözünür yapı iskeleleri kan pıhtısı oluşturulmadığı durumlarda kullanılmak ve dental mezenkimal kök hücreleri sağlamak için geliştirilmiştir [109, 110].

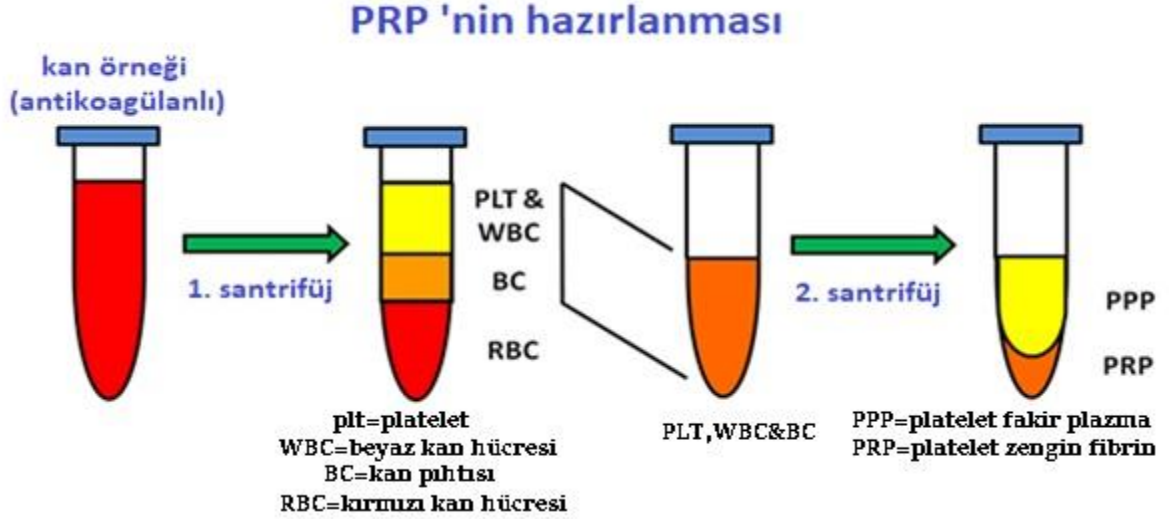
2.4.2.2. Trombosit açısından zengin plazma (PRP)

PRP ilk kez 1987'de aşırı kan transfüzyonunu önlemek için açık kalp cerrahisinde kullanılmıştır [111]. O zamandan beri PRP, ortopedi dahil olmak üzere birçok tıp uzmanlığında yaygın olarak kullanılmaktadır [112, 113]. PRP ilk olarak ağız ve diş bölgesinde mandibular defektlerinin iyileşmesini hızlandırmak amacıyla süngerimsi kemik partikül greftleri ile birlikte kullanılmıştır [114].

PRP, hastanın otolog tam kanından konsantre trombositler olarak hazırlanır [115]. Trombosit agregatları, tam kandan yaklaşık 4 kat daha fazla büyüme faktörü ve sitokin barındırır.

Hargreaves ve ark. PRP'yi ilk olarak 2011 yılında açık apekse sahip nekrotik, devital, immatür daimi bir diş REP olarak denemiştir [116]. Üçlü antibiyotik patı (Triple Antibiotic Paste:TAP) ile yapılan dezenfeksiyonu takiben mine-sement birleşimine kadar

kök kanalına yerleştirilmiştir. Beş buçuk ay sonraki randevuda, dişte hem soğuk testlere hem de elektriksel pulpa testine olumlu yanıtın yanı sıra apikal kapanma ve periapikal lezyonun iyileşmesi gözlenmiştir. (Şekil 2.11)



Şekil 2. 11. PRP'nin hazırlanması

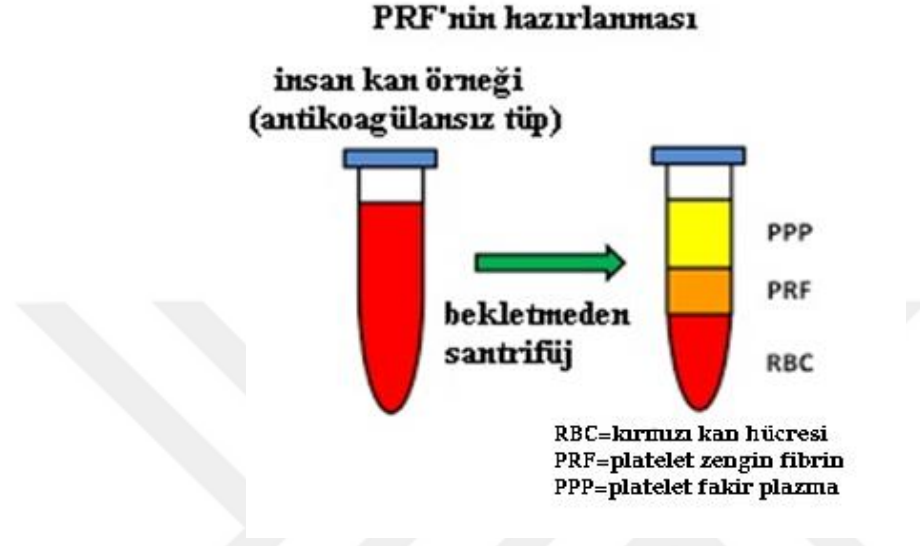
PRP, PDGF, transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi çoklu büyüme faktörleri içerir [117]. Dolayısıyla PRP, hücre bazlı pulpa/dentin rejenerasyonu için iyi bir tamamlayıcı olabilir. Hastanın kendi kanından türetilen PRP'nin hazırlanması kolaydır ve ayrıca bir iskele görevi görebilen üç boyutlu bir fibrin matrisi oluşturabilir [12, 118, 119]. Bir in vitro çalışma PRP'nin insan DPSC'lerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını artırdığını göstermiştir [120]. Aynı çalışmada, PRP'nin DPSC'lerin mineralizasyon farklılaşmasını artırabilmesine rağmen, PRP'nin dentinogenezi geliştirip geliştirmediğinin net olmadığı (yani PRP'nin pulpa-dentin rejenerasyonunu desteklemeyebileceği) bildirilmiştir.

2.4.2.3. Trombosit açısından zengin fibrin (PRF)

Sitokin rezervuarı olarak bilinen trombosit konsantreleri, mevcut klinik tıpta doku rejenerasyonu için kullanılmıştır [121]. İlk nesil trombosit konsantrasyonları olan PRP'nin, yaranın iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir [122, 123]. Ancak, yapay trombin ve antikoagülan katkı maddesi nedeniyle biyogüvenliği ve stabilitesi konusunda büyük tartışmalar vardır [124, 125].

İkinci nesil trombosit konsantreleri olan PRF, basit üretim süreci ve herhangi bir yapay katkı maddesi içermeyen doğal bileşeni nedeniyle daha fazla dikkat çekmiştir.

PRF hazırlanırken kan yavaş bir şekilde santrifüj edilir ve elde edilen fibrin iskelelenin 3 boyutlu, esnek bir ağ olması sağlanır. Bu iskele sitokin ve hücre göçüne izin verir [126]. Böylelikle PRF bol sitokin rezervuarı olarak hücre alınımı, çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyebilir [127-129]. PRP'den farklı olarak PRF uygulamadan sonra hemen çözünmez. (Şekil 2.12)



Şekil 2. 12. PRF'nin hazırlanması

Son yıllarda, PRF'nin pulpa rejenerasyonu üzerindeki etkileri hayvan modelleri ve klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır [130, 131]. Shivashankar ve ark. nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin revaskülarizasyonunda iskele olarak PRF kullanımını bildiren ilk kişidir ve yazarlar, PRF'nin kullanılabilir mükemmel bir biyomateryal olduğu sonucuna varmışlardır [132]. Çeşitli vaka raporları da, PRF'nin immatür daimi dişlerde REP'ler için etkili ve güvenli bir biyomateryal olarak kullanımını tanımlamıştır [133].

2.4.2.4. Konsantre büyüme faktörü (CGF)

CGF, en yeni nesil trombosit konsantresidir [134]. CGF elde edilirken kullanılan alternatif ve kontrollü hızda santrifüjleme modu, kanın cam duvarla çarpışma şansını artırır ve trombosit yırtılmasıyla sonuçlanır, bu da büyüme faktörlerinin salınımını iyileştirir [135].

CGF'nin daha fazla sitokin içerdiği görülmektedir ve büyük ölçüde kemik rejenerasyonunda çalışılmıştır [129, 136]. Rejeneratif endodontide kullanımı ile ilgili ise çok az araştırma yapılmıştır. PRP'nin aksine, CGF üretimi katkı maddesi gerektirmez ve daha basit bir işlemdir. Bu nedenle, CGF'de üretilen fibrin ağı doğal olana benzerdir ve otolog trombositlerden ve lökositlerden bol miktarda büyüme faktörü ve protein içerir

[137]. Biyomateryal ve sitokinlerin iyi bir kombinasyon ürünü olarak CGF, SCAP'leri kök içerisine doğru harekete geçirerek pulpa rejenerasyonunu teşvik etmek için üstün klinik uygulamalara sahip gibi görünmektedir [77].

2.4.3. Büyüme faktörleri ve sinyal molekülleri

Pulpa dokusu rejenerasyonunu kolaylaştırmak için iskeleye büyüme faktörleri dahil edilmiştir [23]. Büyüme faktörleri, hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını ve metabolizmasını kontrol eden polipeptitlerdir [138]. Yara iyileşmesinin dört aşaması; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından kontrol edilir [139, 140].

Büyüme faktörleri, immünoenflamatuvar sistem ve doku hücreleri tarafından üretilen ve hücre dışı matrikse bağlanan polipeptitlerdir. Hayatta kalma, proliferasyon, göç ve farklılaşma dahil olmak üzere hücre fonksiyonunun birçok yönünü düzenlerler [140]. Büyüme faktörleri tipik olarak kısa bir yarı ömre sahiptir ve hızla elimine edilir.

Genellikle doku yenilenmesi ve onarımı sırasında spesifik zamansal ve mekansal ifadeye sahiptirler. Birkaç büyüme faktörü bir hedef hücreye sahip olabilir ve bir büyüme faktörü birkaç hedef hücreye sahip olabilir. Büyüme faktörleri kök/progenitor hücrelerin kaderini belirler ve doku mühendisliğinde doku rejenerasyonunu desteklemeye yardımcı olmak için genellikle iskele içerisinde yerleştirilir [140].

RET'te dezenfeksiyon için kullanılan irriganlar ve medikamanlar da, dentinden büyüme faktörü salınımını etkiler [26]. Biyolojik molekül çeşitlerinin dentin matriksine gömüldüğü ve demineralizasyon gerçekleştiğinde salınabileceği gösterilmiştir [141]. Bu dentin matriks molekülleri büyüme faktörlerini, kollajen olmayan proteinleri ve glikozaminoglikanları içerir [142].

RET sırasında, apikal kanama uyarılmadan önce, biyolojik molekülleri dentin matriksinden serbest bırakmak için dentin kullanılır [105]. Bu biyolojik moleküller, apikal kanama ile pulpa rejenerasyonuna doğru hareket eden hücrelerin kök kanallarındaki davranışlarını yönlendirebilir. Dentin matriksinden salınan büyüme faktörleri arasında; dönüştürücü büyüme faktörü TGF- β , fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve PDGF hücre göçünü artırır. PDGF ve vasküler endotel büyüme faktörleri (VEGF) anjiyogenez kontrol eder. TGF- β , FGF₂, VEGF ve IGF faktörleri hücre çoğalmasını uyarır. Kemik morfogenetik proteinleri ve FGF₂, dentinogenez teşvik eder. [79, 142]. Dentin matriks proteini ve dentin fosfoprotein gibi kollajen olmayan proteinler

ve kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi glikozaminoglikanlar da dentinogenezi teşvik eder.

2.5. Rejeneratif Bir Prosedür için AAE Klinik Değerlendirmeleri

AAE, klinisyenlerin nekrotik pulpal/apikal periodontitisli immatür daimi dişleri tedavi etmelerine yardımcı olmak için ve RET'in hızla gelişen doğasını göz önüne alarak bu konu ile ilgili belirsizlikleri ortadan kaldırmak için bazı klinik kodlar yayınlamıştır [31].

Bu düşünceler olası bir bilgi kaynağı olarak görülmeli ve bu alanın hızla gelişen doğası göz önüne alındığında, klinisyenler yeni bulguları elde ettikleri yerde aktif olarak gözden geçirmelidir.

Bu klinik kodlar:

2.5.1. Vaka seçimi:

- Nekrotik pulpal ve immatür açık apeksli dişler,
- Final restorasyonu için pulpa boşluğuna ihtiyaç duyan post/kor gibi restorasyon gerektirmeyen dişler,
- Uyumlu hasta / ebeveyn,
- Prosedürü tamamlamak için gerekli ilaçlara ve antibiyotiklere alerjisi olmayan hastalar (ASA 1 veya 2)

rejeneratif endodontik tedavi için endikedir.

2.5.2. Aydınlatılmış onam

- İki (veya daha fazla) tedavi seansı,
- Antimikrobiyal (ler) in kullanımı,
- Olası yan etkiler: kron / kök boyanması, tedaviye yanıt alınmaması, ağrı / enfeksiyon,
- Alternatifler: MTA apeksifikasyonu, tedavi uygulanmaması, dişin çekilmesi (değerli olmadığı kabul edildiğinde),
- AAE veri tabanına bilgi girme izni (isteğe bağlı)

konularında hasta ve ebeveyne bilgi verilmeli ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmalıdır.

2.5.3. Rejeneratif endodontik tedavide klinik prosedür

2.5.3.1. Birinci seans

- Lokal anestezi uygulandıktan sonra rubber dam izolasyonu yapılır ve giriş kavitesi açılır.
- Periapikal bölgeye dezenfeksiyon maddelerinin ekstrüzyonunu en aza indiren bir irrigasyon sistemi kullanarak 20 ml sodyum hipoklorit (NaOCl) ile bol, nazik irrigasyon (ör. Kapalı ucu ve yan delikleri olan enjektör veya EndoVac™) yapılır. Düşük NaOCl konsantrasyonları tavsiye edilir (%1,5 NaOCl (20 mL / kanal, 5 dakika). Apikal dokulardaki kök hücrelerde meydana gelebilecek sitotoksiteyi en aza indirmek için kök ucundan yaklaşık 1 mm geride konumlandırılmış irrigasyon iğnesi ile salın veya etilen etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) (20 mL / kanal, 5 dakika) ile kök kanalı final irrigasyonu yapılır.
- Kanallar kağıt konlar ile kurutulur. Ca(OH)₂ veya düşük konsantrasyonda TAP kök kanal boşluğuna yerleştirilir. TAP kullanılıyorsa: pulpa odası [renklenme riskini en aza indirmek için] dentin bağlayıcı bir madde ile kapatılmalıdır ve 1:1:1 oranında siprofloksasin-metronidazol-minosiklin nihai 1-5 mg/ml'lik bir konsantrasyona kadar karıştırılmalıdır. TAP diş renklenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Minosiklin içermeyen ikili antibiyotik patı (double antibiotic paste; DAP) veya minosiklin yerine başka antibiyotik (örn., Klindamisin, amoksisilin, sefaklor) kullanılması, renklenmenin önüne geçmek için kök kanal dezenfektanı olarak başka bir alternatiftir. Klinisyenler çalışmaların daha yüksek konsantrasyonlarda TAP/DAP kullanılarak yapıldığının farkında olmalıdır, ancak sınırlı çalışmalar nedeniyle şu anda daha yüksek konsantrasyon önerisi yapılamaz.
- TAP veya Ca(OH)₂ enjektör ile kanal boşluğuna uygulanır. TAP kullanılıyorsa, mine-sement birleşiminin altında kaldığından emin olunmalıdır. (kron renklenmesini en aza indirmek için)
- 3-4 mm Kavite™, IRM™, CİS veya başka bir geçici restoratif materyal ile kapatılır. Hastaya 1-4 hafta sonraya randevu verilir.

2.5.3.2. İkinci seans (1. seanstan 1-4 hafta sonra)

- İlk tedaviye yanıt değerlendirilmelidir. Kalıcı enfeksiyon belirtileri / semptomları varsa, alternatif antimikrobikler ile ek tedavi süresi düşünülmelidir.

- Vazokonstriktörsüz %3 mepivakain ile lokal anestezi ve rubber dam izolasyonu yapıldıktan sonra geçici restoratif materyal uzaklaştırılır.
- 20 ml %17 EDTA ile bol, nazik irrigasyon yapıldıktan sonra kök kanal boşluğu kâğıt konlar ile kurutulur.
- Bir miktar taşkın enstrümantasyon ile periapikal bölgeden, kanal içine kanama sağlanır. Tüm kanalın mine sement bağlantı noktasına kadar kanla doldurulması amacıyla apikal foramenlerin 2 mm ötesinde ön eğim verilmiş bir K tipi eğe döndürerek kullanılmalıdır. Kan pıhtısı oluşturmaya bir alternatif, PRP, PRF veya otolog fibrin matrisinin kullanılmasıdır.
- Kanama 3-4 mm restoratif materyale izin verecek düzeyde durdurulmalıdır. Gerekirse kan pıhtısının üzerine CollaPlug™, Collacote™, CollaTape™ gibi emilebilir bir matris kullanılmalı ve kaplama materyali olarak beyaz MTA yerleştirilmelidir.
- 3-4 mm'lik bir CİS tabakası (örn. Fuji IX™, GC America, Alsip, IL) kaplama materyali üzerine hafifçe yerleştirilir ve 40 saniye boyunca ışınlanır. MTA renk değişikliği ile ilişkilendirilmiştir. MTA'ya alternatifler (biyoseramikler veya trikalsiyum silikat simanlar örneğin; Biodentin) estetik kaygının olduğu dişlerde düşünülmelidir.

2.5.3.3. Takip (6, 12, 24 ay)

- o Ağrı, yumuşak doku şişmesi veya sinüs yolu varlığı, (genellikle birinci ve ikinci randevular arasında gözlenir)
- o Apikal radyolusensinin azalması, (genellikle tedaviden 6-12 ay sonra gözlenir)
- o Kök duvarlarının artan genişliği, (bu genellikle kök uzunluğundaki belirgin artıştan önce gözlenir ve genellikle tedaviden 12-24 ay sonra ortaya çıkar).
- o Artan kök uzunluğu,
- o Pulpa canlılık testine pozitif yanıt gözlenebilir.
- o İlk 2 yıldan sonra önerilen yıllık takiptir.
- o Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (CBCT), ilk değerlendirme ve takip ziyaretleri için şiddetle tavsiye edilir.

REP'lerin başarı derecesi, büyük ölçüde birincil, ikincil ve üçüncül hedeflere ulaşmanın mümkün olduğu ölçüde değerlendirilmektedir:

Birincil hedef: Semptomların ortadan kaldırılması ve kemik iyileşmesinin kanıtı.

İkincil hedef: Artan kök duvarı kalınlığı ve / veya artan kök uzunluğu (arzu edilir, ancak belki de gerekli değildir)

Üçüncül hedef: Canlılık testine olumlu yanıt (eğer başarılırsa, daha organize bir canlı pulpa dokusunu gösterebilir)

2.6. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kök Kanal Sisteminin Dezenfeksiyonu

İmmatür dişlerin zaten ince olan dentinal duvarlarının fiziksel bütünlüğünü korumak için, araştırmacılar mekanik dezenfeksiyon yerine kimyasal debridmanın birincil dezenfeksiyon aracı olduğunu savunmuşlardır. Kök hücrelerin korunması RET'de önemlidir. RET'de kullanılan kimyasal dezenfeksiyon ajanlarının seçimi sırasında bakterisitik ve bakteriyostatik özelliklerinin yanı sıra, kök hücrelerin proliferasyonunu ve sağ kalım kapasitelerini arttırabilmesine de önem verilmelidir [21]. Yaygın olarak kullanılan kimyasal dezenfektanlar arasında NaOCl, EDTA ve klorheksidin (CHX) gibi irriganlar ve TAP, DAP veya Ca(OH)₂ gibi materyaller bulunmaktadır [21, 143, 144].

2.6.1. Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan intrakanal irrigasyon solüsyonları

2.6.1.1. Sodyum hipoklorit

NaOCl, kök kanal tedavisinde en sık kullanılan antiseptik irrigasyon çözeltisidir [145]. (Resim 2.3) Organik atıklara karşı iyi bir çözücü etki göstermesi, antiseptik olması, düşük yüzey gerilimi nedeniyle dentin duvarlarına kolayca diffüze olabilmesi ve kolay bulunup ucuz olması bu solüsyonun başlıca tercih nedenleridir [146, 147]. Solüsyon antimikrobiyal etkisini hücre proteinlerini oksitleyerek ve hidrolize ederek gösterir. Hipertonikliği nedeniyle osmotik olarak hücrelerin sıvılarını çeker [148]. Ayrıca sporosid ve virüsaldır [149]. Ph'ı yaklaşık 11-12'dir ve proteinlerle temas ettiğinde kısa sürede azot, formaldehit ve asetaldehit oluşur ve proteinlerin erimesi sonucu peptid bağları kopar [150].



Resim 2. 3. Sodyum hipoklorit

NaOCl çok geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır. Bakterilere, bakteriofajlara, sporlara, mantarlara ve virüslere karşı etkili olduğu bilinmektedir. NaOCl'nin kan ve serum albümini gibi organik materyalin varlığında bile, önemli ölçüde antimikrobiyal etkinliğinin bulunduğunu bildirmiştir. NaOCl'nin in vitro çalışmalara dayanarak mikrobiyal biyofilmi enfekte olmuş kök kanalından tahrip edebildiği ve uzaklaştırabildiği görülmektedir [147].

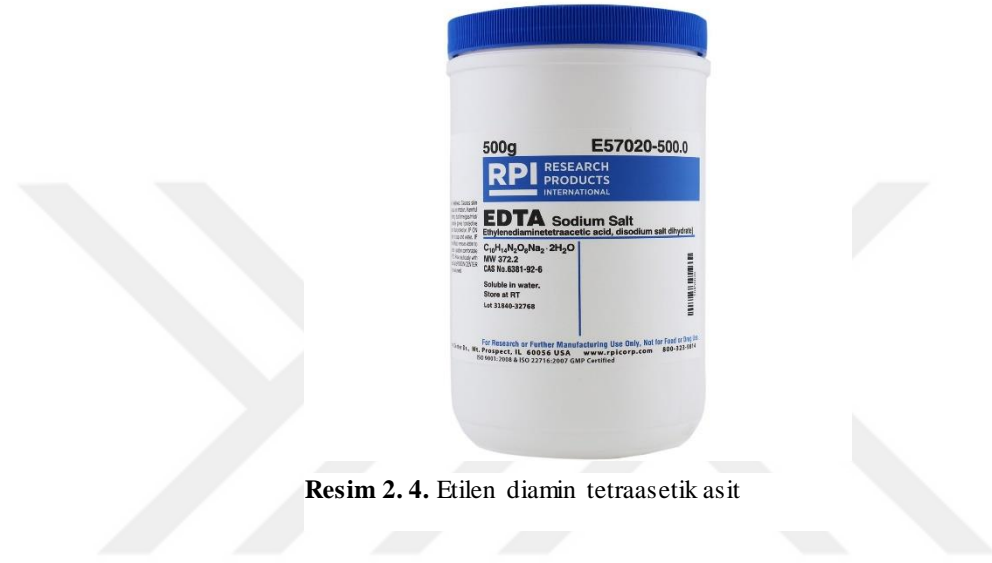
RET'de %1-6 konsantrasyon yüzdeleri arasında NaOCl kullanılmıştır [144]. Ancak, %6'lık tam konsantrasyonda kullanılması, dentindeki önemli büyüme faktörlerini denatüre eder ve residüel NaOCl kök hücrelerin bağlanma, hayatta kalma ve farklılaşma potansiyelini büyük ölçüde etkileyen zararlı etkilere neden olur [151-154]. Bu zararlı etkiler, %1.5 konsantrasyonda NaOCl ve ardından %17 EDTA kullanılarak büyük ölçüde önlenebilir [155, 156]. AAE Rejeneratif Prosedür için Klinik Hususlar'da düşük konsantrasyonda NaOCl kullanılmasını önerir. Bu öneri temel olarak NaOCl'nin in vivo intrakanal bakterilerin öldürülmesinden ziyade in vitro apikal papilladan kaynaklanan kök hücrelerin hayatta kalması üzerindeki sitotoksik etkisini gösteren çalışmalara dayanmaktadır [153, 156].

2.6.1.2. Etilen diamin tetraasetik asit

EDTA, geleneksel kök kanal tedavisinde smear tabakasını uzaklaştırmak, dentin duvarlarının dezenfeksiyonunu artırmak için kullanılan bir şelasyon ajanıdır ve zayıf antimikrobiyal aktiviteye sahiptir [157]. Toksikite düzeyi oldukça düşüktür ve zayıf solüsyonlar halinde hafif irritandır [148].

RET'de EDTA dentini demineralize ederek ve dentin matrisini açığa çıkararak büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur [26, 30, 158]. Minimum egelemenin yapıldığı durumlarda, EDTA kullanımı ve smear tabakasının kaldırılması, yeni oluşturulan dokunun kanal duvarlarına bağlanmasını sağlar ve kök hücre farklılaşmasının bağlanma

bölgelerini açığa çıkarabilir [155, 158]. Dentine EDTA uygulanması, DPSC'lerin dentin içerisine veya üzerine adezyon, migrasyon ve farklılaşmasını desteklemiştir [155]. Martin ve ark. yaptığı çalışmada %17 EDTA kullanımı, SCAP ekspresyonunun artmasına ve NaOCl'in zararlı etkilerinin kısmen tersine çevrilmesine neden olmuştur [156]. EDTA tedavisinden sonra salınan dentin matriks kökenli büyüme faktörlerinin, SCAP'leri odontoblast benzeri hücrelere farklılaştıracağına işaret edebildiği gösterilmiştir [83]. Bu nedenle, kan pıhtısı oluşmadan önce EDTA ile son irrigasyon tavsiye edilir. (Resim 2.4)



Resim 2. 4. Etilen diamin tetraasetik asit

Ayrıca, çalışmalardan elde edilen sonuçlar, EDTA'nın, dentin içine gömülmüş VEGF ve TGFβ-1 faktörlerinin salınmasını, anjiyogenez ve kök hücrelerin sırasıyla çoğalma, göç ve farklılaşma gibi rejeneratif işlemlere aktif olarak katılmasını teşvik ettiğini göstermiştir [5, 26, 159].

2.6.2. Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan intrakanal medikamanlar

2.6.2.1. Üçlü antibiyotik patı (TAP)

Enfekte nekrotik pulpalı immatür daimi diş kanallarındaki mikrobiyal ekoloji hakkında bilgi azdır. Nagata ve ark. travma geçirmiş immatür daimi diş kanallarındaki mikrobik ekolojinin enfekte nekrotik pulpalı matür erişkin dişlerinkine benzer olduğunu bildirmiştir [160]. Biyofilmler radiküler kanal duvarlarında da oluşmuş ve enfekte nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin kanal dentinal tübüllerine nüfuz eden bakteriler olmuştur [161, 162].

Antimikrobiyaller olarak da bilinen antibiyotikler, konakçı normal hücrelerden ziyade enfeksiyondaki mikropları seçici olarak hedeflemek için geliştirilmiştir [163]. Enfekte

olmuş kök kanalını sterilize etmek için topikal antimikrobiyal ajanın kullanımı ilk olarak Grossman tarafından tarif edilmiştir [164]. Daha sonra, Hoshino ve ark. [70] ve Sato ve ark.[165] enfekte olmuş kök kanallarını in vitro olarak sterilize etmek için TAP kullanmıştır. (Resim 2.5)



Resim 2. 5. Üçlü antibiyotik patı

Antimikrobiyal tedavide, tek antimikrobiyal ajanın etki mekanizması ve yan etkileri üretici tarafından iyi tarif edilmiştir. Bununla birlikte, TAP veya DAP gibi antimikrobiyal maddeler birleştirildiğinde, etki mekanizmaları ve yan etkileri bilinmemektedir.

Antimikrobiyal kombinasyonun polimikrobiyal enfeksiyonu önleyeceği ve sinerjistik etkilere sahip olacağı varsayılmaktadır [166]. Maalesef, antimikrobiyal kombinasyon, antagonizm ve bakteri direncinin ortaya çıkma riskini de artırabilir [166]. Mikropları kısa sürede tedavi etmek için çok antibiyotik kullanıldığında antibiyotik direncinin gelişimi gösterilmiştir [167]. Antibiyotik kullanımında en büyük endişe, sistemik alerjik reaksiyondur. Kök kanalının sistemik sensitizasyon yolu olabileceği gösterilmiştir [168].

Enfekte nekrotik pulpal immatür daimi dişlerin RET'inde, enfekte olmuş kök kanallarındaki tüm bakteri türlerini öldürmek için mükemmel antimikrobiyal aktivitesine dayanarak intrakanal bir ilaç (AAE 2016) olarak TAP (minosiklin, siprofloksasin, metronidazol) önerilmiştir [31, 165]. Biyofilmdeki planktonik hücrelerin öldürülmesi kolaydır; bununla birlikte, bir biyofilmdeki bakterilerin yok edilmesi daha zordur çünkü antimikrobiyal ajanlar tarafından öldürülmekten kaçabilmekte ve immün savunma mekanizması barındırmaktadır [169, 170]. Biyofilmin heterojen doğası ve yaşı antimikrobiyal maddelere karşı direnç sağlıyor gibi görünmektedir [171].

Kök kanal sistemini enfekte eden bakterilerin çoğunu zorunlu anaerobların oluşturduğunu ve zorunlu anaeroblara etkili olan antibiyotik olarak metronidazol kullanılması gerektiği

bildirilmiştir [165]. Kök kanal sistemi enfeksiyonlarının polimikrobiyal enfeksiyonlar olduğu ve metronidazolün tek başına tüm bakterileri ortadan kaldıramayacağı düşünülmüştür ve metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin ile kombine edilmiştir [172]. Siprofloksasin etkisini bakterilerin DNA giraz enzimini inhibe ederek gösteren floro kinolon grubu bir antibiyotiktir [173]. Minosiklin tetrasiklin türevidir, bakteriyostatik bir antibiyotiktir ve kalsiyum iyonlarına bağlanarak şelasyon ile çözünmez bir yapı oluşturmaktadır [174].

İlaçlar, kremi bir karışım elde edilene kadar su, tuzlu su veya propilen glikol ile karıştırılmıştır. Bazı vaka raporlarında, kasıtlı olarak ilaçların belirli bir konsantrasyonunu sağlama girişimi olmamıştır. Bunun yerine araştırmacılar, klinisyenlerin uygun gördüğü belirli bir fiziksel kıvama (mililitre başına yaklaşık 1 gram) ulaşana kadar ilaçları karıştırmışlardır [175]. Ancak, bu konsantrasyonda TAP'ın, hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalar yoluyla kök hücrelerin hayatta kalması üzerinde uzun süreli zararlı etkileri olduğu görülmüştür [176, 177]. Bu istenmeyen etki, intrakanal bir ilaç olarak Ca(OH)₂ kullanılması veya bu patların daha düşük konsantrasyonlarda (1 miligram/mL'den az) kullanılmasıyla büyük ölçüde önlenir; bu düşük konsantrasyonlar arzu edilen antibakteriyel veya antibiyofilm etkisini korur [178-180]. Bu nedenle, dezenfeksiyon protokollerinin kök hücre temelli tedavilere nasıl uyarlanacağına ilişkin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

TAP'ın içerdiği minosiklinden dolayı renklenmeye neden olması, alerjik reaksiyona sebep olması ve bakteriyel direnç geliştirebilmesi gibi dezavantajları ortaya çıkabilmektedir [181]. Bu sebeplerle RET'de dezenfeksiyonu sağlamak amacıyla alternatif intrakanal medikaman olarak Ca(OH)₂ kullanılmıştır.

2.6.2.2. İkili antibiyotik patı (DAP)

RET' de AAE tarafından DAP kullanımı da önerilmiştir. DAP'ın içeriğinde metronidazol ve siprofloksasin bulunmaktadır. DAP'ın intrakanal ilaç olarak kullanımı ilk olarak endodontik rejenerasyonun çağdaş prensiplerini kullanan klinik bir vakada bildirilmiştir [68]. DAP, farklı endodontik patojenlere karşı önemli antibakteriyel özelliklerinin yanı sıra TAP ile karşılaştırıldığında minimum diş renk değişikliği potansiyeli nedeniyle endodontik rejenerasyonda tercih edilen antibiyotik ilacı olarak son zamanlarda ortaya çıkmaktadır [182].

2.6.2.3. Kalsiyum hidroksit (Ca(OH)₂)

Ca(OH)₂ özellikle yetmişli yıllardan başlayarak kök kanal pansumanı olarak endodontide büyük ilgi görmüştür [148]. Hartwell ve ark. ABD’de endodontistlerin klinik tercihlerini değerlendirdikleri çalışmalarında kök kanallarında en çok kullanılan antimikrobik maddenin Ca(OH)₂ olduğunu belirlemişlerdir [183]. (Resim 2.6)



Resim 2. 6. Kalsiyum hidroksit

Ca(OH)₂; iyi antimikrobiyal özelliği, diş kronunda renklenme yapmaması, dentinden büyüme faktörleri salınımını sağlayabilmesi gibi özellikleri nedeniyle RET’te intrakanal ilaç olarak önerilmektedir [51, 184, 185]. Ca(OH)₂ 12.5-12.8 arasında yüksek pH değerine sahiptir ve bu çoğu bakterinin hayatta kalması için uygun bir ortam değildir [186]. Ca(OH)₂ gram negatif bakteri lipopolisakaritin (LPS) lipid kısmını hidrolize edebilir, böylece serbest hidroksi yağ asitlerinin salınması ve LPS’nin bozunmasına neden olur [187].

Ca(OH)₂’nin çeşitli avantajlarından yararlanabilmek için bir süre kök kanalında kalması gerektiği bilinmektedir. Dişlerde intrakanal medikaman olarak uzun süreli Ca(OH)₂ tedavisinin kök kırılma riskini artırabileceği tahmin edilmektedir [13]. 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’nin alkalen yapısı nedeniyle, bonding ajan gibi bağlayıcı görevi yapan asidik proteinlerin bozunmalarına neden olarak dentinin mekanik özelliklerini zayıflattığı düşünülmektedir [188]. Ayrıca gliserin kullanılarak hazırlanan Ca(OH)₂ patının, distile su kullanılarak elde edilen pata göre dentin mikrosertliğini daha fazla oranda azalttığı bulunmuştur [189].

Ca(OH)₂'nin dentinin mekanik özelliklerini zayıflatması, dişin kırılma olasılığının artması dolayısıyla dentinin mekanik özelliklerini korumak için bir aylık Ca(OH)₂ tedavisini takiben, tedavinin tamamlanması önerilmiştir [53, 189].

Dentinin, kök kanalı ilaçlarını etkisiz hale getirebildiği gösterilmiştir [190, 191]. Bu nedenle, Ca(OH)₂'nin intrakanal bir ilaç olarak sınırlı antimikrobiyal etkinliği olduğu görülmektedir [192].

2.7. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan İntrakanal Bariyer Materyalleri

Yayınlanmış vakaların çoğunda görülen bir diğer önemli adım MTA veya Biodentin gibi prominerale edici dental materyaller kullanılarak biyoaktif bir kaplama materyalinin koronal olarak yerleştirilmesidir [144]. Bu materyallerin MSC'lerin odontoblast benzeri bir fenotipe farklılaşmasını desteklediği ve aynı zamanda MSC'lerin çoğalmasına izin verdiği gösterilmiştir [193-195].

2.7.1. Mineral trioksit agregat (MTA)

MTA ana iyonlarının kalsiyum ve fosfor olduğu, yüksek pH'a sahip, antibakteriyel etkisi olan biyoaktif ve biyouyumlu bir kaplama materyali olarak kullanılmaktadır [148].

(Resim 2.7)



Resim 2.7. Mineral Trioksit Agregat

Ca(OH)₂ ile karşılaştırıldığında daha az iltihap oluşumu ve daha iyi dentin köprüsü oluşumu görülmüştür. İlk piyasaya çıkan MTA gri renktedir ve dişlerde boyanmalara neden olduğu için özellikle ön grup dişlerde estetik sorunlara neden olmaktadır. Bu nedenle 2012 yılında MTA'nın beyaz renkli olanları piyasaya sürülmüştür [148]. Yapılan çalışmalar beyaz renkli MTA'da gri renkli MTA'dan farklı olarak tetra kalsiyum alumino ferrit 'in bulunmadığını göstermiştir [32]. Bu demir bağlayıcı malzemenin bulunmaması materyalin beyaz rengini sağlamaktadır. MTA'nın pulpa tedavi materyali olarak sert doku ve dentin köprüleri oluşumunu uyacak özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

MTA'nın yapısı, doku sıvıları ve kanla temasta bozulmamaktadır, ayrıca MTA'nın toksisitesi oldukça düşüktür, yüksek antimikrobiyal özellikleri vardır. Buna ek olarak sementogenezi indüklemekte, sementin ve periodontal ligamentin gelişimini hızlandırmakta ve kemik oluşumuna önderlik etmektedir [148]. MTA insan dokularıyla direkt temasa girdikten sonra Ca(OH)_2 oluşturur, hücre tutunması ve çoğalması için kalsiyum iyonu salmaktadır. Aynı zamanda interlökin (IL)4, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin salınımını uyarmakta ve sert doku oluşturan hücrelerin farklılaşmasını ve göçünü desteklemektedir [196].

Birçok olumlu özelliğinin yanında MTA'nın maliyetinin fazla olması, karıştırma güçlüğü, uzun sertleşme süresi ve uygulama alanında dağılması gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca materyalin renklenmeye sebep olabileceği bildirilmektedir [197].

2.7.2. Biodentin

Biodentin adı verilen trikalsiyum silikat bazlı siman son zamanlarda geliştirilmiştir. MTA'nın uzun sertleşme zamanı, renklenme ve manipülasyonunun zor olması gibi dezavantajları olması nedeniyle öne çıkmıştır. Biodentin'in tozu trikalsiyum silikat simandan oluşmaktadır ve yapısı MTA ile benzerdir [198]. Aynı zamanda yapısında dikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat ve radyoopasiteyi sağlamak için zirkonyum oksit bulunmaktadır. MTA'ya göre Biodentin basınç altında yüksek direnç göstermektedir, örtücülük özelliği, biyouyumluluğu ve antibakteriyel özellikleri de daha üstündür [199].

Toz esas olarak trikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat ve zirkonyum oksitten oluşur [200]. Sıvı, su, kalsiyum klorür (ayar hızlandırıcı olarak kullanılır) ve modifiye edilmiş bir polikarboksilat (bir süper plastikleştirici madde) içerir. Tek bir doz sıvı, tozu içeren tek kullanımlık bir kapak içine bırakılır ve daha sonra 30 saniye boyunca bir amalgamatör ile karıştırılır. Fiziksel özellikleri ve 12 dakikaya düşürülen ayar süresi, rejeneratif



Resim 2. 8. Biodentin

endodontik işlemlerde koronal bariyer olarak kullanılmak üzere yeni biyomateryali kabul edilebilir kılabilir [200]. (Resim 2.8)

Renklenmeye sebep olmaması ve MTA'dan üstün özellikleri nedeniyle bir diğer bariyer materyali olarak AAE tarafından kullanılması önerilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Prosedürü

Bu in vitro çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017/390 karar numaralı ve 27.11.2017 tarihli etik kurul raporu ile bilimsel ve etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada açık apeksli nekrotik pulpalı dişlere uygulanan RET'lerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Verilerin incelenmesi

Çalışmamızda 2015-2019 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran, açık apeksli nekrotik pulpalı dişlere sahip olan, tedavisini ve takiplerini Endodonti veya Pedodonti kliniklerinde gerçekleştirdiğimiz 20 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamız retrospektif bir vaka serisi olarak hazırlanmıştır. Çalışmada kullanılan periapikal radyografiler ve uygulanan klinik prosedürler kliniğimizde kayıt altına alınan vakalardan seçilmiştir. Hastalar seçilirken herhangi bir yaş ve cinsiyet sınırlandırması yapılmamıştır. RET uygulanan ancak kontrol seanslarına gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Vakaların takip süreleri en az 5 en çok 49 ortalama olarak ise 19 aydır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve temel özellikleri ve tedavileri sırasında uygulanan klinik yöntemler tablo 3.2.1. ve 3.2.2' de gösterilmiştir.

Tablo 3. 1. Hasta Demografisi ve Temel Özellikler

Vaka no	Cinsiyet	Yaş	Etiyoloji	Diş numarası	Periapikal lezyon varlığı	Tedaviye kadar geçen süre	Takip süresi
1	Erkek	9	Travma	11	Var	1 yıl	15 ay
2	Kız	10	Dens invaginatus	21	Var	2 yıl	15 ay
3	Erkek	9	Dens invaginatus	11	Var	1 yıl	24 ay
4	Erkek	10	Travma	21	Var	1 yıl	21 ay
5	Erkek	9	Travma	21	Var	1,5 yıl	19 ay
6	Kız	15	Travma	11	Var	6 yıl	26 ay
7	Kız	13	Travma	11	Var	2 yıl	20 ay
8	Kız	13	Travma	21	Var	2 yıl	20 ay
9	Erkek	14	Travma	11	Var	4 yıl	21 ay
10	Kız	13	Travma	12	Var	5 yıl	20 ay
11	Erkek	12	Travma	21	Var	3 yıl	12 ay
12	Erkek	19	Travma	21	Var	10 yıl	22 ay
13	Erkek	10	Travma	11	Var	2 yıl	9 ay
14	Erkek	13	Travma	21	Var	3 yıl	12 ay
15	Kız	13	Travma	11	Var	4 yıl	19 ay
16	Erkek	10	Travma	11	Var	2 yıl	22 ay
17	Erkek	9	Travma	21	Var	1 yıl	24 ay
18	Erkek	14	Travma	21	Var	4 yıl	49 ay
19	Kız	9	Travma	21	Var	1 yıl	5 ay
20	Erkek	9	Travma	11	Var	1 yıl	9 ay

Tablo 3. 2. Tedavide Uygulanan Klinik Yöntemler

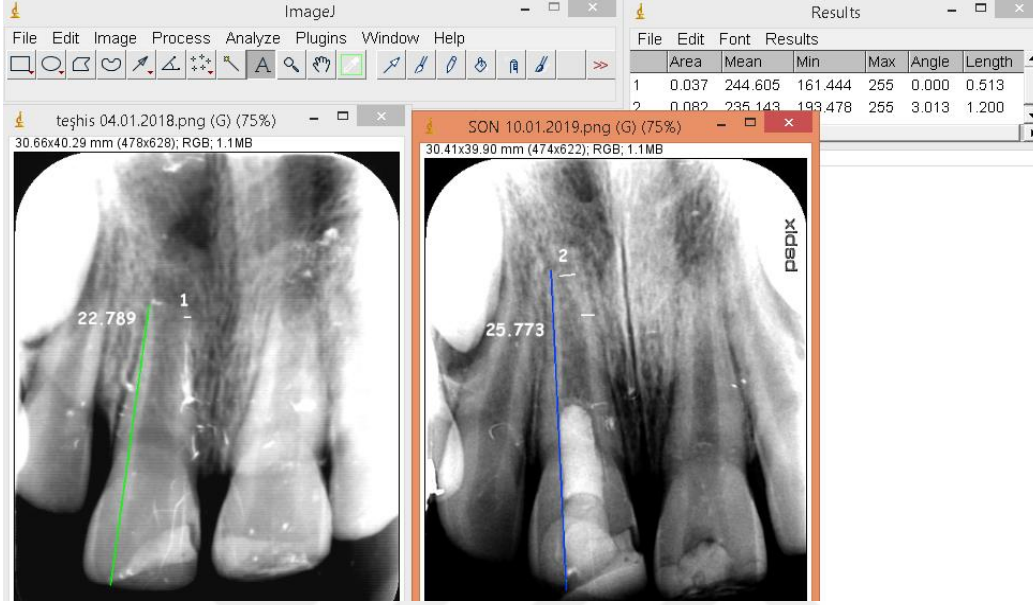
Vaka no	CaOH	Üçlü antibiyotik patı	Kanama sağlanması	PRF	CGF	Collaplug
1	-	+	+	+	-	-
2	+	-	+	-	+	+
3	-	+	-	+	-	-
4	-	+	+	+	-	-
5	-	+	-	+	-	-
6	-	+	+	-	-	-
7	-	+	+	+	-	-
8	-	+	+	+	-	-
9	-	+	-	+	-	-
10	-	+	+	+	-	-
11	+	-	+	-	+	+
12	-	+	+	+	-	-
13	+	-	+	-	+	+
14	-	+	-	+	-	-
15	-	+	+	+	-	-
16	-	+	+	+	-	-
17	-	+	+	+	-	-
18	-	+	+	-	-	-
19	+	-	+	-	+	+
20	+	-	+	-	+	+

3.3. Vakaların Retrospektif Değerlendirme Metot ve Kriterleri

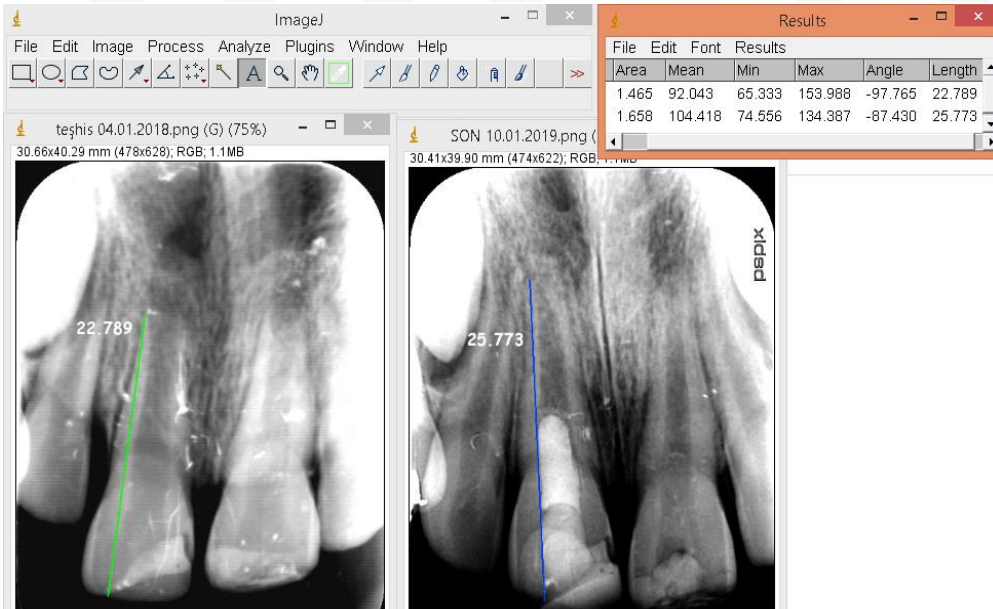
Takip randevularında dişlerin klinik durumu (septom, ağrı, şişlik, perküsyon, palpasyon, mobilite, periodontal sağlık), periapikal lezyon büyüklüğünde meydana gelen değişme, kök uzunluğunda ve genişliğinde artış olup olmadığı, apeksin durumu ve vitalite testine yanıt değerlendirilerek kaydedilmiştir.

Hastalardan tedavi öncesi, sırası ve sonrasındaki takip randevularında paralel film tekniği kullanılarak periapikal radyograflar alınmıştır. Periapikal radyograflar Image J yazılımı

(Resim 3.1, 3.2) kullanılarak kök uzunluğundaki ve genişliğindeki değişimler ölçülmüş ve sonuçlar kaydedilmiştir.



Resim 3. 1. Image J yazılımı ile kök genişliğindeki değişimin ölçülmesi



Resim 3. 2. Image J yazılımı ile kök uzunluğundaki değişimin ölçülmesi

4. BULGULAR

Hastaların post-operatif değerlendirilmesinde elde edilen veriler tablo 4.1'de gösterilmiştir. İncelenen periapikal radyograflerde 20 hastanın tamamında periapikal lezyonda iyileşme gözlenmiştir. 11 hastada kök uzunluğunda artma gözlenirken, 15 hastada kök dentin genişliğinde artma gözlenmiştir. Apeksin durumu değerlendirildiğinde 15'inde apeks kapanması başlamış, 8 hastada apeks tamamen kapanmıştır. 8 hasta vitalite testine pozitif yanıt vermiştir. Apeksi kapanan 8 hastadan 6 tanesinde vitalite testine pozitif yanıt gözlenmişken, apeksi kapanmayan 2 hastada da pozitif yanıt alınmıştır.



Tablo 4. 1. Tedaviye Verilen Yanıtın Değerlendirilmesi

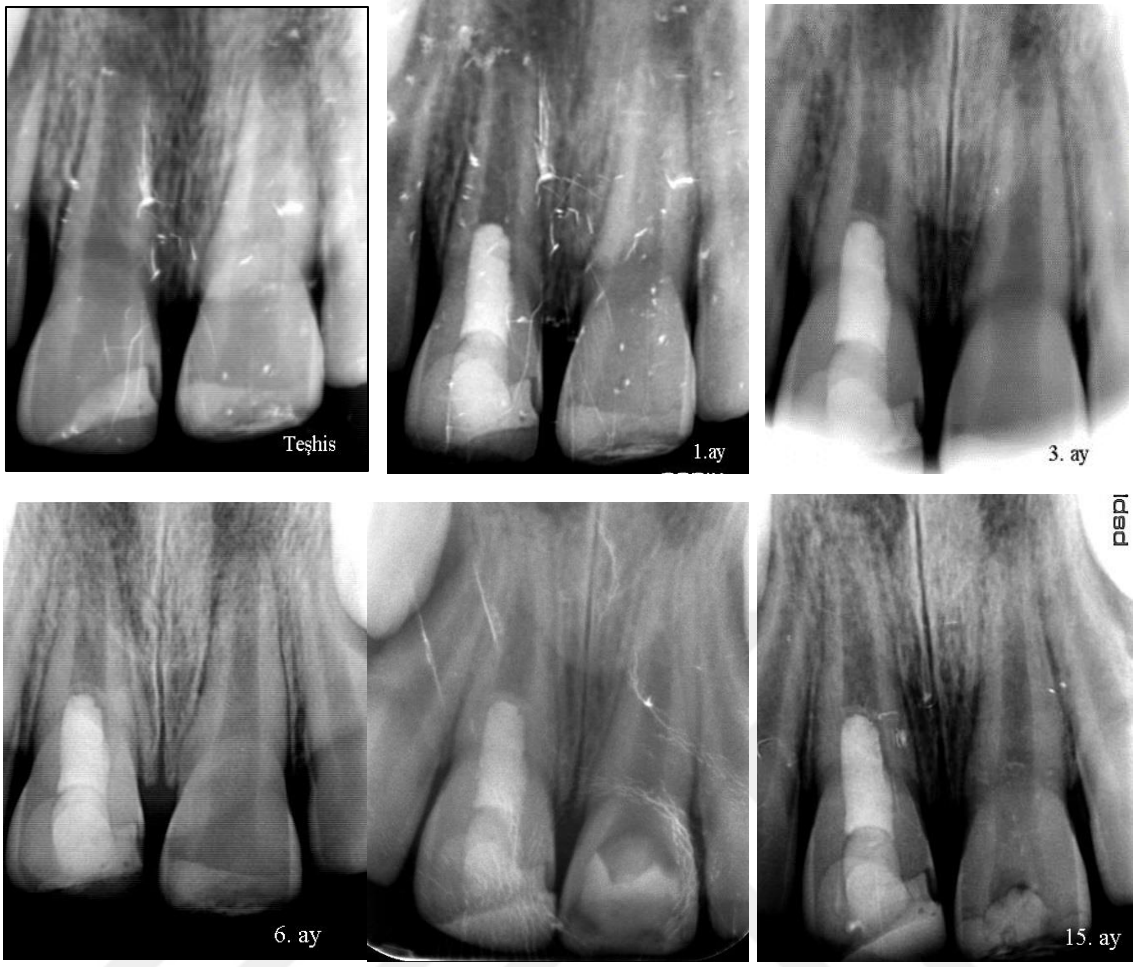
Vaka no	Periapikal lezyonda iyileşme	Kök uzunluğunda artma	Kök genişliğinde artma	Apeks açıklığının azalması	Apeksin tamamen kapanması	Vitalite testine yanıt
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	-	-
4	+	+	+	+	-	-
5	+	-	-	-	-	-
6	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+
9	+	-	-	-	-	-
10	+	-	-	-	-	-
11	+	+	+	+	+	+
12	+	-	-	-	-	-
13	+	+	+	+	-	+
14	+	-	-	-	-	-
15	+	-	+	+	-	-
16	+	+	+	+	+	-
17	+	-	+	+	-	+
18	+	+	+	+	+	-
19	+	-	+	+	-	-
20	+	-	+	+	-	-

Hastaların kök uzunluk ve genişlik miktarındaki değişimler ImageJ programı ile ölçülmüş ve sonuçlar tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Kök uzunluk değişiminde gözlenen en fazla artış 2,984 mm olmuşken 8 hastada tedaviden önce ve sonra bir fark gözlenmemiştir. Kök genişlik değişiminde ise gözlenen en fazla artış 0,729 mm olup 4 hastada hiçbir fark kaydedilmemiştir.

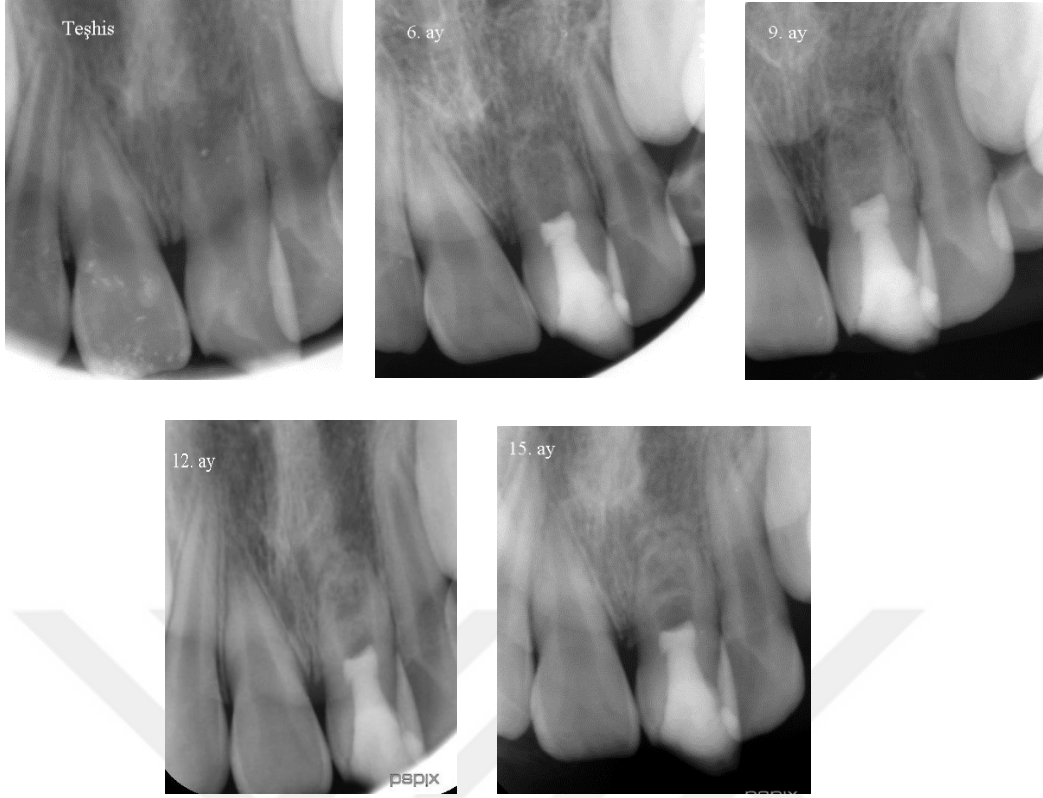
Tablo 4. 2. Kök Uzunluk ve Genişlik Artış Miktarlarının mm Cinsinden Değişimi

Vaka no	Kök Uzunluğu Değişimi (mm)			Kök Genişliği Değişimi (mm)		
	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	Fark	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	Fark
1	22.789	25.773	2.984	0.513	1.2	0.687
2	16.386	17.195	0.809	0.628	1.283	0.655
3	20.786	22.271	1.485	0.428	0.623	0.195
4	23.265	25.156	1.891	0.342	0.599	0.257
5	21.700	21.700	0	2.224	2.224	0
6	17.889	18.263	0.374	0.690	1.200	0.51
7	24.469	25.834	1.365	1.680	0.770	0.91
8	23.039	25.075	2.036	0.855	1.371	0.516
9	24.787	24.787	0	1.234	1.234	0
10	18.816	18.816	0	0.770	0.770	0
11	18.539	19.478	0.939	0.645	0.860	0.215
12	22.757	22.757	0	0.536	1.200	0.664
13	21.772	22.928	1.156	0.513	0.860	0.347
14	21.151	21.151	0	1.092	1.092	0
15	17.707	17.707	0	0.321	0.449	0.128
16	22.645	23.999	1.354	0.385	0.981	0.596
17	22.333	22.333	0	0.623	0.860	0.237
18	24.397	26.462	2.065	0.731	1.162	0.431
19	21.732	23.491	1.759	1.774	2.503	0.729
20	18.374	18.374	0	0.685	0.724	0.039

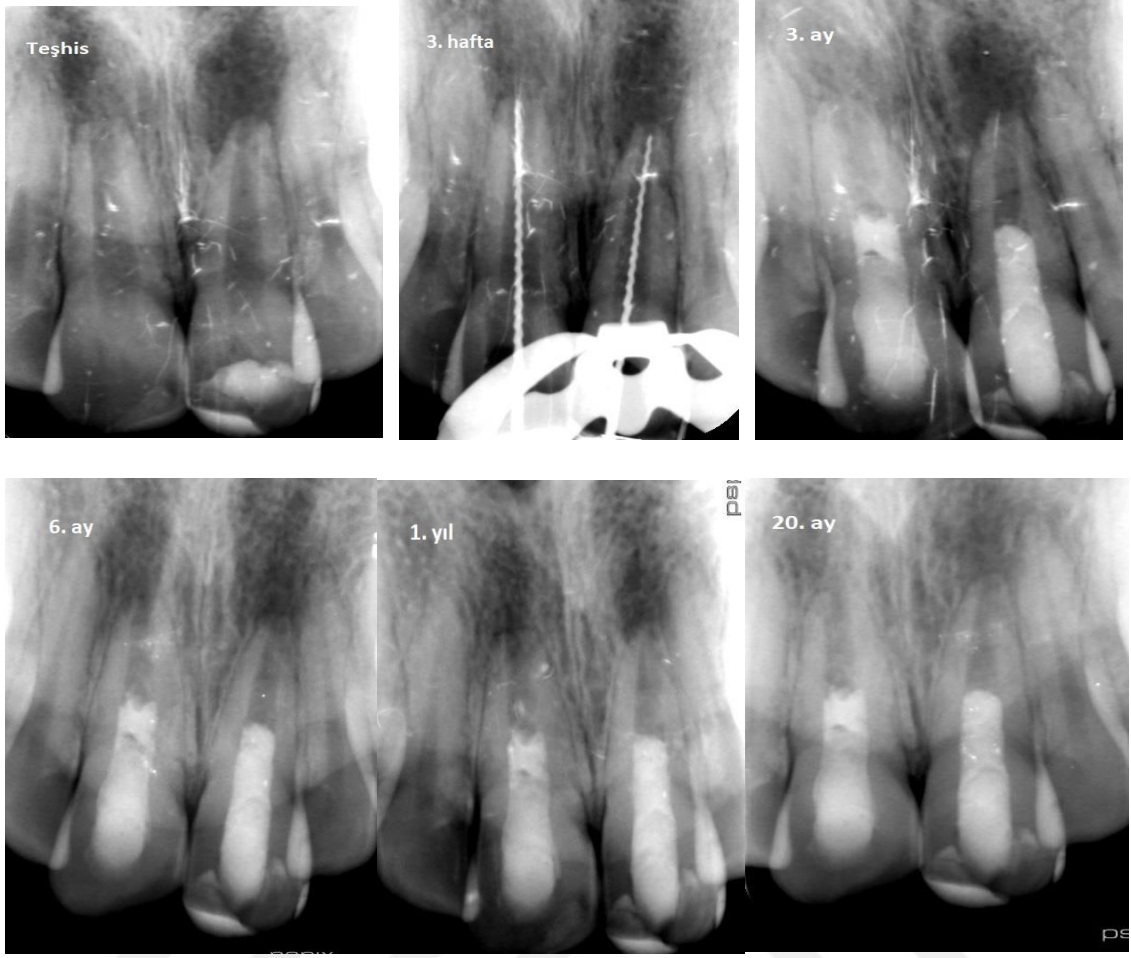
Rejeneratif endodontik prosedür uygulanarak kök apeksi tamamen kapanarak vitaliteye pozitif yanıt alınan 3 hastanın radyografları resim 4.1, 4.2 ve 4.3’ te gösterilmektedir.



Resim 4. 1. Kök ucu kapanmış vaka 1'in 15 aylık takip radyografileri

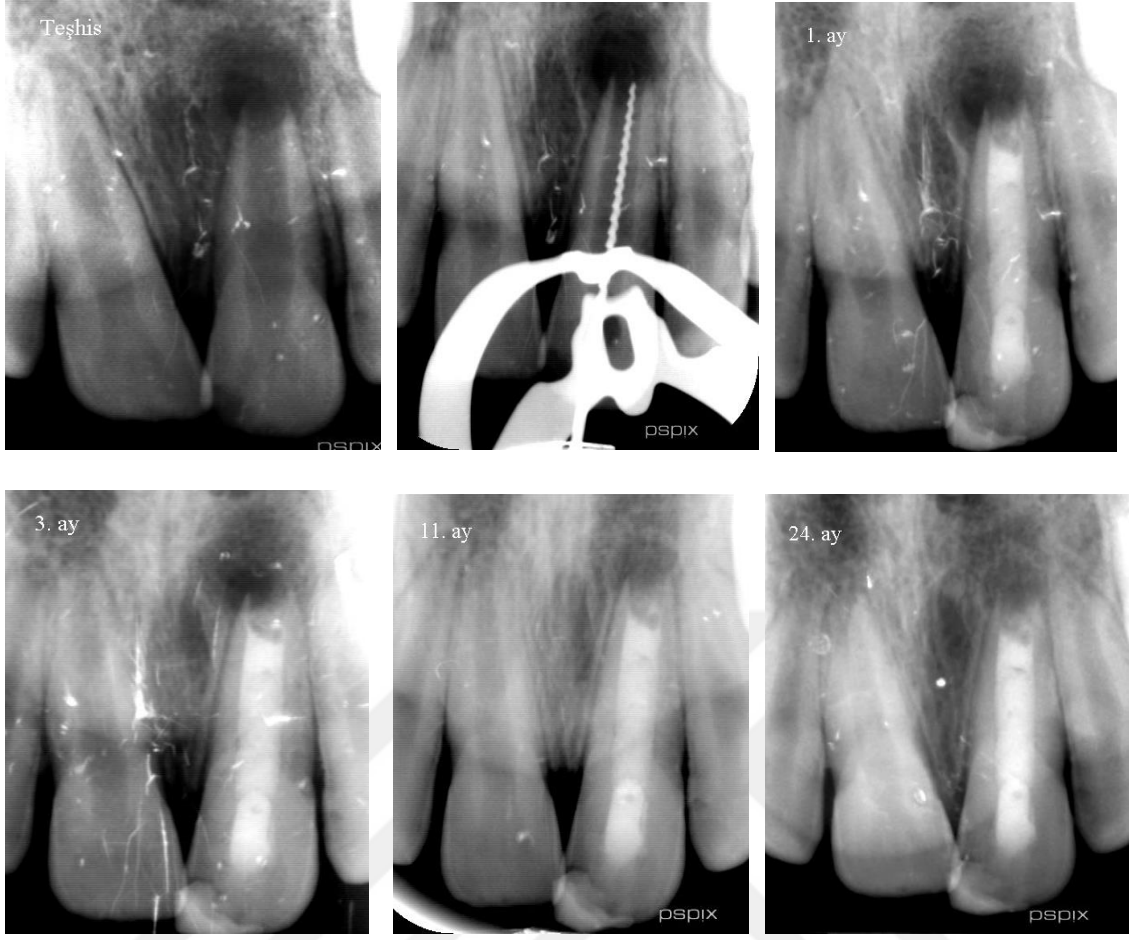


Resim 4. 2. Kök ucu kapanmış vaka 2 'nin 15 aylık takip radyografileri

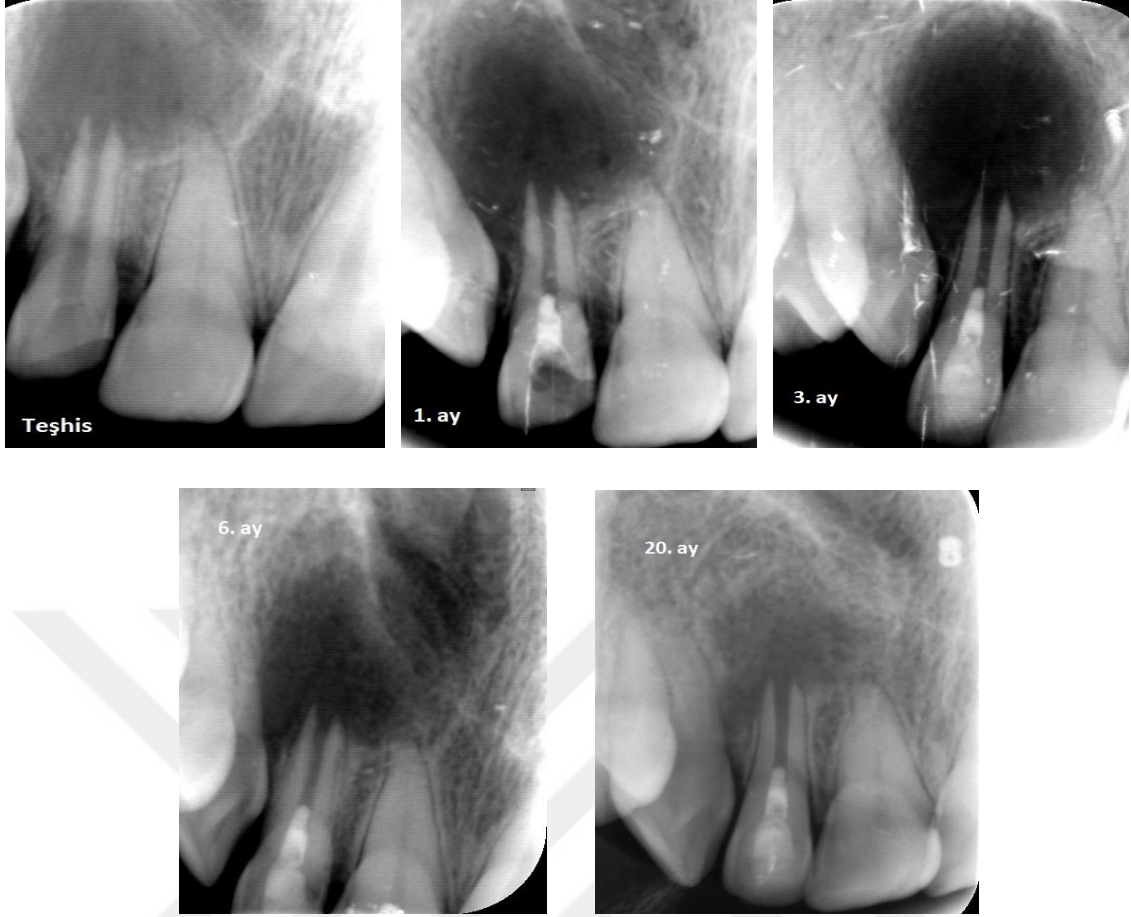


Resim 4. 3. Kök ucu kapanmış vaka 7-8 'in 20 aylık takip radyografileri

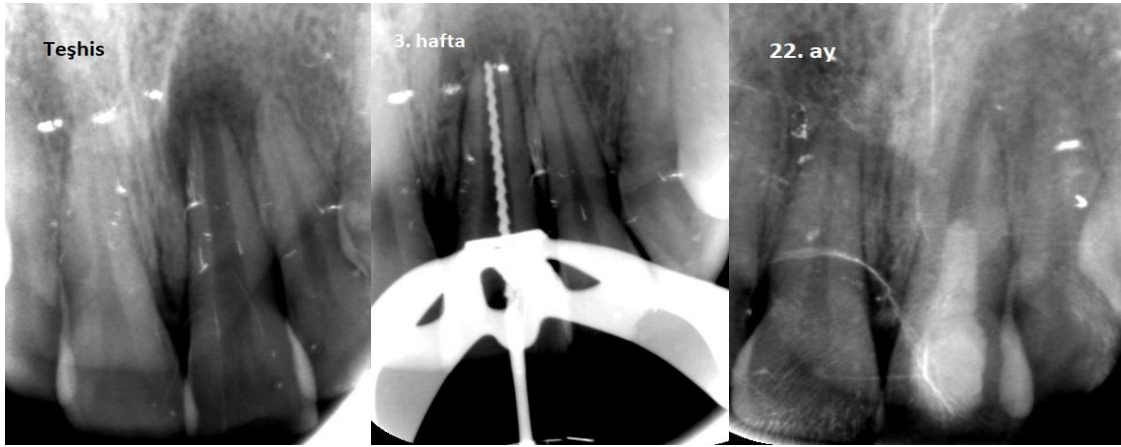
Rejeneratif prosedür uygulanan periapikal lezyonları iyileşmiş ancak kök uzunluğunda ve genişliğinde herhangi bir artış olmayan 3 hastanın periapikaller radyografileri resim 4.4, 4.5 ve 4.6'da gösterilmiştir.



Resim 4. 4. Vaka 5 'in 24 aylık takip radyografileri



Resim 4. 5. Vaka 10'un 20 aylık takip radyografileri

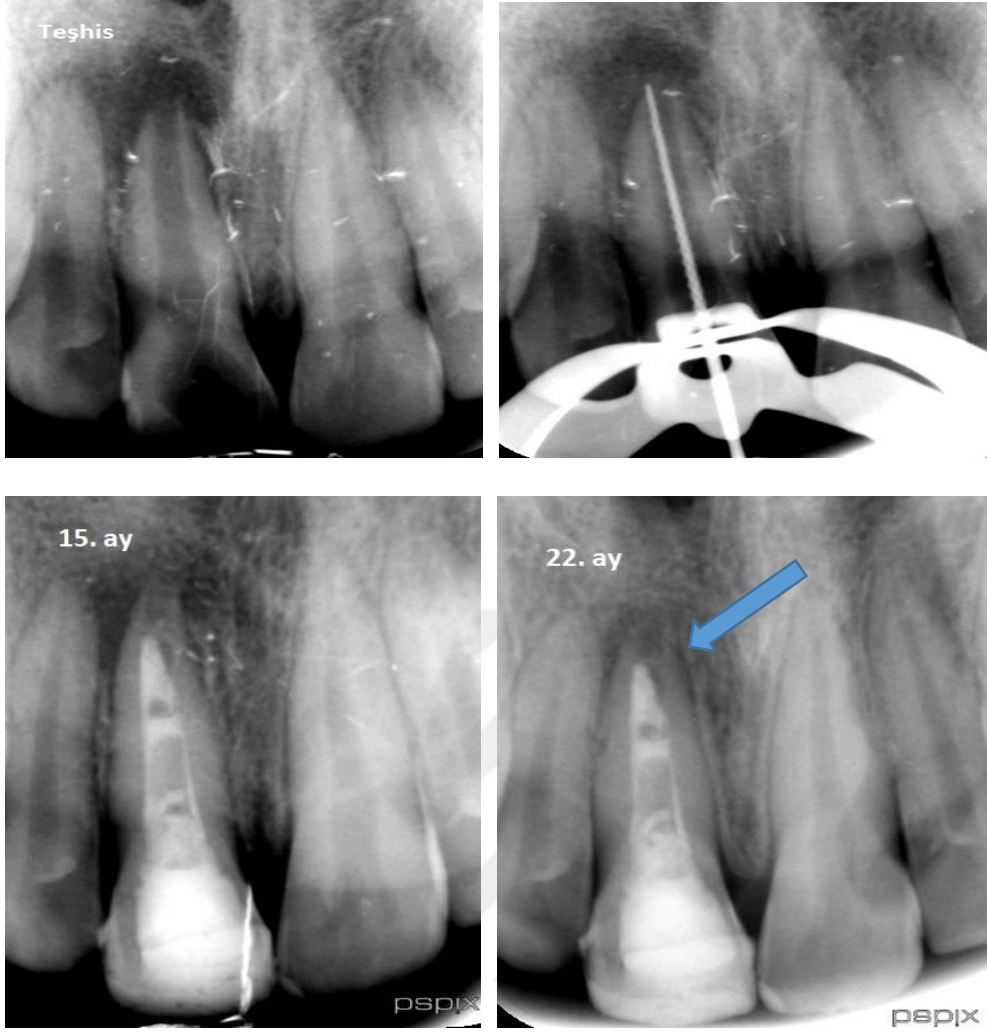


Resim 4. 6. Vaka 12 'nin 22 aylık takip radyografileri

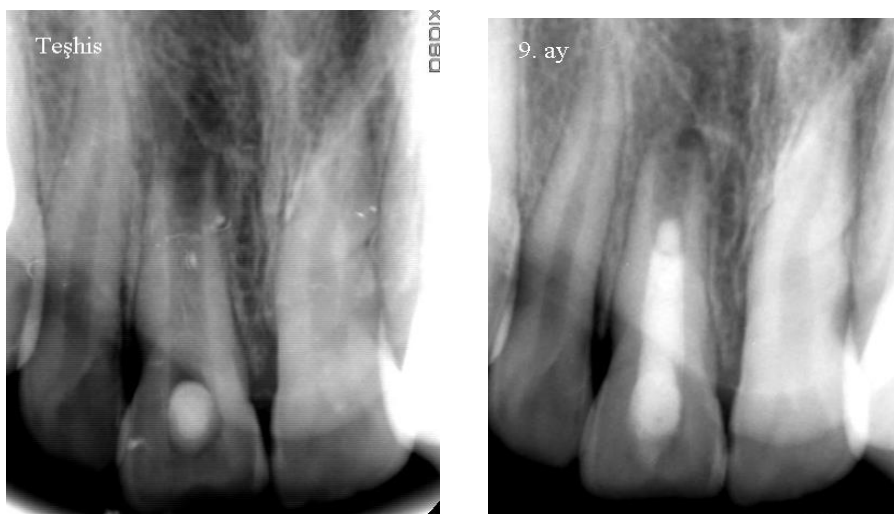
Kök uzunluğunda ve genişliğinde artış görülen apeksin henüz kapanmadığı 3 hastanın periapikal radyografileri resim 4.7, 4.8 ve 4.9’da gösterilmiştir.



Resim 4.7. Vaka 4 ‘ün 21 aylık takip radyografileri



Resim 4. 8. Vaka 16 'nın 22 aylık takip radyografileri



Resim 4. 9. Vaka 13 'ün 9 aylık takip radyografileri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

RET'ler son 15 yılda çok büyük gelişme göstermiş ve popülerlik kazanmıştır. Amerika endodonti dergisi, 2016 yılında yayınladığı bildiriye son 5 yıl içinde toplam 1.654 makale yayımlandığını ve ilginç bir şekilde alıntı yapılan ilk 20 makalenin yaklaşık %50'sinin RET üzerine odaklandığını bildirmiştir [200].

RET yeni geliştirilen ve halen gelişmeye devam eden bir tedavi şekli olduğundan uygulamada farklılıklar göstermeye devam etmektedir. RET'in klinik protokolünün veri analizi, RET protokollerinin tüm çalışmalar arasında önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir [144]. Farklı tedavi protokolleri farklı tedavi sonuçlarına neden olabilir. Bu nedenle literatürde RET'in gerçek tedavi sonucunu değerlendirmek imkânsızdır. Ülkemizde de bu alanda ciddi bir ilgi oluşmuştur ancak yayımlanan vaka ve çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamızın amacı kliniğimizde farklı yöntemlerle uyguladığımız prosedürlerin sonuçlarını retrospektif bir çalışma olarak değerlendirmek ve bu konuya katkıda bulunmaktır.

Enfeksiyonun giderilmesi ve kayıp fonksiyonun restorasyonu, herhangi bir endodontik tedavinin birincil amacı olmaya devam etmektedir [175]. Geleneksel endodontik tedavilerde (rejeneratif olmayan prosedürler) bu hedefe; dezenfeksiyonun teşvik edilmesi, kök kanal sisteminin bakteri girişine karşı sıkı bir şekilde kapatılması ve yüksek kaliteli bir koronal restorasyonun uygulanmasıyla ulaşılır. Endodontik tedavilerin klinik sonuçları geleneksel olarak ağrı, şişme veya sinüs yolları gibi hastalık belirtileri ve semptomları ile iyileşmenin radyografik kriterleri temelinde değerlendirilmiştir [10, 11, 201]. Öte yandan REP'ler, nispeten etkili kimyasal dezenfeksiyona ve ardından kök gelişimi, nosisepsiyon ve bağışıklık yetkinliği gibi pulpal fonksiyonların yeniden kurulmasını destekleyen onarıcı bir dokunun kök hücre aracılı büyümesine dayanır. Tedavi yaklaşımındaki bu paradigma değişimi, klinik sonuçların değerlendirilmesinde de bir değişiklik gerektirir [23, 202]. Hastalığın çözümlenmesini ve orijinal doku işlevlerinin bir kısmının veya tamamının yeniden kurulmasını destekleyen onarılmış bir doku arzulanan bir hedef olmalıdır [175]. Bu nedenle, bu prosedürlerin başarısı 3 paydaş tarafından değerlendirilmelidir: hastalar ve yasal vasileri, klinisyenler ve araştırmacılar.

Hastaların ihtiyaçları ve arzuları her zaman klinisyenler ve araştırmacılar tarafından belirlenen önceden belirlenmiş başarı kriterleriyle uyumlu olmayabilir. Kendi sağlığı için birincil paydaşlar oldukları ve tedavi kararlarına katılmaları gerektiğinden hastalar için anlamlı sonuçlara odaklanma ihtiyacı giderek artmaktadır [203]. Ancak, bu tür geleneksel cerrahi olmayan kanal tedavisi (KKT) gibi uzun mevcut tedavilerin bağlamında, genelde hasta merkezli sonuçlarla bir farklılık vardır. Örneğin, hasta açısından, başarılı KKT için ağrının özölmesi en önemli kriter olabilir. Bununla birlikte, çoğu klinisyen için başarı, varsa periapikal lezyonun iyileşmesi anlamına da gelir [204]. Dişin kaybedilmemesi, hasta merkezli bir başka önemli sonuçtur. Hastanın bakış açısından ideal bir tedavi, asemptomatik bir dişin fonksiyonel ömrünü uzatan tedavidir. İmplantlar bu aşamada kontrendike olduğundan, sürekli kranioskeletal gelişim geçiren genç hastalarda kalıcı bir dişin ağızda kalması özellikle önemlidir [20].

2001'den beri, nekrotik pulpalı immatür daimi dişler üzerinde RET'in birçok klinik çalışması yayınlanmıştır [21, 205]. AAE, REP'lerin başarı derecesini klinik olarak birincil, ikincil ve üçüncül hedeflere ulaşmanın mümkün olduğu ölçüde değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir. Bu hedeflerden ilki semptomların ortadan kaldırılması ve kemik iyileşmesinin kanıtının gösterilmesidir. İkincil hedef: Artan kök duvarı kalınlığı ve/veya artan kök uzunluğu, (arzu edilir, ancak belki de gerekli değildir) üçüncül hedef ise vitalite testine olumlu yanıt alınmasıdır. (eğer başarırsa, daha organize bir canlı pulpa dokusunu gösterebilir)

Enfeksiyon ve kemik iyileşmesi belirtilerinin/semptomlarının özölmesi genel olarak başarılabilir [130]. Son zamanlarda yapılan iki sistematik derleme, RET'in birincil hedefinin yüksek olasılıklarla (periapikal iyileşmenin% 91–94'ü) güvenilir bir şekilde elde edilebileceğini göstermiştir [33, 206].

REP'lerin ikincil tedavi hedefi, kök gelişiminin devam etmesidir çünkü kırık riskine karşı direnci arttırması beklenir [175]. REP'ler, apikal periodontitisin iyileşme oranını vakaların %90'ından fazlasında teşvik etse de, radyografik kök gelişimi çok daha az tahmin edilebilir [16, 21, 28, 207]. Toplu olarak, nicel analiz kullanan alışmalar, REP'lerin hepsinde olmasa da çoğu durumda radyografik kök gelişiminde artışı teşvik ettiğine dair kanıtlar sağlamıştır [175].

Diogenes ve ark. [21] ve Diogenes & Ruparel [208], RET'ten sonra üçüncül tedavi hedefi olarak pulpa duyarlılık testine olumlu yanıt vermenin yayınlanmış vakaların % 50-60'ında

olduğunu bildirmiştir. RET sonrası nekrotik pulpal immatür daimi dişlerin pulpa duyarlılık testine pozitif cevap vermesi, mutlaka pulpa dokusunun yenilenmesini göstermez [209].

RET'te sonuçları değerlendirilen bir diğer kısım bilim adamlarını ve araştırmacıları ilgilendiren yeni oluşan dokunun içeriği ve niteliğidir. Bu konu üzerinde birçok araştırma yapılmış ve yeni oluşan dokunun pulpa değil, kemik sement ve periodontal doku benzeri bağ dokusu olduğu bulunmuştur [210-212].

Son sistematik incelemeler, periapikal patogenezin çözülmesinde başarı oranının RET ile güvenilir bir şekilde elde edildiğini göstermiştir [33, 206]. Artmış kök gelişimi ve apikal kapanma ile ilgili ikincil sonuçlar daha değişken sonuçlardır. Diğer çalışmalar kök maturasyonunun güvenilir bir şekilde elde edilemediğini bildirmiştir [213, 214]. Bu sonuçlar daha değişken olabilir. Mevcut literatürde yayın yanlılığı potansiyeli vardır, çünkü başarılı vakaların başarısız vakalardan daha sık bildirilmesi muhtemeldir, bu da RET ile tedavi edilen dişlerin başarısının fazla olduğunun düşünülmesine neden olur [215]. Ayrıca, 18 aydan uzun süren sonuçları bildiren birkaç uzun süreli prospektif çalışmalar vardır [206]. RET için hem klinik hem de araştırma perspektiflerinden standart bir klinik protokol ve katı sonuç kriterleri gereklidir.

Yapılan bir çalışma sonuçları, tüm olgularda periapikal radyolusensinin çözümlendiğini ve %93'ünün klinik olarak başarılı olduğunu göstermektedir [216, 217]. Bu sonuç %78-%100 klinik başarı bildiren benzer çalışmalarla tutarlıdır [61, 103, 218, 219]. Buna ek olarak daha yüksek başarısızlık oranları bildiren birkaç çalışma vardır [220, 221].

Çalışmamızda retrospektif olarak incelediğimiz 20 vakanın tamamında enfeksiyon belirtileri ve semptomlar giderilmiş, periapikal lezyonların iyileştiği kaydedilmiş ve AAE'nin yayınladığı birincil hedefe %100 başarı oranı ile ulaşılmıştır. İkincil hedef olarak 11 vakada kök uzunluğunda ve 15 vakada kök dentin kalınlığında artış kaydedilmiştir. AAE'nin bildirisiyle uyumlu olarak kök dentin kalınlığındaki artışın kök uzunluğundaki artıştan fazla olmasının sebebini, genişlik artışının daha önce başlaması ile alakalı olabileceğini düşünüyoruz.

REP'ler kullanılarak tedavi edilen bazı dişler, takip randevularında soğuk ve elektrikli pulpa testlerine olumlu yanıt vermiştir [106, 222]. Pulpa cevabının yokluğu mutlaka canlılığın olmadığını göstermez [223]. Hem rejenere dokunun koronal seviyesi hem de

bu doku üzerine yerleştirilen dolgu malzemelerinin kalınlığı, soğuk ve elektrikli pulpa testlerine yanıtların varlığını veya yokluğunu etkileyebilir [222].

RET uygulanmış bir dişin pulpa duyarlılık testine cevap verme olasılığı azdır, çünkü oluşturulmuş herhangi bir canlı dokunun yeri pulpa odasına apikal olacaktır. Ayrıca, iç duvarlarda bir osteodentin tabakası oluşur [224]. (Resim 5.1) Bu nedenle bir dişin bir canlılık testine olumlu yanıt vermesi zorlaşacaktır.



Resim 5.1. Vaka 1'in 6 aylık takip radyografisinde kalsifiye köprü oluşumunun gözlenmesi

Yapmış olduğumuz çalışmada 8 vakada kök apeksi tamamen kapanmış, 8 vakada vitalite testine pozitif yanıt gözlenmiştir. Apeksi tamamen kapanan 8 vakadan 6'sında vitaliteye pozitif yanıt alınmış ancak 2 tanesinde alınamamıştır. Bunun rejenerasyonun eksikliğinden değil kullanılan restoratif materyallerden dolayı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca pozitif yanıt alınan 2 vakada da apeks kapanması henüz gerçekleşmemiştir. İlerleyen takip sürelerinde, kapanma gözlenmesi muhtemeldir.

RET gereksinimi diş çürüğü, travma ve dental anomaliler gibi çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilmektedir. Etiyolojinin RET tedavisinin sonucu üzerinde etkisi olduğunu gösteren bazı araştırmacılar vardır. Daha önce yayınlanmış bir derleme, RET ile tedavi edilen tüm olguların %30'unun etiyojisinde diş travması ve ardından %22'sinde dens evaginatus varlığını ortaya koymuştur [21]. Gelişen diş hekimliğinde orta ila şiddetli travma, MSC'lerin uyumlu çoğalmasını ve farklılaşmasını yönlendirerek köklerin oluşumu ve maturasyonu için çok önemli olduğu bilinen Hertwig epitelyal kök kılıfına (HERS) potansiyel olarak zarar verebilir [225]. REP'lerle tedavi edilen travmatize dişleri

değerlendiren bir çalışma, çoğu dişin apikal periodontitisin yeterli iyileşmesini, semptomların giderilmesini ve apikal kapanmayı göstermesine rağmen, öngörülemeyen kök gelişimi olduğunu bildirmiştir [218]. Çehreli ve ark. travmanın kök rezorpsiyonunu indüklediği, HERS'in yanı sıra apikal papillaya da zarar verebileceğini ve RET'in başarısızlığına neden olduğunu ifade etmiştir [226]. Yakın zamandaki birkaç çalışma, dens evaginatus etiyojisine sahip RET olgularının, dental travma etiyojisine sahip RET olgularından anlamlı derecede daha iyi sonuçlara sahip olduğunu ortaya koymuştur [227, 228]. Yapmış olduğumuz retrospektif incelemede 20 vakadan 18'inin etiyojisini travma oluştururken, sadece 2 tanesinde dens invaginatus varlığı ortaya koyulmuştur. Etkinin travma olduğu 18 vakanın 6'sında vitaliteye pozitif yanıt ve 8'inde apeks kapanması gözlenmiştir. 4 vakada ise lezyonun iyileşmesi dışında hiçbir gelişim gözlenmemiştir. Dens invaginatusun etken olduğu iki olgunun birinde apeks kapanmış ve vitalite cevabı alınmıştır. Diğerinde kök maturasyonu devam etmekte olup apeks kapanmasının belirtileri gözlenmeye başlanmıştır ve takip periyodu devam etmektedir. Apikal kapanmanın şeklini ve travma sonrası kök gelişim hızını kullanılan iskele tipinden ziyade travmadan güçlü bir şekilde etkilenmiş olabileceğini bildiren çalışmalar vardır [229].

RET protokollerini uygularken enfeksiyonun kontrol altına alınması gerektiği birçok çalışmada önemle vurgulanan bir aşama olmuştur [162, 227, 230]. Çünkü enfeksiyon kontrol altında değilse, sadece rejenerasyon değil aynı zamanda onarım da gerçekleşmeyecektir [104]. Önceki enfeksiyonun varlığı, periapikal dokulardaki kök hücrelerin yanı sıra doku oluşturucu hücrelere zarar vererek pulpa dokusu rejenerasyon sürecini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu, hayvan çalışmalarından elde edilen histolojik bulgular ile desteklenir ve insan vaka raporları, daha önce enfekte olmuş kök kanallarında kök kanal boşluğunda oluşturulan dokuların pulpa-dentin kompleksi değil, kemik, sementum ve periodontal ligament gibi periodontal kökenli olduğu bildirilmektedir [97, 209, 212].

Dentine benzeyen sert dokunun, vital pulpa terapisinde sıklıkla olduğu gösterilmiştir ancak RET'de asla ikna edici bir şekilde gösterilmemiştir, çünkü vital bir pulpa ile diş içindeki enfekte olmuş mikro ortam oldukça farklıdır [231].

Yüksek konsantrasyonlarda irrigasyon solüsyonu ve antibiyotik ilaç kullanımı, RET sırasında dezenfeksiyon protokollerini iyileştirmenin en kolay yoludur, çünkü NaOCl,

CHX ve antibiyotik intrakanal ilaçların endodontik patojenlerin oluşturduğu biyofilmlere karşı konsantrasyona bağlı antibakteriyel etkilere sahip olduğu bulunmuştur [232, 233]. Ancak, RET'teki dezenfeksiyon ikilemi, SCAP'lerin sağ kalmasını sağlamak için çeşitli intrakanal ilaçların ve irrigasyon solüsyonlarının daha düşük konsantrasyonunun önerilmesidir [153, 156].

Endodontik rejenerasyonda, yeni oluşturulan dokunun gelişimi sırasında kanalda tıkaçıcı materyalin olmaması, artık veya yeni patojenlerin çoğalmasımı ve yeni bir biyofilm başlatmasını sağlayabilir. Bu nedenle, geleneksel endodontik tedaviye kıyasla daha yüksek düzeyde dezenfeksiyon sağlanması önerilmektedir [234]. Ek olarak, gelişmekte olan yeni dokular, türlerinden bağımsız olarak, yapılarını kök kanalı içinde kurmak için yeterli zaman gerektirir. Sonuç olarak, bakteri içermeyen ortam, düzenli kök kanal tedavisine kıyasla uzun bir süre korunmalıdır [235].

DAP'ın benzer TAP konsantrasyonlarına kıyasla daha uzun artık antibiyofilm özelliklerine sahip olduğu ileri sürülmüştür [180]. Endodontik rejenerasyon prosedürleri sırasında intrakanal ilaçların seanslar arası uygulama süresi konusunda açık bir fikir birliği yoktur. Literatürde klinik olarak bildirilen minimum uygulama süresi 1 haftadır [236, 237]. Diğer çalışmalar bu ilaçları 11 haftaya kadar uygulamıştır [211, 238]. AAE, kalıcı enfeksiyonlu vakalarda ek tedavi süresi göz önüne alınarak 1-4 haftalık bir uygulama süresi önermiştir.

Birçok çalışma, kök kanalı irrigasyon solüsyonlarının ve intrakanal ilaçların, kök kanalı tedavisi sırasında enfekte olmuş kök kanallarındaki biyofilmlerde yaşayan bakterileri tamamen ortadan kaldıramadığını göstermiştir [239-241]. Artık biyofilm, endojen olarak mevcut olan dentin matrisi ile ilişkili büyüme faktörlerinin, biyoyararlanımını veya biyoaktivitesini önemli ölçüde azaltabilir [241]. Ayrıca, artık bakteriyel biyofilmlerin ve bunların yan ürünlerinin kök hücrelerin osteojenik farklılaşmasını değiştirdikleri de tespit edilmiştir [242]. Sonuç olarak, kök hücre kaderi tedavi edilen kanallarda ve steril kanallarda farklı olabilir. Enfekte/nekrotik pulpalı immatür daimi diş kanallarındaki pulpa dokusunun, RET sonrası yenilenmesinin zor olmasının nedeni bu olabilir [234]. Bu nedenle, mekanik debridmanın, enfekte olmuş kanal duvarlarındaki biyofilmleri parçalamak için kök kanal dezenfeksiyon prosedürlerinin bir parçası olması önerilmiştir [243].

Nekrotik pulpal immatür daimi dişler için RET'de mekanik debridman önerilmemektedir. Mekanik debridman eksikliği nedeniyle RET'deki dezenfeksiyon protokolünün etkinliği sorgulanmıştır [160, 162, 242]. KKT'ye benzer şekilde, kök kanal enfeksiyonunun kontrolü, rejeneratif endodontik tedavinin başarısının anahtarıdır [244].

Yayınlanan klinik makalelerin çoğuna ve AAE klinik kodlarına göre, kök kanal dezenfeksiyonu sadece randevular arasında irrigasyon prosedürleri ve intrakanal ilaçlar kullanılarak yapılmalıdır [25]. Doku rejenerasyonunu destekleyen apikal dokuların kök hücrelerinin canlılığını korumak için kanal duvarlarının mekanik debridmanından kaçınılmalıdır. Ancak, kök kanal duvarlarını ve dentinal tübüleri biyofilm olarak kolonize eden bakterilerin irrigasyon solüsyonları ve intrakanal ilaçlara karşı son derece dirençli olduğu iyi bilinmektedir [239, 245]. Son yayınlarda, hafif mekanik enstrümantasyon için bir eğilim vardır.

Lin ve ark. başarısız bir rejeneratif endodontik tedavi olgusu yayınlamış ve başarısızlığın ana nedeninin mekanik debridman eksikliği nedeniyle apikal kanal duvarlarına sıkıca bağlı kalan bakteriyel biyofilmler olduğunu belirtmiştir [162]. Kanal duvarlarının mekanik debridmanının kök kanal enfeksiyonunun kontrolü üzerindeki etkisi ve ayrıca apikal ve periapikal dokuların canlılığının olası tehlikesi hala tartışmalıdır [144].

Her ne kadar mekanik debridman AAE tarafından önerilmemiş olsa da çalışmamızda değerlendirdiğimiz tüm vakalarda biyofilmleri uzaklaştırmak için h tipi eğeler kullanılarak minimal bir mekanik debridman yapıldığı kayıt altına alınmıştır. Debridman sırasında kök kırığı oluşturulması gibi herhangi bir komplikasyonlu durum incelenen periapikal radyografilerde gözlenmemiştir. Debridmanın oldukça dikkatli yapılması ve debridman sırasında SCAP'lere zarar vermemek için çalışma boyundan 2 mm kısa çalışılmasını öneriyoruz.

Mekanik debridman eksikliği göz önüne alındığında REP'lerde kimyasal debridman ön plana çıkmaktadır. Kimyasal debridmanda en yaygın olarak kullanılan intrakanal irrigasyon solüsyonu ise NaOCl'dir. AAE %1.5 (20 mL/ kanal, 5 dakika) NaOCl konsantrasyonunun kullanılmasını önermektedir.

Spratt ve ark. yaptığı çalışmada NaOCl'nin antimikrobiyal etkinliği in vitro olarak test edilmiştir ve 5 farklı kök kanal bakteri türü tarafından oluşturulan biyofilmlere karşı çok etkili olduğu gösterilmiştir [246]. Ancak, in vitro ortam, enfekte olmuş nekrotik doku artıkları ve eksüda içeren, enfekte / nekrotik pulpal immatür daimi dişlerdeki in vivo kök

kanal ortamından oldukça farklıdır. Bu faktörler NaOCl'nin antimikrobiyal aktivitesinin matür dişlere kıyasla immatür dişlerde daha az olmasına sebep olabilir [247]. Bu nedenle, %1.5 NaOCl'nin enfekte olmuş kök kanal sistemindeki biyofilmlerdeki bakterileri etkili bir şekilde öldürüp öldüremediği bilinmemektedir.

Martin ve ark. yaptığı bir in vitro çalışma, %6 NaOCl'nin, düşük konsantrasyonlara (%0.5 -%3) kıyasla SCAP'ın sağ kalımını önemli ölçüde azalttığını ve dentin sialofosfoprotein mRNA'sı ekspresyonu ile kantlanmayan odontoblast farklılaşmasını inhibe ettiğini göstermiştir [156]. Trevino ve ark. başka bir in vitro çalışmasında, bir organotip diş modelinde %2 CHX'in SCAP'ı ortadan kaldırdığı ortaya çıkmıştır [153].

Yüksek konsantrasyonlarda NaOCl [153, 156] ve TAP'm [176, 177] SCAP'lerin sağ kalımına zarar verdiği öne sürülmüştür ve bu durum muhtemelen kök maturasyonunu etkilemiştir. Ayrıca, apikal periodontitisin şiddeti ve süresi, hastanın yaşı, kök gelişim evresi, takip süresi ve travma gibi diğer faktörler de RET'de kök maturasyonunu etkileyebilmektedir [218]. Sonuç olarak, RET'teki dezenfeksiyon protokolü kök maturasyonu ile ilgili belirlenen tek faktör değildir.

Ek olarak, NaOCl'nin, dentin matriks türevli büyüme faktörlerinin biyolojik özellikleri üzerindeki olası etkisi araştırılmalıdır. EDTA kullanımından önce NaOCl kullanımı, TGF- β 1 salınımını önemli ölçüde azaltmıştır [26]. Bu etki muhtemelen dentin büyüme faktörü de dâhil olmak üzere proteinlerin zarar görmesinden kaynaklanmaktadır.

NaOCl irrigasyonu sonrasında kanallarda EDTA'nın son irrigasyon solüsyonu olarak kullanılması gerektiği AAE tarafından bildirilmiştir.

EDTA; VEGF, TGF- β 1 anjiyogenez ve kök hücre proliferasyonu, migrasyon ve farklılaşma gibi rejeneratif süreçlere aktif olarak katılan diğerleri de dahil olmak üzere dentin içine gömülmüş büyüme faktörlerinin salınmasını teşvik eder ve bu moleküller periapikal dokulardan alınan hücrelerin biyolojik aktivitelerini düzenler [26, 152, 155]. Widbiller ve ark. EDTA ile irrigasyon süresinin 3 dakikadan 1 dakikaya düştükten sonra, TGF- β 1 miktarının 535'ten 197 pg/ ml'ye önemli ölçüde düştüğünü göstermiştir [248].

Ayrıca, EDTA ile irrigasyonun ardından fosfat tamponlu salinle irrigasyon yapıldığında salınan büyüme faktörü miktarının, sadece EDTA ile irrigasyonda olduğundan daha düşük olduğunu göstermişlerdir. EDTA'nın trombosit membranlarındaki bir reseptörü

etkileyerek fibrinojen bağlanma fonksiyonunun kaybına neden olduğu ve trombositlerin kümelenmesini sağladığı gösterilmiştir [249, 250].

REP'lerde kullanılan bir başka dezenfektan, CHX'dir [133, 251, 252]. AAE, CHX kullanımından bahsetmez, çünkü SCAP'lere en sitotoksik ajandır [253].

Bazı klinik makalelerde NaOCl, REP'lerin ilk randevusunda CHX ile birleştirilmiş ve kanal, yukarıda belirtilen irrigasyon solüsyonları arasında salinle irrigasyon yapılarak dezenfekte edilmiştir [103, 254]. Bu kombinasyon muhtemelen antimikrobiyal aktivite ve CHX'in yeterliliği nedeniyle kök kanalını daha uygun bir şekilde dezenfekte etme çabasının bir parçasıdır [255, 256]. Ancak, %2 CHX çözeltisinin kök hücrelerin ciddi sitotoksik etkilerini indüklediği bulunmuştur [153]. CHX'in sitotoksitesi muhtemelen klinisyenlerin REP'lerde son irrigasyon solüsyonu olarak kullanmasını engeller.

Kök kanallarının etkili dezenfeksiyonunu arttırmak için negatif basınçlı irrigasyon, pasif ultrasonik irrigasyon veya multisonic aktivasyon kullanılabileceği öne sürülmüştür [244].

Çalışmamızdaki vakalarda yapılan minimal mekanik debridmanın ardından AEE yönergelerine uygun şekilde %1,5 (20 mL/kanal, 5 dakika) NaOCl irrigasyonundan sonra final irrigasyonunda %17 (20 mL/kanal, 5 dakika) EDTA uygulandığı gözlenmiştir. Hepsinde aynı dezenfeksiyon protokolü uygulandığından sonuçlara etkisi açısından bir fark gözlenmemektedir.

İntrakanal ilaçların kök hücrelerin hayatta kalması ve sürdürülmesi üzerindeki etkileri test edilmiştir [175]. İlk olarak siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin içeren üçlü bir antibiyotik formülasyonu, çürük lezyonlardan ve dişlerdeki endodontik enfeksiyonlardan izole edilen bakterilere karşı in vitro olarak test edilmiştir [257]. Araştırmacılar, her antibiyotiğin mililitresi başına 100 mikrogram (100 mg / mL karışım) ile işlemden sonra hiçbir bakterinin geri kazanılmayacağını bulmuşlardır.

Daha sonra araştırmacılar, enfekte olmuş dentinden bakterileri yok etmek için TAP'ın etkinliğini test etmişlerdir. 48 saatte geri kazanılabilir ekilebilir bakteri olmadığını ve dentin içine önemli ilaç penetrasyonunun kanıtını bulmuşlardır [257].

Literatür, kök kanalında TAP uygulamasının optimal süresi ile ilgili tartışmaları göstermektedir [165, 258, 259]. Araştırmacılar etkili kök kanal dezenfeksiyonu için 1-2 günün yeterli olduğunu keşfetmişlerdir [165]. Diğer raporlar, patın daha uzun süre (3

haftaya kadar) uygulanmasının, REP'ler için en iyi dezenfeksiyonu sağlamada daha uygun olduğunu bulmuşlardır [70, 260].

Bazı araştırmacılar, bir antibiyotik olan Augmentin'in RET'de TAP kadar etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir [261]. Augmentin'in apikal apse ile ilişkili enfekte kök kanalından izole edilen mikroorganizmanın %100'ünü öldürdüğü gösterilmiştir [262]. Bakteriyel protein veya DNA sentezini hedef alan diğer antibiyotiklerin aksine, Augmentin bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eder. İnsan hücrelerinin hücre duvarı yoktur; bu nedenle Augmentin insan hücrelerini değil yalnızca bakteri hücrelerini etkiler.

İntrakanal ilaç olarak kullanılan antibiyotikler SCAP'ler üzerinde sitotoksik etki yaratabilir [176]. Bu etki üçlü antibiyotik karışımında kullanılan antibiyotikler olan, minosiklin hidroklorür ve siprofloksasin hidroklorürün (HCl) düşük pH'sına bağlı olabilir [67]. Hidrojen iyonlarının HCl gruplarından salınması, hücrelerin kültürlenmesi için elverişsiz bir koşul olabilecek asidik bir durumla sonuçlanmıştır [263]. Tersine, son zamanlarda yapılan in vitro sitotoksikite çalışmaları, metronidazolün 25.00 mg/mL konsantrasyonunda bile DPC'ler ve SCAP'leri ters yönde etkilemediğini göstermiştir. Metronidazol çözeltisi, sitotoksitenin neden ortaya çıkmadığını açıklayabilen nötr bir pH'a sahip olabilir [264]. Diğer yandan, 0.39 mg / mL'deki TAP, DPC ve APC canlılığı üzerinde daha az sitotoksik etkiye sahiptir [264]. Ayrıca, 2.5 mg / mL'den daha az TAP ve Ca(OH)₂, laktat dehidrojenaz aktivite deneyi kullanılarak DPC'ler üzerinde hiçbir sitotoksikite göstermemiştir [265]. Bu nedenle, klinik kullanımda TAP'ın, kalan vital dokularda sitotoksikiteye neden olmayacak şekilde ayarlanması önerilmiştir.

RET'de renklenmeyi önleyebilmek amacıyla AAE tarafından DAP kullanımı da önerilmiştir. DAP'ın, her iki bileşenin de (metronidazol ve siprofloksasin) zamana bağlı antibiyotiklerden ziyade konsantrasyona bağlı antibiyotikler olarak sınıflandırıldığını belirtmek gerekir [266]. Ek olarak, DAP ve dentin arasındaki daha uzun temas süresinin, dentine bağlanan/adsorbe edilen DAP miktarını artırabileceği ve DAP'ın çıkarılmasından sonra kalıntılarının dentinin antibakteriyel etkisini artırabileceği görülmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bir kök kanal dentininden DAP'ın tamamen çıkarılmasının bir EndoAktivator sistemi kullanımı ile bile zor olduğu bulunmuştur [267].

Kanıt dayalı öneriler, kök kanal sistemi içerisindeki pluripotent kök hücrelerin kaderini tehlikeye atmadan etkili bir antimikrobiyal ilaç temin etmek amacıyla Ca(OH)₂ veya

düşük konsantrasyonlarda DAP veya TAP'ın 0.1-1 mg / mL arasında değişmesini önermiştir. Bu antibiyotik ilaçların radyografik olarak görselleştirilememesi, klinisyenlere, ilaçların tatminkar bir şekilde uygulanması açısından zorlayıcı bir özellik sunabilir. Bu nedenle, radyopak olmayan antibiyotik ilaçların aşırı veya az uygulanması, RET sırasında suboptimal kök kanal dezenfeksiyonuna yol açabilecek şekilde kolayca fark edilmez [268].

Buradan yola çıkılarak yapılan bir çalışmada BaSO₄ ve ZrO₂ DAP içerisine yerleştirilmiş ve radyopak bir pat elde edilmiştir [268]. BaSO₄, Ca(OH)₂ bazlı kök kanal ilaçlarında ve çinko oksit-öjenol bazlı simanlarda yaygın olarak kullanılan bir radyopak materyalidir. ZrO₂ aynı zamanda, Endosequence BC Sealer ve Biodentin gibi ticari olarak temin edilebilir biyoseramik kök kanal simanlarında yaygın olarak kullanılan bir radyopak ajandır. Ayrıca, her iki radyopak malzemenin de minimum renk değiştirme potansiyeli ile biyouyumlu olduğu bulunmuştur [269-271]. Mevcut çalışma, test edilen tüm konsantrasyonlarda hem ZrO₂ DAP hem de BaSO₂ DAP'ın radyopasitede Ca(OH)₂'den önemli ölçüde farklı olmadığını göstermiştir. Test edilen ZrO₂ DAP konsantrasyonları (1, 10 ve 25 mg / mL), benzer şekilde test edilen BaSO₄ DAP konsantrasyonlarından önemli ölçüde daha yüksek radyoopasite göstermiştir. Çalışmada ZrO₂ DAP ve BaSO₄ DAP'ın 1 mg/mL kadar düşük olduğunu, radyopak DAP içermeyen plasebo hastalarına kıyasla bakteriyel biyofilmde önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Çalışma ayrıca, 1 mg/ml'de BaSO₄ DAP'ın, 1 mg / ml'de ZrO₄ DAP'tan anlamlı olarak daha yüksek doğrudan antibakteriyel etkiler gösterdiğini belirtmiştir.

Ne yazık ki, çoğu vaka raporları, vaka serileri ve RET'teki retrospektif ve prospektif kohort çalışmaları aynı dezenfeksiyon protokolünü takip etmemiştir [21, 207]. Bu nedenle RET'te farklı konsantrasyonlarda NaOCl ve TAP etkinliğinin değerlendirilmesi mümkün değildir. Ek olarak, aynı dezenfeksiyon protokolü RET'te kullanıldığında bile; farklı ikincil sonuçlar elde edilmiştir [272].

Antibiyotiklerin antibakteriyel etkisi genellikle bakteri hücrelerinin üreme döngüsü sırasında elde edilir [273]. Bu nedenle, antibiyotiklerin yararlı kullanımını en üst düzeye çıkarmak için antibiyotikler ve bakteriler arasında nispeten uzun bir temas süresi gereklidir. Bununla birlikte, daha önce bahsedilen tüm çalışmalar, pat kıvamı (500-1000 mg/mL) oluşturmak için klinik olarak kullanılan DAP konsantrasyonunu kullanmıştır. Bir diğer çalışma, klinik olarak kullanılan konsantrasyondan 100-200 kat daha az olan 5

mg/mL DAP ile 4 haftalık dentin ön tedavisinin, birkaç hafta boyunca artık antibiyofilm etkisini koruyabildiğini göstermektedir. Öte yandan, yakın tarihli bir çalışma, dentinin 3 hafta süreyle sıvı formda 1 mg/mL DAP ile ön işleme tabi tutulduğunu, 2 haftalık artık antibiyofilm etkisi sağladığını göstermiştir [178, 180]. Bununla birlikte, önceki çalışmada 1 mg/mL DAP sıvı formları kullanılmış, sadece 3 gün boyunca bakteriyel büyümeye izin verilmiş ve DAP çıkarıldıktan sonra EDTA ile son irrigasyon yapılmamıştır [178].

Araştırmalar bakteriyel DNA, LPS ve lipoteikoik asidin (LTA) doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive edebildiğini göstermiştir [274, 275]. Ek olarak, önceki araştırmalar, aktive edilmiş bağışıklık hücrelerinin, DPSC'lerde ve MSC'lerde hücre ölümünün güçlü indükleyicileri olabileceğini göstermiştir [276]. Aynı mekanizma, kanal yeterince dezenfekte edildiğinde ve kanama indüklendiğinde REP'ler sırasında ortaya çıkabilir, böylece kalan canlı bakteriler bağışıklık sisteminin aktivasyonuna yol açar. Bu aktive edilmiş bağışıklık sistemi potansiyel olarak kanama indüklendiğinde kanala giren SCAP'lerin ölümüne neden olabilir ve bu da REP'in başarısızlığına neden olabilir.

Bir başka çalışma bulguları, 10 mg/mL'lik bir konsantrasyondaki TAP'm, kök kanal sisteminden bakterileri yok etmede ve SCAP'lerin küçük bir yüzdesinin hayatta kalmasına izin verirken en etkili ilaç olduğunu göstermektedir [277]. AAE tarafından önerilen düşük konsantrasyonların klinik olarak ölçülmesi çok zordur. Klinisyen olarak düşünülmesi gereken bir diğer önemli faktör, klinik ortamda 0.1 mg/mL TAP veya DAP gibi küçük miktarları tartma yeteneğidir. Klinisyenin bu düşük antibiyotik konsantrasyonunu birleştirebilecek bir eczanesi yoksa bu her zaman pratik olmayabilir. 10 mg/mL TAP konsantrasyonu sınırlı diş renklenmesi gösterir, ölçmek için klinik olarak anlamlı bir miktardır ve REP'ler sırasında kök hücre toksisitesini en aza indirirken yeterli bakteriyel eliminasyon için en düşük etkili konsantrasyon olduğu için potansiyel olarak önerilmelidir [277].

Ca(OH)₂'nin, dentin matriks kaynaklı büyüme faktörlerinin biyolojik özellikleri üzerindeki olası etkilerinin de RET'de araştırılması gerekir. Son zamanlarda yapılan bir in vitro çalışma, insan apikal hücrelerinin kök dentinine bağlanmasının, TAP yerine Ca(OH)₂ ile muamele edildiğinde daha büyük olduğunu göstermiştir [278]. Ayrıca, su bazlı Ca(OH)₂, sadece EDTA kullanımına kıyasla TGF-β1 miktarlarını bir miktar artırmıştır, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır [26].

Yakın tarihli bir çalışmada uzun süreli Ca(OH)₂ tedavisinin diş kırığı üzerindeki etkisini test etmek için hayvan mandibular ön dişleri kullanılmıştır [272, 279]. Diş kanalları 30.04 genişliğinde hazırlanmış ve 9 ay boyunca 3 farklı marka Ca(OH)₂ yerleştirilmiştir. Daha sonra kırılma duyarlılıkları test edilmiştir. Sonuçlar deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Yazarlar, Ca(OH)₂ pansumanından sonra kök kırılmasının, uzun süreli Ca(OH)₂ kullanımıyla değil kök gelişim evresi ile daha fazla ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır [279].

Ayrıca Ca(OH)₂'nin yanı sıra daha yüksek antibiyotik ilaç konsantrasyonlarının, radiküler dentin mekanik, fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceğini belirtmekte fayda vardır [280-282]. Kökün servikal üçte biri, immatür dişlerde kırılmaya en duyarlı bölgedir [283]. Ayrıca, antibiyotik bazlı ilacın veya Ca(OH)₂'nin kullanılması köklerin servikal üçünde kırılma direncini olumsuz yönde etkileyebilir [280]. Ca(OH)₂ ile dezenfekte edilen olgularda, kök kanalında kalsifikasyon/obliterasyon gözlenmiştir [284, 285].

Yakın zamanda yapılan in vitro çalışmalar, TAP veya DAP gibi intrakanal antibiyotik ilaçların, geleneksel Ca(OH)₂ intrakanal ilaca kıyasla üstün kök kanalı dezenfeksiyonu sunabileceğini göstermiştir [266, 286].

RET sırasında Ca(OH)₂'ye karşı antibiyotik içeren intrakanal ilaçların kullanılmasının ana avantajlarından biri, bu antibiyotiklerin dentin matriksine bağlanma ve kök kanal sistemi içindeki antimikrobiyal özelliklerini çıkarmadan sonra bile uzatma kabiliyetidir [286]. Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalar, bu çalışmada olduğu gibi, Ca(OH)₂'nin, radiküler dentinden çıkarılmasından sonra herhangi bir artık antibakteriyel özellik sağlayamadığını bulmuştur [266, 286]. Bu laboratuvar bulguları, Ca(OH)₂ intrakanal ilacının çıkarılmasından sonra bakteriyel büyümeyi bulan klinik çalışmaları desteklemektedir [287, 288]. İmmatür daimi dişlerdeki bakteriyel biyofilmlerin, matür dişlerden elde edilen bakteriyel biyofilmlere kıyasla antimikrobiallere karşı daha dirençli olduğu bulunmuştur [286]. Ca(OH)₂'den farklı olarak, bu antibiyotik karışımlarının klinik olarak kullanılan konsantrasyonlarının (500-1000 mg/mL), SCAP, DPSC ve pulpa fibroblastları üzerinde sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur [176, 177, 289].

Tam kuvvetli NaOCl, seyreltilmemiş TAP ve DAP gibi maddelere benzer şekilde, diğer ilaçlar arasında kök hücre hayatta kalması üzerinde önemli zararlı etkiler gösterirken,

Ca(OH)₂ veya 1 mg/mL TAP/DAP kök hücre sağ kalımı için optimaldir [176, 177]. Ek olarak, son çalışmalar ayrıca 1 mg/mL DAP konsantrasyonunun yeterli bakterisidal etkileri ve önemli etkilerini göstermektedir ve bu artık etkinin Enterococcus faecalis biyofilmini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [178-180].

Radyografik sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi, TAP ile rejeneratif endodontik tedavinin kök uzunluğunu MTA apeksifikasyonundan ve kök çeperi kalınlığının Ca(OH)₂ veya formokresolden anlamlı olarak daha fazla arttırdığını bulmuştur [15].

Yakın tarihli bir çalışma, bir metilselüloz sistemine yüklenen düşük konsantrasyonda DAP (1 mg/mL) ve klinik olarak kullanılan bir Ca(OH)₂ konsantrasyonu ile 1 haftalık bir tedavinin, 3 haftalık Enterococcus faecalis biyofilminin giderilmesinde etkili olduğunu ileri sürdü [290].

Antibiyotik patın dentinal tübüllerde bakterileri yok etme yeteneği muhtemelen REP'lerde antibiyotik kullanımının ana nedeniydi [70, 165]. Bununla birlikte, ilgili in vitro çalışmalar, SCAP sağkalımı üzerinde 1 mg/mL'den veya daha yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik patların zararlı etkilerini saptamıştır [176, 177]. Aksine, Ca(OH)₂ SCAP'lerin çoğalmasını teşvik etmiştir [176]. AAE'nin klinik değerlendirmeleri antibiyotik kombinasyonu veya Ca(OH)₂ patının kullanılmasını önermektedir. Bununla birlikte, antibiyotik patı REP'lerle ilgili yayınlanmış klinik çalışmalarda daha sık görülmektedir.

Çalışmamızdaki vakalarda dezenfeksiyonu sağlamak için TAP kombinasyonu veya Ca(OH)₂ patı kullanılmıştır. TAP içeriğinde renklenmenin önüne geçmek için minosiklin grubu yerine sefaklor grubu antibiyotikler tercih edilmiştir. TAP hazırlanırken AAE'nin önerdiği dozu ayarlama da klinik olarak zorluklarla karşılaşmış ve bir pat kıvamı elde edilecek şekilde antibiyotik karışımı eklenmiştir. Bu patın AAE tarafından önerilen pat dozundan daha yüksek olduğu kanısına varılmıştır. Bu da bazı vakalardaki başarısızlık sebeplerinden biri olabileceğini bize düşündürmektedir.

Değerlendirdiğimiz vakalarda 15 tanesinde üçlü TAP kullanılmışken 5 vakada Ca(OH)₂ kullanılmıştır. Her iki intrakanal ilacın kullanıldığı grupta da hem kök uzunluğu ve kök dentin kalınlığında artış görülmüş hem de apikal kapanma gözlenmiştir. Antibiyotik pat kullanılan 8 vakada vitaliteye pozitif yanıt ve apeks kapanması gözlenmezken, Ca(OH)₂ kullanılan 5 vakanın 3'ünde bu yanıtlar gözlenmiştir.

Ca(OH)₂ kullanılan vakalarda süreç olarak daha kısa sürede sert doku oluşumu gözlenmiş bu da Chueh ve ark. Chen ve ark. yaptıkları çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde kanallarda RET'de istenen vital pulpa benzeri doku oluşumu yerine obliterasyonla sonuçlanma ihtimalini bünyesinde barındırdığını bizlere düşündürmektedir [284, 285]. Biz de bu çalışmanın sonuçlarına baktığımızda Ca(OH)₂'nin obliterasyona sebep olma dezavantajının yanı sıra RET'de iyi bir alternatif olarak öneriyoruz.

AAE 2011'de uyarılmış kanama uygulaması için klinik kodlar verdi. AAE prosedürü antibiyotiklerle dezenfekte edilmeyi ve pulpa-dentin kompleksinin rejenerasyonu için bir iskele olarak kök kanalına periapikal dokulardan bir kan pıhtısı oluşturmayı amaçlar. Bu AAE prosedürü için RET'de önemli bir adımdır. RET sırasında kök kanalına kanama induksiyonu kritik ancak öngörülemeyen bir adımdır [107, 280]. Gerçekten de, birçok vaka vazokonstriktör içermeyen bir anestezi kullandıktan sonra bile kanamaya başlamanın zor olduğunu bildirmiştir [107, 281].

Kan pıhtısı yönteminin diğer test gruplarına kıyasla daha fazla ve hatta ilerleyici kök obliterasyonuna neden olma eğilimini gösterebilir [229]. Kan pıhtısı tekniğini kullanan önceki çalışmalar ve vaka serileri, kök dezenfeksiyonu ilacının Ca(OH)₂ veya TAP olmasına bakılmaksızın, yaygın olarak kök duvarlarının ilerleyen kalınlaşmasını bildirmiştir [15, 219, 284]. Chueh ve ark. Ca(OH)₂ ilacı ve kan pıhtısı yöntemi kullanılarak bir REP'den sonra %91 kısmi obliterasyon bildirmiş ve REP'lerin neden olduğu kök gelişiminin programlanmış, fizyolojik kök gelişiminden farklı olabileceğini öne sürmüştür [284].

Kan pıhtısı yöntemi, ucuz ve hasta dostu olmanın ek avantajları ile radyografik kök büyümesi için daha büyük bir potansiyel sunmasına rağmen, kök kanalının aşamalı olarak obliterasyonuna ve gerekirse gelecekteki endodontik tedaviyi zorlaştırma potansiyeline sahiptir [291].

Test gruplarından farklı olarak, apikal kanama, sert dokuların kök duvarlarında ektopik, aşamalı olarak birikmesini başlatabilecek olan apikal papilladan kök olmayan hücreleri taşıyabilir [229]. Ayrıca ne SCAP'lerin ne de periradiküler dokulardaki hücrelerin, kan pıhtısı veya EDTA şartlandırması tarafından salınan kök duvarlarında bulunan büyüme faktörlerinin miktarı ile yeni, fonksiyonel bir pulpodentinal kompleksin herhangi bir bileşenine farklılaşamayacağını varsaymak mümkündür. Sade pıhtı ile karşılaştırıldığında, farklı trombosit konsantrasyonlarının kullanımı pediatrik kullanım için

maliyetlidir ve daha az elverişlidir, ancak ilerleyen kök kanal obliterasyonu için daha az olası riskle kök büyümesini ve innervasyonunu indükleyebilirler [229].

PRP ve PRF, kan pıhtısı yerine iskele olarak kullanılmıştır, çünkü PRP ve PRF, pulpa-dentin kompleksinin rejenerasyonunu için büyüme faktörleri bakımından zengindir [131, 132, 222, 251, 292]. Bununla birlikte, immatür nekrotik dişlerin yeniden canlandırılmasında trombosit konsantrasyonlarının klinik çalışmalarının sistematik olarak gözden geçirilmesi, PRP veya PRF'nin, kanal duvarlarının kalınlaşmasının artırılmasında bir kan pıhtısından önemli olmadığını RET'de kök gelişimini sürdürdüğünü göstermiştir [293]. PRF ve kan pıhtısı kombinasyonu bile tek başına kan pıhtısı ile karşılaştırıldığında RET'in sonuçlarını iyileştirmemiştir [294]. Ek olarak, kanıta dayalı hiçbir çalışma, PRP veya PRF'nin, dentin-pulpa kompleksinin yenilenmesini geliştirebileceğini göstermemiştir.

Chen ve arkadaşları, PRF'nin DPSC'ler üzerindeki sitobiyolojik etkilerini değerlendirmiş ve DPSC'lerin ve PRF granüllerinin hücre tabaka parçalarından oluşan yeni bir doku mühendisliği nakli kullanarak in vivo bir modelde dental pulp revaskülarizasyonu ve pulp-dentin kompleks rejenerasyonu olasılığını değerlendirmiştir [130]. Yazarlar, PRF'nin sadece hücre yapışması ve göçü için iyi organize edilmiş bir iskele sağlamadığı, aynı zamanda DPSC çoğalması ve farklılaşması için gerekli büyüme faktörlerini sağladığı sonucuna varmıştır. Ek olarak, DPSC/PRF yapısının transplantasyonu, homojen ve kompakt pulpa benzeri dokuların, bol miktarda kan kılcal damarları ile yenilenmesine ve postoperatif 8. haftada intrakanal duvarlar boyunca rejenere dentin birikmesine yol açmıştır [93].

PRP'de olduğu gibi, sığır trombin gibi yabancı maddeler içermeyen sıvı bir PRF formülasyonu geliştirmeye son zamanlarda odaklanılmıştır. PRF'nin neden olduğu iyileşme oranlarının artması, VEGF ve TGF- β 1'in proliferasyonunu, hayatta kalmasını ve göçünü arttıran konsantrasyonların ve PDGF'nin etkisi ile açıklanabilir [126, 295]. Bu büyüme faktörleri, iyileşme sürecinde anjiyogenezi ve matris biyosentezini artırarak yumuşak doku iyileşmesini etkili bir şekilde teşvik eder. Yazarlar ayrıca VEGF'nin kaynağı olan ve enflamatuar ve immünolojik süreçleri düzenleyen lökositlerin oynadığı önemli rolün altını çizmektedir [176, 296]. Choukroun ve Ganaati'nin çalışması uygulanan nispi santrifüj kuvvetinin sistematik olarak azaltılmasının lökosit ve trombosit sayılarında ve büyüme faktörü konsantrasyonlarında (VEGF ve TGF- β 1)

belirgin artışlarla sonuçlandığını göstermiştir [295]. Araştırmacılar, düşük hızlı santrifüj konseptinin sıvı PRF bazlı matrislerin rejenerasyon potansiyelini arttırdığını öne sürmüştür [295, 297]. Miron ve ark. hem PRP'nin hem de enjekte edilebilir PRF'nin potansiyel olarak fibroblast davranışını indükleyebilecek doku rejenerasyonundan sorumlu bir dizi büyüme faktörü içerdiğini gösterdi [298]. PRP, daha yüksek seviyelerde hücre proliferasyonunu indüklemesine rağmen, enjekte edilebilir PRF, TGF- β , PDGF'nin daha yüksek hücre göçüne ve haberci RNA ekspresyonuna neden olmuştur [297, 298]. Tedavinin prognozunu iyileştirmek için yeni bir fikir, geleneksel REP yöntemini PRP veya PRF ile birleştirmektir. Periapikal bölgede kanamanın indüklenmesinden sonra, kan miktarı yeterli değildir ve kanalın geri kalan kısmı hastanın santrifüjlenmiş kanından preparat ile doldurulur [299, 300].

Trombosit konsantrasyonlarının birçok avantajına rağmen, bazı eksiklikleri vardır. Çalışmacılar, bunun özel ekipman ve uygun şekilde geliştirilmiş prosedürler gerektiren bir yöntem olduğunu vurgulamaktadır [300]. Sorun, özellikle çocuklarla çalışırken, hastadan kan alma ve derhal PRF veya PRP'yi hazırlama ihtiyacı olabilir. Tam olarak anlaşılmayan yenilikçi bir yöntem olduğu için gelecekteki komplikasyonları net olarak tahmin etmek mümkün değildir [300].

Yapılan bir diğer çalışmada sıvı PRF, LPS tarafından oluşturulan enflamatuar durumu hafifletmiş ve DPC'lerde odontoblastik farklılaşma ve onarıcı dentin stimülasyonu için destekleyici bir rejeneratif yeteneği ortaya koymuştur. PRF'nin orijinal santrifüjleme hızı, 10 ila 12 dakika boyunca yüksek hızlarda (2500-20000 aralığında) tanımlanmıştır [301]. PRF'nin PRP'ye göre teorik avantajı, antikoagülanlar kullanılmadığı için santrifüjlemeden sonra fibrin oluşturmasıdır. Daha yakın zamanlarda, daha düşük santrifüjleme hızları ve süresinin, daha yüksek konsantrasyonda trombosit ve lökosit konsantrasyonu ile optimize edilmiş bir PRF pıhtısıyla sonuçlandığı ve bu da büyüme faktörlerinin daha yüksek bir salınımıyla sonuçlandığı bulunmuştur [302, 303]. PRF kan toplama tüplerinin üst kısmında bulunduğu için, yüksek hızlarda santrifüjlemenin ve uzun sürelerin hücreleri PRF pıhtılarının toplandığı üst katmandan uzakta santrifüj tüplerinin altına doğru ittiği bilinmektedir [303]. Bu gelişmeden kısa bir süre sonra, santrifüjleme hızlarını ve süreyi daha da azaltarak, pıhtı oluşumundan önce bile katmanların ayrılmasını sağlayabileceği bildirilmiştir [298, 304]. Bu yeni PRF formülasyonu, pıhtı oluşumundan önce 20 ila 25 dakika boyunca sıvı kalmıştır ve PRP'ye benzer bir enjekte edilebilir biyolojik materyal olarak kullanılabilir. Bu çalışmada, ilk kez

pulpa hücresi rejenerasyonunda sıvı PRF'nin yeni formülasyonunu PRP ile karşılaştırılmıştır. Bu sıvı PRF, enjekte edilebilir bir PRF olarak kullanılabilirdiğinden, daha yüksek bir penetrasyon kabiliyeti ile (sıvı olduğu için) kullanılma avantajı sunar ve ayrıca kök kanallarına (gerekirse) akmak için kolayca kullanılabilir ve daha sonra pulpa odası/kökleri içinde 3 boyutlu fibrin iskele oluşturabilir. Bu nedenle, esnek bir biyomateryal olarak büyük rejeneratif potansiyel sunar ve aynı derecede önemli olarak %100 ologodur ve bu nedenle enflamatuar reaksiyona neden olmaz [304].

Yeom ve ark. PRP'nin sıçan kesici dişlerin diş papillalarından türetilen dental pulpa hücrelerinde DSPP ve DMP-1 gibi odontoblastik markörlerin ekspresyonlarını arttırdığını bildirmiştir [305] Benzer şekilde Otero ve ark. PRP'nin DPC'lerin osteojenik farklılaşmasını indüklemeye potansiyelinin, askorbik asit veya melatonin içeren kültür ortamından daha iyi olduğunu bulmuştur [306]. Hücre proliferasyonunda herhangi bir farklılık gözlenmese de, sıvı PRF, PRP ile karşılaştırıldığında DPC'lerin odontojenik farklılaşmasını da önemli ölçüde arttırmıştır.

PRF'nin, vücuttaki bakteriyel istilalara karşı savaşmaktan sorumlu birincil hücrelerden biri olan suprafizyolojik bir lökosit konsantrasyonu içerdiği de bilinmektedir. Bu nedenle, LPS'nin yol açtığı ortamlara dahil edilmelerinin yara iyileşmesini önleyici bir ortamı kolaylaştırabileceği varsayılmıştır. LPS, pulpitise katkıda bulunan gram negatif bakterilerin bakteriyel zarının ana bileşenidir [307]. Tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve IL-1 β (pulpitis sırasında eksprese edilen genler) dahil olmak üzere sıvı PRF ile tedaviden sonra enflamatuar ilişkili genlerin ekspresyon seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir [308]. Bu enflamatuar sitokinler, nükleer faktör kappa B sinyalleme yolu gibi çeşitli sinyalleşme kademelerinde önemli roller oynarlar [309]. Ayrıca, sıvı PRF'nin nükleer faktör kappa B'nin (p65) çekirdeğe taşınmasını kısmen inhibe ettiği ve bu nedenle DPC'lerle enflamatuar bir yanıt oluşturmaktan sorumlu akış aşağı sinyal yollarının aktivasyonunu azaltabileceği bulunmuştur [304].

Bir çalışma PRP veya PRF'nin klinik ve radyografik sonuçlarını kan pıhtısı ile karşılaştırmıştır [251, 292, 310]. Bildirilen başarısı, izole edilmiş bir etki yerine PRP'nin adjuvan kullanımına (PRP ile desteklenmiş indüklenmiş kanama) atfedilmesi gereken 1 çalışma hariç, PRP ve PRF'nin izole etkisini araştıran geri kalan 3 çalışma, PRP ve PRF'nin kan pıhtısı oluşturma yaklaşımı üzerindeki üstünlüğünü gösterememiştir. Bunun

nedeni, 12-18 aylık göreceli olarak daha kısa takip süresi ve/veya 2 çalışmada ayrıntılı görüntü analizinin olmaması olabilir [292, 311].

PRP, PRF ve Platelet Pellet(PP) gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada duyarlılık testlerine ilk yanıt süreleri kan pıhtısı grubuna göre anlamlı derecede daha hızlıydı. Bu, duyasal liflerin rejenerasyon sürecini uyarabilen biyolojik iskelelerin daha yüksek trombosit seviyesinden kaynaklanabilir [158, 285, 312].

Yapılan bir çalışmada ELISA deneyi ile CGF içerisinde TGF- β 1, PDGF, IGF-1, VEGF ve FGF dahil beş temsili büyüme faktörü saptanmıştır. Bu büyüme faktörleri endojen hücreleri harekete geçirebilir ve kök/progenitör hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyebilir. Sonuçlar TGF- β 1, PDGF-BB, VEGF, IGF-1 ve bFGF dahil tüm sitokinlerin tespit edildiğini göstermiştir. Bunlar arasında TGF- β 1 ve PDGF-BB'nin salınımı, tüm bu sitokinler için en yüksek konsantrasyonlarda bulunurken IGF-1'in salınımı en düşük konsantrasyonda bulunmuştur [77]

Anjiyogenez, birçok patolojik ve yara iyileşme süreci için gerekli olan önemli bir süreçtir. VEGF damar oluşumunu destekleyen bir anjiyogenez indükleyicisidir. Nitrik oksit (NO) biyolojik membran bariyerlerine kolayca nüfuz edebilen lipofilik bir moleküldür ve güçlü bir vazodilatör olduğu bulunmuştur ve NO miktarı da VEGF'yi düzenleyebilir [313, 314]. Ayrıca, NO serbest bırakan dendrimerlerin etkili antibakteriyel ajanlar olduğu bildirilmiştir [315, 316]. Bir dizi NO serbest bırakan poli (propilen imin) (PPI) dendrimer test edilmiş ve PPI dendrimerleri (NO serbest bırakmayan) Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenik bakterilere karşı kontrol edilmiştir. NO salım yapan PPI dendrimerlerinin test edilen tüm bakteri süşunun > %99,99'unu memeli fibroblastlarına karşı minimal toksisite ile öldürdüğü bulunmuştur [315]. NO'nun bu ikili fonksiyonu sayesinde, REP ve diğer doku mühendisliği alanlarında NO serbest bırakan yapı iskeleleri kullanılabilir.

Çalışmamızda 15 vakada PRF 5 vakada ise CGF kullanılmıştır. CGF kullanılan 5 vakanın 3'ünde vitaliteye pozitif yanıt alınmış kalan 2'sinde kök gelişim belirtileri gözlenmiştir. PRF kullandığımız 15 vakanın 6'sında apekte kapanma gözlenmiştir. Sonuçlar karşılaştırabileceğimiz tek değişkenli faktörler olmamasına rağmen CGF kullanılan vakaların hepsinde pozitif bir değişim olması CGF'yi ön plana çıkarmaktadır.

Kollajen bir matris yerleştirilmesi, koronal bariyerin kan pıhtısına apikal yer değiştirmesini önlemek için AAE tarafından önerilmektedir [317]. Oksitlenmiş rejener

selüloz (Surgijel) emilebilir ve biyouyumludur ve kollajenle karşılaştırıldığında benzer kemik rejenerasyonuna neden olabilir [318, 319].

Beyaz MTA, kollajen bariyeri kullanılmadan iskelelerin üzerine nazıkçe yerleştirilebilmiş olmasına rağmen, kollajen bariyerinin koronal MTA veya biyoseramik bariyerlerin yerleşimini kontrol etmek için güvenli ve güvenilir bir yol olduğu vurgulanmalıdır [229].

Çalışmaların %15'inde intrakanal bariyer altında bir kollajen matrisi kullanılmıştır. Bazı durumlarda, malzemenin apikal yer değiştirmesini önlemek için MTA bir kollajen matrisi üzerine yerleştirildi [106]. Diğer araştırmacılar, genellikle yetersiz intrakanal kanama durumunda, doku büyümesini desteklemek için kollajen bariyer kullanmışlardır [220].

Çalışmamızda CGF kullandığımız vakalarda CollaPlug kullanılmıştır ve MTA bariyerinin yerleştirilmesinde büyük kolaylıklar sağladığı görülmüştür. Ancak CollaPlug materyalinin doku büyümesini destekleyip destekleyemeyeceği öngörülememektedir.

MTA ve Biodentin kullanılmadan gerçekleştirilen REP'lerin vaka raporları bulunmaktadır [144]. Bu nedenle, biyoaktif koronal tıkaçın kanal boyunca MSC'lerin çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik etmedeki rolü tam olarak anlayamamıştır. Bununla birlikte, bazı durumlarda malzemenin hemen altında kalsifik bir bariyer görülebilir. Bu da bu materyallerin kök hücrelerin in vivo farklılaşmasını indükleyebileceğini ve potansiyel olarak biyolojik bir koronal bariyer oluşumuna yol açabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Biodentin, taşıma özellikleri ve azalmış diş renk değişikliği riski nedeniyle potansiyel olarak mine sement birleşiminin üzerine yerleştirilebilirler. Bu biyoaktif materyallerin koronal yerleşimi arzu edilen bir avantajdır, çünkü servikal sert doku birikimi potansiyel olarak kırılma direncini ve uzun süreli diş sağ kalımını artırabilir [208].

Bazı eserlerde yazarlar doğrudan PRP/PRF üzerine CİS yerleştirmişlerdir [2-4, 26, 177]. Bu biyomateryaller mikroorganizmaların göçüne karşı sıkı bir bariyer sağlar ve iltihaplanmaya neden olmadan doku iyileşmesini uyarır [320]. Ayrıca, biyouyumluluk ve göz ardı edilebilir nörotoksisite ve sitotoksisite için tasarlanmıştır ve genellikle bakterisidal ve fungusidal özellikler gösterirler.

Koronal restorasyonun başarı oranını etkilediğini gösteren önceki raporlar sunulmuştur [321, 322]. Koronal bir bariyerin RET'in sonuçları üzerindeki etkisi henüz

araştırılmamıştır. Ancak, RET sonrası iyi bir koronal restorasyonun önemi göz ardı edilmemelidir.

Bakteri geçirmez bir bariyer, kök hücre farklılaşması için ideal bir ortamın korunmasına izin verir. MTA'nın kök hücre farklılaşmasını ve göçünü kolaylaştırdığı bildirilmiştir [323, 324]. Ancak diğer materyaller (Ca(OH)₂, kalsiyumla zenginleştirilmiş matris, CIS, güta-perka, amalgam) klinik ortamlarda başarıyla kullanılmıştır [61, 325, 326].

Literatürdeki çoğu olgu sunumu, olgu serisi, retrospektif ve prospektif çalışmaların kısa dönem takipleri vardır, çünkü RET endodontide hala yeni bir tedavi prosedürüdür [21]. REP çalışmalarında gösterildiği gibi, en az %30 veya daha fazla kök gelişimi elde etmek 1-3 yıl sürer [15].

Bizim çalışmamızda da en uzun takip süresi 49 ay olup genel olarak takip sürelerinin ortalaması 19 aydır. Bu da yeterli kök gelişimin gözlenmesi için gereken süreden azdır. İdeal süre tamamlandığında başarı oranının artacağı söylenebilir.

Diş gelişimi, dentin matrisi ve pulpa-dentin kompleksinin oluşumuyla sonuçlanan oral epitel ve mezenkimal kökenli çok aşamalı bir süreçtir. Dental papilladan gelen ektomezenkimal kök hücreler, dentin oluşturan odontoblastlara ayrılır [327, 328]. HERS iç ve dış mine epitelinden, diş papilla ve folikülden altta yatan mezenkimal hücrelere odontoblast, pulp fibroblast ve kök sementoblastı arasında ayırım yapmak için yol gösterdikleri için süreçte kritik bileşenlerdir [98]. Bu gelişme sayesinde kök dentinin uzunluğu ve kalınlığı artar. REP'deki amaç, kök kanalında osteo/odonto progenitor kök hücrelerinin yeniden popülasyonunu, pulpa dokusunun rejenerasyonunu ve sürekli kök gelişimini destekleyecek uygun bir ortam sağlamaktır [12]. Apikal papillada osteo/odonto progenitor kök hücreleri kullanan endodontik tedavi, periodontal kan kaynağına yakınlığın neden olduğu enfeksiyon ve nekroza dirençlidir [86].

Yamauchi ve ark. apikal periodontitisli köpek dişlerinin kanal boşluklarında çapraz bağlı bir kollajen iskele kullanılarak dentin oluşumunu iyileştirmeye çalışmışlardır [158]. Sonuçlar farklı mineralize dokular, dentin ile ilişkili mineralize doku (DAMT) ve kemikli adaların (BI) oluşumunu göstermiştir. İmmüno-histokimyasal analizlerle DAMT'nin herhangi bir damar sistemi olmaksızın semente benzediği belirlenmiştir. BI'ların kemiğe benzediği ve lakuna ve "kemik iliği benzeri" yapılarla vaskülarize olduğu bulunmuştur [329]. Ancak, örneklerin hiçbirinde endodontik doku rejenerasyonundaki anahtar bileşenler olan pulpa benzeri doku veya dentin benzeri

yapılara dair bir kanıt yoktur. Yamauchi ve ark. pulpa-dentin kompleksini oluşturmak için “kök hücrelerin odontoblastlara farklılaşmasını kolaylaştıran bazı büyüme faktörlerinin iskele içerisine dahil edilmesini” önermektedir [158].

Kök gelişimi sırasında sementin kök yüzeyi dentininde nasıl oluştuğu mekanizması bilinmemektedir [330]. Ancak, RET sonrası nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin kanal duvarı dentininde sementumun nasıl oluştuğu bilinmemektedir. Kanal duvarı dentini ile immatür daimi dişlerin yeni biriken mineralize dokusu arasındaki bağlantı, RET sonrası bir adezyon olup olmadığı hususu tam olarak aydınlatılmamıştır. Bağlanma, kök gelişimi sırasında dentin matriks kollajen ve sementum matriks kollajeninin iç içe geçmesiyle kök yüzeyindeki dentinosemental bağlantıya benzer [330]. Bu güçlü bir birleşme noktasıdır.

Yapışma sadece iki farklı dokunun birbirine bakan yüzeylerinde olur. Bu yapışma güçlü değildir. Hayvan ve insan çalışmalarında revaskularizasyon sonrası nekrotik pulpalı daimi dişlerde sement benzeri doku ile kanal dentin duvarları arasında bir mikro bölünme sıklıkla gözlenir. Ancak, kök yüzeyinde dentin ve sementum arasında benzer bir mikro yarıma gözlenmez.

Apikal papilla, diş gelişimi sırasında odontoblast kaynağı olarak kabul edilen bir kök hücre kaynağıdır. SCAP'lerin DPSC'lerden 2-3 kat daha fazla çoğaldığı ve in vivo olarak vaskülerize pulpa/dentin benzeri komplekslerine dönüşme kapasitesine sahip oldukları gösterilmiştir [81, 331, 332]. Bu nedenle, SCAP'ler, hasarlı pulpa dokusunu onarmak için klinik uygulamalar için potansiyel adaylardır.

Kök hücrelerin kaderi, diğer kök hücreler, stromal hücreler, hücre dışı matris, adezyon molekülleri, biyoaktif büyüme faktörleri, sitokinler ve sinir lifleri gibi mikro çevresel işaretlerle belirlenir [333-335]. Mikro çevre değiştirilirse, kök hücrelerin kaderi de etkilenecektir [336]. Dental pulpa, kanal boşluğunun steril mikro ortamında bulunur. Nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin RET sonrası pulpa dokusunun yenilenmesi için, kanalın mikro ortamı, kanalın orijinal steril mikro ortamına mümkün olduğunca yakın tutulmalıdır. Dişler enfekte olduğunda, kanal boşluğunun mikro çevresi, kanal duvarlarında biyofilm oluşumu, kanalların bakteriyel toksinler tarafından kirlenmesi ve kök kanal rezorpsiyonu nedeniyle değişir. Antiseptik irrigasyon ve antimikrobiyal medikaman kullanımı sonrası kanalların mikro çevreleri de değişmektedir. Organotipik olarak enfekte olmuş bir kök kanalı modeli kullanılarak yapılan ex vivo deneyler, enfekte

olmuş kök bölümlerinin, AAE tarafından önerilen REP protokolünü kullanarak canlı bakteri ve LPS barındırmaya devam ettiğini ortaya koymuştur [242]. Ayrıca, kök segmentleri içerisinde kanallara sokulan SCAP'ler, LPS varlığında odontojenik fenotip yerine osteojenik olarak kaymıştır [242].

Apikal papillaların cerrahi olarak ablasyonu durmuş diş kökü gelişimine yol açmaktadır [86]. Bununla birlikte, son veriler, 10 insan donörden alınan SCAP'lerin CD24 ekspresyonunun yaklaşık %2-%48 aralığında olduğunu göstermiştir, bu da izole apikal papillanın CD24 (bir hematopoetik / endotelial soy markörüdür) ekspresyonuna katkıda bulunabilecek çevre dokularla potansiyel kontaminasyonunu göstermektedir [337, 338]. Transplante edilmiş SCAP hücreleri veya DPSC'ler görünüşte in vivo olarak odontoblast benzeri hücrelere farklılaşır ve mikrometre ölçeğinde dentin benzeri veya kemik benzeri dokular üretir [328]. GCF ile induksiyon üzerine, göç etmek üzere mobilize edilebilen DPSC'ler hayvan modellerinde ortotopik olarak dental pulpa ve dentini üretir. Aksine, literatürün büyük çoğunluğunda dental pulpa rejenerasyonu için izole edilen ve transplante edilen ilkel tip DPSC'ler, in vivo, ortotopik dental pulpa rejenerasyonu için GCF ile mobilize edilmiş DPSC fraksiyonları kadar iyi performans göstermez [90]. Ortotopik diş pulpası rejenerasyonunda GCF mobilize DPSC fraksiyonlarının ana DPSC'lere görünür üstünlüğü, DPSC'lerin fraksiyonlarının belki de daha fazla hayatta kalma ve kemotaksi yapabileceğini düşündüren önemli bir mesajdır.

Doku rejenerasyonu kavramı, hücresel aktivite ile yeni dokunun üretilmesini ve salgılanmasını gerektirir. Pulpa gibi yumuşak bağ dokularının biçimlendirici hücreleri fibroblast fenotipini paylaşırsa da, dentin, bu dokunun tübüler ve mineralize yapısından sorumlu olan son derece uzmanlaşmış odontoblastlar tarafından salgılanır. Dentinin mineralize doğası, dişin bir bileşeni olarak yapısal rolü için önemlidir, ancak yenilenmiş bir dokudaki tübüler morfolojisinin gerekliliği sorgulanabilir. Bununla birlikte, gerçek odontoblastların rollerinin sadece matrijenik (salgılayıcı) olmadığı ve bu hücreler için lokal iletişim, çevresel algılama ve doğuştan gelen bağışıklık ve ağrı iletiminin arabuluculuğu dahil olmak üzere bir dizi diğer karmaşık fonksiyonun karakterize edilmesine başlanmıştır [141, 222].

İmmatür dişlerde REP'lerin tercihli kullanımı, büyük ölçüde travma literatüründe immatür dişlerin şiddetli travma sonrası "kendini yeniden canlandırma" potansiyeli daha yüksek olduğu gözlemine dayanmaktadır [208]. Bir çalışmada, eğer apeks periapikal bir

radıyografıde en az 1 mm çapında ortaya çıkarsa, avulsıyondan sonra reimplante dışlerin pulpa canlılık tepkilerini geri kazanmada önemli lude daha büyük bir değişikliği olmuştur [339]. Bu gözlem, immatür dışlerin, endodontik müdahaleye gerek kalmadan, daha fazla klinik başarıya sahip olduğunu gösteren diğer çalışmalar tarafından da desteklenmektedir [340, 341]. Rejeneratif endodontide doku oluşumu süreci, replantasyonda görüldüğü gibi mevcut bir steril pulpanın revaskülarizasyon işleminden büyük lude farklı olsa da, aynı şekilde anjiyogenez ve yeni oluşan kan damarlarının apikal açıklıktan girmesine de bağlıdır [108, 342]. Klinisyenler, muhtemelen apikal papilla dahil olmak üzere apikal bölgeden uyarılmış kanama ile elde edilen kök kanal sistemine farklılaşmamış MSC'lerin transferine güvenirler [27].

Bakteriyel koloniler nanometre aralığındaiken, dijital çalışan mikroskoplar mikrometre aralığındaki yapıları görebilir [343]. Ek olarak apikal delta ve/veya lateral kök kanallarındaki bakteri kolonilerinin dezenfekte edilmesi zordur [344, 345]. Genelde kök kanal dezenfeksiyonu ve enstrmantasyonundan sonra bazı bakteri veya bakteri kolonilerinin geride kaldığı kabul edilir [346]. Dental pulpa yeniden üretilirse, doğal öldürücü hücreler, lenfositler ve makrofajlar kan damarları tarafından geri yüklenir ve doğuştan gelen bir bağışıklık sistemini temsil eder. Ayrıca, rejenere dokular, endodontik olarak tedavi edilen dışlere göre yapısal olarak kırılmaya daha dirençli olabilir [347, 348].

Nosisepsiyon dokuları gerçek veya potansiyel hasara karşı koruyan önemli bir hayatta kalma mekanizmasıdır [175]. Bu dışlerde nosisepsiyonun yeniden kurulması olumlu görülmelidir nk normal fizyolojik tepkileri olan vaskülerize bir dokunun varlığını düşündürmektedir. Ayrıca, dış pulpasındaki primer afferent nöronlar, mikrobiyal antijenleri algılayacak ve mikroorganizmaları istila ederek ortaya çıkan enflamatuvar sürece katılacak şekilde donatılmıştır [349, 350]. Bağışıklık reaksiyonunu, bağışıklık hücreleri alımını ve vaskülaritesini arttıran vazoaktif özelliklere sahip nöropeptitlerin salınmasıyla modüle ederler, dış pulpası içindeki hakaret alanlarını mikro apselerle lokalize ederler. Ayrıca, trigeminal nöronlar odontoblastik farklılaşmayı ve dentinogenezi arttırır [351, 352]. Son olarak, trigeminal nöronlar dış oluşumuna katılan aksonal çıkıntıları boyunca mezenkimal kök hücrelerin önemli bir alt popülasyonunu barındırır. Perinöral mezenkimal kök hücrelerin, gelişme sonrası onarım veya rejenerasyondaki rolü büyük lude bilinmemektedir. REP'lerde kök kanallarına verilen MSC'ler, muhtemelen onarıcı sürece katılan yakın nöronları çeken güçlü znr faktörleri serbest bırakabilir [353]. Sinirler, kan akışının kontrolü, yaralanmaya yanıt ve

bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi doku canlılığının korunmasında önemli bir rol oynar [354, 355].

REP'leri takip eden fonksiyonel nosiseptörlerin varlığı, primer afferentlerin apikal olarak yerleştirilmiş serbest sinir uçlarının spesifik kimyasal sinyallerle kanala yönlendirildiğini gösterir. Belki de bu aksonal rehberlik süreci, diş organı ve diş folikülünün altında bir pleksus oluşturmak üzere biriken, ancak geç çan aşamasına ve sürme süreci boyunca apikal papillaya girmeyen trigeminal duyu nöronlarından aksonların hedeflenmesine benzer. Bu süreç, nöro-çekici ve nöro-itici moleküller arasındaki denge ile yönlendirilir [353]. Diş gelişimi sırasında apikal papilladaki farklılaşmamış hücreler veya SCAP'ler, bu molekülleri diş gelişiminin en erken aşamalarında ifade eder ve birincil hücre tipi aksonal navigasyonu yönlendiren ve gelişmekte olan dişe yönelir [175]. İlginç bir şekilde, aynı hücrelerin (yani apikal papilla SCAP'ın kök hücrelerinin) immatür dişlerde REP'lerde önemli bir hücre tipi olduğuna inanılmaktadır.

Yakın tarihli bir çalışma, gelişme sonrası SCAP'ın trigeminal nöronal hedeflemeyi ve innervasyonu yönlendirip yönlendiremeyeceğini araştırmaya çalışmıştır [175]. SCAP'ın yeni süren üçüncü molar aracılı sağlam aksonal büyümeden toplandığını ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörün salınımı yoluyla hedeflendiğini göstermiştir. İlginç bir şekilde, DPSC'lerin otolog transplantasyonu kullanılarak köpeklerde innervasyon dahil tam pulpal rejenerasyon elde edilmiştir. Toplu olarak, bu bulgular REP'ler sırasında kök kanal boşluğuna aktarılan MSC'lerin apikal primer afferent liflerin spesifik bir postnatal aksonal hedefleme mekanizması yoluyla çağırılmasında önemli olduğu hipotezini desteklemektedir. Çağırılan bu nöronların canlılık testinde kullanılan farklı uyaranlara yanıt verdikleri tam mekanizma daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Bununla birlikte, innervasyonun varlığı, innervasyonun kan damarları ve bağışıklık sistemi ile yakın ilişkisi nedeniyle bağışıklık yetkinliği olan canlı bir dokunun varlığını gösterir. Ayrıca dişlerde meydana gelen gerçek veya potansiyel yaralanmanın tespiti için hayati öneme sahip olan nosisepsiyonun geri kazanılmasını da önermektedir.

Geleneksel 2 boyutlu periapikal radyografiler kök gelişimindeki değişikliklerin tarafsız ölçülmesini sağlar [175]. Bu metodolojinin kullanımı ile REP'lerle tedavi edilen dişler, kök uzunluğu ve genişliğinde önemli ölçüde daha büyük bir artış yüzdesi göstermiştir. Bu bulgu daha sonra, araştırmacıların MTA apeksifikasyonu (%6.1) veya Ca(OH)₂ apeksifikasyonu (% 0.4) ile tedavi edilen dişlerle karşılaştırıldığında kök uzunluğunda

(%14.9) kazanç bildirdikleri başka bir retrospektif çalışmada doğrulanmıştır [28]. Ayrıca REP'lerin, MTA apeksifikasyonu (% 0.0) veya Ca(OH)₂ apeksifikasyonu (% 1.5) ile tedavi edilen dişlere kıyasla kök genişliğindeki (% 28.2) artışların önemli ölçüde daha büyük bir yüzdesini ürettiğini bildirmişlerdir.

Sürekli kök gelişimine dair daha fazla kanıt, araştırmacıların 2 farklı REP protokolünü MTA apeksifikasyon prosedürleriyle karşılaştırdığı prospektif randomize bir klinik çalışmada mevcuttur [16]. Bu çalışmada, REP'ler kök uzunluğu (% 12 artış) ve genişlik (% 13 artış) kazancını arttırırken, MTA apeksifikasyon grubunda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır [16].

REP'ler yapıldığında MTA apeksifikasyonu (% 95) veya Ca(OH)₂ apeksifikasyonu (% 77) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek diş sağkalım oranları bildirilmiştir [28]. Rejeneratif endodontik olgularda kök uzunluğu ve kanal duvarı kalınlığındaki yüzde artış her iki apeksifikasyon prosedüründen de önemli ölçüde daha yüksektir [323].

Başlangıçta immatür daimi dişlerde diş pulpa revaskülarizasyonu için önerilen REP'ler, kök gelişiminin artmasına ve dentin duvarlarında ve apikal kapanmada kalınlığın artmasına neden olmuştur [73]. AAE rejeneratif endodonti girişimini, immatür daimi dişlerde diş pulpalarının yeniden canlandırılması ve sürekli kök gelişimi ile sınırlandırmıştır [356]. Matür dişlerde rejeneratif endodontik tedaviler konusunda çok az sayıda çalışma yayınlanmıştır [218, 237]. Günümüzde, artan bilgi birikimi, REP'lerin matür dişlerde potansiyel uygulanmasını önermektedir [73]. Dental pulpa yeniden üretilirse, kök kanalının yeniden enfekte olmasını azaltmak için kök kanalında fizyolojik bağışıklık sistemi oluşturulabilir [73].

Matür daimi diş, geleneksel REP tedavisinin kanama tekniği ile yapılmasını zorlaştıran immatür bir diştten farklı koşullara sahiptir. İlk olarak, daha az kök hücre progenitörleri vardır; ikincisi, matür dişlerde hücre göçü için immatür dişlerden daha dar apikal foramen vardır ve üçüncüsü, immatür bir nekrotik diş ile karşılaştırıldığında, matür bir nekrotik dişte dezenfeksiyon daha zordur [237]. Apikal papilladan elde edilen kök hücrelerin çoğunlukla immatür diş REP'lerinde rol aldığı düşünülmektedir, çünkü bunlar daimi kalıcı dişlerin geliştirme tepesinde yer almaktadır ve fonksiyonel dentinojenik hücrelere farklılaşma yeteneğine sahiptir [27, 81]. Yetişkin hastalarda apikal papilla yoktur ve bu hastalarda kanama tekniğini kullanarak REP'ler için mevcut olan potansiyel kök hücreler BMSC'ler ve periodontal ligament kök hücrelerinden (PLSC) gelebilir [237]. BMSC'ler,

yüksek derecede vaskülerize ve inatçı bir pulpal hacmini yeniden oluşturma kapasitesine sahiptir [357]. Ayrıca, BMSC'lerin farklılaşma yeteneği, donörün yaşı arttıkça önemli ölçüde azalır [358]. PLSC'ler osteojenik ve sementoblastik soylara farklılaşma yeteneklerini göstermiştir, ancak doğal koşullar altında PLSC'leri odontoblastik hücrelere dönüştürmek zor olabilir [359, 360]. Bir rapor, PLSC'lerin hücre dışı pulpa hücre dışı matrikse yüklenmesinin, bu hücrelerin artan seviyelerde odontoblast markörlerini ifade etmesini sağladığını gösterdi; Ancak, bu hücrelerin in vivo olarak dentin üretip üretmediği henüz test edilmemiştir [361]. Ayrıca, matür dişlerin pulpa revaskülarizasyonu sırasında kanama başlatıldığında, kaç kök hücrenin kök kanalına girdiğinin kontrolü yoktur.

Son zamanlarda yapılan bir çalışma MSC'lerin yetişkin hastalarda matür diş kanallarına da aktarılabilirliğini göstermesine rağmen; çoğalma, farklılaşma ve genel rejeneratif potansiyelin yaşla birlikte azalması, bu 'yaşlı MSC'lerin' immatür dişlerde gözlenenlere benzer başarılı klinik sonuçlara yol açıp açmayacağını araştırmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [208].

Ayrıca, bazı araştırmalarda gösterildiği gibi 'yaşlı MSC'lerin' klinik olarak gençleştirilip yenilenemeyeceğini araştırmak da önemlidir. Yenileyici prosedürlerin geçişi, üstesinden gelinmesi gereken zorluklar immatür dişlerden daha büyük görüldüğünden ve matür dişlerdeki geleneksel endodontinin mükemmel klinik sonuçları iyi belgelendiği için dikkatli bir değerlendirme gerektirecektir [362].

Yakın tarihli bir klinik öncesi çalışma, tam olarak olgunlaşmış köklerdeki çoğu kanalın apikal çapına benzeyen, yaklaşık 0.3 mm apikal çapa sahip dişlerde vaskülerize dokunun oluşturulabileceğini bulmuştur [363, 364]. Ayrıca, bir klinik çalışma, apikal genişleme olmadan, MSC'lerin uyarılmış apikal kanama ile matür dişlerin kök kanallarına aktarılabilirliğini göstermiştir [95]. Yetişkinlerde REP'lerle tedavi edilen matür dişler için başarılı sonuçlar bildirilmiştir [218, 237]. Özetle, çoğu REP immatür dişlerde uygulanmıştır, ancak başarılı sonuçlar için minimum apikal çap belirlenmemiştir.

Matür dişler üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında indüklenmiş kan pıhtısı, trombosit açısından zengin plazma ve kemik iliği aspiratını, kapalı bir apeks ve nekrotik pulpalı köpek dişlerinde rejenerasyon kapasitesi araştırılmıştır [365]. Yeni canlı dokuların

oluştugu ve pulpa benzeri doku olarak değil bağ, sement veya kemiksi doku olarak karakterize edildiği bulunmuştur [365]. Bir olgu sunumunda, apikal foramenler, hücrelerin ve kanın kök kanalına göçünü mümkün kılmak için büyütülmüştür. Ancak, matür dişlerdeki REP'lerin apikal boyutu ile ilgili klinik bir kanıt yoktur [366].

Literatür, REP'lerin matür dişlerde pulpa canlılığını geri kazanma kabiliyetine ilişkin az sayıda kanıt göstermektedir. Raporların çoğu, pulpa canlılığının geri kazanılmasını ortaya koymadı [73, 237, 367]. Her ne kadar kanal boşluğunda pulpa dokusunun rejenerasyonu için bir pulpa testine olumlu bir cevap kesin olmasa da, rejenerasyonun gösterilmesi için şartlardan biridir [223]. Özellikle, bir pulpa cevabının olmaması, canlılık eksikliğini göstermeyebilir. İmmatür dişlerde kök gelişiminin radyografik kanıtı, kanal boşluğunda canlı dokunun varlığını gösterir; bu matür dişlerde geçerli değildir. Yanlış pozitif sonuçlar için olasılıklarla birlikte, belirti ve semptomların çözülmesi ve periapikal lezyonların iyileşme ilerlemesinin gözlenmesi, matür dişlerde REP'lerin klinik başarısı için tek önemli işaret olabilir. Pulpa canlılığının değerlendirilmesinde gelecekteki gelişim, tedavi başarısının daha doğru bir değerlendirmesini sağlayacaktır [223].

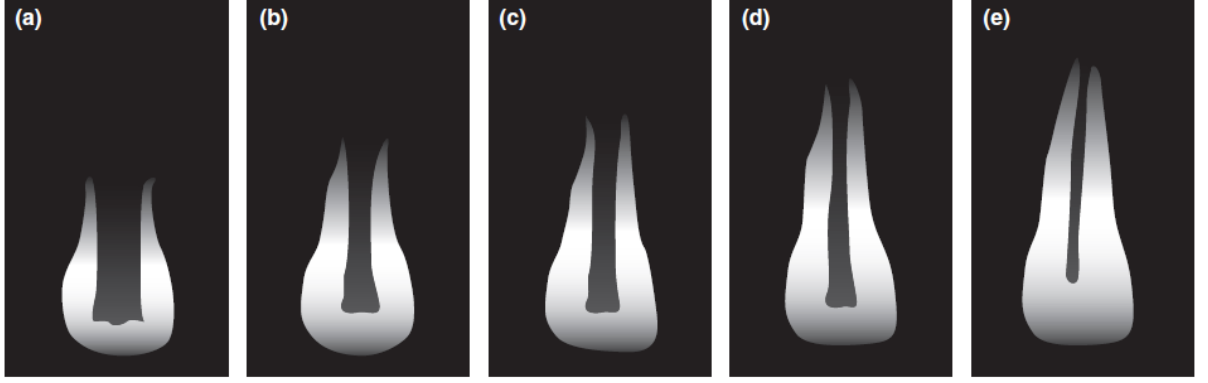
Şu anda, kök gelişim aşamasını kategorize etmek için en çok tercih edilen sistemler, Cvek'in ve Moorrees ve arkadaşlarının sınıflandırmalarıdır [2, 283, 368, 369]. Cvek'in kök gelişimi sınıflandırmasında (Şekil 5.1) nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin gelişim evreleri;

Evre 1 (açık apeks ile kök oluşumunun 1 / 2'sinden az),

Evre 2 (açık apeks ile 1/2 kök oluşumu) ve

Evre 3 (açık apeks ile kök gelişiminin 2 / 3'ü)

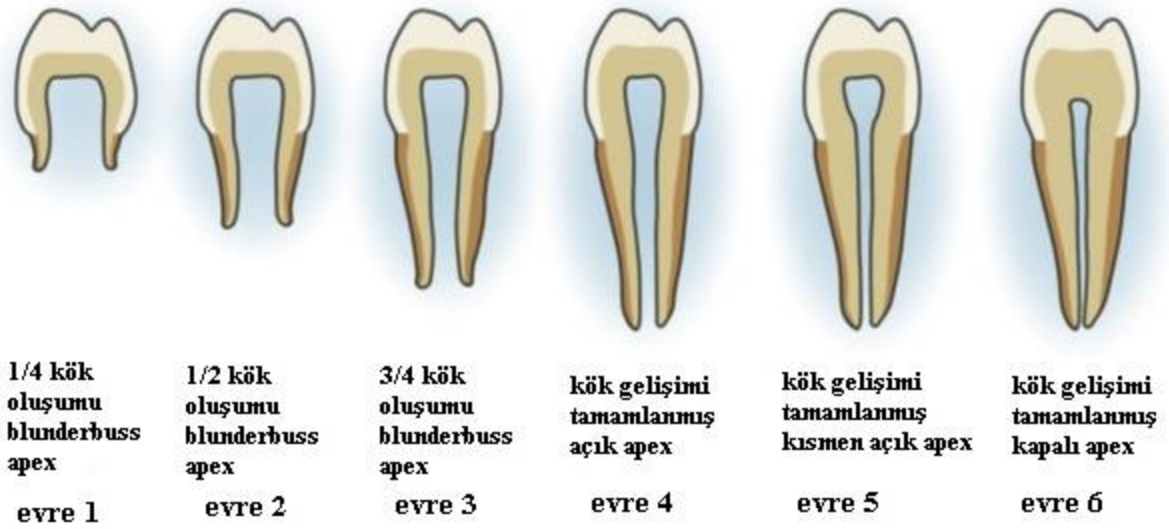
Evre 4 (açık apeks ile neredeyse tamamlanmış kök oluşumu) şeklindedir.



Şekil 5. 1. Cvek'in kök gelişim evreleri sınıflandırması a,b,c,d=immatür diş e=matür diş [283]

İlk 3 evre kısa kök, ince kanal duvarları ve geniş açık apeks nedeniyle RET için uygundur, çünkü apeksifikasyonun kök maturasyonu (kanal duvarlarının kalınlaşması ve/veya kök gelişiminin devam etmesi) potansiyeli yoktur. 4. aşamadaki immatür daimi dişler kanal duvarları yeterli kalınlık ve kuvvete sahip olduğu için RET veya apikal MTA apeksifikasyonu ve kök kanal dolgusu ile yönetilebilir. Yeterli koronal restorasyon için post gerektiren nekrotik pulpalı immatür daimi dişler RET için uygun değildir ve MTA apeksifikasyonu ve kök kanal dolgusu ile daha iyi tedavi edilir.

REP'lerle tedavi edilen vakaların büyük çoğunluğu, kökün en az yarısı oluşmuş ancak açık bir 'blunderbus' apeksi olan dişler veya maksimum kök uzamasına ulaşmış ancak kalınlaşma göstermeyen dentinal duvarları ve açık bir apeksi mevcut dişleri içeren 2 ile 5. aşamalarda dişlerdir. Endodontide REP'lerin kullanımı, immatür dişlere özel değildir, çünkü maturasyonun 5. ve 6. Evrelerindeki dişlerde başarılı sonuçlar bildiren vakalar yayımlanmıştır [367]. (Şekil 5.2)



Şekil 5. 2. Moorres'in kök gelişimi sınıflandırması. Evre 1,2,3,4,5 ve 6 [208]

Hüresel kompozisyon ve apikal foramenler klinik olarak önemli değişkenlerdir [363]. İmmatür daimi dişlerin apikal çapı, RET'de büyük bir endişe kaynağı olmuştur. Transplantasyon çalışmalarında, dişin apikal foramenleri 1 mm'den küçükse, revaskülarizasyonun tahmin edilemez olduğu sonucuna varılmıştır [370].

Bir hayvan çalışmasında, 1 mm'den küçük apikal foramenlerin revaskülarizasyonu ve vital dokunun pulpa boşluğuna girmesini engellemediği gösterilmiştir [363]. Ancak, preoperatif apikal çapı 1 mm'den daha geniş olan immatür daimi dişler daha fazla kök maturasyonu göstermiştir [371]. Aynı çalışmada, rejeneratif endodontik prosedürlerin 9 ila 18 yaşları arasındaki hastalar için uygun olduğu da tespit edilmiştir. Fang ve ark. yaptığı araştırmaya göre 0,5-1,0 mm aralığındaki apikal çaplar en yüksek klinik başarı oranına ulaşmıştır [372]. Yetişkinlerde daha önce belirtilen apikal revaskülarizasyon olgularında 0.3-1.0 mm aralığında apikal foramen çapları denenmiştir [237, 373].

Kemik, sementum, periodontal ligament ve hatta kan damarları kanal boşluğu içinde büyüyemez, çünkü bunlar osteoblastlar, sementoblastlar, periodontal ligament hücreleri ve endotel hücrelerinin ürünleridir. RET'de bu hücrelerin kanal boşluğunda görülmesinin nedeni; osteoblastların, sementoblastların, periodontal ligament hücrelerinin ve endotel hücrelerin apikal bölgeden apikal foramenlerden geçebilmeleri ve kanal boşluğunda kemik, sementum, periodontal ligament ve kan damarları üretebilmeleridir. İnsan hücrelerinin tipik boyutu 10 ila 100 µm arasında değişmektedir. Buna göre, osteoblastlar,

sementoblastlar, periodontal ligament hücreler ve endotel hücreleri, apikal foramenlerin içinden kanal aralığına, 0.5 mm'den daha küçük bile olsa kolayca girebilmektedir [73].

Bugüne kadar, immatür daimi dişlerde veya matür daimi dişlerde dental pulpa rejenerasyonunu destekleyen optimal apikal foramen çaplarının ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur.

RET sonrası renk değişikliği önemli bir hasta odaklı sonuçtur. Travma geçirmiş ön dişler için özellikle endişe vericidir, çünkü görünüm ve estetik hasta merkezli sonuçlardır. Ancak, RET çalışmalarının çoğunluğu renk değişikliğini başarısızlık olarak kabul etmemektedir [220, 374]. RET sonrasında kron renk değişikliği, çok kaynaklı olarak bulunmuştur [375]. Mevcut protokolün kullanımından kaynaklanan temel sorunlardan biri, üçlü antibiyotik karışımında tetrasiklin (örn. Minosiklin) kullanımına bağlı olarak diş kronunun renginin değişmesidir [70, 257, 376]. Tetrasiklin bazı antibiyotiklerin (minosiklin veya doksisisiklin) renk değişikliği mekanizması, tetrasiklinin kalsiyum iyonlarına bağlanması ve diş matrisinde çözünmeyen bir kompleks oluşturmak için şelasyon yoluyla dental sert dokuların demineralize edilmesiyle açıklanabilir [377]. Önceki bir çalışma, minosiklin bazı üçlü antibiyotik patn doksisisiklin bazı olanlardan daha fazla koronal renk değişikliğine neden olduğunu göstermiştir [182]. Bu nedenle, son çalışmalarda minosiklin yerine Sefalosporin, Amoksisilin gibi başka eşdeğer antibiyotikler kullanılmıştır. MTA, renk değişikliğine neden olabilecek bir diğer etkidir [378, 379]. RET sırasında kanamanın indüklenmesi de RET'ten sonra renk değişikliğine neden olabilir [378].

RET sonrası renklemeyi en aza indirmek için çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Bu yaklaşımlar, minosiklinsiz antibiyotik ilaç veya Ca(OH)₂ kullanımını, pulpa odasının bir dentin yapıştırma ajanı ile kapatılmasını, intrakanal ilacın enjekte edilebilir bir şırıngayı kullanarak mine sement birleşiminin altına uygulamasını ve koronal bariyer için Biodentin gibi MTA alternatiflerinin kullanılmasını içerir [181, 182, 375]. Diş renk değişikliği riskini en aza indirmek için Biodentin, Retro MTA ve EndoSequence kullanılabilir. Biodentin, MTA'ya kıyasla renk stabilitesi, mükemmel biyouyumluluk ve biyoaktivite gibi özellikleri nedeniyle bir restorasyon materyali olarak seçilmiştir [199, 320, 380]. Sızdırmaz dentin tübülleriyle birlikte gri MTA yerine beyaz MTA kullanılarak sodyum perborat ile koronal ağartma da önerilmektedir.

MTA'nın yavaşça nemi çevresinden çekerek sertleşmesi işlemi, eritrositlerin bitişik pulpal dokudan emilimine ve daha sonra hemolizine izin vererek diş renginin bozulmasına neden olabilir [381]. MTA'nın ışınlanmasıyla metalik bizmut oluşumu veya dentin ve bizmut oksit içindeki kollajen arasındaki etkileşim diğer mekanizmalar olarak önerilmiştir [382, 383]. Kanda kendiliğinden, dentin içerisinde hemoglobin veya diğer hematin moleküllerinin birikmesi de renk atmasına neden olabilir [384].

Bu renk değişikliği potansiyel olarak hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir ve daha fazla araştırma yapılmasını garanti etmektedir. Beyazlatmanın, RET'lerden sonra maksiller ön dişler için MTA bariyerinin bir kısmını bırakarak öngörülebilir bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir [385, 386].

Son zamanlarda yapılan iki sistematik derleme, vakaların %40'ında RET sonrası renk değişikliği olduğunu bildirmiştir [33, 213]. Renklenmiş dişlerin beyazlatılması genellikle estetik sonucu iyileştirmede etkilidir [387]. Renk değişikliği, RET ile tedavi edilen dişlerde bilinen bir olumsuz sonuç olduğundan, bu durum, RET'in bilgilendirilmiş onam sürecinin bir parçası olarak başlatılmadan önce tartışılmalıdır.

Minosiklin yerine sefaklor yerine geçmesine rağmen tedavi edilen vakaların yarısından fazlasında renk değişikliği gözlenmiştir, çünkü renk değişikliği bu ilacın TAP kullanımı ile ilişkilendirilmiştir [374, 385]. Renk değişikliği, geçmiş çalışmaların gösterdiği gibi MTA kullanımı nedeniyle de olabilir [15, 388]. Aslında, MTA, özellikle bizmut oksit, NaOCl veya kan ürünleri arasındaki temasın koyu bir çökeltiye yol açacağı gösterilmiştir [216, 388]. Ek olarak, kürlendiğinde beyaz MTA koyu bir renk değişikliği gösterir [380]. MTA'nın mine sement birleşimi kapsamında yerleştirilmesine özen gösterilmesine rağmen, renk değişikliğinin oluşması önlenmemiştir. İlginç bir şekilde, bu çalışmada renk değişikliği olan tüm dişlerin travmatik bir yaralanma nedeniyle nekrotik hale geldiği kaydedildi. Travmanın, pulpa kanaması ve kırmızı kan hücrelerinin hemolizinden sonra demir sülfür oluşumu nedeniyle renk değişikliğine neden olduğu bilinmektedir [217].

Çalışmamızda RET prosedürü uygulanan olguların tamamında renk değişikliği bildirilmiş olup hepsinde renk değişikliği derecesi aynı değildir. TAP ve Ca(OH)₂ kullanılan vakalar arasında renk değişikliğini etkileme konusunda bir fark gözlenmemiştir. Bu durum bize renk değişikliğinin esas olarak MTA'dan kaynaklandığını bize düşündürmüştür. Estetik konusunda kaygısı bulunan hastalara

sodyum perborat kullanılarak internal beyazlatma işlemleri uygulanmış ve hastaları tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.

RET sonrası semptom ve bulguların varlığı, çoklu RET vakalarında başarısızlığın açık bir şekilde ortaya konması olarak tanımlanmıştır [214, 230]. Bununla birlikte, literatürde bildirilen diğer başarısızlıklar, kanalda kanama sağlanamaması, dişte renk değişikliği meydana gelmesi, kök uzunluğunda herhangi bir artış olmaması, diş kırığı ve koronal sızıntı olabilmektedir [389].

Son yıllarda, RET ile ilgili çoklu prospektif ve retrospektif klinik çalışmalar literatüre dahil edilmiştir [16, 227, 374]. Başarısız RET'leri olan vakaları yönetmek, dikkatli bir tedavi planlaması ve birden fazla zorluğu zamanında ele almak için acil müdahale gerektirir. En büyük zorluk, nekrotik pulpası ve açık bir apeksi olan zaten tehlikeye atılmış bir dişin varlığıdır. Diğer zorluklar, diş renk değişikliği ve/veya kalıcı apikal enfeksiyon belirtileri ve semptomları gibi RET'in başarısız bir girişiminden sonra gelişen ek komplikasyonların gelişmesiyle gösterilir [375].

Başarısız vakalar öncelikle minimal enstrümantasyon veya yetersiz dezenfeksiyon nedeniyle biyofilmin yetersiz şekilde çıkarılmasıyla ilişkilendirilir [162, 390, 391]. Başarısızlıklar, aynı zamanda, koronal sızıntıya izin veren başarısız restorasyonlarla da ilişkilendirilebilen kök kanal sisteminin yeniden enfekte edilmesiyle de ilişkilidir [207]. Yakın tarihli bir çalışmada, revaskülarizasyona bağlı intrakanal kalsifikasyon prevalansının yaklaşık %62.1 olduğu bildirilmiştir [392]. Bu, immatür daimi dişlerin başarısız revaskülarizasyon ile kök kanal kalsifikasyonunun nasıl tedavi edileceği endişesini arttırmaktadır. Cerrahi ameliyat mikroskobu, ultrasonik uçlar ve CBCT kullanımının immatür daimi dişlerin başarısız KKT ile yönetilmesine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [393].

Bir derleme, başarılı olarak sınıflandırılan 18 vakada pulpa nekrozu tarihinin 6 aydan daha uzun olmadığını ortaya koymuştur. [107] Aynı derlemede, pulpa nekrozunun süresi ile RET'in sonucu arasında da bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. [107] Yakın zamanda yapılan bir in vivo çalışma, artık bakteriler ile periapikal kemik iyileşmesi eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir [312]. Aynı çalışmada, periapikal bir radyolusensi varlığı ile kök duvar kalınlığının artmaması arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur [375].

Başarısız RET sonrası kalıcı enfeksiyon durumunda, ek bir endodontik müdahaleye devam etmeden önce daha yoğun bir dezenfeksiyon protokolü kullanılabilir. Nitekim, başarısız bir RET'ten sonra ikinci bir RET'in başarılı bir şekilde denendiği 3 vaka tanımlamıştır [230, 394, 395].

Amerikan Endodontistler Birliği ve Avrupa Endodontoloji Derneği'ne göre, RET protokolü genellikle en az iki tedavi seansı gerektirmektedir. Yayımlanan olgu raporlarının ve nekrotik pulpal immatür daimi dişlerin RET'indeki vaka serileri, çoklu seanslarda Ca(OH)₂ veya TAP gibi intrakanal bir ilaç kullanmıştır [21]. Bununla birlikte, RET'in bazı vaka raporları, intrakanal herhangi bir ilacı kullanmadan tek bir seansla başarıyla tedavi edilmiştir [396-398].

Yapılan bir derlemede, 8 başarısız RET vakası intrakanal ilaçlar kullanılmadan tek bir seansta tamamlanmıştır [394, 398, 399]. Bu yaklaşım optimal bir dezenfeksiyon protokolü sağlamak için yeterli olmayabilir. Ancak literatürde daha önce yayınlanmış olan RET vakaları tek bir seansta gerçekleştirilmiş ve başarılı oldukları bildirilmiştir [300, 397].

Her ne kadar bir REP'in tamamlanması için 2 veya daha fazla randevu önerilse de vaka raporları, nekrotik pulpal dişlerde veya rezidüel vital dokuya sahip olan dişlerde tek seanslı bir REP'den sonra iyi tedavi sonuçları göstermiştir [30, 300, 397].

REP'lerde yayınlanan literatürdeki artışa rağmen, eş zamanlı olarak ortodontik tedavi ile tedavi edilen vakaları belgeleyen hiçbir çalışma yoktur. Mevcut literatüre dayanarak, endodontik tedavi görmüş dişlerin ortodontik tedavi ile başarıyla tedavi edilebileceği bilinmektedir [400]. Bununla birlikte, ortodontik tedavinin endodontik tedavi görmüş dişler üzerindeki etkileri, uygulanan kuvvet, kanalın kapatılması, önceki travma öyküsü ve hastanın klinik semptomları gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Literatür endodontik tedavi görmüş dişlerin apikal kök rezorpsiyonuna daha az eğilimli olduğunu desteklemektedir [400]. Saoud ve ark. göre, 6 ayda erken apikal kapanma gözlenmiştir [218]. Aynı yayında, 20 REP vakasından sadece % 50'si 12 ay sonra tam apikal kapatma gösterdi. Kök uzunluğundaki erken değişiklik 6 ayda, kök uzaması ise 1 yıllık takipten sonra vakaların% 5-15'inde devam etmiştir [15, 28].

Ortodontik diş hareketi, diş hareketi sırasında apikal kök remodelinginde veya rezorpsiyonunda bir etkiye neden olabilir [401]. Bununla birlikte, REP alan hastalarda ortodontik tedavi uygulamasında herhangi bir çelişki bulunduğunu gösteren herhangi bir

linik çalışma yoktur. Bu durumda, REP ile tedavi edilen dişin, endodontik olarak işlem görmemiş dişlere benzer şekilde ortodontik tedaviye yanıt verdiğini gözlemlenmiştir. Daha fazla kök gelişimi olmamasına rağmen, 4 yıl sonra bile iyileşme süreci sorunsuz geçmiştir [402].

Radyograflar standart teknik kullanılarak toplanmadığından, açılmada bir fark meydana gelmiştir. Bu sorunu çözmek için, açıklığı ayarlamak ve görüntü boyutunu ayarlamak için bilgisayar programları ve yazılımları kullanılmıştır [15]. Bose ve ark. kök boyutlarındaki radyografik değişiklikleri ölçmek için bir araştırma başlatmışlardır [15]. Kök uzunluğu ve kök genişliği, Image TurboReg eklenti uygulaması kullanılarak ölçülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçlarını yorumlarken sınırlamalar dikkate alınmalıdır. Birincisi, bu çalışma gelişmekte olan orofasiyal kompleksi olan ve genellikle dişleri yeni süren genç hastalar üzerinde 30 aylık bir süre boyunca yapıldığı için, aynı radyografik açılanmanın sürdürülmesi zordur. İkincisi, prosedür farklı operatörler tarafından gerçekleştirilmiştir, bu da farklı sonuçlara neden olabilir. Ancak, REP literatürünün yakın tarihli bir incelemesi, tekniğin başarısının bireysel metodolojiden etkilenmediğini göstermektedir [403].

Rejeneratif endodontik tedavi büyük ölçüde 2000'li yılların başlarında başlatılmıştır. Çoğu (%66) son 3 yılda yayınlanmıştır. Bu yayınlara bakıldığında, REP'ler için klinik protokolde çeşitli varyasyonlar ayırt edilebilir. REP'lerin sonucu için yüksek düzeyde kanıt bulunmaması, iyi standardize edilmiş bir protokolün geliştirilmesini engeller [404].

6. KAYNAKLAR

1. Jussila M, Juuri E and Thesleff I. Stem cells in craniofacial development and regeneration. Tooth morphogenesis and renewal. 2013;109-134.
2. Moorrees CF, Fanning EA and Hunt Jr EE. Age variation of formation stages for ten permanent teeth. J Dent Res. 1963;42(6):1490-1502.
3. Cortes M, Marcenes W and Sheiham A. Prevalence and correlates of traumatic injuries to the permanent teeth of school-children aged 9–14 years in Belo Horizonte, Brazil. Dent Traumatol. 2001;17(1):22-26.
4. Oehlers F, Lee K, and Lee E. Dens evaginatus (evaginated odontome): Its structure and responses to external stimuli. Dent Pract Dent Rec. 1967;17(7):239-244.
5. Levitan ME and Himel VT. Dens evaginatus: literature review, pathophysiology, and comprehensive treatment regimen. J Endod. 2006;32(1):1-9.
6. Chae Y, Yang M and Kim J. Release of TGF- β 1 into root canals with various final irrigants in regenerative endodontics: an in vitro analysis. Int Endod J. 2018;51(12):1389-1397.
7. Fuks AB. Pulp therapy for the primary and young permanent dentitions. Dent Clin North Am. 2000;44(3):571-96.
8. Cotti E, Mereu M and Lusso D. Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: report of a case. J Endod. 2008;34(5):611-616.
9. Goyal B, Tewari S, Duhan J and Sehgal PK. Comparative evaluation of platelet-rich plasma and guided tissue regeneration membrane in the healing of apicomarginal defects: a clinical study. J Endod. 2011;37(6):773-780.
10. Strindberg LZ. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors—an analytical study based on radiographic and clinical follow-up examination. Acta Odontol Scand. 1956;14:1-175.
11. Bender I, Seltzer S and Soltanoff W. Endodontic success—A reappraisal of criteria: Part I. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1966;22(6):780-789.
12. Hargreaves KM, Geisler T, Henry M and Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? Pediatr Dent. 2008;30(3):253-260.

13. Andreasen JO, Farik B and Munksgaard EC. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol.* 2002;18(3):134-137.
14. Simon S, Rilliard F, Berdal A and Machtou P. The use of mineral trioxide aggregate in one-visit apexification treatment: a prospective study. *Int Endod J.* 2007;40(3):186-197.
15. Bose R, Nummikoski P and 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):1343-1349.
16. Nagy MM, Tawfik HE, Hashem AA and Abu-Seida AM. Regenerative potential of immature permanent teeth with necrotic pulps after different regenerative protocols. *J Endod.* 2014;40(2):192-198.
17. Shieh-zadeh V, Aghmasheh F, Shieh-zadeh F, Joulae M, Kosarieh E and Shieh-zadeh F. Healing of large periapical lesions following delivery of dental stem cells with an injectable scaffold: new method and three case reports. *Indian J Dent Res.* 2014;25(2):248.
18. Judd P and Casas M. Psychosocial perceptions of premature tooth loss in children. *Ontario dentist.* 1995;72(8):8-16.
19. Thelen DS, Trovik TA and Bårdsen A. Impact of traumatic dental injuries with unmet treatment need on daily life among Albanian adolescents: a case-control study. *Dent traumatol.* 2011;27(2):88-94.
20. Op Heij DG, Opdebeeck H, van Steenberghe D and Quirynen M. Age as compromising factor for implant insertion. *Periodontol.* 2003;33(1):172-184.
21. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB and Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics.* 2013;28(1):2-23.
22. Nakashima M and Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod.* 2005;31(10):711-718.
23. Murray PE, Garcia-Godoy F and Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod.* 2007;33(4):377-390.
24. Saber SE-DM. Tissue engineering in endodontics. *J Oral Sci.* 2009;51(4):495-507.

25. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H and Torneck CD. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod.* 2013;39(3):319-326.
26. Galler KM, Buchalla W, Hiller KA, Federlin M, Eidt A, Schiefersteiner M and Schmalz G. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *J Endod.* 2015;41(3):363-368.
27. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM and 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):133-138.
28. Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P and 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):1330-1336.
29. Geisler TM. Clinical considerations for regenerative endodontic procedures. *Dental Clinics.* 2012;56(3):603-626.
30. Galler K, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B and Lambrechts P. European Society of Endodontology position statement: revitalization procedures. *Int Endod J.* 2016;49(8):717-723.
31. Endodontists AAo. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. 2014;American Association of Endodontics.
32. Meschi N, Castro AB, Vandamme K, Quirynen M and Lambrechts P. The impact of autologous platelet concentrates on endodontic healing: a systematic review. *Platelets.* 2016;27(7):613-633.
33. Torabinejad M, Nosrat A, Verma P and Udochukwu O. Regenerative endodontic treatment or mineral trioxide aggregate apical plug in teeth with necrotic pulps and open apices: a systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2017;43(11):1806-1820.
34. Pinkham J. Çocuk diş hekimliği: bebeklikten ergenliğe. 2009: Atlas Kitapçılık.
35. Flanagan TA. What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Aust Endod J.* 2014;40(3):95-100.

36. Glendor U. Epidemiology of traumatic dental injuries—a 12 year review of the literature. *Dent traumatol.* 2008;24(6):603-611.
37. Andreasen J and Ravn J. Epidemiology of traumatic dental injuries to primary and permanent teeth in a Danish population sample. *Int J Oral Surg.* 1972;1(5):235-239.
38. Petti S and Tarsitani G. Traumatic injuries to anterior teeth in Italian schoolchildren: prevalence and risk factors. *Dent Traumatol.* 1996;12(6):294-297.
39. Forsberg C and Tedestam G. Traumatic injuries to teeth in Swedish children living in an urban area. *Swedish dental journal.* 1990;14(3):115-122.
40. Robertson A, Andreasen FM, Bergenholtz G, Andreasen JO and Norén JG. Incidence of pulp necrosis subsequent to pulp canal obliteration from trauma of permanent incisors. *J Endod.* 1996;22(10):557-560.
41. Yang J, Zhao Y, Qin M and Ge L. Pulp revascularization of immature dens invaginatus with periapical periodontitis. *J Endod.* 2013;39(2):288-292.
42. Mukhopadhyay S, Chiranjit Ghosh, Pinaki Roy and Tapas Paul. Dens evaginatus in association with supernumerary teeth: Report of a case. *Nigerian Journal of Experimental and Clinical Biosciences.* 2014;2(1):64.
43. Pitt Ford T. Apexification and apexogenesis. *Principles and practice of endodontics.* 1996;373-384.
44. Alaçam T. *Endodonti.* Ankara: Barış Yayınları. 2. baskı. 2000;451-94.
45. McCormick JE, Weine FS and Maggio JD. Tissue pH of developing periapical lesions in dogs. *J Endod.* 1983;9(2):47-51.
46. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol.* 2005;21(1):1-8.
47. Thäter M and Marechaux S. Induced root apexification following traumatic injuries of the pulp in children: follow-up study. *ASDC J Dent Child.* 1988;55(3):190-195.
48. 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.
49. Wu MK, Dummer P and Wesselink P. Consequences of and strategies to deal with residual post-treatment root canal infection. *Int Endod J.* 2006;39(5):343-356.
50. Byström A, Claesson R and 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):170-175.

51. Mohammadi Z and Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J.* 2011;44(8):697-730.
52. Doyon GE, Dumsha T and von Fraunhofer JA. Fracture resistance of human root dentin exposed to intracanal calcium hydroxide. *J Endod.* 2005;31(12):895-897.
53. Rosenberg B, Murray PE and Namerow K. The effect of calcium hydroxide root filling on dentin fracture strength. *Dent Traumatol.* 2007;23(1):26-29.
54. Bakland LK and 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.
55. Shabahang S, Torabinejad M, Boyne PP, Abedi H and 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 and Ham K. One-visit apexification: technique for inducing root-end barrier formation in apical closures. *Pract Proced Aesthet Dent.* 2001;13(6):455-60.
57. El Meligy OA and Avery DR. Comparison of apexification with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. *Pediatric dentistry.* 2006;28(3):248-253.
58. Kumar A, Yadav A and Shetty N. One-step apexification using platelet rich fibrin matrix and mineral trioxide aggregate apical barrier. *Indian J Dent Res.* 2014;25(6):809.
59. Huang GJ. Apexification: the beginning of its end. *Int Endod J.* 2009;42(10):855-866.
60. Hargreaves KM, Diogenes A and Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *Pediatric dentistry.* 2013;35(2):129-140.
61. Shah N, Logani A, Bhaskar U and Aggarwal V. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *J Endod.* 2008;34(8):919-925.
62. Haapasalo M, Ranta H and Ranta KT. Facultative gram-negative enteric rods in persistent periapical infections. *Acta Odontol Scand.* 1983;41(1):19-22.
63. Hermann B. On the reaction of the dental pulp to vital amputation and calxyl capping. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift.* 1952;7(24):1446-1447.

64. Östby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy an experimental histologic study. *Acta Odontol Scand.* 1961;19(3-4):323-353.
65. Nygaard-Östby B. and Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Eur J Oral Sci.* 1971;79(3):333-349.
66. Banchs F and Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod.* 2004;30(4):196-200.
67. Kaushik SN, Kim B, Walma AM, Choi SC, Wu H, Mao JJ, Jun HW and Cheon K. Biomimetic microenvironments for regenerative endodontics. *Biomater res.* 2016;20(1):14.
68. Iwaya Si, Ikawa M and Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol.* 2001;17(4):185-187.
69. Skoglund A and Tronstad L. Pulpal changes in replanted and autotransplanted immature teeth of dogs. *J Endod.* 1981;7(7):309-316.
70. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K and 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):125-130.
71. Huang GT-J and Lin LM. Letter to the editor: Comments on the use of the term “revascularization” to describe. *J Endod.* 2008;34(5):511.
72. He L, Zhong J, Gong Q, Cheng B, Kim SG, Ling J and Mao JJ. Regenerative endodontics by cell homing. *Dental Clinics.* 2017;61(1):143-159.
73. He L, Kim SG, Gong Q, Zhong J, Wang S, Zhou X, Ye L, Ling J and Mao JJ. Regenerative endodontics for adult patients. *J Endod.* 2017;43(9):57-64.
74. Chen X, Bao ZF, Liu Y, Liu M, Jin XQ and Xu XB. Regenerative endodontic treatment of an immature permanent tooth at an early stage of root development: a case report. *J Endod.* 2013;39(5):719-722.
75. Ingber DE, Mow VC, Butler D, Niklason L, Huard J, Mao J, Yannas I, Kaplan D and Vunjak-Novakovic G. Tissue engineering and developmental biology: going biomimetic. *Tissue Eng.* 2006;12(12):3265-3283.
76. Nakashima M and Iohara K. Mobilized dental pulp stem cells for pulp regeneration: initiation of clinical trial. *J Endod.* 2014;40(4):S26-S32.

77. Hong S, Li L, Cai W and Jiang B. The potential application of concentrated growth factor in regenerative endodontics. *Int Endod J.* 2019;52(5):646-655.
78. Mao JJ, Kim SG, Zhou J, Ye L, Cho S, Suzuki T, Fu SY, Yang R and Zhou X. Regenerative endodontics: barriers and strategies for clinical translation. *Dental Clinics.* 2012;56(3):639-649.
79. Kim SG, Zheng Y, Zhou J, Chen M, Embree MC, Song K, Jiang N and Mao JJ. Dentin and dental pulp regeneration by the patient's endogenous cells. *Endod topics.* 2013;28(1):106-117.
80. Gronthos S, Brahimi J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, DenBesten P, Robey PG and Shi S. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res.* 2002;81(8):531-535.
81. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Liu H, Gronthos S, Wang CY, Wang S and Shi S. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PloS one.* 2006;1(1).
82. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG and Songtao S. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003;100(10):5807-5812.
83. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S and Huang GT. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod.* 2008;34(2):166-171.
84. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG and Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97(25):13625-13630.
85. Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Tsiptsoglou A, Garefis P, Koidis P and Geurtsen W. Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP). *Arch Oral Biol.* 2011;56(7):709-721.
86. Huang GT-J, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S and Shi S. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J Endod.* 2008;34(6):645-651.
87. Ishizaka R, Iohara K, Murakami M, Fukuta O and Nakashima M. Regeneration of dental pulp following pulpectomy by fractionated stem/progenitor cells from bone marrow and adipose tissue. *Biomaterials.* 2012;33(7):2109-2118.

88. Yang X, Yang F, Walboomers XF, Bian Z, Fan M and Jansen JA. The performance of dental pulp stem cells on nanofibrous PCL/gelatin/nHA scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2010;93(1):247-257.
89. Galler KM, Hartgerink JD, Cavender AC, Schmalz G and D'Souza RN. A customized self-assembling peptide hydrogel for dental pulp tissue engineering. *Tissue Eng Part A*. 2012;18(1-2):176-184.
90. Murakami M, Horibe H, Iohara K, Hayashi Y, Osako Y, Takei Y, Nakata K, Motoyama N, Kurita K and Nakashima M. The use of granulocyte-colony stimulating factor induced mobilization for isolation of dental pulp stem cells with high regenerative potential. *Biomaterials*. 2013;34(36):9036-9047.
91. Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, Samaranayake LP and Zhang C. The interplay of dental pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration in vivo. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(3-4):550-563.
92. Iohara K, Murakami M, Takeuchi N, Osako Y, Ito M, Ishizaka R, Utunomiya S, Nakamura H, Matsushita K and Nakashima M. A novel combinatorial therapy with pulp stem cells and granulocyte colony-stimulating factor for total pulp regeneration. *Stem cells transl med*. 2013;2(7):521-533.
93. Meza G, Urrejola D, Saint Jean N, Inostroza C, López V, Khoury M and Brizuela C. Personalized Cell Therapy for Pulpitis Using Autologous Dental Pulp Stem Cells and Leukocyte Platelet-rich Fibrin: A Case Report. *J Endod*. 2019;45(2):144-149.
94. Trope M. Regenerative potential of dental pulp. *Pediatric dentistry*. 2008;30(3):206-210.
95. Chrepa V, Henry MA, Daniel BJ and Diogenes A. Delivery of apical mesenchymal stem cells into root canals of mature teeth. *J Dent Res*. 2015;94(12):1653-1659.
96. Smith AJ and Cooper PR. Regenerative endodontics: burning questions. *J Endod*. 2017;43(9):S1-S6.
97. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM and Huang GT. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod*. 2010;36(1):56-63.

98. Shimizu E, Jong G, Partridge N, Rosenberg PA and Lin LM. Histologic observation of a human immature permanent tooth with irreversible pulpitis after revascularization/regeneration procedure. *J Endod.* 2012;38(9):1293-1297.
99. Taweewattanapaisan P, Jantararat J, Ounjai P and Janebodin K. The Effects of EDTA on Blood Clot in Regenerative Endodontic Procedures. *J Endod.* 2019;45(3):281-286.
100. Ryan EA, Mockros LF, Weisel JW and Lorand L. Structural origins of fibrin clot rheology. *Biophys J.* 1999;77(5):2813-2826.
101. Dianat O, Mashhadi Abas F, Paymanpour P, Eghbal MJ, Haddadpour S and Bahrololumi N. Endodontic repair in immature dogs' teeth with apical periodontitis: blood clot vs plasma rich in growth factors scaffold. *Dent Traumatol.* 2017;33(2):84-90.
102. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ and Trope M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 2007;33(6):680-689.
103. Dabbagh B, Alvaro E, Vu DD, Rizkallah J and Schwartz S. Clinical complications in the revascularization of immature necrotic permanent teeth. *Pediatric dentistry.* 2012;34(5):414-417.
104. Myers WC and Fountain SB. Dental pulp regeneration aided by blood and blood substitutes after experimentally induced periapical infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;37(3):441-450.
105. Kim S, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM and Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J.* 2018;51(12):1367-1388.
106. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR and McClanahan SB. Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod.* 2010;36(3):536-541.
107. Nosrat A, Homayounfar N and Oloomi K. Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case. *J Endod.* 2012;38(10):1428-1434.
108. Skoglund A, Tronstad L and Wallenius K. A microangiographic study of vascular changes in replanted and autotransplanted teeth of young dogs. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol and Oral Rad.* 1978;45(1):17-28.

109. Albuquerque M, Valera MC, Nakashima M, Nör JE and Bottino MC. Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. *J Dent Res.* 2014;93(12):1222-1231.
110. Huang GT-J. Dental pulp and dentin tissue engineering and regeneration—advancement and challenge. *Front biosci (Elite ed).* 2011;3:788.
111. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, Grasso MA and Panzani I. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs.* 1987;10(1):47-50.
112. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A and Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br. British volume.* 2009;91(8):987-996.
113. Massara M, Barillà D, De Caridi G, Serra R, Volpe A, Surace R, Foti G, Marcuccio D, Pucci G and Volpe P. Application of autologous platelet-rich plasma to enhance wound healing after lower limb revascularization: A case series and literature review. *Semin Vasc Surg.* 2015; Elsevier.
114. Whitman DH, Berry RL and Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(11):1294-1299.
115. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry.* 2001;10(4):225-228.
116. Torabinejad M and Faras H. A clinical and histological report of a tooth with an open apex treated with regenerative endodontics using platelet-rich plasma. *J Endod.* 2012;38(6):864-868.
117. Slavkin HC and Bartold PM. Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontol 2000.* 2006;41(1):9-15.
118. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G and Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends biotechnol.* 2006;24(5):227-234.
119. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T and Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor- β 1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(6):724-729.

120. Lee U-L, Jeon SH, Park JY and Choung PH. Effect of platelet-rich plasma on dental stem cells derived from human impacted third molars. *Regen med.* 2011;6(1):67-79.
121. Kang Y-H, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH, Choung HW, Kim ES and Choung PH. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A.* 2011;17(3-4):349-359.
122. Dimauro I, Grasso L, Fittipaldi S, Fantini C, Mercatelli N, Racca S, Geuna S, Di Gianfrancesco A, Caporossi D, Pigozzi F and Borriore P. Platelet-rich plasma and skeletal muscle healing: a molecular analysis of the early phases of the regeneration process in an experimental animal model. *PloS one.* 2014;9(7).
123. Stambolsky C, Rodríguez-Benítez S, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D, Martín-González J and Segura-Egea JJ. Histologic characterization of regenerated tissues after pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using tri-antibiotic paste and platelet-rich plasma. *Arc oral biol.* 2016;71:122-128.
124. You T-M, Choi BH, Li J, Jung JH, Lee HJ, Lee SH and Jeong SM. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(4):e8-e12.
125. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE and Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(3):349-356.
126. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J and Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e37-e44.
127. Zhao Y-H, Zhang M, Liu NX, Lv X, Zhang J, Chen FM and Chen YJ. The combined use of cell sheet fragments of periodontal ligament stem cells and platelet-rich fibrin granules for avulsed tooth reimplantation. *Biomaterials.* 2013;34(22):5506-5520.
128. Ji B, Sheng L, Chen G, Guo S, Xie L, Yang B, Guo W and Tian W. The combination use of platelet-rich fibrin and treated dentin matrix for tooth root regeneration by cell homing. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(1-2):26-34.

129. Qiao J, An N and Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets*. 2017;28(8):774-778.
130. Chen Y-J, Zhao YH, Zhao YJ, Liu NX, Lv X, Li Q, Chen FM and Zhang M. Potential dental pulp revascularization and odonto-/osteogenic capacity of a novel transplant combined with dental pulp stem cells and platelet-rich fibrin. *Cell tissue res*. 2015;361(2):439-455.
131. Bakhtiar H, Esmaeili S, Fakhr Tabatabayi S, Ellini MR, Nekoofar MH and Dummer PM. Second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) as a scaffold in regenerative endodontics: a case series. *J Endod*. 2017;43(3):401-408.
132. Shivashankar VY, Johns DA, Vidyanath S and Kumar MR. Platelet rich fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex. *J conserv dent: JCD*. 2012;15(4):395.
133. Faizuddin U, Solomon RV, Mattapathi J and Guniganti SS. Revitalization of traumatized immature tooth with platelet-rich fibrin. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(4):574.
134. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G, Sacco L, Batani T and Rezzani R. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech*. 2011;74(8):772-777.
135. Nguyen T-H, Palankar R, Bui VC, Medvedev N, Greinacher A and Delcea M. Rupture forces among human blood platelets at different degrees of activation. *Sci rep*. 2016;6:25402.
136. Takeda Y, Katsutoshi K, Matsuzaka K and Inoue T. The Effect of Concentrated Growth Factor on Rat Bone Marrow Cells In Vitro and on Calvarial Bone Healing In Vivo. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30(5).
137. Honda H, Tamai N, Naka N, Yoshikawa H and Myoui A. Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model. *J Artif Organs*. 2013;16(3):305-315.
138. Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am*. 1997;77(3):575-586.
139. Werner S and Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol rev*. 2003;83(3):835-870.

140. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H and Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*. 2008;16(5):585-601.
141. Smith A, Scheven BA, Takahashi Y, Ferracane JL, Shelton RM and Cooper PR. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol*. 2012;57(2):109-121.
142. Kim SG. Biological molecules for the regeneration of the pulp-dentin complex. *Dental Clinics*. 2017;61(1):127-141.
143. Diogenes AR, Ruparel NB, Teixeira FB and Hargreaves KM. Translational science in disinfection for regenerative endodontics. *J Endod*. 2014;40(4):S52-S57.
144. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakis GN and Agrafioti A. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod*. 2015;41(2):146-154.
145. Harrison JW and Hand RE. The effect of dilution and organic matter on the antibacterial property of 5.25% sodium hypochlorite. *J Endod*. 1981;7(3):128-132.
146. Zehnder M. Root canal irrigants. *J Endod*. 2006;32(5):389-398.
147. Mohammadi Z. Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. *Int Dent J*. 2008;58(6):329-341.
148. Alaçam T. Endodonti. 2000; Gazi Üniversitesi Basın Yayın Yüksek Okulu Basımevi.
149. McDonnell G and Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):147-179.
150. Hauman C and Love R. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 1. Intracanal drugs and substances. *Int Endod J*. 2003;36(2):75-85.
151. Zhao S, Sloan AJ, Murray PE, Lumley PJ and Smith AJ. Ultrastructural localisation of TGF- β exposure in dentine by chemical treatment. *Histochem J*. 2000;32(8):489-494.
152. Ring KC, Murray PE, Namerow KN, Kuttler S and Garcia-Godoy F. The comparison of the effect of endodontic irrigation on cell adherence to root canal dentin. *J Endod*. 2008;34(12):1474-1479.

153. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM and 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):1109-1115.
154. Casagrande L, Demarco FF, Zhang Z, Araujo FB, Shi S and Nör JE. Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation. *J Dent Res.* 2010;89(6):603-608.
155. Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, Cavender AC, Hartgerink JD, Hecker S and Schmalz G. Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *J Endod.* 2011;37(11):1536-1541.
156. Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, Khaing ZZ, Schmidt CE, Teixeira FB and Diogenes A. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod.* 2014;40(1):51-55.
157. Mohammadi Z, Shalavi S and Jafarzadeh H. Ethylenediaminetetraacetic acid in endodontics. *Eur J Dent.* 2013;7(S 01):S135-S142.
158. Yamauchi N, Nagaoka H, Yamauchi S, Teixeira FB, Miguez P and Yamauchi M. Immunohistological characterization of newly formed tissues after regenerative procedure in immature dog teeth. *J Endod.* 2011;37(12):1636-1641.
159. Galler K, Widbiller M, Buchalla W, Eidt A, Hiller KA, Hoffer PC and Schmalz G. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *Int Endod J.* 2016;49(6):581-590.
160. Nagata JY, Soares AJ, Souza-Filho FJ, Zaia AA, Ferraz CC, Almeida JF and Gomes BP. Microbial evaluation of traumatized teeth treated with triple antibiotic paste or calcium hydroxide with 2% chlorhexidine gel in pulp revascularization. *J Endod.* 2014;40(6):778-783.
161. Kakoli P, Nandakumar R, Romberg E, Arola D and Fouad AF. The effect of age on bacterial penetration of radicular dentin. *J Endod.* 2009;35(1):78-81.
162. Lin LM, Shimizu E, Gibbs JL, Loghin S and Ricucci D. Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report. *J Endod.* 2014;40(2):291-295.
163. Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, Roitt I and Chiodini PL. *Mims' medical microbiology.* 2012; Elsevier Health Sciences.
164. Grossman LI. Sterilization of infected root canals. *J Am Dent Assoc.* 1972;85(4):900-905.

165. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M and 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):118-124.
166. Rybak MJ and McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. *Drugs.* 1996;52(3):390-405.
167. Perron GG. Multidrug therapy and evolution of antibiotic resistance: when order matters. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6137-6142.
168. Barnes GW and Langeland K. Antibody formation in primates following introduction of antigens into the root canal. *J Dent Res.* 1966; 45(4):1111-4.
169. Stewart PS and Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet.* 2001;358(9276):135-138.
170. Roilides E, Simtsopoulou M, Katragkou A and Walsh TJ. How biofilms evade host defenses. *Microbial Biofilms.* 2015;287-300.
171. Mah T-FC and O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends microbiol.* 2001;9(1):34-39.
172. Hoshino E, Ando N, Sato M and Kota K. Bacterial invasion of non-exposed dental pulp. *Int Endod J.* 1992;25(1):2-5.
173. Oliphant CM and Green G. Quinolones: a comprehensive review. *American family physician.* 2002;65(3):455.
174. Shapiro LE, Knowles SR and Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Arch Dermatol.* 1997;133(10):1224-1230.
175. Diogenes A, Ruparel NB, Shiloah Y and Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a way forward. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(5):372-380.
176. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC and Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod.* 2012;38(10):1372-1375.
177. Althumairy RI, Teixeira FB and Diogenes A. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *J Endod.* 2014;40(4):521-525.
178. Sabrah AH, Yassen GH, Liu WC, Goebel WS, Gregory RL and Platt JA. The effect of diluted triple and double antibiotic pastes on dental pulp stem cells and established *Enterococcus faecalis* biofilm. *Clin Oral Investig.* 2015;19(8):2059-2066.

179. Sabrah AH, Yassen GH and Gregory RL. Effectiveness of antibiotic medicaments against biofilm formation of *Enterococcus faecalis* and *Porphyromonas gingivalis*. *J Endod.* 2013;39(11):1385-1389.
180. Sabrah AH, Yassen GH, Spolnik KJ, Hara AT, Platt JA and Gregory RL. Evaluation of residual antibacterial effect of human radicular dentin treated with triple and double antibiotic pastes. *J Endod.* 2015;41(7):1081-1084.
181. Reynolds K, Johnson J and 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.
182. Akcay M, Arslan H, Yasa B, Kavruk F and Yasa E. Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by various antibiotic pastes used in revascularization. *J Endod.* 2014;40(6):845-848.
183. Glickman G and Hartwell G. Endodontic surgery. Ingle JJ, Bakland LK, Baumgartner JC: *Endodontics.* 2008;6:1266-74.
184. Sjögren U, Figdor D, Spångberg L and Sundqvist G. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *Int Endod J.* 1991;24(3):119-125.
185. Siqueira Jr J and Lopes H. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *Int Endod J.* 1999;32(5):361-369.
186. Estrela C, Sydney GB, Bammann LL and Felipe Júnior O. Mechanism of the action of calcium and hydroxy ions of calcium hydroxide on tissue and bacteria. *Braz Dent J.* 1995;6(2):85-90.
187. Safavi KE and Nichols FC. Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *J Endod.* 1993;19(2):76-78.
188. Yoldaş O, Doğan C and Seydaoğlu G. The effect of two different calcium hydroxide combinations on root dentine microhardness. *Int Endod J.* 2004;37(12):828-831.
189. Andreasen JO, Munksgaard EC and 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):154-156.
190. Haapasalo H, Sirén EK, Waltimo TM, Ørstavik D and Haapasalo MP. Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an in vitro study. *Int Endod J.* 2000;33(2):126-131.

191. Haapasalo M, Qian W, Portenier I and Waltimo T. Effects of dentin on the antimicrobial properties of endodontic medicaments. *J Endod.* 2007;33(8):917-925.
192. Sathorn C, Parashos P and Messer H. Antibacterial efficacy of calcium hydroxide intracanal dressing: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2007;40(1):2-10.
193. Zanini M, Sautier JM, Berdal A and Simon S. Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *J Endod.* 2012;38(9):1220-1226.
194. Tèclès O, Laurent P, Aubut V and About I. Human tooth culture: a study model for reparative dentinogenesis and direct pulp capping materials biocompatibility. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;85(1):180-187.
195. Zhao X, He W, Song Z, Tong Z, Li S and Ni L. Mineral trioxide aggregate promotes odontoblastic differentiation via mitogen-activated protein kinase pathway in human dental pulp stem cells. *Mol Biol Rep.* 2012;39(1):215-220.
196. Camilleri J, Sorrentino F and Damidot D. Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. *Dent Mater.* 2013;29(5):580-593.
197. Kaup M, Schäfer E and Dammaschke T. An in vitro study of different material properties of Biodentine compared to ProRoot MTA. *Head Face med.* 2015;11(1):16.
198. Chaniotis A. Orthodontic movement after regenerative endodontic procedure: case report and long-term observations. *J Endod.* 2018;44(3):432-437.
199. Nowicka A, et al. Response of human dental pulp capped with biodentine and mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics.* 2013;39(6):743-747.
200. Laurent P, Camps J and About I. Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int Endod J.* 2012;45(5):439-448.
201. Bender I, Seltzer S and Soltanoff W. Endodontic success—A reappraisal of criteria: Part II. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1966;22(6):790-802.
202. Huang GT-J. A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *J Dent.* 2008;36(6):379-386.

203. Dang S. Shared Decision Making-The Pinnacle of Patient-Centered Care. *Journal of the Indian Academy of Geriatrics*. 2018;14.
204. Reit G. Decision strategies in endodontics: on the design of a recall program. *Dent Traumatol*. 1987;3(5):233-239.
205. Antunes LS, Salles AG, Gomes CC, Andrade TB, Delmindo MP and Antunes LA. The effectiveness of pulp revascularization in root formation of necrotic immature permanent teeth: a systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(3):161-169.
206. Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, Kang J, Duggal M and Nazzal H. Regenerative Endodontic Therapy in the Management of Nonvital Immature Permanent Teeth: A Systematic Review—Outcome Evaluation and Meta-analysis. *J Endod*. 2017;43(9):1453-1464.
207. Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, Nguyen TT, Albert J, Abu-Melha AS1 Lin LM and Gibbs JL. Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study. *J Endod*.. 2014;40(8):1063-1070.
208. Diogenes A. and Ruparel NB. Regenerative endodontic procedures: clinical outcomes. *Dent Clinics*. 2017;61(1):111-125.
209. Lei L, Chen Y, Zhou R, Huang X and Cai Z. Histologic and immunohistochemical findings of a human immature permanent tooth with apical periodontitis after regenerative endodontic treatment. *J Endod*. 2015;41(7):1172-1179.
210. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL and Lin LM. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod*. 2013;39(1):138-144.
211. Shimizu E, Ricucci D, Albert J, Alobaid AS, Gibbs JL, Huang GT and Lin LM. Clinical, radiographic, and histological observation of a human immature permanent tooth with chronic apical abscess after revitalization treatment. *J Endod*. 2013;39(8):1078-1083.
212. Becerra P, Ricucci D, Loghin S, Gibbs JL and Lin LM. Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J Endod*. 2014;40(1):133-139.
213. Linsuwanont P, Sinpitaksakul P and Lertsakchai T. Evaluation of root maturation after revitalization in immature permanent teeth with nonvital pulps by cone beam

- computed tomography and conventional radiographs. *Int Endod J.* 2017;50(9):836-846.
214. Silujjai J and Linsuwanont P. Treatment outcomes of apexification or revascularization in nonvital immature permanent teeth: a retrospective study. *J Endod.* 2017;43(2):238-245.
215. Conde M, Chisini LA, Sarkis-Onofre R, Schuch HS, Nör JE and Demarco FF. A scoping review of root canal revascularization: relevant aspects for clinical success and tissue formation. *Int Endo J.* 2017;50(9):860-874.
216. Lenherr P, Allgayer N, Weiger R, Filippi A, Attin T and Krastl G. Tooth discoloration induced by endodontic materials: a laboratory study. *Int Endod J.* 2012;45(10):942-949.
217. Hattab FN, Qudeimat MA and Al-rimawi HS. Dental discoloration: an overview. *J Esthet Restor Dent.* 1999;11(6):291-310.
218. Saoud TMA, Zaazou A, Nabil A, Moussa S, Lin LM and Gibbs JL. Clinical and radiographic outcomes of traumatized immature permanent necrotic teeth after revascularization/revitalization therapy. *J Endod.* 2014;40(12):1946-1952.
219. Cehreli ZC, Isbitiren B, Sara S and Erbas G. Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. *J Endod.* 2011;37(9):1327-1330.
220. Jung I-Y, Lee S-J and Hargreaves KM. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *J Endod.* 2008;34(7):876-887.
221. Lenzi R and Trope M. Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. *J Endod.* 2012;38(3):411-414.
222. Torabinejad M and Turman M. Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. *J Endod.* 2011;37(2):265-268.
223. Law AS. Considerations for regeneration procedures. *Pediatric dentistry.* 2013;35(2):141-152.
224. Meschi N, Hilkens P, Lambrechts I, Van den Eynde K, Mavridou A, Strijbos O, De Ketelaere M, Van Gorp G and Lambrechts P. Regenerative endodontic procedure of an infected immature permanent human tooth: an immunohistological study. *Clin Oral Investig.* 2016;20(4):807-814.
225. Xu L, Tang L, Jin F, Liu XH, Yu JH, Wu JJ, Yang ZH, Wang YX, Duan YZ and Jin Y. The apical region of developing tooth root constitutes a complex and

- maintains the ability to generate root and periodontium-like tissues. *J Periodontal Res.* 2009;44(2):275-282.
226. Cehreli ZC, Sara S and Aksoy B. Revascularization of immature permanent incisors after severe extrusive luxation injury. *Tex Dent J.* 2012;129(7):675-681.
227. Lin J, Zeng Q, Wei X, Zhao W, Cui M, Gu J, Lu J1, Yang M and Ling J. Regenerative endodontics versus apexification in immature permanent teeth with apical periodontitis: a prospective randomized controlled study. *J Endod.* 2017;43(11):1821-1827.
228. Meschi N, EzEldeen M, Torres Garcia AE, Jacobs R and Lambrechts P. A retrospective case series in regenerative endodontics: trend analysis based on clinical evaluation and 2-and 3-dimensional radiology. *J Endod.* 2018;44(10):1517-1525.
229. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M and Cehreli ZC. Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: a prospective randomized trial. *J Endod.* 2019;45(5):560-566.
230. Chaniotis A. Treatment options for failing regenerative endodontic procedures: report of 3 cases. *J Endod.* 2017;43(9):1472-1478.
231. Zhang X, Li H, Sun J, Luo X, Yang H, Xie L, Yang B, Guo W and Tian W. Cell-derived micro-environment helps dental pulp stem cells promote dental pulp regeneration. *Cell prolifer.* 2017;50(5):e12361.
232. del Carpio-Perochena A, Bramante CM, de Andrade FB, Maliza AG, Cavenago BC, Marciano MA, Amoroso-Silva P, Duarte MH. Antibacterial and dissolution ability of sodium hypochlorite in different pHs on multi-species biofilms. *Clin Oral Investig.* 2015;19(8):2067-2073.
233. Ma J, Tong Z, Ling J, Liu H and Wei X. The effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine irrigants on the antibacterial activities of alkaline media against *Enterococcus faecalis*. *Arc Oral Biol.* 2015;60(7):1075-1081.
234. Fouad AF and Nosrat A. Pulp regeneration in previously infected root canal space. *Endodontic Topics.* 2013;28(1):24-37.
235. Fouad AF and Verma P. Healing after regenerative procedures with and without pulpal infection. *J Endod.* 2014;40(4):S58-S64.

236. Ding RY, Cheung GS, Chen J, Yin XZ, Wang QQ and Zhang CF. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod.* 2009;35(5):745-749.
237. Paryani K and Kim SG. Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. *J Endod.* 2013;39(7):929-934.
238. Thibodeau B. Case report: pulp revascularization of a necrotic, infected, immature, permanent tooth. *Pediatric dent.* 2009;31(2):145-148.
239. Svensäter G and Bergenholtz G. Biofilms in endodontic infections. *Endodontic topics.* 2004;9(1):27-36.
240. Estrela C, Sydney GB, Figueiredo JA and Estrela CR. Antibacterial efficacy of intracanal medicaments on bacterial biofilm: a critical review. *J Appl Oral Sci.* 2009;17(1):1-7.
241. de Paz LEC, Bergenholtz G and Svensäter G. The effects of antimicrobials on endodontic biofilm bacteria. *J Endod.* 2010;36(1):70-77.
242. Vishwanat L, Duong R, Takimoto K, Phillips L, Espitia CO, Diogenes A, Ruparel SB, Kolodrubetz D and Ruparel NB. Effect of bacterial biofilm on the osteogenic differentiation of stem cells of apical papilla. *J Endod.* 2017;43(6):916-922.
243. Haapasalo M, Endal U, Zandi H and M.Coil J. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. *Endodontic topics.* 2005;10(1):77-102.
244. Fouad AF. Microbial factors and antimicrobial strategies in dental pulp regeneration. *J Endod.* 2017;43(9):S46-S50.
245. Ørstavik D and Haapasalo M. Disinfection by endodontic irrigants and dressings of experimentally infected dentinal tubules. *Dent Traumatol.* 1990;6(4):142-149.
246. Spratt D, Pratten J, Wilson M and Gulabivala K. An in vitro evaluation of the antimicrobial efficacy of irrigants on biofilms of root canal isolates. *Int Endod J.* 2001;34(4):300-307.
247. Cvek M, Nord C-E and Hollender L. Antimicrobial effect of root canal débridement in teeth with immature root. A clinical and microbiologic study. *Odontologisk revy.* 1976;27(1):1-10.

248. Widbiller M, Eidt A, Hiller KA, Buchalla W, Schmalz G and Galler KM. Ultrasonic activation of irrigants increases growth factor release from human dentine. *Clin Oral Investig.* 2017;21(3):879-888.
249. Pegels J, Bruynes EC, Engelfriet CP and von dem Borne AE. Pseudothrombocytopenia: an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood.* 1982;59(1):157-61.
250. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: A clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol.* 1995;50(2):103-109.
251. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME and Sonmez H. Efficacy of platelet-rich plasma as a scaffold in regenerative endodontic treatment. *J Endod.* 2015;41(1):36-44.
252. Johns DA, Shivashankar VY, Krishnamma S and Johns M. Use of photoactivated disinfection and platelet-rich fibrin in regenerative Endodontics. *J Conserv Dent.* 2014;17(5):487.
253. Metlerska J, Fagogeni I and Nowicka A. Efficacy of autologous platelet concentrates in regenerative endodontic treatment: a systematic review of human studies. *J Endod.* 2019;45(1):20-30.
254. Thomson A and Kahler B. Regenerative endodontics—biologically-based treatment for immature permanent teeth: a case report and review of the literature. *Aust Dent J.* 2010;55(4):446-452.
255. Kuruvilla JR and Kamath MP. Antimicrobial activity of 2.5% sodium hypochlorite and 0.2% chlorhexidine gluconate separately and combined, as endodontic irrigants. *J Endod.* 1998;24(7):472-476.
256. Weber CD, McClanahan SB, Miller GA, Diener-West M and Johnson JD. The effect of passive ultrasonic activation of 2% chlorhexidine or 5.25% sodium hypochlorite irrigant on residual antimicrobial activity in root canals. *J Endod.* 2003;29(9):562-564.
257. Sato T, Hoshino E, Uematsu H and 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):172-176.

258. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN and Sönmez H. Concentrated platelet-rich plasma used in root canal revascularization: 2 case reports. *Int Endod J.* 2014;47(1):41-49.
259. Er K, Kuştarci A, Ozan U and Taşdemir T. Nonsurgical endodontic treatment of dens invaginatus in a mandibular premolar with large periradicular lesion: a case report. *J Endod.* 2007;33(3):322-324.
260. Keswani D and Pandey R. Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. *Int Endod J.* 2013;46(11):1096-1104.
261. Nosrat A, Li KL, Vir K, Hicks ML and Fouad AF. Is pulp regeneration necessary for root maturation? *J Endod.* 2013;39(10):1291-1295.
262. Baumgartner JC and Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *J Endod.* 2003;29(1):44-47.
263. Kobayashi M, Kagawa T, Takano R, Itagaki S, Hirano T and Iseki K. Effect of medium pH on the cytotoxicity of hydrophilic statins. *J Pharm Pharm Sci.* 2007;10(332):9.
264. Chuensombat S, Khemalelakul S, Chattipakorn S and Srisuwan T. Cytotoxic effects and antibacterial efficacy of a 3-antibiotic combination: an in vitro study. *J Endod.* 2013;39(6):813-819.
265. Labban N, Yassen GH, Windsor LJ and Platt JA. The direct cytotoxic effects of medicaments used in endodontic regeneration on human dental pulp cells. *Dent Traumatol.* 2014;30(6):429-434.
266. Jenks DB, Ehrlich Y, Spolnik K, Gregory RL and Yassen GH. Residual antibiofilm effects of various concentrations of double antibiotic paste used during regenerative endodontics after different application times. *Arch Oral Biol.* 2016;70:88-93.
267. Arslan H, Akcay M, Capar ID, Ertas H, Ok E and 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):1439-1442.
268. Verma R, Fischer BI, Gregory RL and Yassen GH. The Radiopacity and Antimicrobial Properties of Different Radiopaque Double Antibiotic Pastes Used in Regenerative Endodontics. *J Endod.* 2018;44(9):1376-1380.

269. Murray PE, et al. Tooth slice organ culture for cytotoxicity assessment of dental materials. *Biomaterials*. 2000;21(16):1711-1721.
270. Li X, Yoshihara K, De Munck J, Cokic S, Pongprueksa P, Putzeys E, Pedano M, Chen Z, Van Landuyt K and Van Meerbeek B. Modified tricalcium silicate cement formulations with added zirconium oxide. *Clin Oral Investig*. 2017;21(3):895-905.
271. Mozyńska J, Metlerski M, Lipski M and Nowicka A. Tooth discoloration induced by different calcium silicate-based cements: A systematic review of in vitro studies. *J Endod*. 2017;43(10):1593-1601.
272. Kahler B, Mistry S, Moule A, Ringsmuth AK, Case P, Thomson A and Holcombe T. Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases. *J Endod*. 2014;40(3):333-338.
273. Abbott PV, Hume WR and Pearman JW. Antibiotics and endodontics. *Aust Dent J*. 1990;35(1):50-60.
274. Häcker G, Redecke V and Häcker H. Activation of the immune system by bacterial CpG-DNA. *Immunology*. 2002;105(3):245-251.
275. Chang J, Kim BM and Chang C-H. Co-stimulation of TLR4 and Dectin-1 induces the production of inflammatory cytokines but not TGF- β for Th17 cell differentiation. *Immune network*. 2014;14(1):30-37.
276. Jewett A, Arasteh A, Tseng HC, Behel A, Arasteh H, Yang W, Cacalano NA, Paranjpe A. Strategies to rescue mesenchymal stem cells (MSCs) and dental pulp stem cells (DPSCs) from NK cell mediated cytotoxicity. *PLoS one*. 2010;5(3).
277. Latham J, Fong H, Jewett A, Johnson JD and Paranjpe A. Disinfection efficacy of current regenerative endodontic protocols in simulated necrotic immature permanent teeth. *J Endod*. 2016;42(8):1218-1225.
278. Kitikuson P and Srisuwan T. Attachment ability of human apical papilla cells to root dentin surfaces treated with either 3Mix or calcium hydroxide. *J Endod*. 2016;42(1):89-94.
279. Kahler SL, Shetty S, Andreasen FM and Kahler B. The effect of long-term dressing with calcium hydroxide on the fracture susceptibility of teeth. *J Endod*. 2018;44(3):464-469.

280. Yassen G, Vail MM, Chu TG and Platt JA. The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. *Int Endod J.* 2013;46(7):688-695.
281. Yassen GH, Sabrah AH, Eckert GJ and Platt JA. Effect of different endodontic regeneration protocols on wettability, roughness, and chemical composition of surface dentin. *J Endod.* 2015;41(6):956-960.
282. Yassen GH, Chu TM, Eckert G and 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):269-273.
283. 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.
284. Chueh L-H, Ho YC, Kuo TC, Lai WH, Chen YH and Chiang CP. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. *J Endod.* 2009;35(2):160-164.
285. Chen MH, Chen KL, Chen CA, Tayebaty F, Rosenberg PA and Lin LM. 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.
286. Jacobs JC, Troxel A, Ehrlich Y, Spolnik K, Bringas JS, Gregory RL and Yassen GH. Antibacterial effects of antimicrobials used in regenerative endodontics against biofilm bacteria obtained from mature and immature teeth with necrotic pulps. *J Endod.* 2017;43(4):575-579.
287. Zandi H, Rodrigues RC, Kristoffersen AK, Enersen M, Mdala I, Ørstavik D, Rôças IN and Siqueira JF Jr. Antibacterial effectiveness of 2 root canal irrigants in root-filled teeth with infection: a randomized clinical trial. *J Endod.* 2016;42(9):1307-1313.
288. Peters L, van Winkelhoff AJ, Buijs JF and Wesselink PR. Effects of instrumentation, irrigation and dressing with calcium hydroxide on infection in pulpless teeth with periapical bone lesions. *Int Endod J.* 2002;35(1):13-21.
289. Alghilan M., Windsor LJ, Palasuk J and Yassen GH. Attachment and proliferation of dental pulp stem cells on dentine treated with different regenerative endodontic protocols. *Int Endod J.* 2017;50(7):667-675.

290. Tagelsir A, Yassen GH, Gomez GF and Gregory RL. Effect of antimicrobials used in regenerative endodontic procedures on 3-week-old *Enterococcus faecalis* biofilm. *J Endod.* 2016;42(2):258-262.
291. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(4):489-496.
292. Narang I, Mittal N and Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: a clinical study. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):63.
293. Lolato A, Bucchi C, Taschieri S, Kabbaney AE and Fabbro MD. Platelet concentrates for revitalization of immature necrotic teeth: a systematic review of the clinical studies. *Platelets.* 2016;27(5):383-392.
294. Zhou R., Wang Y, Chen Y, Chen S, Lyu H, Cai Z and Huang X. Radiographic, histologic, and biomechanical evaluation of combined application of platelet-rich fibrin with blood clot in regenerative endodontics. *J Endod.* 2017;43(12):2034-2040.
295. Choukroun J and Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(1):87-95.
296. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J and Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e51-e55.
297. Wend S, Kubesch A, Orłowska A, Al-Maawi S, Zender N1, Dias A, Miron RJ, Sader R, Booms P, Kirkpatrick CJ, Choukroun J and Ghanaati S. Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices. *J Mater Sci Mater Med.* 2017;28(12):188.
298. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U7, Zhang Y, Ghanaati S and Choukroun J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig.* 2017;21(8):2619-2627.
299. Orduña JFG, Caviedes-Bucheli J, Manzanares Céspedes MC, Berástegui Jimeno E, Martín Biedma B, Segura-Egea JJ and López-López J. Use of platelet-rich

- plasma in endodontic procedures in adults: regeneration or repair? A report of 3 cases with 5 years of follow-up. *J Endod.* 2017;43(8):1294-1301.
300. Topçuoğlu G and Topçuoğlu HS. Regenerative endodontic therapy in a single visit using platelet-rich plasma and Biodentine in necrotic and asymptomatic immature molar teeth: a report of 3 cases. *J Endod.* 2016;42(9):1344-1346.
301. Miron R, Choukroun J and Ghanaati S. Controversies related to scientific report describing g-forces from studies on platelet-rich fibrin: necessity for standardization of relative centrifugal force values. *International Journal of Growth Factors and Stem Cells in Dentistry.* 2018;1(3):80.
302. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y and Choukroun J. Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *J Periodontol.* 2017;88(1):112-121.
303. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C and Choukroun J. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol.* 2014;40(6):679-689.
304. Chai J, Jin R, Yuan G, Kanter V, Miron RJ and Zhang Y. Effect of liquid platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma on the regenerative potential of dental pulp cells cultured under inflammatory conditions: a comparative analysis. *J Endod.* 2019;45(8):1000-1008.
305. Yeom K, Ariyoshi W, Okinaga T, Washio A, Morotomi T, Kitamura C and Nishihara T. Platelet-rich plasma enhances the differentiation of dental pulp progenitor cells into odontoblasts. *Int Endod J.* 2016;49(3):271-278.
306. Otero L, Carrillo N, Calvo-Guirado JL, Villamil J and Delgado-Ruiz RA. Osteogenic potential of platelet-rich plasma in dental stem-cell cultures. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(7):697-702.
307. Rupf S, Kannengiesser S, Merte K, Pfister W, Sigusch B and Eschrich K. Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium. *Dent Traumatol.* 2000;16(6):269-275.
308. Hirsch V, Wolgin M, Mitronin AV and Kielbassa AM. Inflammatory cytokines in normal and irreversibly inflamed pulps: a systematic review. *Arch Oral Biol.* 2017;82:38-46.

309. Liu Y, Gao Y, Zhan X, Cui L, Xu S, Ma D, Yue J, Wu B and Gao J. TLR4 activation by lipopolysaccharide and *Streptococcus mutans* induces differential regulation of proliferation and migration in human dental pulp stem cells. *J Endod.* 2014;40(9):1375-1381.
310. Jadhav G, Shah N and Logani A. Revascularization with and without platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: a pilot clinical study. *J Endod.* 2012;38(12):1581-1587.
311. Shivashankar VY, Johns DA, Maroli RK, Sekar M, Chandrasekaran R, Karthikeyan S and Renganathan SK. Comparison of the effect of PRP, PRF and induced bleeding in the revascularization of teeth with necrotic pulp and open apex: a triple blind randomized clinical trial. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):ZC34.
312. Verma P, Nosrat A, Kim JR, Price JB, Wang P, Bair E, Xu HH and Fouad AF. Effect of residual bacteria on the outcome of pulp regeneration in vivo. *J Dent Res.* 2017;96(1):100-106.
313. Gruetter C, Barry BK, McNamara DB, Gruetter DY, Kadowitz PJ and Ignarro L. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine. *J Cyclic Nucleotide Res.* 1979;5(3):211-224.
314. Kimura H and Esumi H. Reciprocal regulation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Biochim Pol.* 2003;50(1):49-59.
315. Sun B, Slomberg DL, Chudasama SL, Lu Y and Schoenfisch MH. Nitric oxide-releasing dendrimers as antibacterial agents. *Biomacromolecules.* 2012;13(10):3343-3354.
316. Backlund CJ, Worley BV and Schoenfisch MH. Anti-biofilm action of nitric oxide-releasing alkyl-modified poly (amidoamine) dendrimers against *Streptococcus mutans*. *Acta biomater.* 2016;29:198-205.
317. Timmerman A and Parashos P. Bleaching of a discolored tooth with retrieval of remnants after successful regenerative endodontics. *J Endod.* 2018;44(1):93-97.
318. Olson RA, Roberts DL and Osbon DB. A comparative study of polylactic acid, Gelfoam, and Surgicel in healing extraction sites. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1982;53(5):441-449.
319. Dias G, Peplow P and Teixeira F. Osseous regeneration in the presence of oxidized cellulose and collagen. *J Mater Sci Mater Med.* 2003;14(9):739-745.

320. Vallés M, Roig M, Duran-Sindreu F, Martínez S and Mercadé M. Color stability of teeth restored with Biodentine: a 6-month in vitro study. *J Endod.* 2015;41(7):1157-1160.
321. Liang Y-H, Jiang LM, Jiang L, Chen XB, Liu YY, Tian FC, Bao XD, Gao XJ, Versluis M, Wu MK and van der Sluis L. Radiographic healing after a root canal treatment performed in single-rooted teeth with and without ultrasonic activation of the irrigant: a randomized controlled trial. *J Endod.* 2013;39(10):1218-1225.
322. Liang, Y-H, Li G, Wesselink PR and Wu MK. Endodontic outcome predictors identified with periapical radiographs and cone-beam computed tomography scans. *J Endod.* 2011;37(3):326-331.
323. D'Antò V, Di Caprio MP, Ametrano G, Simeone M, Rengo S and Spagnuolo G. Effect of mineral trioxide aggregate on mesenchymal stem cells. *J Endod.* 2010;36(11):1839-1843.
324. Moghaddame-Jafari S, Mantellini MG, Botero TM, McDonald NJ and Nör JE. Effect of ProRoot MTA on pulp cell apoptosis and proliferation in vitro. *J Endod.* 2005;31(5):387-391.
325. Chueh L-H and Huang GT-J. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod.* 2006;32(12):1205-1213.
326. Nosrat A, Seifi A and 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):562-567.
327. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9(5):641-650.
328. Huang G-J, Gronthos S and Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res.* 2009;88(9):792-806.
329. Yamauchi N, Yamauchi S, Nagaoka H, Duggan D, Zhong S, Lee SM, Teixeira FB and Yamauchi M. Tissue engineering strategies for immature teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 2011;37(3):390-397.
330. Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology-E-Book: Development, Structure, and Function.* 2017: Elsevier Health Sciences.
331. Huang GT-J, Yamaza T, Shea LD, Djouad F, Kuhn NZ, Tuan RS and Shi S. Stem/progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly

- deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. *Tissue Eng Part A*. 2010;16(2):605-615.
332. Na S, Zhang H, Huang F, Wang W, Ding Y, Li D and Jin Y. Regeneration of dental pulp/dentine complex with a three-dimensional and scaffold-free stem-cell sheet-derived pellet. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(3):261-270.
333. Li L and Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2005;21:605-631.
334. Moore KA and Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science*. 2006;311(5769):1880-1885.
335. Jones DL and Wagers AJ. No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(1):11-21.
336. Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature*. 2006;441:1075-1079.
337. Aguilar P and Lertchirakarn V. Comparison of stem cell behaviors between indigenous high and low-CD24 percentage expressing cells of stem cells from apical papilla (SCAPs). *Tissue and Cell*. 2016;48(5):397-406.
338. Pruszek J, Ludwig W, Blak A, Alavian K and Isacson O. CD15, CD24, and CD29 define a surface biomarker code for neural lineage differentiation of stem cells. *Stem cells*. 2009;27(12):2928-2940.
339. Kling M, Cvek M and Mejare I. Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Dent Traumatol*. 1986;2(3):83-89.
340. Andreasen J, Borum MK, Jacobsen HL and Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. *Dent traumatol*. 1995;11(2):76-89.
341. Andreasen J, Borum M and Andreasen F. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 3. Factors related to root growth. *Dent Traumatol*. 1995;11(2):69-75.
342. Skoglund A. Vascular changes in replanted and autotransplanted apicoectomized mature teeth of dogs. *Int J Oral Surg*. 1981;10(2):100-110.
343. Carr GB and Murgel CA. The use of the operating microscope in endodontics. *Dental Clinics*. 2010;54(2):191-214.
344. Peters L, Wesselink PR, Buijs JF and van Winkelhoff AJ. Viable bacteria in root dentinal tubules of teeth with apical periodontitis. *J Endod*. 2001;27(2):76-81.

345. Vera J, Siqueira JF Jr, Ricucci D, Loghin S, Fernández N, Flores B and Cruz AG. One-versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *J Endod.* 2012;38(8):1040-1052.
346. Xavier ACC, Martinho FC, Chung A, Oliveira LD, Jorge AO, Valera MC and Carvalho CA. One-visit versus two-visit root canal treatment: effectiveness in the removal of endotoxins and cultivable bacteria. *J Endod.* 2013;39(8):959-964.
347. Saghir MA, Asaturian A, Sorenson CM and Sheibani N4. Role of angiogenesis in endodontics: contributions of stem cells and proangiogenic and antiangiogenic factors to dental pulp regeneration. *J Endod.* 2015;41(6):797-803.
348. Sedgley CM and Messer HH. Are endodontically treated teeth more brittle? *J Endod.* 1992;18(7):332-335.
349. Diogenes A, Ferraz CC, Akopian AN, Henry MA and Hargreaves KM. LPS sensitizes TRPV1 via activation of TLR4 in trigeminal sensory neurons. *J Dent Res.* 2011;90(6):759-764.
350. Ferraz CCR, Henry MA, Hargreaves KM and Diogenes A. Lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* sensitizes capsaicin-sensitive nociceptors. *J Endod.* 2011;37(1):45-48.
351. Byers M and Taylor P. Effect of sensory denervation on the response of rat molar pulp to exposure injury. *J Dent Res.* 1993;72(3):613-618.
352. Kubota K, Yonaga T, Hosaka K, Katayama T, Nagae K, Shibana S, Sato Y and Takada K. Experimental morphological studies on the functional role of the pulpal nerves in dentinogenesis. *Anat Anz.* 1985;158(4):323-336.
353. Yun MH, Gates PB and Brookes JP. Sustained ERK activation underlies reprogramming in regeneration-competent salamander cells and distinguishes them from their mammalian counterparts. *Stem cell reports.* 2014;3(1):15-23.
354. Olgart L. Neural control of pulpal blood flow. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996;7(2):159-171.
355. Byers M and Narhi M. Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(1):4-39.
356. subcommittee, AAoPDCAC-PT, American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs: Guideline on pulp therapy for primary and young permanent teeth. *Pediatr. Dent.* 2009;30(7):170-174.

357. Murakami M, Hayashi Y, Iohara K, Osako Y, Hirose Y, Nakashima M. Trophic effects and regenerative potential of mobilized mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue as alternative cell sources for pulp/dentin regeneration. *Cell Transplant*. 2015;24(9):1753-1765.
358. Peng L, Ye L and Zhou Xd. Mesenchymal stem cells and tooth engineering. *Int J Oral Sci*. 2009;1(1):6-12.
359. Trubiani O, Orsini G, Zini N, Di Iorio D, Piccirilli M, Piattelli A and Caputi S. Regenerative potential of human periodontal ligament derived stem cells on three-dimensional biomaterials: A morphological report. *J Biomed Mater Res A*. 2008;87(4):986-993.
360. Yang ZH, Zhang XJ, Dang NN, Ma ZF, Xu L, Wu JJ, Sun YJ, Duan YZ and Lin Z, Jin Y. Apical tooth germ cell-conditioned medium enhances the differentiation of periodontal ligament stem cells into cementum/periodontal ligament-like tissues. *J Periodontal Res*. 2009;44(2):199-210.
361. Huang G-J and Garcia-Godoy F. Missing concepts in de novo pulp regeneration. *J Dent Res*. 2014;93(8):717-724.
362. Salehrabi R and Rotstein I. Endodontic treatment outcomes in a large patient population in the USA: an epidemiological study. *J Endod*. 2004;30(12):846-850.
363. Laureys WG, Cuvelier CA, Dermaut LR and De Pauw GA. The critical apical diameter to obtain regeneration of the pulp tissue after tooth transplantation, replantation, or regenerative endodontic treatment. *J Endod*. 2013;39(6):759-763.
364. Green EN. Microscopic investigation of root canal diameters. *J Am Dent Assoc*. 1958;57(5):636-644.
365. Gomes-Filho JE, Duarte PC, Ervolino E, Mogami Bomfim SR, Xavier Abimussi CJ, Mota da Silva Santos L, Lodi CS, Penha De Oliveira SH, Dezan E Jr and Cintra LT. Histologic characterization of engineered tissues in the canal space of closed-apex teeth with apical periodontitis. *J Endod*. 2013;39(12):1549-1556.
366. Arslan H, Şahin Y, Topçuoğlu HS, Gündoğdu B. Histologic evaluation of regenerated tissues in the pulp spaces of teeth with mature roots at the time of the regenerative endodontic procedures. *J Endod*. 2019;45(11):1384-1389.
367. Saoud TMA, Sigurdsson A, Rosenberg PA, Lin LM and Ricucci D. Treatment of a large cystlike inflammatory periapical lesion associated with mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy. *J Endod*. 2014;40(12):2081-2086.

368. Moorrees CF, Grøn A-M, Le Bret L M.L., Yen P K.J., Fröhlich FJ. Growth studies of the dentition: a review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1969;55(6):600-616.
369. Moorrees C and Kent Jr R. Interrelations in the timing of root formation and tooth emergence. *Proc Finn Dent Soc.* 1981;77(1-3):113.
370. Andreasen J, Paulsen HU, Yu Z, Bayer T and Schwartz O. A long-term study of 370 autotransplanted premolars. Part II. Tooth survival and pulp healing subsequent to transplantation. *Eur J Orthod.* 1990;12(1):14-24.
371. Estefan BS, El Batouty KM, Nagy MM and Diogenes A. Influence of age and apical diameter on the success of endodontic regeneration procedures. *J Endod.* 2016;42(11):1620-1625.
372. Fang Y, Wang X, Zhu J, Su C, Yang Y and Meng L. Influence of apical diameter on the outcome of regenerative endodontic treatment in teeth with pulp necrosis: a review. *J Endod.* 2018;44(3):414-431.
373. Saoud TM, Martin G, Chen YH, Chen KL, Chen CA, Songtrakul K, Malek M, Sigurdsson A and Lin LM. Treatment of mature permanent teeth with necrotic pulps and apical periodontitis using regenerative endodontic procedures: a case series. *J Endod.* 2016;42(1):57-65.
374. Nagata JY, Gomes BP, Rocha Lima TF, Murakami LS, de Faria DE, Campos GR, de Souza-Filho FJ and Soares Ade J. Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization. *J Endod.* 2014;40(5):606-612.
375. Almutairi W, Yassen GH, Aminoshariae A, Williams KA and Mickel A. Author information et al. Regenerative Endodontics: A Systematic Analysis of the Failed Cases. *J Endod.* 2019.
376. Kim S, Abbott P and McGinley P. The effects of Ledermix paste on discoloration of immature teeth. *Int Endod J.* 2000;33(3):233-237.
377. Tanase S, Tsuchiya H, Yao J, Ohmoto S, Takagi N and Yoshida S. Reversed-phase ion-pair chromatographic analysis of tetracycline antibiotics: application to discolored teeth. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998;706(2):279-285.
378. Kahler B and Rossi-Fedele G. A review of tooth discoloration after regenerative endodontic therapy. *J Endod.* 2016;42(4):563-569.
379. Ahmed H and Abbott P. Discoloration potential of endodontic procedures and materials: a review. *Int Endod J.* 2012;45(10):883-897.

380. Vallés M, Mercadé M, Duran-Sindreu F, Bourdelande JL and Roig M. Influence of light and oxygen on the color stability of five calcium silicate-based materials. *J Endod.* 2013;39(4):525-528.
381. Felman D and Parashos P. Coronal tooth discoloration and white mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2013;39(4):484-487.
382. Marciano MA, Costa RM, Camilleri J, Mondelli RF, Guimarães BM and Duarte MA. Assessment of color stability of white mineral trioxide aggregate angelus and bismuth oxide in contact with tooth structure. *J Endod.* 2014;40(8):1235-1240.
383. Vallés M, Mercadé M, Duran-Sindreu F, Bourdelande JL and Roig M. Color stability of white mineral trioxide aggregate. *Clin Oral Investig.* 2013;17(4):1155-1159.
384. Marin P, Bartold P and Heithersay G. Tooth discoloration by blood: an in vitro histochemical study. *Dent Traumatol.* 1997;13(3):132-138.
385. Kim J-H, Kim Y, Shin SJ, Park JW and Jung IY. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *J Endod.* 2010;36(6):1086-1091.
386. D'mello G and Moloney L. Management of coronal discolouration following a regenerative endodontic procedure in a maxillary incisor. *Aust Dent J.* 2017;62(1):111-116.
387. Kirchoff A, Raldi DP, Salles AC, Cunha RS and Mello I. Tooth discolouration and internal bleaching after the use of triple antibiotic paste. *Int Endod J.* 2015;48(12):1181-1187.
388. Camilleri J. Color stability of white mineral trioxide aggregate in contact with hypochlorite solution. *J Endod.* 2014;40(3):436-440.
389. Bukhari S, Kohli MR, Setzer F and Karabucak B Outcome of revascularization procedure: a retrospective case series. *J Endod.* 2016;42(12):1752-1759.
390. Yadav P, Pruthi PJ, Naval RR, Talwar S and Verma M. Novel use of platelet-rich fibrin matrix and MTA as an apical barrier in the management of a failed revascularization case. *Dent Traumatol.* 2015;31(4):328-331.
391. Žižka R, Buchta T, Voborná I, Harvan L and Šedý J. Root maturation in teeth treated by unsuccessful revitalization: 2 case reports. *J Endod.* 2016;42(5):724-729.

392. Song M, Cao Y, Shin SJ, Shon WJ, Chugal N, Kim RH, Kim E and Kang MK. Revascularization-associated intracanal calcification: assessment of prevalence and contributing factors. *J Endod.* 2017;43(12):2025-2033.
393. de Toubes KMS, de Oliveira PAD, Machado SN, Pelosi V, Nunes E and Silveira FF. Clinical approach to pulp canal obliteration: a case series. *Iran Endod J.* 2017;12(4):527.
394. Tambakad PB and Naidu J. Pulp and periodontal regeneration of an avulsed permanent mature incisor using platelet-rich plasma after delayed replantation: a 12-month clinical case study. *J Endod.* 2016;42(1):66-71.
395. Al-Tammami MF and Al-Nazhan SA. Retreatment of failed regenerative endodontic of orthodontically treated immature permanent maxillary central incisor: a case report. *Restor Dent Endod.* 2017;42(1):65-71.
396. Shin S, Albert J and Mortman R. One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *Int Endod J.* 2009;42(12):1118-1126.
397. McCabe P. Revascularization of an immature tooth with apical periodontitis using a single visit protocol: a case report. *Int Endod J.* 2015;48(5):484-497.
398. Chaniotis A. The use of a single-step regenerative approach for the treatment of a replanted mandibular central incisor with severe resorption. *Int Endod J.* 2016;49(8):802-812.
399. Botero TM, Tang X, Gardner R, Hu JCC, Boynton JR and Holland GR. Clinical evidence for regenerative endodontic procedures: immediate versus delayed induction? *J Endod.* 2017;43(9):S75-S81.
400. Consolaro A and Consolaro RB. Orthodontic movement of endodontically treated teeth. *Dental Press J Orthod.* 2013;18(4):2-7.
401. Hamilton R and Gutmann J. Endodontic-orthodontic relationships: a review of integrated treatment planning challenges. *Int Endod J.* 1999;32(5):343-360.
402. Natera M and Mukherjee PM. Regenerative Endodontic Treatment with Orthodontic Treatment in a Tooth with Dens Evaginatus: A Case Report with a 4-year Follow-up. *J Endod.* 2018;44(6):952-955.
403. Chen YP, Jovani-Sancho MdM and Sheth CC. Is revascularization of immature permanent teeth an effective and reproducible technique? *Dent Traumatol.* 2015;31(6):429-436.

404. Kontakiotis EG, Filippatos CG and Agrafioti A. Levels of evidence for the outcome of regenerative endodontic therapy. *J Endod.* 2014;40(8):1045-1053.



7.EKLER

Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

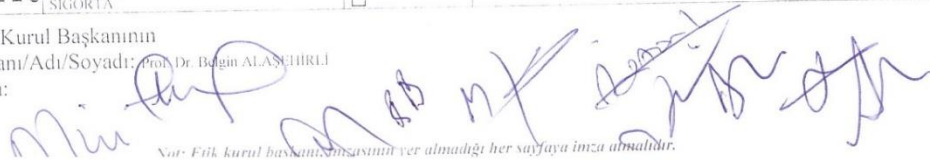
ARAŐTIRMANIN AÇIK ADI	Açık apeksli nekrotik pulpal dişlere uygulanan rejeneratif tedavilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi
VARSA ARAŐTIRMANIN PROTOKOL KODU	390

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ.DR. UğUR AYDIN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ENDODONTİ A.B.D			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUğU MERKEZ	GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİğİ FAK. ENDODONTİ A.B.D			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVAN/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŐTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlensel 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 dış klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Dİğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEğERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Dİğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Dİğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Dİğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŐÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Dİğer <input type="checkbox"/>
ERL. ENDRİLE N DİğE R BEL. GUL.	Belge Adı			Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Bağın ALAŐEHİRLİ
İmza:



Not: Etik kurul başkanının imzasını ver almadığı her sayfaya imza alınmalıdır.

Ek 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŐTIRMANIN AÇIK ADI	Açık apeksli nekrotik pulpal dişlere uygulanan rejeneratif tedavilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi
VARSA ARAŐTIRMANIN PROTOKOL KODU	390

KARAR BİLGİLERİ	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>
	ILAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>
Karar No:2017 /390	Tarih: 27.11. 2017	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya 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
BAŐKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Belgin ALAŐEHHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Belgin ALAŐEHHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		M. Alae
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	PEDIATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		M. Keskin
Prof. Dr. Feridun IŐIK	GÖĞÜS CERRAHI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		F. Iők
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		I. Seckiner
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		R. Bal
Prof. Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		Y. Zer
Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		Z. Öztürk
Doç. Dr. Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		S. Kul
Yrd. Doç. Dr. Betül TAŐ	AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		B. Taő
Uzm. Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		C. Orhan
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		E. Çelik
Recep TÜRK	BANKACI	Ziraat Bankası Gaziantep Bölge Yöneticisi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		R. Türk

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŐEHHİRLİ

İmza:

M. Alae

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

8.ÖZGEÇMİŞ

Esra BALKANLIOĞLU, 1991 yılında İstanbul'da doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Erdemli İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Mersin Yıldırım Bayezit Lisesi'nde tamamladım. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde 2015 yılında yüksek lisans eğitimimi tamamladım. 2017 yılında Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım.

