



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANILAN
KALSİYUM SİLİKAT ESASLI SİMANLARIN DENTİNE
BAĞLANMA DAYANIMI ÜZERİNE KANAL İÇİ İLAÇLARIN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Merve Nur AYDIN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2017



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANILAN KALSİYUM
SİLİKAT ESASLI SİMANLARIN DENTİNE BAĞLANMA DAYANIMI
ÜZERİNE KANAL İÇİ İLAÇLARIN ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Merve Nur AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Burak BULDUR

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2017

ONAY

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Başkan Prof. Dr. Ece EDEN

Üye Doç. Dr. Arife KAPDAN

Üye Yrd. Doç. Dr. Burak BULDUR

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. İhsan HUBBEZOĞLU

Diş Hekimliği Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin her aşamasında büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan, her konuda göstermiş olduğu anlayış ve hoşgörüsüyle desteğini hep yanımda hissettiğim, kendisinden mesleki olduğu kadar insani açıdan da çok şey öğrendiğim öğrencisi olmaktan daima gurur duyacağım, danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Burak BULDUR' a,

Eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve klinik deneyimlerinden yararlandığım, destek, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Doç.Dr. Arife KAPDAN ' a,

Uzmanlık eğitimim sırasında her zaman anlayışlı olan ve her konuda desteğini hiç esirgemeyen hocam Sayın Doç.Dr. Fatih ÖZNURHAN' a,

Eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca destek ve yardımlarından dolayı hocam Sayın Doç. Dr. Murat ÜNAL 'a,

Tez çalışmalarım sırasında yardımları ile bana destek olan hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Alper KAPDAN' a,

Tanımdan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve yoğun çalışma tempomuzda gösterdikleri arkadaşlıklarıyla her zaman sevgiyle hatırlayacağım tez çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan kıymetli çalışma arkadaşlarım Dt. Seniha GÜLER, Dt. Elif TEKİN, Dt. Çiğdem ÇUKURCU, Dt. Özge Nur GÜVENDİ, Dt. Mevlüt KAYABAŞI, Dt. Cihan HASÇİZMECİ, Dt. Tuba CENGİZ ve Dt. Feride ŞAHİN'e,

Desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim arkadaşlarım Dr. Dt. Tuğba ARI, Dt. Fatma KANMAZ ve Dt. Erdal YILDIRIM' a

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi asistanlığım süresince de sonsuz sevgilerini ve özverilerini bir an bile eksik etmeden, maddi ve manevi destekleriyle bana her zaman güç veren canım aileme,

Teşekkürlerimi saygı ve sevgilerimle sunarım.

ÖZET

REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANILAN KALSİYUM SİLİKAT ESASLI SİMANLARIN DENTİNE BAĞLANMA DAYANIMI ÜZERİNE KANAL İÇİ İLAÇLARIN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dt. Merve Nur AYDIN

Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Sivas, 2017

Bu çalışmanın amacı; üç farklı kalsiyum silikat esaslı simanın dentine bağlanma dayanımı üzerine farklı kanal içi ilaçların etkisinin incelenmesidir.

Çalışmada 90 adet çekilmiş tek köklü insan daimi dişi kullanıldı. Dişlerin koronal kısımları kesildikten sonra Protaper Next döner alet sistemi kullanılarak preparasyonları yapıldı. Standart immatür diş modeli #1 ile #6 arası Peeso reamerlar kullanılarak hazırlandı. Hazırlanan dişler rastgele olacak şekilde kullanılacak kanal içi ilaçlara göre altı deney grubuna ayrıldı ($n=15$). Grup 1: Metronidazol ve siprofloksasinden oluşan ikili antibiyotik patı (DAP), Grup 2: DAP ve sefaklordan oluşan modifiye üçlü antibiyotik patı (mTAP), Grup 3: DAP ve klindamisinden oluşan mTAP, Grup 4: Amoksisilin ve klavulanik asit (Augmentin®), Grup 5: Kalsiyum hidroksit (Ca(OH)_2), Grup 6: kontrol (ilaçsız). Her bir diş başına 4 kesit olacak şekilde korondan apikale doğru 1 mm kalınlığında paralel kesitler elde edildi. Elde edilen kesitler, uygulanacak olan kalsiyum silikat esaslı simanlara göre üç alt deney grubuna ayrıldı ($n=20$). Grup A: ProRoot MTA; Grup B: Biodentine; Grup C: Endosequence root repair material (ERRM). Bağlanma dayanımını ölçmek için push-out testi kullanıldı. Veriler istatistiksel olarak iki yönlü ANOVA ve Tukey's post-hoc testleri ile analiz edildi.

DAP ve her iki mTAP grupları için bağlanma dayanımı, Augmentin®, Ca(OH)_2 veya kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). Kullanılan kanal içi ilaçlara bakılmaksızın, Biodentine ve ERRM' in dentine bağlanma dayanımı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), Biodentine ve ERRM' nin bağlanma dayanımı değerleri

ProRoot MTA' ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

DAP veya mTAP kanal içi ilaçlarının uygulanması, kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanma dayanımını düşürürken, Ca(OH)_2 veya Augmentin® uygulanması bağlanma dayanımını etkilememiştir. ERRM ve Biodentine, ProRoot MTA' ya kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bağlanma dayanımı değerlerine sahip bulundu.

Anahtar kelimeler: Biodentine, antibiyotik patı, kalsiyum silikat esaslı siman, bağlanma dayanımı, Endosequence RRM

ABSTRACT**THE EFFECT OF INTRACANAL PLACEMENT OF VARIOUS
MEDICAMENTS ON THE BOND STRENGTH OF THREE CALCIUM
SILICATE-BASED CEMENTS USED IN REGENERATIVE ENDODONTIC
TREATMENT TO ROOT CANAL DENTIN****Dt. Merve Nur AYDIN****Department of Pediatric Dentistry****Sivas, 2017**

The aim of this in vitro study was to evaluate the effect of intracanal placement of various medicaments on the bond strength of ProRoot MTA, Biodentine, and EndoSequence Root Repair Material (ERRM) putty.

Ninety extracted human single rooted teeth were decoronated and instrumented using Protaper Next rotary system. A standardized immature tooth model was prepared using #1 to #6 Peeso reamers. The prepared teeth were randomly divided into six groups according to the intracanal medicaments to be used: Group 1: double antibiotic paste (DAP) consisting of metronidazole and ciprofloxacin; Group 2: TAP with cefaclor; Group 3: triple antibiotic paste (TAP) with clindamycin; Group 4: amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin®); Group 5: calcium hydroxide (Ca(OH)₂); Group 6: control (no medicament) (*n* = 15 teeth for each group). Parallel transverse sections were obtained in the coronal to the apical direction (4 slices per tooth). Then, specimens were divided into three subgroups according to the calcium silicate-based cements to be applied: Group A: ProRoot MTA; Group B: Biodentine; Group C: ERRM (*n* = 20 slices for each subgroup). A push-out test was used to measure bond strength. Data were analyzed using two-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

The bond strength was significantly lower for DAP and TAPs than for Augmentin®, Ca(OH)₂, or the control (*p* < 0.05). In addition, Biodentine and ERRM had significantly higher bond strength values than ProRoot MTA (*p* < 0.05)

regardless of the intracanal medicaments tested, while there was no significant difference between Biodentine and ERRM bond strengths ($p > 0.05$).

While the application of DAP or TAP medicaments decreased the bond strength of calcium silicate cements to dentin, application of Ca(OH)_2 or Augmentin® did not. ERRM and Biodentine had higher bond strength values than ProRoot MTA.

Keywords: antibiotic paste, bond strength, Biodentine, calcium silicate based cements, Endosequence RRM

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar	3
2.2. Rejeneratif Endodontik Tedavi	3
2.2.1. Doku Mühendisliği	4
2.2.2. Yeni Doku Oluşum Mekanizması	6
2.2.3. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Avantajları	7
2.2.4. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Dezavantajları	7
2.2.5. Rejeneratif Endodontik Tedavi Yöntemleri	7
2.2.6. Rejeneratif Tedavide Kullanılan Kanal İçi İlaçlar	13
2.2.7. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar	15
2.2.8. Bağlanma (Adezyon)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Dişlerin Seçimi ve Kök Kanallarının Preparasyonu	26
3.2. Kanal İçi İlaçların Hazırlanması	28
3.3. Numunelerin Akrilik Kalıplara Gömülmesi	29
3.4. Simanların Hazırlanması ve Diş kesitlerine Uygulanması	31
3.5. Push-out Bağlanma Dayanımı Testi	34
3.6. Kırılma Tiplerinin Analizi	35
3.7. SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) Analizi	35
3.8. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Push-out Bağlanma Dayanımı Testi Bulguları	37
4.2. Kırılma Tiplerine Ait Stereomikroskop Analizi Bulguları	38

5.TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52
8. ÖZGEÇMİŞ	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
<	Küçük
>	Büyük
µm	Mikrometre
ark	Arkadaşları
Ca ⁺²	Kalsiyum iyonu
Ca(OH) ₂	Kalsiyum hidroksit
CaCl ₂	Kalsiyum klorid
CHX	Klorheksidin
cm	Santimetre
DAP	Double Antibiotic Paste (İkili antibiyotik patı)
dk	Dakika
DPSC	Dental Pulp Stem Cell
E. Faecalis	Enterococcus Faecalis
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ERRM	EndoSequence Root Repair Material
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
FGF-2	Fibroblast Growth Factor 2
HV	Vickers Sertliği
IGF	İnsulin-like Growth Factor
IRM	Intermediate Restorative Material
mg	Miligram
mm	Milimetre
MPa	MegaPascal
MTA	Mineral Trioksit Agregat
N	Newton
NaOCl	Sodyum hipoklorit
Na ₂ HPO ₄	Sodyum fosfat dibazik
PDGF	Platelet-derived Growth Factor

PRF	Platelet-rich Fibrin
PRP	Platelet-rich Plasma
RET	Rejeneratif Endodontik Tedavi
SCAPs	Stem Cells From Apical Papilla
SEM	Scanning Electron Mikroskopy
sn	Saniye
TAP	Triple Antibiotic Paste (Üçlü antibiyotik patı)
TGF- β	The Transforming Growth Factor β
OH	Hidroksil iyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.	Kanal içi ilaçların hazırlanmasında kullanılan malzemeler	28
Şekil 3.2.	Dişlerin akrilik kalıplara gömülmesi	30
Şekil 3.3.	İsomet cihazında kesit alınması ve dijital kumpasla ölçülmesi	30
Şekil 3.4.	Çalışmada kullanılan kalsiyum silikat esaslı simanlar	31
Şekil 3.5.	Örnek bir dişten alınan kesitler ve siman uygulanması	32
Şekil 3.6.	Push-out bağlanma dayanımı testinin yapıldığı universal test cihazı	33
Şekil 3.7.	Materyalin kanaldan uzaklaşması sırasında dirençle karşılaşmaması için kullanılan akrilik kalıp	34
Şekil 3.8.	Yüklemenin kaydedildiği Nexygen data-analiz software	34
Şekil 3.9.	Çalışmada kullanılan stereomikroskop	35
Şekil 3.10.	Çalışmada kullanılan SEM cihazı	36
Şekil 4.1.	Gruplara ait kırılma tiplerinin dağılımı	38
Şekil 4.2.	Örneklerden alınan kesitlerin stereomikroskop görüntüleri (X25)	40
Şekil 4.3.	Rastgele seçilen örneklerin kırılma tiplerinin SEM görüntüleri (X200 ve X2000)	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Dişlerin kanal içi ilaç (Grup 1-6) ve siman türlerine göre (Grup A-C) göre deney gruplarına ayrılması	27
Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan simanların içeriği ve üretici firmaları	32
Tablo 4.1. Deney gruplarına ait bağlanma dayanımı değerleri (MPa)	37
Tablo 4.2. Deney gruplarına ait kırılma tiplerinin dağılımı	39

1. GİRİŞ

Travmaya ya da çürüğe bağlı olarak pulpa nekrozu ve kök gelişiminin durması immatür daimi dişlerde sık görülen problemlerdendir. Dentin depozisyonu tamamlanmadan, pulpanın canlılığını kaybetmesi sonucunda dentin duvarları incelik ve kökler kırılma hale gelir (1). Bu nedenle immatür dişlerin kanal tedavisi, çocuk ve ergen bireylerde önemli bir klinik problemdir (2).

Önceki tedavi prosedürlerinde immatür dişlerde endodontik tedavi gerektiğinde kalsiyum hidroksit (Ca(OH)_2) uygulanan uzun dönem apeksifikasyon tedavisi ilk seçenek olarak uygulanmaktaydı (3). Ancak, apeksifikasyon tedavisinde uzun süreli ve tekrarlanan seanslara rağmen apikal bariyer oluşumu sağlanması güçtür (4). Ayrıca Ca(OH)_2 ' in uzun dönem kanal içine uygulanmasının dişin yapısını zayıflattığı ve kırılmaya yatkınlığı arttırdığı bildirilmektedir (4, 5). Geleneksel apeksifikasyon tedavisine alternatif diğer bir tedavi şekli, mineral trioksit agregat (MTA) kullanılarak dişin apeksinde yapay bir tıkaç oluşturmaktır (6). MTA ile yapılan tek seans apeksifikasyon tedavisinde klinik tedavi süresini azalırken kök gelişiminin devamlılığı sağlanmaz (7). Bu nedenlerden son dönemde apeksifikasyon tedavisinin yerini tüm kanal içi dokuların rejenerasyonunu amaçlayan yeni tedavi prosedürü almıştır (3).

Literatürde eşanlamlı olarak 'revaskülarizasyon' veya 'rejeneratif endodontik tedavi (RET)' olarak anılan bu biyolojik temelli yaklaşım (8), apikalden kök hücrelerinin akışını indükledikten sonra kök kanalı içindeki pulpa benzeri dokunun tekrar üretilmesini ve bu sayede kök gelişiminin devam etmesini amaçlar (2, 9). RET' in, diğer yöntemlere göre avantajı kök boyunda ve kök duvarlarının kalınlığında sağlanacak artıştır (4).

RET prosedüründe, dişlerin zayıflamasını önlemek için minimal mekanik enstrümantasyon önerilir. Ayrıca, pulpa dokusunun rejenerasyonu için steril bir ortam gereklidir (10). RET' in temel ilkesi, kök kanalının etkili dezenfeksiyonudur (11). Dezenfeksiyon için antibiyotik patları ve Ca(OH)_2 sıklıkla kullanılır (11). En sık kullanılan antibiyotik patı, Hoshino ve ark. (12) tarafından tanıtılan ve metronidazol, siprofloksasin ve minosiklinden oluşan üçlü antibiyotik patı (TAP)' dır. Bazı yazarlar, minosiklinin dentinde renklenme yapmasından dolayı elimine edilerek, sadece metronidazol ve siprofloksasin içeren ikili antibiyotik patının (DAP)

kullanılmasını önermektedir (13, 14). Son zamanlarda amoksisilin (15, 16), sefaklor (16, 17) ve doksisisiklinin (16), siprofloksasin ve metronidazol ile kombinasyon halinde kullanımı gibi modifiye antibiyotik patlarının kullanımı önerilmiştir.

Rejenerasyon prosedüründe dezenfeksiyon sağlandıktan sonra 3-4 mm' lik kalsiyum silikat esaslı bir simanın mine-sement birleşiminin altına pulpa boşluğu bariyeri olarak yerleştirilmesi önerilir (17). Çoğu vakada, kalsiyum silikat esaslı siman olarak MTA kullanılmıştır (17). Son zamanlarda MTA' nın uzun sertleşme süresi ve dişte renk değişikliğine neden olması gibi dezavantajlarının elimine edilmesi için yeni materyaller üretilmektedir. Geliştirilen yeni materyallerden biri olarak, kalsiyum silikat esaslı bir materyal olan Biodentine (Septodont, Saint Maur des Fossés, Fransa) ve EndoSequence kök onarım malzemesi (ERRM) (Brasseler USA, Savannah, GA) geliştirilmiştir (18, 19).

RET' te kullanılan silikat esaslı simanlarda gelen kuvvetler nedeniyle yer değiştirme (dislokasyon), sızdırmazlık ve mikro kırıklar görülebilmektedir (20). Endodontik materyallerin fonksiyonel güçler veya restoratif materyallerin yerleştirilmesinden kaynaklanan kuvvetler de dahil olmak üzere yerinden oynatma kuvvetlerine karşı direnç dayanımı ve dentine bağlanma dayanımı göstermesi gerekmektedir (21, 22). Bu nedenle, silikat esaslı simanların dentine bağlanma dayanımı klinik başarı için önem arz etmektedir (20).

RET' te kullanılan kanal içi ilaçların mevcut irrigasyon yöntem ve solüsyonlarıyla tamamen kanaldan uzaklaştırılamadığı bildirilmiştir (20, 23). Kök kanal dentininde kalan artık kanal içi ilaçların, RET' te kullanılan kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanma dayanımına etkisi literatürde sınırlı derecede araştırılmıştır (17, 23). Bu çalışmanın amacı literatürde daha önce sunulmuş olan çeşitli kanal içi ilaçların, üç farklı kalsiyum silikat esaslı simanın (ProRoot MTA, Biodentine ve ERRM) dentine bağlantı dayanımı üzerine etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar

İmmatür daimi dişler, kök gelişimini tamamlamamış ve kök ucu kapanmamış dişlerdir. Kök ucu kapandıktan sonra bu dişler matür dişler olarak sınıflandırılırlar (24). Kök gelişiminin tamamlanması ve kök ucunun kapanması dişler sürdükten sonra yaklaşık 1-4 yıl içinde meydana gelir. Bu süreçte kök gelişiminin durakladığı durumlarda endodontik tedavi gerekmektedir (25). İmmatür dişlerin pulpalarının nekrotik hale gelmesinde potansiyel faktörler; travma, diş çürüğü ve diş anomalileridir (26).

Diş çürüğünün ilerleyerek pulpaya ulaşması durumunda pulpa enflamasyonu meydana gelir. Çürük temizlenmediğinde kronik enflamasyon gelişebilir ve pulpa dokusunun bir bölümü canlılığını yitirebilir. Enflamasyonun uzun süreli olması veya tekrarlayan lezyonların varlığı pulpanın kendi kendini tamir etme yeteneğini azaltır ve sonuç olarak nekroz tüm kanala yayılır (27).

Ergenlerde ve çocuklarda yüz bölgesine gelen travmalar sıklıkla immatür dişlerde yaralanmalara sebep olur. Bu yaralanmaların büyük bir çoğunluğu kök gelişimi tamamlanmadan önce gerçekleşmektedir (28). Travmaya uğrayan diş çevreleyen kan damarlarının tamamen ya da kısmen kopması veya ezilmesi sonucunda apikal kanlanma zarar görebilir. Apikal kanlanma tekrar sağlanamazsa veya yetersiz kalırsa pulpa canlılığını yitirir (26, 27).

Kanal tedavisine sebep olan diğer faktörler dens evaginatus ve dens invaginatus gibi dental anomalilerdir (29). Dens invaginatus anomalisinde genellikle çok ince bir sert doku tabakası pulpayı korur ve dişin erüpsiyonundan sonra sıklıkla çürük nedeniyle nekroz meydana gelir (30). Dens evaginatus ise oklüzal yüzeyden veya ilgili dişin singulumundan uzanan mine kaplı bir sert doku çıkıntısı vardır. Vakaların %43'ünde bu tüberkülün içinde pulpa dokusu vardır. Eğer oklüzal kuvvetler nedeniyle tüberkül kırılırsa pulpa ekspoz olabilir ve genç daimi dişin pulpasının nekroz olmasına sebep olabilir (31).

2.2. Rejeneratif Endodontik Tedavi

Rejeneratif endodontik prosedürler, hasar görmüş, hastalıklı veya eksik dentin-pulpa kompleksi hücrelerini mümkünse aynı orijine sahip canlı hücrelerle

fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirme şartıyla biyolojik replasmanını kapsar (32). Rejeneratif diş hekimliğinin potansiyeli büyük oranda doğal biyolojik rejenerasyonu uyaran veya hızlandıran büyüme ve farklılaşma faktörlerinden faydalanan biyolojik tedavideki ilerlemelere bağlıdır. Bu amaçla doku mühendisliğindeki gelişmelerden faydalanılmıştır (32).

2.2.1. Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği hasar görmüş veya kaybedilmiş dokunun yapı, fonksiyon ve fizyolojik olarak yerine konmasını amaçlayan biyolojik tedavi stratejilerini içerir (33). RET, doku mühendisliğinin 3 temel ilkesine dayanır (4, 29):

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

2.2.1.1. Kök Hücre

Kök hücre kendi kendine devamlı bölünebilme yeteneğine sahip olan ve çeşitli doku hücrelerine farklılaşabilen özelleşmemiş hücredir. Kök hücrelerin en önemli özelliği kendini yenileme ve plastisitedir. Kendini yenileme hücrenin farklılaşmamış safhasını sürdürüp çok sayıda hücre bölünmesi yapabilmesiyle; plastisite özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşma yeteneğidir (34, 35). Pulpanın mezenkimal kök hücreleri odontoblastik tabakaya komşu Hohl'un hücreden zengin tabakasında, perivasküler alanda ve perinöral kılıfta bulunurlar. Bu alanlar odontoblast replasmanı için kaynak görevi görürler (4).

Erişkin diş pulpasından yüksek derecede proliferasyon özelliği olan ve in vitro şartlarda odontoblastlara dönüşen hücreler izole edilebilmektedir (36, 37).

Gronthos ve ark. (38) 2000 yılında insan diş pulpasından dental pulpa kök hücrelerini (DPSC) izole ederek dental kök hücre araştırmalarında büyük yol kat etmişlerdir. Sonuçta DPSC'lerin iyi damarlanma gösteren fibröz doku ve odontoblastlarla çevrili iyi mineralize bir tübül matriksi içeren dentin-pulpa kompleksi benzeri bir yapı oluşturabildiğini rapor etmişlerdir.

Kök hücrelerin rejeneratif amaçlı kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Bu hücrelerin kardiyolojide myokard enfarktüsü, spinal kord yaralanmaları, plastik cerrahide yanık tedavisine kadar çok geniş potansiyel kullanım alanı bulunur. Diş

hekimliği alanında ise rejeneratif endodontik tedavi uygulaması ile geride kalan apikal papillanın mezenşimal kök hücreleri ve dental pulpa kök hücreleri korunarak rejenerasyonu sağlamak amaçlanmaktadır (38).

2.2.1.2. Doku İskelesi (Scaffold)

Doku iskelesi ekstraselüler matriksi taklit eden üç-boyutlu bir yapı ve mikro çevre oluşturarak rejenere olacak dokunun şeklini belirler (32). Pulpa kök hücrelerinin 3 boyutlu bir yapı içinde organize olması ve damarlanma ile desteklenmesi gerektiği için; poröz polimerlerden oluşan biyolojik doku iskelelerinin kullanımına ihtiyaç vardır (33).

Doku iskeleleri ekstrasellüler matriksin taklidi olduğundan dolayı kök hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olması ve proliferasyonu için büyüme faktörleri; beslenmeleri ve gelişmeleri için besin ayrıca bakteriyel gelişimi önlemek için de antibiyotik içermelidir (39, 40). Doku iskeleleri hücrelere seçici olarak bağlanabilmeli, onları lokalize edebilmeli ve rezorbe olabilmelidir (41, 42).

Kullanılan üç tür doku iskelesi vardır. Bunlar, doğal doku iskeleleri (kollajen ve glikozaminoglikan), sentetik doku iskeleleri (polilaktik asit, poliglikolik asit, polilaktik-ko-glikolik asit), mineral doku iskeleleri (hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat) dir. Rejeneratif endodontide çoğunlukla doğal doku iskeleleri kullanılır (43).

2.2.1.3. Büyüme Faktörleri

Doku mühendisliğinin üçüncü bileşeni büyüme faktörleridir. Rejeneratif endodontinin anlaşılabilmesi için büyüme faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. Büyüme faktörleri, progenitör/kök hücreleri de kapsayan bütün dental pulpa hücrelerinin migrasyon, çoğalma, farklılaşma ve apoptozisi içeren hücresel aktivitelerini etkilerler (44). Primer ve sekonder dentinogenezis esnasında genellikle eksprese ve salgılanmış durumda olan birçok büyüme faktörünün ve ekstraselüler matriks proteinin dental tamirde ve dentin rejenerasyonunda rol oynadığı kabul edilmektedir (45, 46).

Bu faktörlerinden, vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), transforme edici büyüme faktörleri-beta (TGF- β) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) dentinde saklanmış ve dizilmiştir (47-49). Çürük lezyonu meydana

geldiğinde bu faktörler pulpaya ulaşmaları ve tersiyer dentin sentezini stimüle etmeleri için salınırlar. Bu durum, büyüme faktörlerinin çürük/travmatik pulpa yaralanmaları sonrasında reperatif olaylardaki rolünü gösterir (50, 51).

2.2.2. Yeni Doku Oluşum Mekanizması

Rejeneratif endodonti prosedürleri tam olarak hücrel reaksiyonlara dayalıdır. Kök kanalındaki kanatma işleminden sonra, apikal papilladan kök hücreler hızla harekete geçerler (52). Pulpa dokusunu rejenere edebilmeleri için bu hücrelerin farklılaşmaya, çoğalmaya ve dentin üretmelerine ihtiyaç vardır (53). Kök apeksinde ve kanal boşluğunda oluşan yeni dokuların oluşumu farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (54). Kök kanalının apikal ucunda canlı kalan az sayıdaki pulpa hücresinin yeni matriks oluşturması, kökün uzamasını ve kalınlaşmasını sağlayacak odontoblastlara farklılaşması ihtimali bunlardan biridir (55). Bununla birlikte kök gelişim mekanizmasında apikal papilladaki kök hücrelerin veya kemik iliğinin de etkili olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca periodontal ligament kaynaklı kök hücrelerinin ve dental pulpa kök hücrelerinin kök gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (56).

RET uygulama prosedürleri ile geride kalan apikal papillanın mezenşimal kök hücreleri ve dental pulpa kök hücreleri korunarak revaskülarizasyonu sağlamak amaçlanmaktadır (57). Dentinden salınan büyüme faktörleri periapikal bölgede ya da kalan sağlıklı pulpa dokusunda bulunan kök hücreleri kimyasal olarak çekebilirler. Hücre seçiminden sonra, bu hücreler doku iskelesine yerleşir, bağlanır, çoğalır, farklılaşır ve en sonunda yeni doku oluşur (58). Dental pulpa rejenerasyonu için dentinden salınan büyüme faktörlerinin yanı sıra hastanın kendi kanından elde edilen büyüme faktörleri ile hem nitelik hem de yoğunluk açısından optimum karışım sağlanmış olmaktadır. Yapılan çalışmalarda kan, yeni dokuların büyümesine yardımcı olacak farklı büyüme faktörleri içerdiği için doku iskelesi olarak kullanılmıştır (59, 60). Kan pıhtısı içerdiği büyüme faktörlerinden dolayı farklılaşmayı ve büyümeyi sağlayabilir. Ayrıca fibroblastların, odontoblastların ve sementoblastların maturasyonunu stimüle edebilir ve rejenerasyonda önemli bir role sahiptir (61). Doku iskelesi olarak kullanılabilen kanal içi kanama ya da hastadan alınan trombosit zengini plazma (PRP) veya trombosit zengin fibrin (PRF)

kullanımı rejeneratif endodontik tedavinin sonucu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olarak kabul edilir (62, 63).

2.2.3. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Avantajları

RET, pahalı olmayan ve günümüzdeki mevcut el aletleri ile ilaçların kullanılabilirdiği bir biyoteknolojidir. Buna ilaveten tedavinin uygulama tekniği geleneksel yöntemlere göre daha basittir. Uygulama sonrasında immün red ve dış kaynaklı patojen transferi söz konusu değildir (32). Enfeksiyon kontrol altına alındığı için kalsiyum hidroksit ile yapılan apeksifikasyondaki gibi tekrar seanslarına gerek kalmamaktadır. Diş canlılığını tekrar kazandığı için kök gelişimi devam etmekte, yeni dentin/sert doku birikimine bağlı olarak lateral dentin duvarları güçlenmektedir (43, 57).

2.2.4. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Dezavantajları

Rejeneratif endodontik tedavinin dezavantajları ise kan pıhtısının, pulpa dokusunun rejenerasyonunu sağladığını gösteren vaka bildirimlerinin olmasına rağmen; rejenerasyonun kaynağının henüz belirlenememiş olmasıdır (64). Doku mühendisliği, fonksiyon oluşturacak hücrelerin etkin konsantrasyonunun ve kompozisyonunun aktarılması üzerine kurulmuş olduğu için, kan pıhtısı oluşumuna güven duymamaktadır. Bu rejenerasyon tekniğinde de, fibrin pıhtısında tutunan hücrelerin konsantrasyon ve kompozisyonlarının belirsiz olduğu bildirilmiştir (32).

2.2.5. Rejeneratif Endodontik Tedavi Yöntemleri

Rejeneratif endodontide geliştirilmekte olan yöntemler; kök kanalının revaskülarizasyonu, kök hücre tedavisi, pulpa implantı, doku iskelesi (scaffold) implantı, enjekte edilebilir doku iskelesi uygulamaları, üç boyutlu hücre yazılımı ve gen terapisi şeklinde sıralanabilir (32).

2.2.5.1. Revaskülarizasyon

Revaskülarizasyon terimi, travmatik yaralanmadan sonra pulpa boşluğunda damarlanmanın yeniden sağlanması anlamında kullanılmaktadır (65). Bu teknikle dentin, sement, periodontal ligament, kemik gibi dokuların rejenerasyonu yani kanal boşluğunda damarlanmanın oluşmasından ziyade pulpanın rejenerasyonu kastedilir. Pulpanın rejenerasyonu dişin fonksiyonel özelliklerini yeniden kazanmasını

sağlarken, immatür dişlerde kök gelişimini devam ettirir, apikal periodontitisin oluşumunu engeller ve oluşmuş periodontitisi ortadan kaldırır (54).

Bu yöntemde nekrotik kök kanalının tamamen dezenfekte edilmesi ve kan pıhtısı oluşturarak bir fibrin matriksi oluşumunun sağlanması amaçlanmaktadır. İmmatür daimi dişin kök ucunun açık olması, pulpa odasında yeni dokuların oluşmasına olanak sağlamaktadır (66).

2.2.5.1.1. Revaskülarizasyon Uygulama Aşamaları

Revaskülarizasyon tedavisine başlamadan önce göz önüne alınması gereken nokta doğru endikasyon ve uygun hasta seçimidir. Genel endikasyon olarak, bu tedavi açık apeksli negatif pulpa yanıtı veren daimi dişler için düşünülmelidir. İmmatür dişlerin rejeneratif tedavisinde damar sisteminin ve kök hücrelerin içe doğru büyümesine izin veren geniş apikal açıklık başarı oranını artırır (52).

Bir rejeneratif prosedürün değerlendirilmesi için endikasyonlar: ağırlıklı olarak travma, çürük ya da gelişimsel sapmaları nedeniyle pulpa enfeksiyonlarıdır. Hasta uyumu ise klinik uygulamada dikkat edilmesi gereken önemli bir faktördür. İşlem sırasında kullanılan ilaçlar ve ajanlara alerjisi olup olmadığı tedavi öncesinde mutlaka sorulmalıdır (9). Revaskülarizasyon uygulama aşamasında dikkat edilmesi gereken temel noktalar ise;

- Endodontik tedavinin başlangıcında kök kanalında şekillendirme yapılmaması,
- Kök kanalının sadece kanal içi irrigantlarla etkin olarak irrigate edilmesi
- Kök kanalına belirli sürelerde dezenfektan ajanının uygulanmasıdır (67-70).

Yayınlanmış vaka raporlarında uygulanan revaskülarizasyon yöntemleri farklı olsa da, protokol örneği çıkarılabilecek ortak özellikleri vardır. Neredeyse her vaka raporu 8-18 yaş aralığındaki hastaları ve immatur dişleri kapsamaktadır (2, 4, 71, 72).

1.SEANS: Hastaya aydınlatılmış onam formuyla seans sayısını, muhtemel yan etkileri, tedavi sonrası semptomları anlatılır (4). Onam alınmasını takiben diş anestezi yapılır, izolasyonun ardından, giriş kavitesi açılır. Kök kanalı dezenfeksiyonu tedaviye olumlu yanıt almak için gerekli ön koşuldur. Mekanik temizlik kontrendikedir, çünkü ince kök dentin duvarlarını zayıflatabilir ve kanalın apikal bölgesindeki kalan canlı kök hücreleri kaldırabilir (43). Minimal

enstrümantasyon yapılması için ufak çaplı eğelerle ortalama kanal boyu tespiti ve kanal duvarlarının muayenesi yapılır (43, 60). Kanalin dezenfeksiyonunda kullanılan irigant türü göz önüne alındığında, kök hücrelerin canlılığını korumak ve bakterileri ortadan kaldırma ihtiyacını dengelemek önemlidir (55). Kanal irrigasyonunda apikal papilla kök hücre (SCAPs) üzerine sodyum hipoklorit (NaOCl) etkilerinin araştırılması sırasında konsantrasyonu %1.25-%6 arasında değişen NaOCl konsantrasyonları kullanılmaktadır (73). RET' te düşük konsantrasyonlarda NaOCl önerilmektedir, çünkü yüksek konsantrasyonlar kök hücrelerin dentin yüzeyine yapışmasını önleyebilir ve SCAPs için toksik olabilir (73-75). NaOCl takiben %17'lik etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile bitirilen bir irrigasyon prosedürü önerilir (73).

EDTA dentin yüzeyinden büyüme faktörlerinin serbestleşmesini sağlar. Böylece hücre toplanması, çoğalması ve farklılaşmasını destekler ve bu nedenle reaktif işlemleri için faydalı kabul edilir (9, 53). Klorheksidinin (CHX), SCAPs üzerindeki sitotoksik etkileri ve dentin yüzeyine hücre yapışmasına etkisi nedeniyle rejeneratif endodontik işlemler için iyi bir irigant seçimi olarak görülmemiştir (53, 76).

Pasif ultrasonik aktivasyonu gibi yardımcı araçların kullanımı literatürde irrigasyon etkinliğini arttırdığı için olumlu etki bırakmıştır (20). Kanal dezenfeksiyonu kimyasal yönteme dayandığından iğneyi apikal uçlu ve yanlardan perfore iğnelerle yapmak apikalden iriganların taşmasını engelleyecektir (20). Irrigasyon için kullanılan iğne kanal içinde sıkıştırılmamalı ve yavaşça ve herhangi bir postoperatif sekel bırakmamak için oldukça dikkatli bir biçimde uygulanmalıdır (55).

Bol irrigasyon ile kanal dezenfeksiyonundan sonra, kanalların kağıt konlar ile kurutulması ve kanal içi ilaç yerleştirilmesi önerilir (53). Kanal içi ilaç olarak TAP veya Ca(OH)₂ sıklıkla kullanılmaktadır (10, 60). İlaç kanal içine yollandıktan sonra giriş kavitesi cam iyonomer siman ile kapatılır. 2-4 hafta sonra hasta değerlendirilmek üzere çağırılır (77).

2.SEANS: İkinci seansta hasta semptomlar açısından değerlendirilir. Rezolüsyon sağlanmadıysa antimikrobiyal tedavi tekrarlanır (65, 78). Dış asemptomatikse ve herhangi bir patolojik durum söz konusu değilse kök kanalı açılır

ve rubber dam yerleştirilmeden önce vazokonstriktör içermeyen lokal anestezi bir ajanla anestezi sağlanır. Vazokonstriktörsüz anestezi solüsyon seçilmesinin sebebi apikal bölgedeki kan damarlarının daralmasını önlemek ve sonuçta meydana gelen kanamanın sınırlandırılmamasıdır (79).

Geçici restorasyon materyalleri dikkatlice uzaklaştırıldıktan sonra kanallar en az 10 ml, NaOCl ve en son distile su ile irrije edilir. Kanallar daha sonra dikkatlice kurutulur ve kanama oluşuncaya kadar steril paslanmaz çelik endodontik K-tipi el eğesi ile dişin apikali irrite edilir. Kan pıhtısı oluşumu için tahmini süre 15 dk'dır (79). Kanama olmazsa, kanın pıhtılaşmasını önlemek için eğenin ucuna %17' lik EDTA bulanarak işlemin tekrarlanması yararlı olabilir. Kanama hala oluşmazsa, ek iyileşme ve granülasyon dokusu elde etmek için kanala daha fazla antimikrobiyal ajan yerleştirilmesi gerekebilir (80). İlgili bir klinik çalışmaya göre, RET' lerde uyarılmış kanama basamağı, progenitör/kök hücrelerinin kök kanalı alanına birikimini arttırarak doku rejenerasyonunu desteklemektedir (52). Dengeli bir kan pıhtısı, sadece kök hücrelerinin kanala migrasyonu için bir iskele olarak görev yapmakla kalmaz aynı zamanda hücre büyümesi ve hücre farklılığı için gerekli faktörleri de içerir (62). Kan pıhtısına alternatifler arasında PRP ve PRF bulunur (81, 82). PRP ve PRF, önemli büyüme faktörlerinin çok zengin kaynaklarını oluşturur, progenitör/kök hücrelerinin kanal boşluğuna yayılımını ve farklılaşmasını teşvik eder. Ayrıca, periapikal dokulardan yetersiz kanama vakalarında avantajlı hale gelir (4, 83). PRP veya PRF' yi kullanmanın potansiyel dezavantajı, hastalardan kan alma işleminin gerekliliğidir (4, 84). PRP ve PRF' nin hazırlanmasındaki masraf ve zorluklar göz önüne alındığında, kan pıhtısının indüklenemediği durumlar haricinde, bunların kullanımı önerilmemektedir (84-86).

Kök kanalının içinde kan pıhtısı ideal olarak mine-sement sınırının yaklaşık 3 mm altına ulaşmalıdır (55). Kanal boşluğunda bir kan pıhtısı oluştuktan sonra, pulpa alanı üzerine sert doku oluşumu indükleme kapasitesine sahip biyoyumlu bir bariyer yerleştirilmesi gereklidir. CollaPlug (Calcitek, Carlsbad, CA) veya CollaCote (Integra LifeSciences Corp, Plainsboro, NJ) gibi bir matriksin kullanılması, pulpa boşluğunda bariyerin genişlemesini en aza indirmek için önerilir (14). Kollajen matriksinin üzerine, mine-sement birleşiminin altına yaklaşık 2-3 mm' lik ince

homojen bir tabaka şeklinde kalsiyum silikat esaslı siman yerleştirilir. Pulpa boşluğu bariyerinin yerleştirilmesinden sonra dişin daimi restorasyonu yapılır (9).

2.2.5.2. Kök Hücre Tedavisi

Diş hekimliğinde rejenerasyon potansiyeli olan hücrelerin elde edilmesi için en kolay yol, apeksler açıldıktan ve kök kanalı dezenfekte edildikten sonra, kök hücrelerin kanal içine enjekte edilmesidir. Erişkin kök hücreleri deri, yanak mukozası, yağ ve kemik dokusu gibi çeşitli dokulardan elde edilebilir (87).

Erişkin kök hücre tedavisinin avantajları, otojen kök hücrelerin üretiminin ve şırıngayla uygulanmasının kolay olması ve bu hücrelerin yeni pulpa rejenerasyonunu uyarıcı potansiyele sahip olmasıdır (32). Dezavantajları ise, hücrelerin hayatta kalma süresinin ve oranlarının düşük olmasıdır (32). Hücrelerin vücudun farklı yerlerine göç edebileceği ve anormal minerilizasyona neden olabileceği gösterilmiştir. Bu durum hücrelerin bir fibrin pıhtı veya bir doku iskelesi ile birlikte uygulanmasıyla çözülebilir (88). Bu nedenle, yeni ve fonksiyonel bir pulpa dokusu oluşturmak istendiğinde, iskele ve biyoaktif sinyal molekülleri olmadan sadece kök hücrelerin pulpa odasına enjekte edilmesi ile yüksek başarı elde etme olasılığı bulunmamaktadır (32).

2.2.5.3. Pulpa İmplantasyonu

Pulpa dokusunun laboratuvar şartlarında hazırlandıktan sonra, şekillendirilmiş ve dezenfekte edilmiş kök kanal sisteminin içine transplante edilmesine pulpa implantasyonu yöntemi denir (32). Kültür ortamında çoğaltılan pulpa dokusu in vitro olarak biyoçözünür polimer nanofiber tabakada veya kollajen-1 veya fibronektin gibi ekstrasellüler matriks protein tabakası üzerinde yetiştirilirler (89, 90).

2.2.5.4. Doku İskelesi (Scaffold) İmplantasyonu

Boş pulpa odası, periapikal bölgeden yeni dokuların büyümesini teşvik edememektedir (8, 33). Pulpa kök hücreleri, hücre organizasyonunu ve kanlanmasını destekleyecek üç boyutlu bir yapıyla desteklenmelidir. Bu da pulpa kök hücrelerinin gömülebileceği, poröz polimer yapıda bir doku iskelesi ile sağlanabilir (33). Uygun bir iskele hücre büyümesini ve farklılaşmasını sağlamalı, hücre adezyonunu

arttırılmalı ve hücre migrasyonu için uygun, üç boyutlu fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir ortam sağlamalıdır (32).

Doku iskelesi içeriğini; kök hücrenin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hızlı doku oluşumunu sağlayan büyüme faktörleri, hücrenin hayatta kalmasını ve büyümesini sağlayan besinler ve kök kanalı içerisinde bakteri gelişimini engelleyen antibiyotik oluşturmaktadır. Doku iskelesi yeni bir cerrahi uygulama gerektirmeksizin çevre dokular tarafından rezorbe edilebilmelidir. Vücuttaki yapım oranıyla uyumlu bir yıkım oranına sahip olmalıdır (91). Hücre beslenmesine ve difüzyona izin verebilecek uygunlukta yüksek poröziteye ve yeterli gözenek (pore) genişliğine sahip olmalıdır (92).

2.2.5.5. Enjekte Edilebilir Doku İskelesi

Rijit doku iskelesi yapıları, kemik ya da onun gibi fiziksel destek isteyen dokular için uygundur (93). Kök kanal sistemlerinde doku mühendisliği ürünü olan pulpa yapısal destek gerektirmediğinden, yumuşak üç boyutlu iskele matriksleri gündeme gelmiştir. En önemli örneği olan hidrojel, şırınga ile uygulanan enjekte edilebilir bir doku iskelesidir (94, 95).

Hidrojeller; şırınga yardımıyla uygulanabilen enjekte edilebilir doku iskelesi özelliğindedir, non-invazivdir ve kök kanal sistemine kolaylıkla uygulanabilir. Teorik olarak, hidrojellerin pulpa rejenerasyonunu arttırdığı ve organize bir dokuya dönüşümü kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (96). Fakat hidrojel ile ilgili araştırmalar daha çok erken safhadadır ve bu sistemin *in vivo* etki mekanizması kesin bir şekilde tanımlanamamıştır (97).

2.2.5.6. Üç Boyutlu Hücre Yayması

Bu teknikte; teorik olarak pulpa dokusunu tekrar oluşturmak ve hidrojel içine hücre tabakalarını dağıtmak için özel bir cihaz kullanılmakta ve daha sonra elde edilen yapı, cerrahi olarak implante edilmektedir (32).

Bu yöntemin avantajı, farklı hücrelerin tam olarak yerinde konumlanmasıdır. Üç boyutlu hücre yayma tekniği doğal pulpa dokusunun tam olarak taklidini oluşturabilmektedir (32). Fakat yapılan araştırmalar, bu tekniğin *in vivo* olarak fonksiyonel doku yarattığını henüz gösterememiştir (98).

2.2.5.7. Gen Tedavisi

Gen tedavisi; somatik hücrelere büyüme faktörleri, morfojenler, transkripsiyon faktörleri ve ekstrasellüler matris molekülleri sentezlemeleri için gen nakledilmesini tanımlayan bir tedavidir (99). Gen tedavisinde amaç, gerekli kimyasal maddeyi vücut dışından vermektense vücudun gereksinim duyduğu maddeyi sağlıklı şekilde kendisinin üretmesini sağlamaktır (32). Gen tedavi girişimleri iki yolla yapılabilmektedir. *In vivo* sistemde genler sistemik olarak kan dolaşımına veya lokal olarak hedef dokuya, enjeksiyon ile nakledilmektedir (100).

Araştırmalar sonucunda gen tedavisinin endodontik tedavinin bir parçası olarak ilerleme kaydedemeyeceği ve gen tedavisi sırasında bazı istenmeyen sağlık problemlerinin meydana gelebileceği bulunmuştur (101). Gen terapisi henüz başlangıç aşamasında olduğu için daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır (32).

2.2.6. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kanal İçi İlaçlar

2.2.6.1. Kalsiyum Hidroksit

Kalsiyum hidroksit, direkt ve indirekt pulpa kaplamaları, amputasyon, kök kanal tedavileri, iatrojenik kök perforasyonlarının tamiri, apeksifikasyon, rezorbsiyonların ve kök kırıklarının tedavisi gibi pek çok alanda kullanılan dental bir materyaldir. 1920' lerde Hermann tarafından diş hekimliğine sunulan bu materyalin kullanımı ile uzun yıllar boyunca başarılı sonuçlar elde edilmiştir (102).

Kalsiyum hidroksit, temel etkisini Ca^{+2} ve OH^- iyonlarına ayrışarak göstermektedir (103). Rehman ve ark. (104), kalsiyum hidroksitin ancak sıvılarla temasta olduğunda bu iyonlara ayrıldığını belirtmişlerdir. Kalsiyum hidroksitin yüksek alkalin yapısı, içeriğindeki hidroksil iyonları ve bunların ortama salınması ile ilişkili olup, bu aşırı derecede reaktif serbest radikaller, kalsiyum hidroksitin bakterisidal özelliğinin temelini oluşturmaktadır (103). Kök kanalındaki kalsiyum hidroksitin antibakteriyel etkisi ortamdaki yüksek pH' nın korunabilmesine bağlıdır. Ortamdaki bikarbonat ve fosfat tamponlama sistemleri, asitler, proteinler ve karbondioksit nedeniyle hidroksil iyon konsantrasyonu ve dolayısıyla da antibakteriyel etki zamanla azalmaktadır (102).

Kalsiyum hidroksit; kolay manüplasyonu, alkalin pH' sı, antibakteriyel etkisi ve dolayısıyla iyileşmeyi hızlandırıcı etkisinin olması (102), rezorptif defektlerde

lokal çevre faktörlerini iyileşme açısından ideal şartlara çevirmesi (103), asit ürünlerini nötralize ederek alkalin fosfatı aktive edebilmesi ile sert doku oluşumuna katkı sağlaması (105), hidroskopik özelliği ve antienflamatuvar etkisi sebebiyle kanal içi dezenfeksiyonda tercih edilir (106).

Kanal içi ilaç olarak kalsiyum hidroksit yaygın ve sık kullanılan bir medikamenttir. Dentin hidroksiapatitteki karboksilat ve fosfat gruplarını parçalaması sonucunda kök kanal dentinini zayıflatması ve kök fraktürü riskine neden olması nedeniyle, rejenerasyon prosedürleri için kanal içi ilaç olarak kalsiyum hidroksit kullanımına karşı görüşler vardır (1, 65, 107). Bununla birlikte, kalsiyum hidroksit ile dezenfeksiyon işleminden 14 gün sonra dentinin kırılma direncinin değişmediği ve sadece 2 ay sonra dentin için anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (5). Diğer yandan antibiyotik patları, EDTA ile büyüme faktörü salınımını olumsuz olarak etkilerken, kalsiyum hidroksit kullanımı salınımı artırır (53). Kalsiyum hidroksit, endodontik patojenlere karşı antimikrobiyal etkililiği ve biyouyumluluk özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir kanal içi olmasına rağmen tedaviye dirençli enfeksiyonlarda en önemli bakteri olan *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*)' in elimine edilmesinde etkisizdir (102, 108). Heling ve ark. (109), kalsiyum hidroksitin dentin tübülleri içerisindeki *E.faecalis* üzerinde etkisinin olmadığını, dentin sterilizasyonunda ve sekonder enfeksiyonu önlenmesinde başarısız olduğunu rapor etmişlerdir.

2.2.6.2. Antibiyotik Patları

Sistemik antibiyotik uygulaması, doz rejimlerine hastanın uyumu ve ardından gastrointestinal sistem yoluyla absorbe edilmesine ve ilacı enfekte bölgeye getirmek için dolaşım sistemi yoluyla dağılımına dayanır. Bu nedenle, enfekte alan normal kan kaynağına ihtiyaç duyar; bu da nekrotik pulpalara sahip dişler ve pulpa dokusu olmayan dişler için geçerli değildir. Dolayısıyla, kök kanal sisteminde antibiyotiklerin lokal olarak uygulanması ilacın verilmesinde daha etkili bir yöntem olabilir (110). Lokal antibiyotik uygulamaları ile oral yoldan verildikten sonra sistemik dolaşımda bulunanlardan daha etkin konsantrasyonlar elde edilir (20).

Kök kanal sisteminin enfeksiyonu hem aerobik hem anaerobik bakterilerden oluşmaktadır. Kök kanal enfeksiyonunun karmaşıklığı nedeniyle herhangi bir tek antibiyotik, kanalın etkin bir şekilde sterilize edilmesine neden olmayabilir (111).

Kök kanal sistemini enfekte eden bakterilerin çoğunluğunu zorunlu anaeroblar oluşturduğu için kanal içi ilaç olarak anaeroblara etkili bir antibiyotik olan metronidazol seçilmiştir (68). Periradiküler enfeksiyon gösteren dişlerde, kök kanallarındaki bakteri çeşitliliği nedeniyle metronidazol tek başına tüm bakterileri elimine edemez. Bu nedenle siprofloksasin ve minosiklin ile kombine edilerek kullanılır (68, 112). TAP, hem bakterisidal (siprofloksasin, metronidazol) hem de bakteriyostatik (minosiklin) özellik taşımaktadır. Bu sayede revaskülarizasyon gerçekleşmekte ve kök gelişimi tamamlanmaktadır (110). Minosiklinin dişlerde neden olduğu renk değişiminden dolayı, bazı yazarlar bu antibiyotiğin modifiye edilerek TAP' da yerine sefaklor kullanılmasını veya minosiklinin elimine edilmesini önermektedir (26, 67, 80). Amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonu, tüm endodontik bakterilere karşı etkinliği nedeniyle, penisilin benzeri ilaç alerjisi öyküsü olmayan hastalar için alternatif bir ilaç olarak önerilmiştir (111, 113).

Kanal içi olarak kullanılan antibiyotik patlarının renk değişikliği, sitotoksisite, hassaslaşma, direnç gelişimi ve kök kanalından çıkarma zorluğu gibi dezavantajları göz önünde bulundurulmalıdır (9). Bu dezavantajlarını elimine etmek veya azaltmak için, antibiyotik patlarının daha düşük konsantrasyonlarda kullanılması önerilmiştir (114). Bose ve ark. (11), immatür daimi dişlerde ilaç olarak TAP, kalsiyum hidroksit ve formokrezolü karşılaştırdıkları çalışmalarında TAP grubunun dentin duvar kalınlığında diğer iki gruba kıyasla en yüksek artış oranını gösterdiğini bulmuşlardır. Ruparel ve ark. (115), yüksek konsantrasyonlardaki TAP' ın kök hücre canlılığı üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle seyreltilmiş antibiyotik konsantrasyonlarının kullanılması daha doğru gözükmektedir. Ayrıca, tüm kalsiyum hidroksit konsantrasyonlarının kök hücre sağ kalımına katkıda bulunduğu belirtmişlerdir.

2.2.7. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar

2.2.7.1. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

İlk olarak Lee, Monsef ve Torabinejad (116) tarafından 1993 yılında tanımlanan MTA, başlangıçta deneysel amaçlarla kullanılmış olup insan üzerinde

kullanımına 1998 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmasının ardından başlanmıştır (117).

MTA' nın iyi sızdırmazlık özelliğine sahip olduğu, uzun vadede mükemmel bir prognoz sunduğu, göreceli olarak manüplasyonunun kolay olduğu ve yüksek biyouyumluluğunun yanı sıra aynı zamanda doku rejenerasyonunu teşvik ettiği belirtilmiştir (118, 119).

MTA, son yıllarda piyasada ticari olarak farklı isimlerde bulunmaktadır: Bunlardan en sık kullanılanları şu şekildedir; ProRoot MTA (Dentsply Maillefer, İsviçre), White ProRoot MTA (Dentsply Maillefer, İsviçre), MTA-Angelus (Solucoes. Odontologicas, Londrina, Brazil), MTA-Angelus Blanco (Solucoes Odontologicas, Londrina, Brazil), MTA Bio (Solucoes Odontologicas, Londrina, Brazil).

2.2.7.1.1. Kimyasal Bileşimi

MTA, trikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, trikalsiyum oksit, silikat oksit ve bizmut oksitten oluşur (120). MTA genel bileşimi ve yapısı bakımından Portland çimentosuna benzemekle birlikte, Portland çimentosuyla arasındaki en önemli yapısal farklılık, potasyum içermemesi ve yapısında bizmut oksit bulunmasıdır (118). Bizmut oksit materyale yapısal özelliklerini iyileştirmek ve radyoopasite sağlamak amacıyla eklenmiştir (%17-18). Ayrıca Portland çimentosunda partikül büyüklüğü çeşitlilik gösterirken, MTA boyut olarak daha küçük ve uniform bir partikül yapısı göstermektedir (117).

İlk üretilen MTA gri renkte olduğundan özellikle ön dişlerde istenmeyen renk değişikliklerine yol açtığı için üretici firma olan Tulsa Dental (Dentsply, ABD) 2002 yılında beyaz renkteki MTA preparatlarını piyasaya sunmuştur. Beyaz ve gri MTA demir, alüminyum ve magnezyum oksit içerikleri yönünden farklılık gösterirler (118). Beyaz MTA, gri MTA' ya kıyasla daha sınırlı boyutsal değişiklik gösteren, daha ufak çapa sahip partiküller içerir (121).

2.2.7.1.2. Manipülasyonu ve Sertleşme Reaksiyonu

MTA' nın istenen kıvamı 3 kısım toz ve 1 kısım likitin karıştırılması ile elde edilir. Karıştırma metal ya da plastik spatülle kağıt ya da cam üstünde yapılabilir. Hazırlanışı sırasında fazla veya az su ilavesi materyalin son sertliğinde azalmaya

neden olmaktadır (117, 118). Karışım sonrasında istenilen yere MTA taşıyıcı yerleştirilip nemli pamuk pelet ile kondanse edilir (117, 122).

MTA' nın karıştırma sonrasında pH' ı 10.2 iken karıştırdıktan 3 saat sonra kalsiyum hidroksitle benzer şekilde 12.5' e kadar yükselir (117).

MTA' nın tozu nemden uzak olacak şekilde muhafaza edilmelidir. MTA' nın karıştırma süresi çok önemlidir. Eğer karıştırma süresi uzarsa karışımda su kaybı olur. Sluyk ve ark. (123) yaptıkları çalışma sonucu karıştırma süresinin 4 dakikadan daha az olması gerektiğini bildirmişlerdir. MTA diğer malzemelerle karşılaştırıldığı zaman, hazırlanması zaman alan bir malzemedir. Hazırlanması için gereken süre yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir. Torabinejad ve ark. (120) gri MTA' nın sertleşme süresinin 2 sa 45 dk, İslam ve ark. (124) ise gri MTA' nın 2 sa 55 dk, beyaz MTA' nın ise 2 sa 20 dk' da sertleştiğini bildirmişlerdir. MTA için uzatılmış karıştırma süresi ana sakıncalardan biridir. Sodyum fosfat dibazik (Na_2HPO_4) ve kalsiyum klorid (CaCl_2) gibi akselatörler kullanılarak sertleşme zamanı azaltılabilmektedir (124).

MTA, el aletleri veya ultrasonik kondensasyon kullanılarak istenilen konuma yerleştirilebilir. El ile kondensasyon bir plugger, paper point veya messing tabancası ile yapılabilir (117).

Materyalin yerleştirilmesi sonrasında irrigasyon yapılması, materyalin akarık uzaklaşmasına sebep olabileceği için, tüm irrigasyon işlemleri, MTA yerleştirilmeden önce tamamlanmalıdır (117).

2.2.7.1.3. Klinik Kullanımı ve Fiziksel Özellikleri

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

MTA' nın klinik kullanım alanları (117, 118);

- Pulpa kaplama materyali olarak,
- Amputasyon materyali olarak,
- Furkasyon ve kök perforasyonlarının onarımında tamir materyali olarak,
- Apeksifikasyon tedavisinde, apikal tıkamayı sağlamak amacıyla,

- Kökteki rezorbsiyon bölgelerinin onarımında,
- Kök ucu dolgu maddesi olarak
- Kök kırıklarında tamir materyali olarak

RET' te çoğu vakada, bakteri geçirmez alan oluşturmak için pulpa boşluğunda bariyer olarak MTA kullanılmıştır (26, 29, 118). Rejenerasyon prosedüründe 3-4 mm' lik MTA tabakasının sement-mine birleşiminin altına yerleştirilir (10).

MTA' nın fiziksel özellikleri;

1)Basınç Dayanımı: MTA, amalgam, IRM (Intermediate Restorative Material) ve Süper-EBA ile karşılaştırıldığında ilk 24 saat içinde baskı kuvvetlerine en düşük direnci göstermektedir. Ancak 21 gün sonra baskı kuvvetinin 67,3 megapaskala (MPa) yükseldiği, direncinin IRM ve Süper-EBA ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu, ancak amalgamdan anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (118, 125). Gri MTA ile beyaz MTA' nın basınca dayanıklılık özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kullanılan maddenin farklı olmasından, kullanılan likidin pH' ndan, saklama koşullarından etkilendiği için birbiri ile çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (118).

2)Radyoopasite: MTA için ortalama radyoopasite 7,17 mm kalınlıkta alüminyuma eşdeğer olarak bildirilmiştir ve bu değer IRM, Super EBA, amalgam ve güta perkadan daha düşük olmasına rağmen radyografik olarak kolayca görülebilmesi için yeterlidir (125, 126).

3)Çözünürlük: MTA' nın karıştırıldıktan hemen sonraki pH değeri 10,2 olup, 3 saatin sonunda 12,5' a yükselmekte ve sabit kalmaktadır (125). Bu değer neredeyse kalsiyum hidroksit ile aynı olup, bu materyallerin birbirlerine yakın alkali pH değerlerinde olmasının her iki materyalin de sert doku yapımını teşvik etme özelliğini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca bu alkali pH materyallere antimikrobiyal özellikler kazandırmaktadır (125, 127).

Fridland ve ark. (128) toz/su oranı değiştikçe çözünürlüğünün de değiştiği, yüksek toz/su oranının MTA' nın porözitesini ve çözünürlüğünü arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca MTA' ya eklenen bizmut oksitin de MTA' nın çözünürlüğünü azalttığı bildirilmiştir (118).

Fridland ve Rosado (129) MTA' nın çözünen kısmının kalsiyum hidroksit kaynaklı olduğunu, uzun dönemde elde edilen yüksek pH değerlerinin MTA' dan sürekli kalsiyum hidroksit salınımı ile elde edildiğini bildirmişlerdir.

4) *Marjinal Adaptasyon ve Sızdırmazlık Kabiliyeti:* Bu özellik retrograd dolgu, perforasyon tamiri, pulpa kaplaması ve pulpotomi prosedürlerinde kritik bir öneme sahiptir. Bates ve ark. (130) MTA' yı diğer retrograd dolgu malzemelerine göre daha başarılı bulmuşlardır. MTA' nın sertleşmesi sırasında genişmesi mükemmel sızdırmazlık özelliğinin sebebi olabilir (131). Torabinejad ve ark. (132)'a göre MTA mükemmel bir şekilde sızdırmazlık sağlamaktadır ve deneysel örneklerde hiç boşluk bulunmamıştır. Ancak amalgam, IRM ve Super-EBA gruplarında 3.8 ile 14.9 µm arasında değişen boşluklara rastlanmıştır. MTA bakteri sızıntı testinde sızıntıya izin vermeyerek üstün bir malzeme olduğunu kanıtlamıştır (133). Rezidüel kalsiyum hidroksit mekanik bir bariyer olarak ya da MTA ile kimyasal reaksiyona girerek MTA' nın sızdırmazlık özelliğini olumsuz etkileyebilir. Bu durum kaviteye MTA yerleştirilmesinden önce randevular arasında kalsiyum hidroksit yerleştirildiğinde önemli olmaktadır (134).

5) *Antibakteriyel ve antifungal özellikleri:* MTA' nın antibakteriyel özellikleri üzerine yapılan çalışmalardan birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkili sonuçların kullanılan MTA tipine ve MTA' nın toz/likit oranına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda MTA' nın bazı fakültatif bakteriler üzerinde antibakteriyel etki gösterirken anaeroblar üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (118)

İyi sızdırmazlık özelliği ve mikrosızıntıyı önlemesi sayesinde özellikle *E.faecalis* ve *Streptococcus sanguis'* e karşı iyi bir antibakteriyel ajan olarak kabul edilebilir. Kök kanalında bulunan bakterilerin büyük çoğunluğu zorunlu anaerop ve fakültatif anaerop olduğu için MTA kök kanallarında antibakteriyel olarak çok etkili değildir (6).

6) *Biyouyumluluk:* Torabinejad ve Kettering' in (135) çalışmalarında MTA'nın mutajenik olmadığı ve Super-EBA ve IRM ile karşılaştırıldığında çok düşük oranda sitotoksik olduğu bulunmuştur. MTA uygulamasından sonra genotoksisite testlerinde periferik lenfositlerde DNA hasarına rastlanmamıştır (136). MTA direk temasta enflamatuar reaksiyona yol açmaz ya da minimal enfeksiyona yol açar. Ayrıca doku rejenerasyonunu indüklemeye etkisi vardır (137).

Hayvan çalışmalarında kök ucu dolgu maddesi olarak bakıldığında MTA üzerinde sement oluşumuna izin veren materyaldir (138). Arens ve Torabinejad (139) furkasyon perforasyonlarında MTA kullanımı sonrasında bölgenin kemik oluşumu ile tamir edildiğini bildirmiştir. MTA osteoblastlarla iyi bir etkileşim gösterir hücreler vital kalır. Uygulamadan 72 saat sonra bile sıkı kıvamda kollajen sentezine devam eder (140). Koh ve ark. (141) yaptıkları araştırmalarda MTA' nın kemik hücreleri için biyolojik bir alt yapı oluşturduğunu ve *interlökin* üretimini uyardığını bulmuşlardır.

7) *Doku Rejenerasyonu*: MTA sementoblast aktivasyonunu ve sement üretimi kapasitesine sahiptir (142). Sement oluşumu ve periodontal ligament rejenerasyonuna izin verir. MTA kemik iyileşmesine izin verir ve birçok durumda klinik semptomları ortadan kaldırmaktadır (143). MTA periodontal dokularda rejenerasyon sağlayarak osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklere sahiptir ve bu şekilde dentin, sement ve sert doku oluşumunu indükler (118).

2.2.7.1.4. MTA' nın Dezavantajları

MTA' nın en büyük dezavantajları uzun süren sertleşme zamanı, uygulama zorluğu, toz/likit oranının elle ayarlanmasından dolayı her defasında aynı oranın elde edilememesi, özellikle ön dişlerde renklenme potansiyeli, bileşeninde toksik elementlerin bulunması, maliyetinin yüksek olması ve yerleştirildikten sonra sökümünün zor olması olarak sıralanabilmektedir (118, 144, 145).

MTA' nın kullanımından sonra nemli pamuk yerleştirilmesi gerekliliği kullanımının tek seans olmasını engellemektedir (118, 144). Dezavantajlarından biri de dentine kimyasal bağlanmasının zayıf olmasıdır (146). MTA' nın dezavantajları klinik uygulamalarını kısıtlamakta ve araştırmacıları MTA' nın bu zayıf yönlerini geliştirmeye yöneltmektedir. Son günlerde MTA' ya alternatif olarak kalsiyum silikat esaslı materyaller piyasaya sürülmüştür.

2.2.7.2. Biodentine

Son zamanlarda kalsiyum silikat esaslı çok fazla materyal piyasaya sürülmesine rağmen materyal üzerine artan bir ilgi mevcuttur. Biodentine 2009 yılında 'dentin yerine' sloganıyla üretilen kalsiyum silikat esaslı bir materyaldir. (147).

2.2.7.2.1. Kompozisyonu ve Sertleşme Reaksiyonu

Biodentine toz kısmı trikalsiyum silikat (ana bileşen), kalsiyum karbonat (dolgu maddesi), zirkonyum oksit (radyopasite sağlayıcı), dikalsiyum silikat, kalsiyum oksit, demir oksitten; likit kısmı suda çözülebilen bir polimerden (su azaltıcı ajan) ve kalsiyum klorürden (sertleşme süresini azaltır) oluşan bir toz ve likit sistemidir (148).

Trikalsiyum silikat, hem MTA hem de Biodentine’ de yer alan ortak bir madde olmakla birlikte MTA’ nın trikalsiyum silikatın monoklinik formundan, Biodentine’ in ise triklinik formundan oluştuğu hidrate edilmemiş durumdaki simanların X-ışını difraktometresi ile gösterilmiştir. MTA ile Biodentine arasındaki diğer bir fark da içerdikleri trikalsiyum silikatın partikül büyüklüğüdür. Biodentine’in spesifik yüzey alanı (2,811 m²/g) MTA’ya kıyasla (1,0335 m²/g) daha büyük bir değer göstermektedir (148).

Biodentine bir kapsül içindeki tozdan ve bir pipet içerisindeki likitten oluşur. Likitin kapağı açılarak kapsül içerisine 5 damla damlatılır ve kapsül amalgamatöre yerleştirilir. Toz ve likit 30 sn boyunca amalgamatörde karıştırılır (148). Biodentine’nin sertleşme süresi 12 dakikadır ve böylelikle tek seansta restorasyonun yapılıp intraoral olarak işlevsel hale gelmesini sağlamaktadır. Bu durum çocuk diş hekimliğinde kullanımına izin vermektedir. Grech ve ark. (149) yaptıkları çalışmada düşük düzeyde akışkan, düşük rezorpsiyon gösterdiği, hızlı sertleşme zamanı ile üstün mekanik özelliklere sahip olduğunu vurgulamışlardır. Trikalsiyum silikat esaslı materyallerin eklenmesi materyallerin fiziksel özelliklerini iyileştirmiştir.

2.2.7.2.2. Fiziksel ve Mekanik Özellikleri

Basınç dayanımı kalsiyum silikat esaslı simanların temel fiziksel özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Biodentine benzeri ürünlerin vital pulpa tedavilerinde geniş bir kullanım alanına sahip olduğu göz önüne alındığında, simanın çigneme kuvvetlerine karşı koyma kapasitesine, diğer bir deyişle dış kuvvetlere karşı yeterli bir basınç dayanımına sahip olması şarttır (150).

Diğer trikalsiyum silikat simanlar ile karşılaştırıldığında Biodentine’ nin daha yüksek basınç dayanımı göstermesi likit kısmında yer alan suda çözülebilen polimer tarafından sağlanan düşük su/siman oranına bağlanmaktadır. Biodentine’ in bükülme dayanımı (34 MPa), elastik modülü (22,000 MPa) ve Vickers sertliği (60 HV) gibi

fiziksel özellikleri MTA' dan yüksek fakat dentine benzer değerler göstermektedir (151).

Biodentine uygulama sonrasında pulpadan TGF- β 1 salgılanmasını sağlayarak erken mineralizasyonu indükler. Odontoblast stimülasyonu ve farklılaşmasını uyararak reaksiyoner ve tersiyer dentin oluşumunu sağlar (151). Majorie ve ark. (152) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada Biodentine' nin odontoblast benzeri hücrelerde diferansiyasyona yol açıp biomineralizasyonu indüklediği bildirilmiştir.

Yüksek alkali pH' ı ile Biodentine mikroorganizmalar üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Alkali pH' ya ek olarak sert ve yumuşak dokuları çevreleyen alanda dezenfeksiyonu sağlar (151).

Biodentine' nin mikromekanik adezyonu sertleşme reaksiyonu sırasındaki alkali etkisinden kaynaklanır. Yüksek pH dentin tübüllerinin dışındaki organik dokuların çözünmesine yol açar. Biodentine ile diş sert dokusu arasındaki alkali alan, Biodentine' in ekspozite dentin tübüllerine girebileceği bir ortam oluşturur. Böylelikle sayısız tübül ile oluşan bağlantı ile muhteşem bir sızdırmazlık sağlanmış olur (147).

Biodentine pulpanın vitalitesinin korunmasını sağlar ve iyileşme sürecini teşvik eder. Laurent ve ark. (153), trikalsiyum silikat esaslı materyalin genotoksisite, sitotoksisite ve hedef hücreler üzerinde etkisini değerlendirdikleri çalışma sonucunda Biodentine' in uyumlu olduğunu ve malzemenin hedef hücrelerin belirli işlevleri üzerinde etkinliğinin olmadığını bu nedenle güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Biodentine' nin projenitör hücrelerin aktivasyonu, farklılaşması ve dentin rejenerasyonu üzerindeki etkisi incelenmiş ve Biodentine' nin projenitör hücrelerin odontoblastlara diferansiyasyonunu sağlayarak dentin rejenerasyonunu sağladığı bulunmuştur (151). Laurent ve ark. (153) Biodentine' nin pulpa hücrelerinden TGF- β 1 salgılanmasını ve reperatif dentin sentezini indüklemesi üzerine etkisini incelemişlerdir. İnsan dışında dental pulpa üzerine Biodentine direk uygulanmış ve pulpa hücrelerinden TGF- β 1 salınımını artırmış olduğu ve uygulamadan kısa bir süre sonra dental pulpada erken formda remineralizasyonu sağladığı bildirilmiştir. İnsan pulpasındaki fibroblast fonksiyonlarını kollagen 1 ve sialoprotein salınımını etkilememektedir. Genotoksik değildir (147).

2.2.7.2.3. Klinik Kullanımı

Biodentine kalsiyum silikat esaslı bir materyal olup MTA' ya olan benzerliği ve MTA' nın endike olduğu durumlarda uygulanabilirliği ile büyük bir ilgi görmektedir (147).

Biodentine endodontik olarak kök perforasyonları, apeksifikasyon, rezorptif lezyonlar ve endodontik cerrahide; retrograd dolgu materyali olarak bunun yanı sıra pulpa kaplamasında dentin yerine kullanılabilen bir malzemedir. Materyal MTA baz alınarak geliştirilmiştir ve fiziksel özelliklerinde manipulasyonunda gelişim sağlanmıştır (147).

2.2.7.3. Endosequence Kök Tamir Materyali (ERRM)

MTA dezavantajlarının üstesinden gelmek için temel bileşenler ve biyolojik etkileri benzer olan yeni kalsiyum silikat esaslı simanlar piyasaya sürülmüştür (19). ERRM (Brassaler, Savannah, ABD) karıştırmaya gerek duymayan, kullanıma hazır şekilde üretilmiş olan macun ve enjektörlü pat formları bulunan biyoseramik bir materyaldir. Kök perforasyon onarımında, rejeneratif tedavilerde, retrograd dolgularda kullanılabilir (154).

Üreticiye göre, kalsiyum silikat, monobazik kalsiyum fosfat, zirkonyum oksit, tantal oksit, propilen dolgu maddeleri ve yoğunlaştırıcı maddelerden oluşur. Yüksek alkalın pH, kısmen antibakteriyel özelliğinden sorumludur. Biyoseramik materyallerin, yerleştirme sırasındaki pH'ı 12.8' e ulaşır. ERRM, 70-90 MPa' lık bir mukavemete sahiptir. Malzeme aynı zamanda mükemmel radyoopasiteye sahiptir (154).

Biyoseramikler, biyomedikal veya diş kullanımı için geçerli kalsiyum silikat ve kalsiyum fosfat kombinasyonunu ifade eder (155). Bu yeni malzemeler, klinisyene homojen ve tutarlı bir malzeme sağlamak için ön karışımı bir ürün olarak üretilir. Biyoseramik malzeme, malzemenin dentin tübüllerine girmesine ve dentinde bulunan nem ile etkileşime girmesine izin veren nanoküre partikülleri ile üretilir (156). Al Anezi ve ark. (154) fare fibroblastları ile yaptığı çalışmada, ERRM' nin hücre yaşayabilirliğinin gri ve beyaz ProRoot MTA ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada, L929 hücreleriyle (metil-tiazol difenil tetrazolyum deneyleri), hücre sitotoksitate testlerinde beyaz MTA, gri MTA ve ERRM' nin arasında herhangi bir fark görülmemiştir.

2.2.8. Bağlanma (Adezyon)

Bağlanma (adezyon) kelimesi Latince'de yer alan adhaerere kelimesinden türetilmiştir. Adezyon veya bağlanma iki ayrı maddenin birbirine yapışmasıdır. Birbirlerine yapışan madde veya yüzeylere adherent, adezyonu sağlayan maddeye de adeziv adı verilmektedir. Adezyonun sağlanabilmesi için adeziv ile adherent arasında tam bir temas olması gerekmektedir. Bağlantının kimyasal ve mekanik olmak üzere iki mekanizması vardır. Kimyasal bağlantı, atomik ve moleküler düzeyde bağlanmadır. Mekanik bağlantı ise bir yüzeyin diğerine kenetlenme yoluyla tutunmasıdır (157).

Endodontik materyaller ve diş yapısı arasındaki bağlantının etkinliğinin değerlendirilmesinde, bağlanma dayanımı testleri sıklıkla kullanılır. Bağlanma dayanımı adeziv materyalle dentin arasındaki bağlanmayı koparmak için gerekli birim alana düşen kuvvet olarak tanımlanır ve megapaskal olarak hesaplanır.

Gerilim testi ve makaslama testi, dental materyallerin klinik kullanımlarının ve etkinliklerinin değerlendirilmesinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (158-160). Geleneksel makaslama ve gerilim testleri, büyük yüzey alanında yapılan testlerdir. Stres uygulandığı zaman bağlanma testlerinde ayrılmalar genellikle dentinin veya rezinin iç yapısında koheziv kırık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu da materyalin bağlanma dayanımının doğru bir şekilde değerlendirilmesini engellemektedir. Bu tip başarısızlık, materyalin kendi içindeki bir kırılma olduğundan, bağlanma dayanımı hakkında güvenilir bir bilgi vermemektedir (159).

2.2.8.1. Push-out Testi

Diş ve dental materyal arasındaki bağlanma dayanımını ölçmek için kullanılan testlerden biri de "push-out" testidir (161, 162). Push-out testi, diş hekimliğinde ilk defa 1970 yılında tanıtılmıştır. Daha sonra 1996 yılında push-out testi, kök kanal dentinine bağlanma çalışmaları rapor edilmiştir (161). Ancak, push-out testi bütün post yüzünde veya kalın kök kesitlerinde uygulandığında, bağlanma ara yüzeyinde fazla düzenli olmayan stres geliştiği iddia edilmektedir (161, 163). Orijinal push-out tekniğindeki bu engeller, örnek kalınlığının 1-2 mm' ye indirilmesi ile çözümlenmiştir. Bu modifiye teknik, kök kanalı içinde bölgesel farkların da test edilebilmesine olanak vermiştir (164). Bu yöntemin diğer bir

avantajı, bağlanma dayanımı düşük olsa bile kanal patlarının değerlendirilebilmelerine olanak tanınmasıdır (165).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 15.12.2015 tarih ve 2015-12/02 no'lu karar ile etik kurul onayı alındıktan sonra çalışılmaya başlandı. Çalışmanın deney aşamaları, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma Merkezinde yapıldı.

3.1. Dişlerin Seçimi ve Kök Kanallarının Preparasyonu

Örneklem büyüklüğü saptanması işleminde $\alpha=0.01$, $\beta=0.10$ ve $1-\beta=0.90$ olarak alındığında çalışmaya 90 diş alınmasına karar verildi ve testin gücü $p=0.92725$ olarak bulundu. Çalışmada apikal gelişimini tamamlamış, tek köklü ve tek kanallı, köklerinde kırık, çatlak bulunmayan 90 adet yeni çekilmiş insan daimi dişi kullanıldı. İnternal ve eksternal rezorpsiyonları bulunan veya normal kök morfolojisine sahip olmayan dişler çalışmadan çıkarıldı. Önceden yapılmış kök kanal tedavisi, köklerde rezorpsiyon veya kalsifikasyon varlığını saptamak için meziodistal ve bukkolingual yönlerden preoperatif radyograflar alındı. Dişler kök yüzeylerindeki organik birikintilerden arındırılması için bir gün %5.25 NaOCl solüsyonu içerisinde bekletildi. Bir gün sonra dişler akan su altında yıkandı ve kök yüzeyinde kalmış olan birikintiler periodontal küret (#3-4 Gracey, Nordent, USA) yardımıyla dikkatlice temizlendi. Dişler deney aşamasına kadar oda sıcaklığında %0.9' luk serum fizyolojik içinde bekletildi.

Standart çalışma boyutu elde edilmesi için köklerin uzunluğu yaklaşık olarak 15 mm'ye ayarlandı ve apekslerinden itibaren ölçülerek kuronları kesildi. Köklerin mekanik preparasyonu; Protaper Next (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK, USA) döner sistem eğeleriyle sırasıyla X1-X2-X3-X4 çalışıldı ve apikalde en son X5 050.06 taper boyutunda olacak şekilde bitirildi. Her alet değişiminde 5 ml %2.5'lik NaOCl ile kök kanalları yıkandı. Standart 1.5 mm kanal içi çapı ve immatür diş modeli sağlamak için 1' den 5' e kadar numaralı Peezo reamerler (Mani Inc, Tochigi, Japan) ile sırasıyla prepare edildi ve en son 6 numaralı pezo reamer kullanılacak şekilde apikalden 1 mm taşkın çalışılıp standart kök kanal açıklığı sağlandı. Preparasyonu tamamlanan dişler 5 ml %2.5 NaOCl ile irrije edildi ve takiben 5 ml

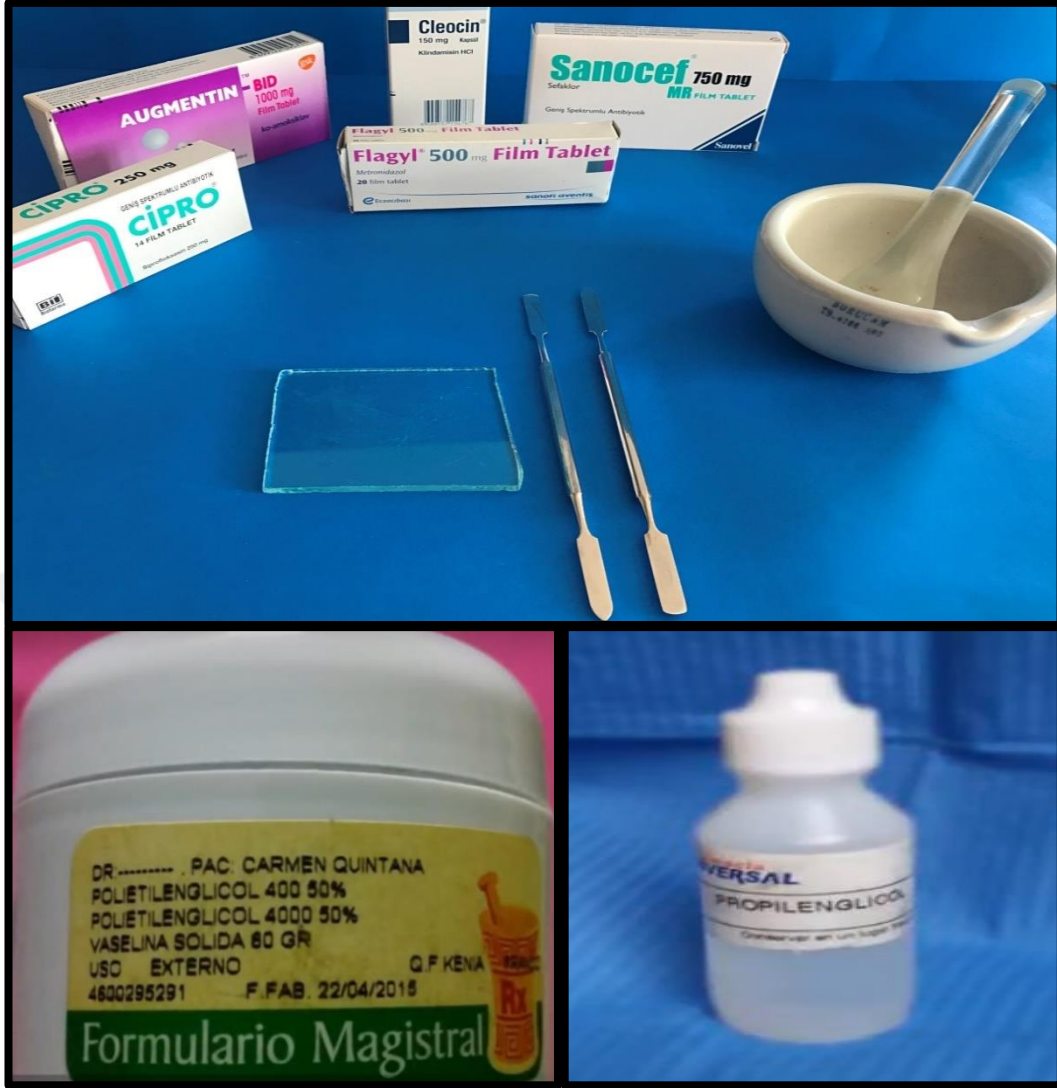
%17' lik EDTA (Canal + Septodont, France) ile irriga edilip smear tabakası kaldırıldı.

Son olarak EDTA ve NaOCl' in uzamış etkilerini kaldırmak için, 10 ml distile su final irrigasyonu tamamlandı. Kök kanalları en son steril kağıt konlar (Aceonedent, Geonggi-Do, Korea) ile kurutuldu.

Kanal preparasyonu tamamlanan toplam 90 diş rastgele seçim yapılarak kullanılacak kanal içi ilaçlara göre 6 ana deney grubuna ($n=15$) ve her diştten elde edilecek dörder diş kesitine yerleştirilecek kalsiyum silikat esaslı siman göre her bir ana gruba ait üç alt gruba ($n=20$) ayrıldı (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Dişlerin kanal içi ilaç (Grup 1-6) ve siman türlerine göre (Grup A-C) göre deney gruplarına ayrılması.

Grup 1 ($n=15$)	Metranidazol + Siprofloksasin	Grup 1A ($n=20$)	ProRoot MTA
		Grup 1B ($n=20$)	BİODENTİNE
		Grup 1C ($n=20$)	ERRM
Grup 2 ($n=15$)	Metranidazol +Siprofloksasin Sefaklor	Grup 2A ($n=20$)	ProRoot MTA
		Grup 2B ($n=20$)	BİODENTİNE
		Grup 2C ($n=20$)	ERRM
Grup 3 ($n=15$)	Metranidazol+Siprofloksasin Klindamisin	Grup 3A ($n=20$)	ProRoot MTA
		Grup 3B ($n=20$)	BİODENTİNE
		Grup 3C ($n=20$)	ERRM
Grup 4 ($n=15$)	Amoksisilin + Klavulanik asit (Augmentin®)	Grup 4A ($n=20$)	ProRoot MTA
		Grup 4B ($n=20$)	BİODENTİNE
		Grup 4C ($n=20$)	ERRM
Grup 5 ($n=15$)	Kalsiyum Hidroksit (Distile su ile)	Grup 5A ($n=20$)	ProRoot MTA
		Grup 5B ($n=20$)	BİODENTİNE
		Grup 5C ($n=20$)	ERRM
Grup 6 ($n=15$)	Kontrol grubu (kanal içi ilaç uygulanmadı)	Grup 6A ($n=20$)	ProRoot MTA
		Grup 6B ($n=20$)	BİODENTİNE
		Grup 6C ($n=20$)	ERRM



Şekil 3.1. Kanal içi ilaçların hazırlanmasında kullanılan malzemeler.

3.2. Kanal İçi İlaçların Hazırlanması

Uygulanacak antibiyotik patları Hoshino ve ark. (12) tarafından sunulan prosedüre uygun olarak, Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi laboratuvarında hazırlandı. Gruplara uygulanan kanal içi ilaçların hazırlanma prosedürleri şu şekildedir;

Grup 1 (Metranidazol + Siproflaksasin): Flagyl 500mg film tabletin (Eczacibasi, Istanbul, Turkey) ve Cipro 250 mg film tabletin (Biofarma, Istanbul, Turkey) cerrahi bisturi ile üzerindeki kaplamalar kazındı. Her bir antibiyotik tableti ayrı şekilde steril porselen havanlarda toz haline gelinceye kadar ezildi. Toz haline getirilen antibiyotikler temiz cam üzerinde 1:1 oranında karıştırıldı. Ayrı bir temiz

cam yüzeyde 1:1 oranında macrol ve propilen glikol karıştırılarak homojen halde taşıyıcı elde edildi. Daha sonra 1 ölçek taşıyıcı 5 ölçek antibiyotik tozu karıştırılarak DAP haline getirildi.

Grup 2 (Metranidazol + Siprofloksasin + Sefaklor): DAP tozuna Sanocef 750 mg film tablet (Sanovel, Istanbul, Turkey) toz haline getirilerek eklendi ve aynı prosedürler ile modifiye TAP elde edildi.

Grup 3 (Metranidazol + Siprofloksasin + Klindamisin): DAP tozuna Cleocin 150 mg kapsül (Pfizer, Istanbul, Turkey) eklenerek aynı prosedürler ile modifiye TAP elde edildi.

Grup 4 (Amoksisilin + Klavulanik Asit): Augmentin® BID 1000 mg film tablet (Augmentin®, GlaxoSmithKline, Istanbul, Turkey) toz haline getirilerek taşıyıcı ile karıştırıldı. Elde edilen antibiyotik patları gruplarına uygun olarak lentülo ile kanalların içine taşındı.

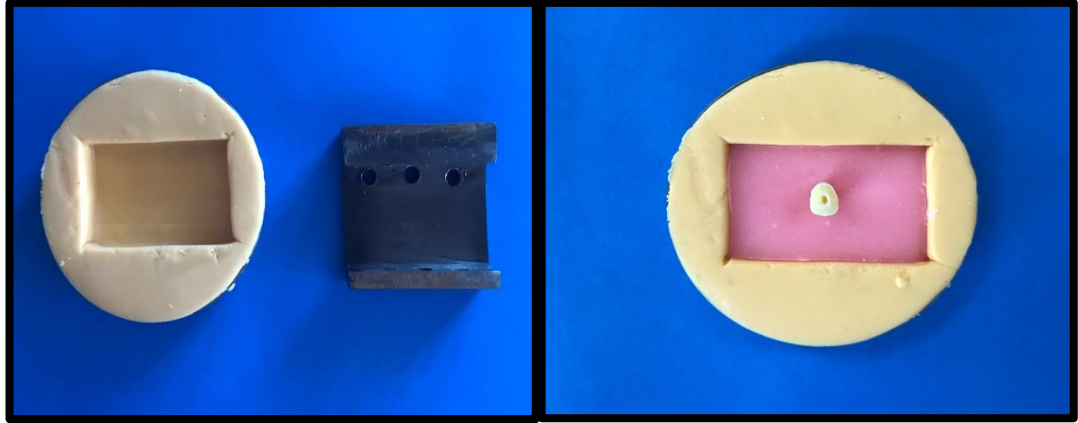
Grup 5 (Kalsiyum Hidroksit): Distile su ile temiz cam yüzeyde karıştırılan kalsiyum hidroksit lentülo ile kanalların içine taşındı

Grup 6 (Kontrol grubu): Kanal içi ilaç kullanılmadı.

90 adet dişin kanal ağzlarına pamuk konulduktan sonra dişler geçici dolgu malzemesi (Cavit; 3M ESPE, Seefeld, Almanya) ile kapatıldı. Tüm örnekler 37°C' de %100 nemli ortamda 3 hafta süresince etüvde bekletildi. 3 hafta sonra kanallar 10 ml %2.5 NaOCl ve takiben 10 ml distile su ile irrije edildi ve kanal içi ilaçlar uzaklaştırıldı.

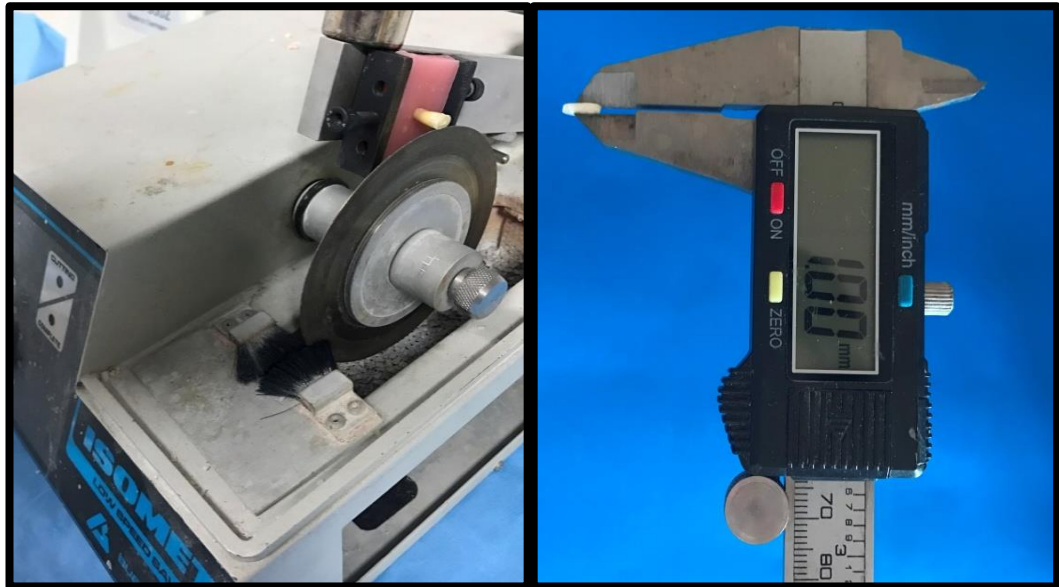
3.3. Numunelerin Akrilik Kalıplara Gömülmesi

Dişlerden su soğutmalı kesim bıçağıyla kesit alabilmek için akrilik kalıplara gömülmeden önce 3 cm genişliğinde ve 2.5 cm yüksekliğinde metal kalıplar hazırlandı. Kalıpların silikon ölçü maddesinden (Bonasil Putty, DMP LTD, Greece) ölçüleri çıkarıldı. Hazırlanan silikon ölçülere soğuk akrilik dökülerek dişler köklerinin apikal 2/3' ü akrilik içinde kalacak şekilde gömüldü (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Dişlerin akrilik kalıplara dökülmesi.

IsoMet kesim cihazı (IsoMet 5000, Buehler, IL, ABD) kullanılarak, düşük hızda dönen 0.3 mm kalınlığında elmas diskler ile su soğutması altında, her dişten dört adet olmak üzere korondan apikale doğru yaklaşık 1 mm kalınlığında yatay kesitler alındı (90 diş * 4 kesit = 360 kesit). Bu sayede her bir kanal içi ilaç grubu için 60 kesit elde edilmiş oldu. Elde edilen her bir kesitin kalınlıkları 0.001 mm' lik bir hassasiyetle dijital kumpas (Teknikel, İstanbul, Türkiye) kullanılarak ölçüldü (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. İsoMet cihazında kesit alınması ve dijital kumpasla ölçülmesi.

3.4. Simanların Hazırlanması ve Diş kesitlerine Uygulanması

Her bir ilaç grubu için elde edilen 60 diş kesiti uygulanacak kalsiyum silikat esaslı simana göre alt deney gruplarına ayrıldı ($n=20$): Grup A: ProRoot MTA, Grup B: Biodentine, Grup C: ERRM (Şekil 3.4.) (Tablo.3.2.).

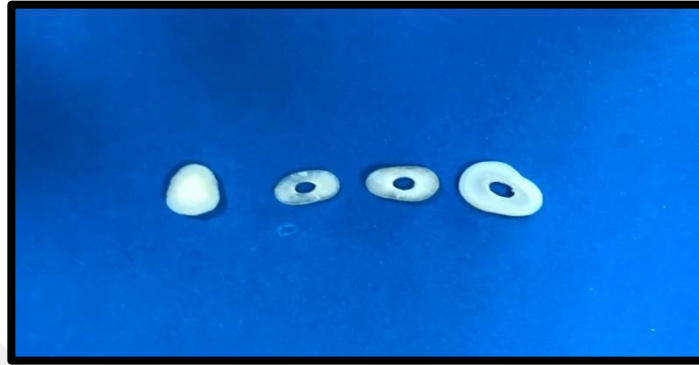


Şekil 3.4. Çalışmamızda kullanılan kalsiyum silikat esaslı simanlar.

Grup A: ProRoot MTA (Dentsply, Dental Tulsa, İsviçre) imalatçının talimatlarına uygun olarak 1: 1' lik bir toz/sıvı oranında elle karıştırıldı. Hazırlanan siman temiz cam yüzeyde bir MTA tabancası (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) ile gruplandırılan numunelerin dentin kesitlerinin kanal boşluklarına temiz cam yüzeyde kademeli olarak yerleştirildi ve bir el taşıyıcısı yardımıyla (Dentsply, Maillefer, İsviçre) sıkıştırıldı. Fazla materyal, numunelerin yüzeyinden plastik materyal ile uzaklaştırıldı.

Grup B: Tekli doz kabından alınan Biodentine (Septodont, Saint Maur des Fossés, Fransa) likiti, toz içeren kapsül içine toplam 5 damla damlatıldı ve kapsülünün kapağı kapatılarak karıştırılmak için amalgamatöre (ADM 9002, Medident GbR, Treffurt, Almanya) yerleştirildi ve 30 sn karıştırıldı. Ürünün kutusundan çıkan plastik spatüller yardımıyla alınıp gruplandırılan numunelerin dentin kesitlerinin kanal boşluklarına temiz cam yüzeyde kademeli olarak yerleştirildi ve el taşıyıcısı yardımıyla sıkıştırıldı. Fazla materyal, numunelerin yüzeyinden plastik spatül ile uzaklaştırıldı.

Grup C: ERRM (Brasseler, Savannah, GA, ABD) kullanıma hazır halde alındı. Üreticinin talimatları doğrultusunda plastik spatüller yardımıyla alınıp gruplandırılan numunelerin dentin kesitlerinin kanal boşluklarına temiz cam yüzeyde kademeli olarak yerleştirildi. Fazla materyal, numunelerin yüzeyinden plastik spatül ile uzaklaştırıldı (Şekil 3.4.).



Şekil 3.5. Örnek bir dişten alınan kesitler ve siman uygulanması.

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

Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan simanların içeriği ve üretici firmaları.

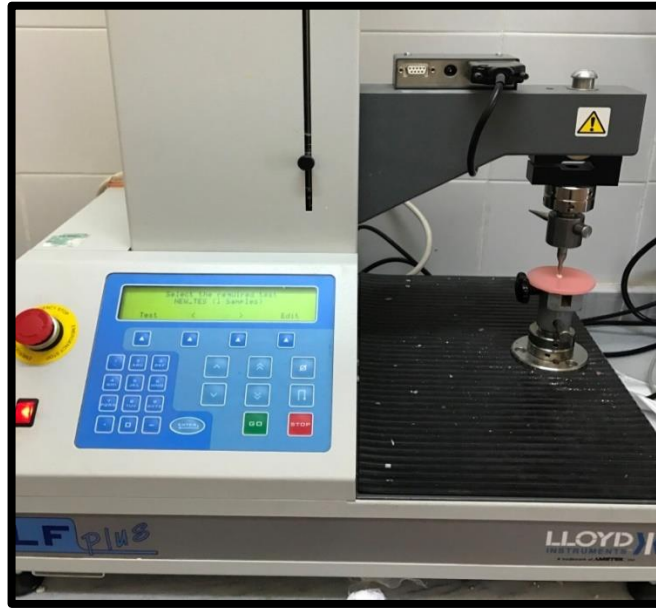
ÜRÜN ADI	KİMYASAL İÇERİK	ÜRETİCİ FİRMA
ProRoot-MTA	Portland siman, bizmut oksit, kalsiyum sülfat dehidrat	Dentsply,Dental Tulsa, İsviçre
Biodentine	TOZ: Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat ve oksit dolgu maddesi, demir oksit ve zirkonyum oksit LİKİT: kalsiyum klorid,suda çözülebilen polimer	Septodont,Saint Maur des Fossés, Fransa
ERRM	Kalsiyum silikat, monobazik kalsiyum fosfat, zirkonyum oksit, tantal oksit, propilen dolgu maddeleri ve yoğunlaştırıcı maddeler	Brasseler, Savannah, Georgia, ABD

3.5. Push-out Bağlanma Dayanımı Testi

Hazırlanan numunelerin bağlanma dayanımı testi evrensel test cihazı olan INSTRON (Lloyd LRX; Lloyd Instruments Ltd, Fareham, İngiltere) kullanılarak yapıldı (Şekil 3.6.). Deney gruplarındaki her örnek push-out testini uygulamak için özel hazırlatılan 0,76 mm çapındaki paslanmaz çelik silindirik ucun sadece simana temas etmesini sağlayacak şekilde konumlandırıldı. Kanal dolgusuna kuvvet uyguladığında test edilen materyalin kanaldan uzaklaşması sırasında dirençle karşılaşmaması için, akrilikten bir kalıp hazırlandı (Şekil 3.7.). İtme kuvveti, bağ kopması meydana gelinceye kadar korondan apikale doğru 1 mm/dk olacak şekilde uygulandı. Kuvvet Newton (N) cinsinden Nexygen data-analiz software (Lloyd, LRX) kullanılarak kayıt edildi (Şekil 3.8.). Newton cinsinden elde edilen bağlanma dayanımı kuvvet değerlerinin MPa' ya çevrilmesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (161).

$$\text{Bağlanma dayanımı (MPa)} = \frac{\text{Kuvvet (N)}}{\text{Simanın bağlanma alanı (mm}^2\text{)} = 2 \pi r * h}$$

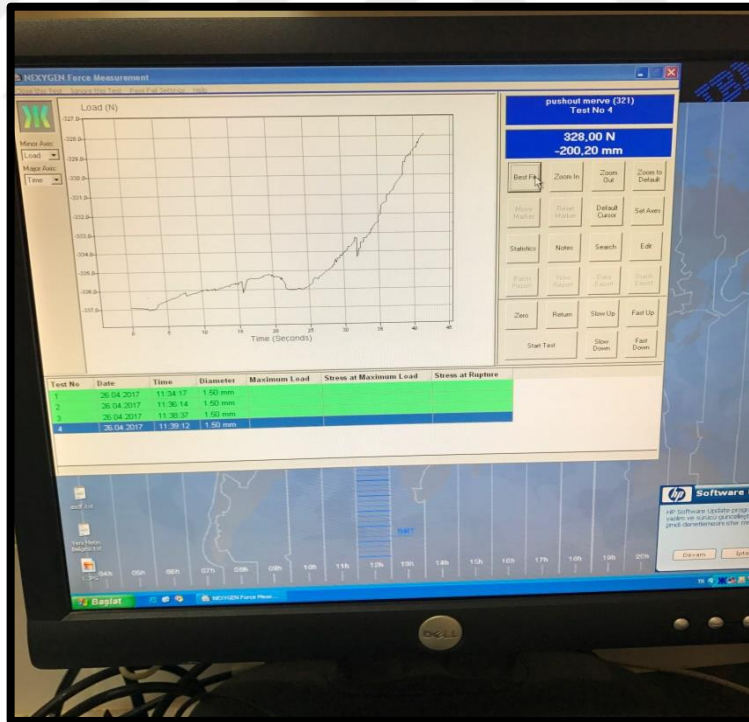
($\pi = 3.14$ sabit değeri, $r =$ iç kanal boşluğunun yarıçapı ve $h =$ mm cinsinden yükseklik).



Şekil 3.6. Push-out bağlanma dayanımı testinin yapıldığı üniversal test cihazı.



Şekil 3.7. Materyalin kanaldan uzaklaşması sırasında dirençle karşılaşmaması için kullanılan akrilik kalıp.



Şekil 3.8. Yüklemin kaydedildiği Nexygen data-analiz software.

3.6. Kırılma Tiplerinin Analizi

Kırılma sonrası bütün örneklerin kırılma yüzeyleri stereomikroskop (Zeiss, Oberkochen, Almanya) ile X25 büyütme altında incelendi. İnceleme sonrası örneklerin kırılma tipleri belirlenerek kaydedildi. Örneklerin kırılma tiplerinin fotoğrafları, stereomikroskoba bağlı fotoğraf makinesi (Canon EOS 1000D, Japonya) ile elde edildi (Şekil 3.9.). Kırılma tipi aşağıdaki sınıflamaya göre belirlendi;

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

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

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



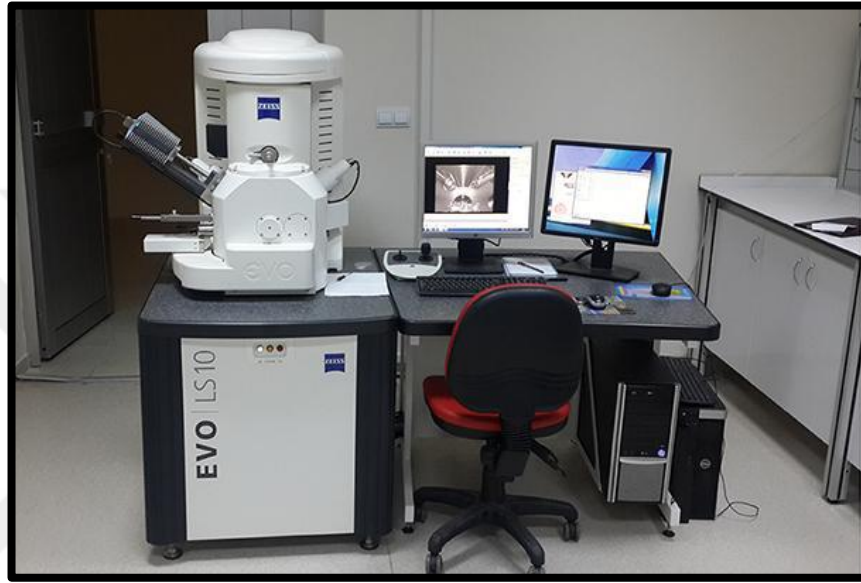
Şekil 3.9. Çalışmada kullanılan stereomikroskop.

3.7. SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu) Analizi

Push-out bağlanma dayanımı testi uygulanan numunelerden rastgele seçilen birer örneğin kopma yüzeylerinin incelenmesi SEM analizi Erciyes Üniversitesi

Nanoteknoloji Araştırma Merkezinde bulunan SEM cihazı (Zeiss Evo LS10, Oberkochen, Almanya) ile gerçekleştirildi

SEM analizi öncesinde incelenecek numuneler bağımsız bir SEM teknisyeni tarafından alüminyum blok üzerine yapıştırıcı bant yardımıyla sabitlendi 200 Å kalınlığında altın ile kaplandı. X200 ve X2000 büyütmelerde kırılma yüzeylerine ait görüntüler alınarak incelemeye tabi tutuldu.



Şekil 3.10. Çalışmada kullanılan SEM cihazı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS paket programına (SPSS Inc. ,Version 22.0, Chicago, IL, ABD) yüklendi. Bağlanma dayanımı ortalama ve standart sapma değerleri her bir grup için hesaplandı. Endodontik siman tipinin ve kanal içi ilacın bağlanma dayanımı kuvvetine olan etkileri iki yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edildi ve Tukey' s post-hoc testi ile 0.05 anlamlılık düzeyinde çoklu karşılaştırmalar yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Push-out Bağlanma Dayanımı Testi Bulguları

Gruplara ait bağlanma dayanımı değerleri (MPa) Tablo 4.1.' de gösterilmektedir. Sonuçlar, test edilen kalsiyum silikat esaslı simanların ve kanal içi ilaçların, push-out bağlanma dayanımı değerleri üzerinde belirgin bir etkisinin olduğunu gösterdi ($p < 0.05$).

DAP, sefaklor içeren mTAP ve klindamisin içeren mTAP grupları push-out bağlanma dayanımı değerleri, Augmentin®, Ca(OH)₂ ve kontrol grupları değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük bulundu ($p < 0.05$).

Test edilen kanal içi ilaçlara bakılmaksızın, Biodentine ve ERRM, ProRoot MTA' ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek push-out bağlanma dayanımı değerlerine sahipti ($p < 0.05$). Biodentine ile ERRM arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Test edilen tüm kalsiyum silikat esaslı simanların, kanal içi ilaçlara göre grup içi çift karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.1. Gruplara ait bağlanma dayanımı değerleri (MPa).

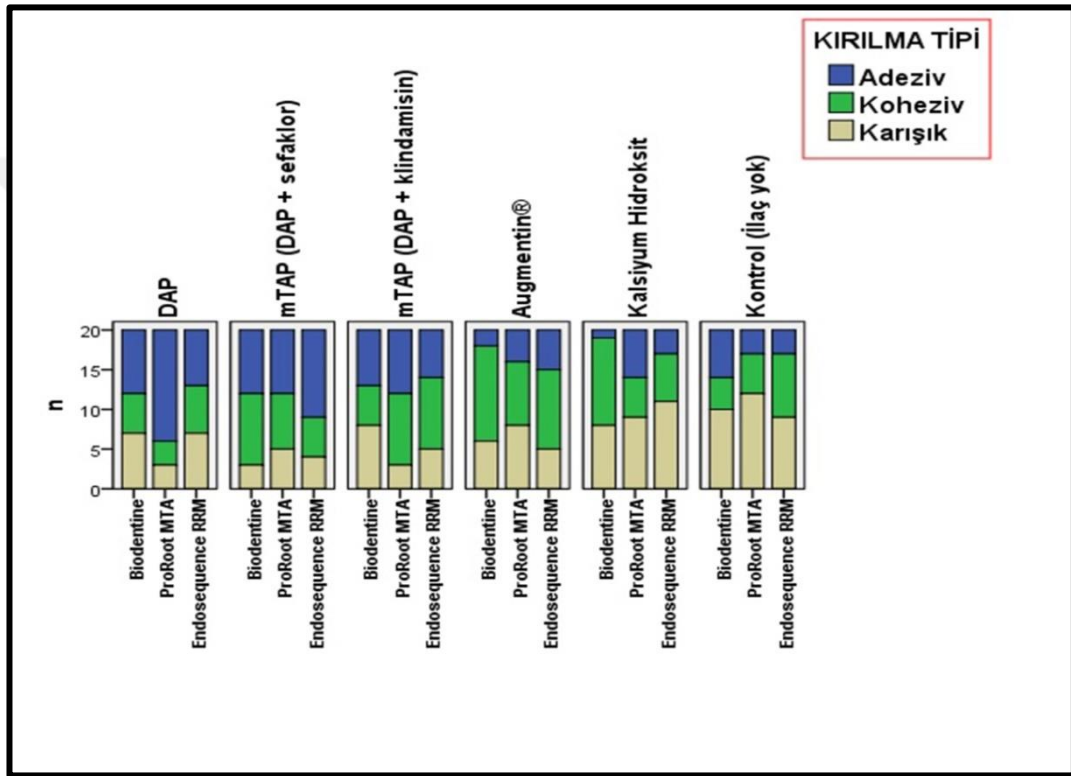
Gruplar	Kalsiyum silikat esaslı siman		
	Biodentine	ProRoot MTA	Endosequence RRM
Kanal İçi İlaç			
DAP	2.41 ± 0.28 ^{a,A}	2.18 ± 0.29 ^{a,B}	2.40 ± 0.27 ^{a,A}
mTAP (DAP +sefaklor)	2.73 ± 0.38 ^{b,A}	2.20 ± 0.25 ^{b,B}	2.66 ± 0.28 ^{b,A}
mTAP (DAP +klindamisin)	2.72 ± 0.27 ^{b,A}	2.39 ± 0.19 ^{b,B}	2.57 ± 0.31 ^{b,A}
Augmentin®	3.38 ± 0.28 ^{c,A}	2.79 ± .039 ^{c,B}	3.45 ± 0.37 ^{c,A}
Kalsiyum hidroksit	3.27 ± 0.42 ^{c,A}	2.98 ± 0.39 ^{c,B}	3.48 ± 0.45 ^{c,A}
Kontrol (ilaç yok)	3.48 ± 0.24 ^{c,A}	3.04 ± 0.38 ^{c,B}	3.43 ± 0.25 ^{c,A}

Not: Bağlanma dayanımı değerleri (MPa), tabloda Ortalama ± Standart sapma şeklinde gösterilmektedir. Her bir sütündeki aynı küçük harflere ve her bir sıradaki aynı büyük harflere sahip gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (İki yönlü varyans analizi (ANOVA), ve Tukey's testi, $p > 0.05$). DAP: ikili antibiyotik patı; mTAP: modifiye üçlü antibiyotik patı.

4.2. Kırılma Tiplerine Ait Stereomikroskop Analizi Bulguları

Push-out testleri sonrasında 360 adet örnek stereomikroskopta incelenerek arasındaki kopma şekilleri aşağıdaki şekilde kaydedildi (Şekil 4.1.) (Tablo 4.2.).

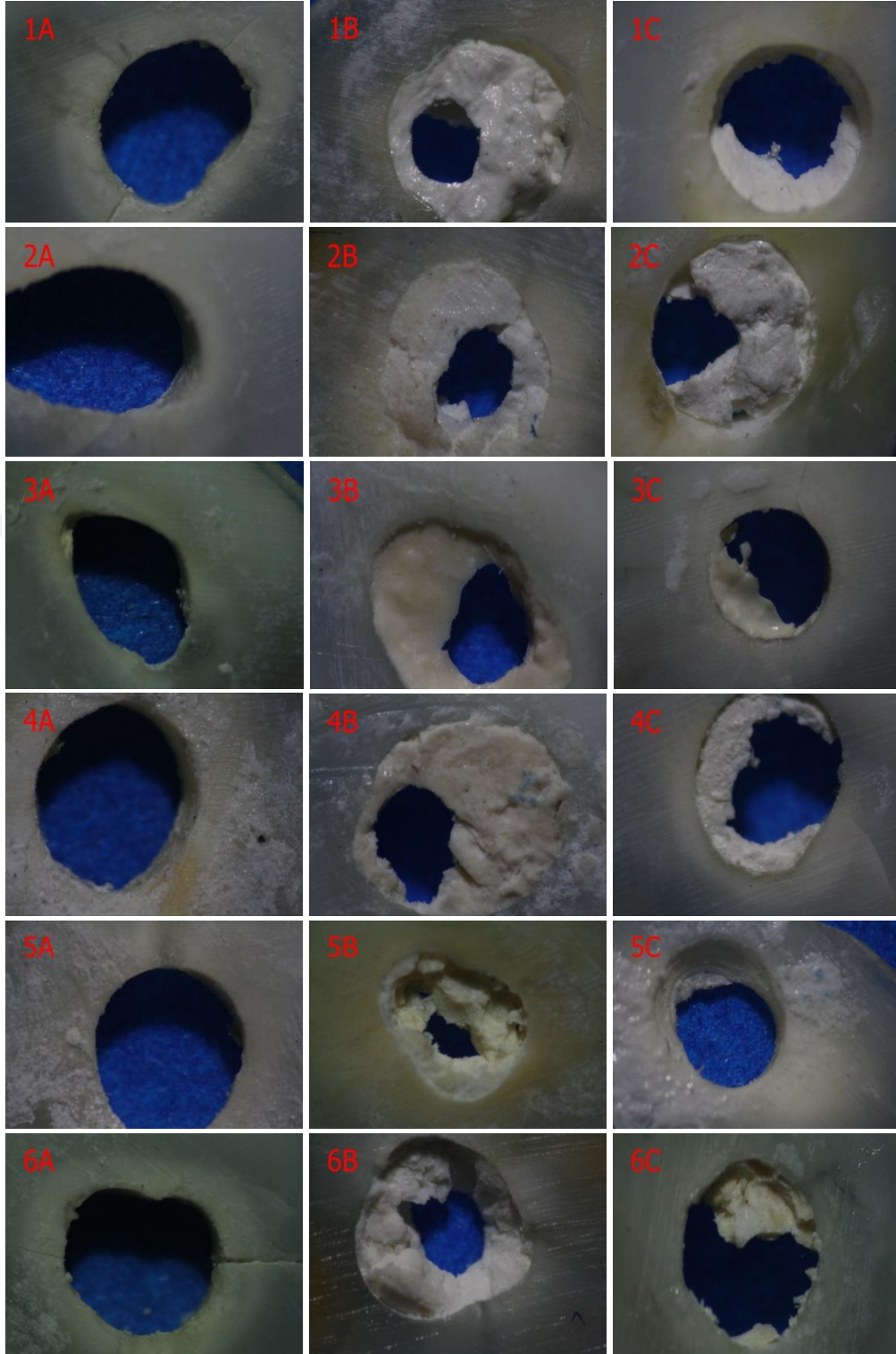
Örneklerin stereomikroskopta incelemesinden sonra karışık kırılma, kontrol ve Ca(OH)₂ gruplarında en fazla gözlenen tip olduğunu ortaya koyarken, koheziv kırılma Augmentin® ,sefoklorlu mTAP ve klindamisinli mTAP gruplarında en fazla gözlenen tip oldu. DAP grubunda ise adeziv kırılma tipi en sık görüldü



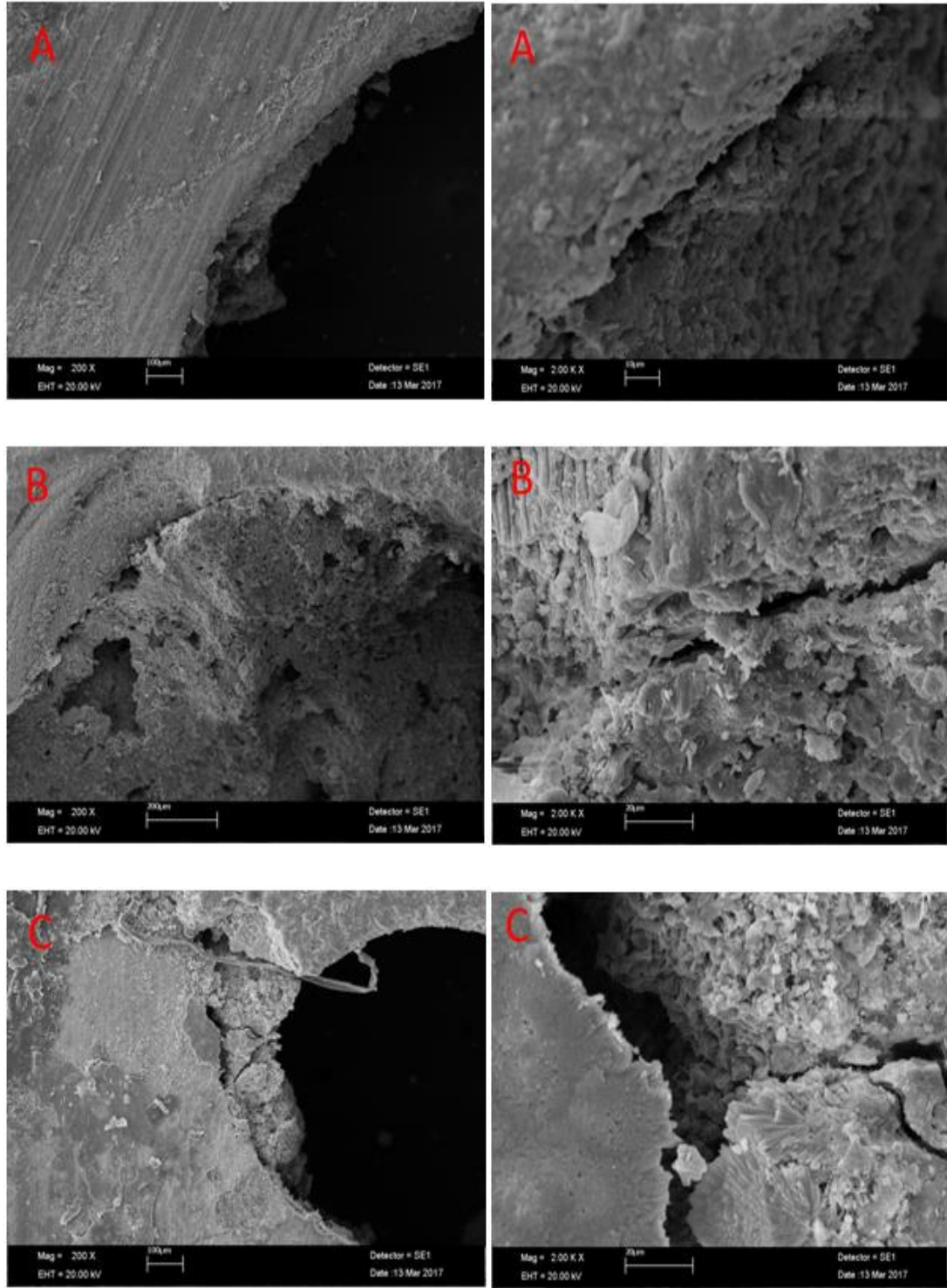
Şekil 4.1. Gruplara ait kırılma tiplerinin dağılımı.

Tablo 4.2. Gruplara ait kırılma tiplerinin dağılımı.

Gruplar		Kırılma Tipi (n %)						
		Adeziv		Koheziv		Karışık		
Kalsiyum Silikat Esaslı Siman	Kanal İçi İlaç							
	ProRoot MTA	DAP	14	70.0	3	15.0	3	15.0
		mTAP (DAP +sefaklor)	8	40.0	7	35.0	5	25.0
		mTAP (DAP +klindamisin)	8	40.0	9	45.0	5	25.0
		Augmentin®	4	20.0	8	40.0	8	40.0
		Kalsiyum hidroksit	6	30.0	5	25.0	9	45.0
		Kontrol (ilaç yok)	3	15.0	5	25.0	12	60.0
Biodentine	DAP	8	40.0	5	25.0	7	35.0	
	mTAP (DAP +sefaklor)	8	40.0	9	45.0	3	15.0	
	mTAP (DAP +klindamisin)	7	35.0	5	25.0	8	40.0	
	Augmentin®	2	10.0	12	60.0	6	30.0	
	Kalsiyum hidroksit	1	5.0	11	55.0	8	40.0	
	Kontrol (ilaç yok)	6	30.0	4	20.0	10	50.0	
ERRM	DAP	7	35.0	6	30.0	7	35.0	
	mTAP (DAP +sefaklor)	11	55.0	5	25.0	4	20.0	
	mTAP (DAP +klindamisin)	6	30.0	9	45.0	5	25.0	
	Augmentin®	5	25.0	10	50.0	5	25.0	
	Kalsiyum hidroksit	3	15.0	6	30.0	11	55.0	
	Kontrol (ilaç yok)	3	15.0	8	40.0	9	45.0	



Şekil 4.2. Örneklerden alınan kesitlerin kırılma tiplerinin stereomikroskop görüntüleri (X25):Grup 1A: adeziv, Grup 1B: ProRoot MTA-koheziv, Grup 1C: ProRoot MTA-karışık, Grup 2A: adeziv, Grup 2B: ERRM-koheziv, Grup 2C: ERRM-karışık,Grup 3A:adeziv, Grup 3B:Biodentine-koheziv, Grup 3C: Biodentine-karışık, Grup 4A:adeziv, Grup 4B: Biodentine-koheziv, Grup 4C: Biodentine-karışık, Grup 5A:adeziv, Grup 5B: Biodentine-koheziv, Grup 5C: ProRoot MTA-karışık, Grup 6A:adeziv, Grup 6B:ERRM-koheziv, Grup 6C: Biodentine-karışık



Şekil 4.3. Rastgele seçilen örneklerin kırılma tiplerinin SEM görüntüleri (X200 VE X2000) büyütmede kırılma tiplerinin görüntüleri: (A) siman/dentin arayüzünde adeziv kırılma; (B) siman içinde koheziv kırılma; ve (C) siman ve dentinde karışık kırılma.

5. TARTIŞMA

İmmatür dişlere gelen travma, pulpa nekrozu ve kök gelişiminin durmasıyla sonuçlandığında erken diş kayıplarına yol açabilir. Olgunlaşmamış dişlerde açık apekslerden dolayı kanalların temizlenmesi, şekillenmesi ve tıkanmasında zorluklar ortaya çıkmaktadır (166). Buna ek olarak, bu dişlerin kök duvarlarının ince olması ve/veya zayıflamasının bir sonucu olarak kök kırıkları ortaya çıkabilir (167). Rejeneratif teknikler, olgunlaşmamış dişlerin kanal boşluğundaki dokuları fizyolojik olarak yenileyerek fonksiyonel dentisyonun eski haline getirilmesine yardımcı olabilir (60).

RET' in başarısı, fonksiyonel güçler veya restoratif materyallerin yerleştirilmesinden kaynaklanan kuvvetler de dahil olmak üzere yerinden oynatma kuvvetlerine karşı materyallerin direncine ve dentine olan bağ kuvvetlerine bağlıdır (21, 22). Bu nedenle rejeneratif endodontik işlemde, pulpa boşluğu bariyeri olarak kullanılacak kalsiyum silikat esaslı simanlar kök kanal dentinine iyi bağlanma göstermelidir (22, 168).

İmmatür dişlerin rejeneratif tedavisinde mekanik temizlik önerilmez çünkü ince kök dentin duvarlarını zayıflatabilir ve kanalın apikal bölgesindeki kalan canlı kök hücreleri kaldırabilir (43). Rejeneratif endodontik prosedürlerde ince dentin duvarlarını korumak için mekanik preparasyon protokolleri kullanılmadığından, ilaçların tamamen çıkarılması daha da zorlaşır (23).

Önceki araştırmalar kanal içi ilaçların mevcut irrigasyon teknikleri kullanılarak kök kanal duvarlarından tamamen kaldırılamadığını göstermiştir (113, 169). Kanal içi ilaçların kalıntıları kök kanal dentininin kimyasal ve yapısal bileşiminde değişikliklere neden olabilir (170). Bu değişiklik, endodontik simanların kimyasal yapışma ve penetrasyon özelliklerini etkiler ve siman-dentin ara yüzünün bütünlüğünü arttıran mikromekanik yüzey kilitleme özelliklerini azaltabilir (171). Kanal içi ilaçların silikat esaslı simanların dentine yapışma gücüne etkisi tartışmalıdır. Bu ilaçlar penetrasyonlarının yüksek olması ve dentin tübüllerine bağlanması nedeniyle kanaldan çıkarılmaları güç olduğu için bağ kuvvetini olumsuz etkilemektedir (14).

İmmatür dişlerle ilgili yapılan *in vitro* çalışmalarda, simüle edilen immatür diş örneklerinin standardizasyonu için, çalışmalarda kullanılacak dişlerin tek köklü, tek kanallı ve kök uçlarının kapanmış olması tercih edilmiş; bu özellikleri içermeyen dişler ise çalışmalara dahil edilmemiştir. Ayrıca dişlerde çalışma sonuçlarını değiştirebilecek her hangi bir çürük, kron veya kök kırığı, çatlağı ya da kök rezorbsiyonu gibi durumların bulunmaması şartı aranmıştır (107, 172). Çalışmamızda kullanılan dişler bu kriterlere uygun olarak seçilmiştir.

Stuart ve ark. (172), çekilmiş daimi dişlere *in vitro* olarak immatür kök formu verebilmek için kök kanallarını peeso reamer kullanarak genişletmiş, ancak immatür dişlerde görülen künt formdaki apikal anatomiye sağlayamamışlardır. Toğçuoğlu ve ark. (17) çalışmalarında immatür diş apikal formun sağlanabilmesi için #6 Peeso reameri apeksten 1 mm taşkın çalışmışlardır. Nagaş ve ark. (23) immatür dişlerde yaptıkları çalışmada Protaper döner alet sistemi ile kanal preparasyonunu yapmışlardır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda immatür diş modeli sağlamak için peeso reamerlar kullanılmış ve apikal açıklık #6 numaralı peeso reamer apeksten 1 mm taşkın çalışarak elde edilmiştir. Tüm dişlerin kök uzunlukları 15 ± 0.5 mm boyutunda sabitlendi. Tüm kökler prosedürlere uygun olarak aynı eğelerle Protaper Next döner alet sistemi kullanılarak prepare edildi ve apikal foramen çaplarının standardizasyonu sağlandı.

Endodontik tedavilerde preparasyon sırasında oluşan smear tabakasının uzaklaştırılması veya korunması hakkında bir fikir birliğine varılamamıştır (173). Birçok araştırmacı smear tabakasının; irrigasyon solüsyonlarının, ilaçların ve kök kanal dolgu maddelerinin dentin tübüllerine penetrasyonunu önlediğini, mikromekanik kuvvetler karşısında bağlanma dayanımlarını düşürdüğünü bildirmiş ve bu nedenle kaldırılması gerektiğini savunmuştur (174, 175). Bazı araştırmacılar ise smear tabakasının dentin geçirgenliğini azalttığını ve bakteri metabolitlerine karşı bariyer görevi gördüğünü, böylece dentin tübüllerine bakteri invazyonunu engellediği için kaldırılmaması gerektiğini savunmuşlardır (176, 177). Çalışmamızda, smear tabakası %17' lik EDTA kullanılarak uzaklaştırıldı.

Rejeneratif endodontik işlemler, yeterli miktarda dezenfeksiyonla kök hücre sağ kalımına ve farklılaşmasına elverişli bir mikro ortam yaratır (2). Mevcut rejeneratif endodontik prosedürlerde, mezenkimal kök hücreler (MSK) periradiküler

dokulardan uyarılmış kanama yoluyla kök kanal boşluğuna gönderilir (52). Endodonti için özel ilgi SCAPs' lerdir. Bu hücrelerin kök kanalının apeksine komşu apikal papillada bulunması rejeneratif endodontik prosedürlerde SCAPs' lerin daha kolay bir şekilde birleştirilmesini sağlar (14, 52).

NaOCl en sık kullanılan endodontik irriganttır ve %0.5-6 arasında değişim gösteren konstrasyonları rejeneratif/revaskülarizasyon ile bildirilen vakaların çoğunda kullanılmıştır (14, 17, 23). NaOCl' in SCAPs üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar, %0,5-3 NaOCl' in hücre canlılığını %60' a düşürdüğünü gösterirken, %6' lık NaOCl' in hücre sayılarını %20' nin altına düşürdüğünü göstermiştir (9, 73). Kök kanal tedavisinde sıklıkla irigasyon ajanı olarak kullanılan NaOCl solüsyonu organik artıkları ve predentini uzaklaştırabilmektedir. Fakat tek başına kullanıldığında inorganik yapıyı çözemediği için smear tabakası tamamen uzaklaştırılamamaktadır. Bu nedenle organik ve inorganik bileşenleri uzaklaştırmak için farklı solüsyonların bir arada kullanılması gerekmektedir (178).

Rejeneratif tedavilerinde dentinde demineralizasyon sağlayan %17' lik EDTA solüsyonu ile organik dokuları çözebilen %1-6 NaOCl solüsyonlarının bir arada kullanılması tavsiye edilmektedir (73). NaOCl solüsyonlarını takiben %17' lik EDTA kullanımı toksik etkileri giderebilir ve hücre canlılığını arttırabilir (73). Ayrıca EDTA' nın, büyüme faktörlerinin dentinden salınımını uyardığı bilinmekte olup biyoyararlanımı artmaktadır (179). Bu nedenle irigasyon protokollerine EDTA'nın dahil edilmesinin rejeneratif prosedürler için yararlı olabileceğini düşündürmektedir (75). Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda smear tabakasının kaldırılması için kanallar 5 ml %2.5 NaOCl ile irrige edildi ve devamında 5 ml %17'lik EDTA kullanıldı. Final irigasyonunda EDTA' nın uzamış etkisinden korunmak için 10 ml distile su kullanıldı.

Rejeneratif endodontik prosedürlerin temel ilkesi, kök kanalının etkili dezenfeksiyonudur. Rejeneratif tedavi için antibiyotik patları sıklıkla kullanılır. En sık kullanılan kök kanalı dezenfektanı, Hoshino ve ark. (12) tarafından tanıtılan üçlü antibiyotik patıdır. Bazı yazarlar, minosiklinin pulpa yenilenmesi sırasında dişte renk değişikliğine neden olmasından dolayı antibiyotik patında sadece metronidazol ve siprofloksasin kullanarak minosiklinin elimine edilmesini önermektedir (13, 14). Son zamanlarda amoksisilin, sefaklor ve doksisisiklinin siprofloksasin ve metronidazol ile

kombinasyon halinde kullanımı gibi antibiyotik alternatifleri önerilmiştir (16). Topçuoğlu ve ark. (17) kanal içi ilaçların MTA' nın kök dentinine bağlanma dayanımı üzerindeki etkisini inceledikleri *in vitro* çalışmalarında kanal içi ilaç olarak Ca(OH)_2 , TAP, DAP ve sefaklorlu mTAP kullanmıştır. Yine benzer bir çalışma olarak Nagaş ve ark. (23) RET' te kullanılan kanal içi ilaçların ProRoot MTA ve Biodentine' nin dentine bağlanma dayanımına etkisini inceledikleri çalışmalarında kanal içi ilaç olarak Ca(OH)_2 , TAP, amoksisilin+klavulanik asit kullanmıştır. Leong ve ark. (180), yaptıkları çalışmada, liyofilize metronidazol ve klindamisin salınımı yapan kollajen doku iskelelerinin klinik olarak revaskülarizasyon veya pulpa yenileme prosedürlerinde kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Ticari olarak bulunan üçlü antibiyotik patı PulpVAZ, (Blaze Pharmaceuticals, ABD) minosikline alternatif olarak klindamisin içerir (180). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada kanal içi ilaç olarak DAP, sefaklorlu mTAP, amoksisilin+klavulanik asit ve ek olarak klindamisinli mTAP kullanıldı.

Kanal içi ilaçların, kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanma gücü üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Penetrasyonlarının yüksek olması ve dentin tübüllerine bağlanmaları nedeniyle bu ilaçların kanaldan çıkarılmaları zordur ve bu nedenle bağlanma dayanımı olumsuz şekilde etkiler (14). Antibiyotik patlarının dentine etkisini değerlendiren Yassen ve ark. (181), asidik özelliklerinden dolayı antibiyotik patlarının demineralizasyon etkisine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Demineralizasyon, silikat esaslı siman ve dentin arasında oluşan mekanik ve kimyasal yapışmayı azaltabilir. Diğer taraftan, Ca(OH)_2 veya TAP' ların dentinde kalsiyum ile kenetlenme yoluyla bağlanma kuvvetini olumlu bir şekilde artırabileceği, dentinin demineralize olmasına neden olan pH düşüşü ile şelasyona izin verdikleri gösterilmiştir (17).

Antibiyotik patları, özellikle kök kanalı irrigantları tarafından ulaşılamayan alanlarda bulunan enfeksiyonlu kanallarda kalan mikroorganizmaları etkili bir şekilde ortadan kaldırabilir. Bununla birlikte, etkili bir taşıyıcı, bu ilacın bu alanlara daha etkin bir şekilde nüfuz etmesine izin vermek ve böylece kalan bakterileri öldürmek için yararlı olabilir. İlaçları kök kanalına iletmek üzere taşıyıcı olarak propilen glikol kullanıldığında, daha büyük miktarda çözünen maddenin dentin tübüllerine nüfuz etmesine izin verildiği gösterilmiştir (182). Cruz ve ark. (182)

yaptıkları çalışmada propilen glikolün kök kanalı sisteminde hızlı ve etkin bir şekilde iletildiğini göstermektedir. Çalışmamızda antibiyotik patlarının hazırlanmasında taşıyıcı olarak propilen glikol kullanıldı.

RET sırasında kanal içi ilaçların uygulama zamanı ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Literatürde klinik olarak bildirilen minimum uygulama süresi 1 hafta iken (85, 183), başka çalışmalarda bu ilaçların 11 haftaya kadar uygulandığı rapor edilmiştir (184, 185). Amerikan Endodontistler Birliği (AAE), kalıcı enfeksiyon geçiren vakalarda ek tedavi zamanı göz önüne alınarak 1-4 hafta arasını kanal içi ilaç uygulama zamanı olarak önermiştir (186). Turk ve ark. (187) kanal içi ilaçların uygulama sürelerinin MTA' nın bağlanma dayanımına etkisini inceledikleri çalışmada, TAP ve DAP' ın bağlanma dayanımına azaltıcı etkisinin 4. haftanın başlarında ortaya çıktığını bulmuşlardır. Bunun yanında 2 ve 4 haftalık Ca(OH)₂ uygulanması MTA' nın bağlanma dayanımını etkilememiştir. Topçuoğlu ve ark. (17) çalışmalarında kanal içi ilaç olarak sefaklorlu mTAP, TAP, DAP ve Ca(OH)₂ kullanmış ve 3 hafta kanal içinde beklettikten sonra MTA' nın kök kanal dentinine bağlanma dayanımı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu bilgiler ışığında çalışmada kullanılan örnek dişler kanal içi ilaçlar uygulandıktan 3 haftalık süre boyunca 37°C %100 nemli ortamda etüvde bekletildi.

RET' te, ilaçların tamamen çıkarılması, dentin duvarlarını korumak için protokollerde preparasyon kullanılmadığı için daha da zordur (23). Berkhoff ve ark. (20), TAP' ın kök kanal sisteminden etkili bir şekilde uzaklaştırılmadığını ve bunun, TAP' ın dentin içine yüksek difüzyonundan kaynaklanabileceğini gösterdi Arslan ve ark. (169) TAP' ın kanaldan çıkarılması üzerine çeşitli irrigasyon protokollerinin etkinliği değerlendirmişler ve 10 ml %2.5 NaOCl irrigasyonunun TAP' ın kanaldan çıkarılmasını arttırdığını bulmuşlardır. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, DAP' ın kök kanal dentininden tamamen çıkarılmasının, EndoActivator sistemi kullanıldığında bile tam olarak mümkün olmadığını göstermiştir (113). Toğçuoğlu ve ark. (17) çalışmalarında kanal içi ilaçları uzaklaştırmak için 10 ml %2.5 NaOCl kullanmışlardır. Bu bilgiler ışığında, mevcut çalışmada 3 haftalık süre sonunda kanal içi ilaçları çıkarmak için 10 ml %2.5 NaOCl ile irrigasyon ve ardından 10 ml distile su kullanıldı.

Bir endodontik biyomateryal, statik koşullar altında kök dentin ara yüzünün bütünlüğünü korumaya yardımcı olmalı ve fonksiyon ve operasyon prosedürleri sırasında dolgu malzemesinin yer değiştirmesine engel olmak için kök kanal dentinine iyi adapte olmalıdır (188, 189). Çalışmada, kök kanalında bağlanma dayanımını ölçmek için kullanılan yöntemlerden biri olan “push-out” bağlanma dayanımı testi kullanılmıştır. Bu yöntemin makaslama ve gerilim bağlanma dayanımı test yöntemlerine göre kırılma şeklinin klinik koşullarını daha iyi yansıttığı belirtilmiştir (190). Goracci ve ark. (191) push-out bağlanma dayanımı testinin diğer testlere oranla daha güvenilir olduğunu, mikrotensile (mikrogerilim) testinde ise örneklerin hazırlanmasında çok sayıda başarısızlık olduğunu ve gözlenen verilerin çok geniş bir aralıkta dağıldığını bildirmişlerdir. Bu yöntem bölgesel farklılıkların da test edilmesine izin verir. Ayrıca çok sayıda prematür başarısızlık ile karşılaşılan diğer bağlanma testleriyle karşılaştırılmış ve sonuçta düşük bağlanma dayanımı değerlerini de ölçebilen güvenilir bir test olarak literatürdeki yerini almıştır (192).

Push-out testi kalın kök kesitlerinde uygulandığı zaman, bağlanma ara yüzeyinde düzenli olmayan stres geliştiği iddia edilmektedir (161). Orijinal push-out tekniğindeki bu engeller, örnek kalınlığının 1-2 mm' ye indirilmesi ile kaldırılabilir. (164). Yapılan araştırmalarda, push-out testlerinde sonuçların yanlış yorumlanmasına yol açacak sürtünme varlığından dolayı 1 mm kalınlığındaki örneklerin, kalın örneklere kıyasla daha az riskli olduğu bildirilmiştir (192, 193). Bu bilgilere dayanarak çalışmada push-out testi uygulanmak üzere örneklerin kök kanallarının koronal bölgesinden 1 mm kalınlığında kesitler elde edildi.

Kalsiyum silikat esaslı endodontik simanlar ile kök kanalı dentini arasındaki bağlanma dayanımı, literatürde sık kullanılan ve güvenilir yöntem olan push-out testiyle sıklıkla değerlendirilmiştir. Collares ve ark. (194) dolgu tekniği, diş bölümü, kesit kalınlığı ve saklama süresi gibi yöntemsel değişkenlerin yerinden oynamaya karşı direnci etkilediğini bildirmiştir. Topçuoğlu ve ark. (17) immatür dişlerde yaptıkları çalışmada push-out testine tabi tutulacak kök kesitlerini kanal içi ilaçları kanala gönderdikten ve simanları yerleştirdikten sonra elde etmişlerdir. Nagas ve ark. (23) ise kök kesitlerini elde ettikten sonra kanal boşluklarına simanları yerleştirmişler ve daha sonra push-out testini uygulamışlardır. Çalışmada, Nagas ve ark. (23) uyguladığı yöntemle uyumlu olacak şekilde kesitler elde edildikten sonra test

edilecek simanlar kesitlerin kök kanal boşluklarına yerleştirildi. Bu sayede trikalsiyum silikat esaslı simanların sertleşme sonrası dönemlerindeki kırılabilirliğinden dolayı oluşabilecek mikro-başarısızlık veya kırık ihtimalinin eliminasyonu amaçlandı.

Kök kanalının dentin yüzeyi, RET prosedürleri sırasında kimyasal ve mekanik özelliklerini değiştirebilen çeşitli irrigasyon solüsyonlarına ve kanal içi ilaçlara maruz kaldığından dolayı kalsiyum silikat esaslı simanların bağlanma dayanımının değerlendirilmesi önem kazanmıştır (17). Turk ve Fidler (195) RET' te kullanılan kanal içi ilaçların etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında, MTA ve Biodentine' nin bağlanma dayanımının kullanılan kanal içi ilaca göre değiştiğini bulmuşlardır. Benzer şekilde bu çalışmada test edilen endodontik simanların ve kanal içi ilaçların, bağlanma dayanımı değerleri üzerinde belirgin bir etkisinin olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$). Çalışmanın sonuçları, kök kanalına DAP, sefoklorlu mTAP ve klindamisinli mTAP uygulanmasının, Augmentin®, Ca(OH)_2 ve kontrol gruplarına kıyasla kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanma dayanım değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğünü göstermektedir ($p < 0.05$). Bu sonuç Nagas ve ark (23)' nin çalışmasındaki $-\text{Ca(OH)}_2$ hariç olmak üzere artık kanal içi ilaçların kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanmasını azaltıcı etkisi ile tutarlıdır. Bunun nedeni, kalıntı antibiyotik patlarının fiziksel bir bariyer gibi davranarak dentin ve siman arasındaki kimyasal bağlanmayı önlemesi olabilir.

Topçuoğlu ve ark. (17) çalışmalarında, bizim çalışmamızla tutarlı olarak, DAP' ın kanal içi ilaç olarak uygulanmasının MTA' nın kök dentine olan bağlanma dayanımını azalttığını ve Ca(OH)_2 ' in bağlanma dayanımını etkilemediğini bulmuşlardır. Fakat bizim çalışmamızın tersine sefoklorlu mTAP grubunun, kontrol grubuna benzer bağlanma değerlerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç çalışmalardaki yöntem farklılıklarından dolayı ortaya çıkmış olabilir.

Simanların partikül boyutlarındaki farklılıkların malzemelerin bağlanma kuvveti üzerinde büyük etkisi olduğu bilinmektedir (196). Güneşer ve ark. (168), Biodentine' in daha küçük ve daha düzgün partikül boyutunun tübüler penetrasyonunu artırabileceğini ve daha iyi bir mekanik retansiyona neden olabileceğini bildirmiştir. Nagaş ve ark. (23) Biodentine' in MTA'ya kıyasla daha

yüksek bağlanma dayanımına sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada da test edilen kanal içi ilaçlara bakılmaksızın, Biodentine ve ERRM, ProRooT MTA' ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bağlanma dayanımı değerlerine sahip bulunmuştur ($p < 0.05$) Biodentine' in kısmen ilaçsız dentin tübüllerine nüfuzunu arttırma potansiyeline sahip daha küçük parçacık boyutu bu sonuçta etkili olabilir. Dentin tübüllerinde kristal büyümenin sonucu olarak dentinal köprüler oluşma etkisi güçlenebilir, böylece mikromekanik tutulum artar (18, 197).

Bildiğimiz kadarıyla, RET' te pulpa boşluğu bariyeri olarak kullanan ERRM macununun bağlanma gücünü araştırmak için daha önce herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, sınırlı sayıda çalışmaları antibiyotik patlarının Endosequence BC Sealer patının kök dentinine bağlanma dayanımı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bu nedenle, ERRM macunun ilk kez RET' te pulpa bariyeri olarak kullanımını inceleyen bu çalışmanın sonuçları, yalnızca kanal içi ilaçların Endosequence BC Sealer patının dentine bağlanma gücü üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarla karşılaştırılabilir.

Atmeh ve ark. (197) EndoSequence BC Sealer patının kök kanalı dentin duvarlarıyla kimyasal bağlar oluşturabileceğini bu nedenle dolgu maddesi ile dentin duvarları arasında daha sıkı bir bağlantı oluşturduğunu belirtti. Ayrıca, Biodentine'nin bileşimi ile tutarlı olarak, EndoSequence BC Sealer, MTA ile karşılaştırıldığında daha küçük bir parçacık boyutuna sahiptir; bu da, ERRM ve Biodentine' nin, MTA' ya göre neden daha yüksek bağlanma dayanımı değerlerine sahip olduğunu açıklayabilir. Çalışmamızda Biodentine ile ERRM arasında bağlanma kuvveti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Ayrıca Koch ve Brave (198) ve Shokouhinejad ve ark. (199) kalsiyum silikat içerikli bir pat olan Endosequence BC Sealer' ın hidrofilik bir yapıya sahip olduğunu bildirmişler ve küçük partikül yapısı sayesinde bu materyalin dentin tübüllerine daha iyi yayılabildiğini belirtmişlerdir. Endosequence BC Sealer patının nem ile reaksiyona girerek sertleştiğini sonuçta hidroksiapatit oluşturarak diş yapısına kimyasal olarak bağlandığını, sertleşme reaksiyonu sonucunda %2 oranında ekspansiyon gösterdiğini ve bu şekilde kök kanallarına daha iyi adapte olabildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan ERRM macunun partikül yapısı ve hidrofilik

özelliklerinden dolayı bağlanma dayanımının ProRooT MTA' ya göre daha yüksek çıkmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmanın ikinci bölümünde push-out testi sonucunda oluşan kırılma tiplerini belirleyebilmek amacıyla bütün numuneler, stereomikroskopta incelendi Bu aşamada elde edilen sonuçlar simanların push-out kuvvetine hangi yüzey bağlantısında direnç gösteremediğini yansıtır.

Topçuoğlu ve ark. (17) artık kanal içi ilaçların MTA' nın dentine bağlanma dayanımı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında örnekleri stereomikroskopta incelemişlerdir. Kontrol grubunda en sık karışık kırılma tipinin görüldüğünü, Ca(OH)₂, minoksiklinli mTAP ve sefaklorlu mTAP gruplarında ise en sık koheziv kırık tipinin görüldüğünü bulmuşlardır. Bu çalışmada da benzer şekilde kontrol grubunda ve Ca(OH)₂ grubunda en sık gözlenen kırık tipi karışık kırık olurken, Augmentin®, sefoklorlu mTAP ve klindamisinli mTAP gruplarında koheziv kırık tipi baskındır. DAP grubunda ise adeziv kırık tipi baskın olmuştur. Koheziv kırıklar antibiyotik patlarının simanlar ile kimyasal etkileşime girmesinden dolayı oluşabilir. DAP grubundaki adeziv kırıkların çoğunlukta olması simanların kök kanal dentinine adezyonunun düşük olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamız *in vitro* koşullarda gerçekleştirilmiş olup ağız içi ortamın (okluzal stresler, kan-tükürük kontaminasyonu vb.) bütünüyle çalışmaya yansıtılması mümkün değildir. Bu nedenle materyallerin gerçek bağlanma performanslarının araştırılması için *in vitro* çalışmaların, mutlaka klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmada beş farklı kanal içi ilacın ProRoot MTA, Biodentine ve ERRM simanlarının dentine olan bağlanma dayanımına etkisi push-out testiyle değerlendirildi ve aşağıdaki sonuçları elde edildi.

1. Kanal içi ilaç olarak DAP, sefaklorlu mTAP ve klindamisinli mTAP uygulamasının kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanma dayanımlarını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşürmektedir ($p<0.05$).
2. Kanal içi ilaç olarak Augmentin® ve $Ca(OH)_2$ uygulamalarının bağlanma dayanımlarına istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).
3. Test edilen kanal içi ilaçlara bakılmaksızın, Biodentine ve ERRM, ProRoot MTA' ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bağlanma kuvveti değerlerine sahip bulundu ($p<0.05$).
4. Kullanılan kanal içi ilaçlara bakılmaksızın, Biodentine ve ERRM gruplarının bağlanma dayanımı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).
5. Test edilen tüm kalsiyum silikat esaslı simanların, grup içi ve kanal içi ilaçlar arasındaki çift karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
6. Kontrol ve $Ca(OH)_2$ gruplarında en sık karışık kırılma tipi gözlenirken, koheziv kırılma tipi Augmentin®, sefaklorlu mTAP ve klindamisinli mTAP gruplarında en fazla gözlenen kırılma tipi oldu. DAP grubunda ise adeziv kırılma tipi en sık görüldü.
7. RET prosedürlerinde pulpa bariyeri olarak kullanılan endodontik simanların dentine bağlanma kuvvetlerinin yüksek olması, oklüzal kuvvetler ve koronal restorasyonların yapımı sırasında simanda yer değiştirmeye neden olabilecek yıkıcı kuvvetlere karşı dolgu bütünlüğünün korunması açısından önemlidir. RET' te kullanılan endodontik simanların bağlanma dayanımı özelliklerinin bilinmesi yapılan tedavinin prognozunu olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle klinik vakalarda siman seçiminde bağlanma dayanımı özelliğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Cvek, M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endod Dent Traumatol*, 8(2):45-55, 1992.
2. Diogenes, A, M A Henry, F B Teixeira, and K M Hargreaves. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics*, 28(1):2-23, 2013.
3. Jeeruphan, T, J Jantarat, K Yanpiset, L Suwannapan, P Khewsawai, and K M Hargreaves. Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study. *J Endod*, 38(10):1330-1336, 2012.
4. Hargreaves, K M, T Giesler, M Henry, and Y Wang. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J Endod*, 34(7 Suppl):S51-56, 2008.
5. Andreasen, J O, B Farik, and E C Munksgaard. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol.*, 18(3):134-137, 2002.
6. Al-Hezaimi, K, T A Al-Shalan, J Naghshbandi, S Oglesby, J H Simon, and I Rotstein. Antibacterial effect of two mineral trioxide aggregate (MTA) preparations against *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus sanguis* in vitro. *J Endod*, 32(11):1053-1056, 2006.
7. Simon, S, F Rilliard, A Berdal, and P Machtou. The use of mineral trioxide aggregate in one-visit apexification treatment: a prospective study. *Int Endontic J*, 40(3):186-197, 2007.
8. Kling, M, M Cvek, and I Mejare. Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Dent Traumatol.*, 2(3):83-89, 1986.
9. Galler, K. Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *Int Endontic J*, 49(10):926-936, 2016.
10. Fouad, A F and P Verma. Healing after regenerative procedures with and without pulpal infection. *J Endod*, 40(4):58-64, 2014.
11. Bose, R, P Nummikoski, and K Hargreaves. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *J Endod*, 35(10):1343-1349, 2009.
12. Hoshino, E, N Kurihara-Ando, I Sato, H Uematsu, M Sato, K Kota, and M Iwaku. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endontic J*, 29(2):125-130, 1996.
13. Kim, J-H, Y Kim, S-J Shin, J-W Park, and I-Y Jung. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *J Endod*, 36(6):1086-1091, 2010.
14. Petrino, J A, K K Boda, S Shambarger, W R Bowles, and S B McClanahan. Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod*, 36(3):536-541, 2010.
15. Thomson, A and B Kahler. Regenerative endodontics—biologically-based treatment for immature permanent teeth: a case report and review of the literature. *Aust Dent J*, 55(4):446-452, 2010.
16. Akcay, M, H Arslan, B Yasa, F Kavrik, and E Yasa. Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by various antibiotic pastes used in revascularization. *J Endod*, 40(6):845-848, 2014.
17. Topçuoğlu, H S, H Arslan, M Akçay, G Saygili, F Çakici, and G Topçuoğlu. The effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the dislocation resistance of mineral trioxide aggregate to root canal dentin. *J Endod*, 40(12):2041-2044, 2014.
18. Han, L and T Okiji. Uptake of calcium and silicon released from calcium silicate-based endodontic materials into root canal dentine. *Int Endontic J*, 44(12):1081-1087, 2011.
19. Moinzadeh, A T, C A Portoles, P S Wismayer, and J Camilleri. Bioactivity potential of EndoSequence BC RRM putty. *J Endod*, 42(4):615-621, 2016.

20. Berkhoff, J A, P B Chen, F B Teixeira, and A Diogenes. Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *J Endod*, 40(8):1172-1177, 2014.
21. Hashem, A A R and S A W Amin. The effect of acidity on dislodgment resistance of mineral trioxide aggregate and bioaggregate in furcation perforations: an in vitro comparative study. *J Endod*, 38(2):245-249, 2012.
22. Shokouhinejad, N, M H Nekoofar, A Iravani, M J Kharrazifard, and P M Dummer. Effect of acidic environment on the push-out bond strength of mineral trioxide aggregate. *J Endod*, 36(5):871-874, 2010.
23. Nagas, E, Z Cehreli, M Uyanik, P Vallittu, and L Lassila. Effect of several intracanal medicaments on the push-out bond strength of ProRoot MTA and Biodentine. *Int Endontic J*, 49(2):184-188, 2016.
24. Pinkham, J. Çocuk diş hekimliği: bebeklikten ergenliğe. Atlas Kitapçılık.2009.
25. Fuks, A B. Pulp therapy for the primary and young permanent dentitions. *Dent Clin North Am.*, 44(3):571, 2000.
26. Chen, X, Z-F Bao, Y Liu, M Liu, X-Q Jin, and X-B Xu. Regenerative endodontic treatment of an immature permanent tooth at an early stage of root development: a case report. *J Endod*, 39(5):719-722, 2013.
27. Flanagan, T A. What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Aust Endod J*, 40(3):95-100, 2014.
28. Andreasen, J and J Ravn. Epidemiology of traumatic dental injuries to primary and permanent teeth in a Danish population sample. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1(5):235-239, 1972.
29. Hargreaves, K M, A Diogenes, and F B Teixeira. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod*, 39(3):30-43, 2013.
30. Yang, J, Y Zhao, M Qin, and L Ge. Pulp revascularization of immature dens invaginatus with periapical periodontitis. *J Endod*, 39(2):288-292, 2013.
31. Mukhopadhyay, S, C Ghosh, P Roy, and T Paul. Dens evaginatus in association with supernumerary teeth: Report of a case. *Niger J Exp Clin Biosci*, 2(1):64, 2014.
32. Murray, P E, F Garcia-Godoy, and K M Hargreaves. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod*, 33(4):377-390, 2007.
33. Nakashima, M and A Akamine. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod*, 31(10):711-718, 2005.
34. Atala, A. Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends. *Expert Opin Biol Ther.*, 5(7):879-892, 2005.
35. Brivanlou, A H, F H Gage, R Jaenisch, T Jessell, D Melton, and J Rossant. Setting standards for human embryonic stem cells. *Science*, 300(5621):913-916, 2003.
36. Tsukamoto, Y, S Fukutani, T Shin-Ike, T Kubota, S Sato, Y Suzuki, and M Mori. Mineralized nodule formation by cultures of human dental pulp-derived fibroblasts. *Arch Oral Biol*, 37(12):1045-1055, 1992.
37. Buchaille, R, M Couble, H Magloire, and F Bleicher. A subtractive PCR-based cDNA library from human odontoblast cells: identification of novel genes expressed in tooth forming cells. *Matrix Biol*, 19(5):421-430, 2000.
38. Gronthos, S, M Mankani, J Brahim, P G Robey, and S Shi. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(25):13625-13630, 2000.
39. Karande, T S, J L Ong, and C M Agrawal. Diffusion in musculoskeletal tissue engineering scaffolds: design issues related to porosity, permeability, architecture, and nutrient mixing. *Ann Biomed Eng*, 32(12):1728-1743, 2004.
40. Tabata, Y. Nanomaterials of drug delivery systems for tissue regeneration. *Protein nanotechnology*:p81-100, 2005.
41. Sharma, B and J H Elisseeff. Engineering structurally organized cartilage and bone tissues. *Ann Biomed Eng*, 32(1):148-159, 2004.

42. Nosrat, A, J R Kim, P Verma, and P S Chand. Tissue engineering considerations in dental pulp regeneration. *Iran Endod J*, 9(1):30, 2014.
43. Wigler, R, A Y Kaufman, S Lin, N Steinbock, H Hazan-Molina, and C D Torneck. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod*, 39(3):319-326, 2013.
44. Lind, M. Growth factors: possible new clinical tools: a review. *Acta Orthop Scand*, 67(4):407-417, 1996.
45. Iohara, K, M Nakashima, M Ito, M Ishikawa, A Nakasima, and A Akamine. Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein 2. *J Dent Res.*, 83(8):590-595, 2004.
46. Unda, F, A Martin, C Hernandez, G Perez-Nanclares, E Hilario, and J Arechaga. FGFs-1 and-2, and TGF β 1 as inductive signals modulating in vitro odontoblast differentiation. *Adv Dent Res*, 15(1):34-38, 2001.
47. Goldberg, M, S Lacerda-Pinheiro, N Jegat, N Six, D Septier, F Priam, M Bonnefoix, et al. The impact of bioactive molecules to stimulate tooth repair and regeneration as part of restorative dentistry. *Dent Clin North Am.*, 50(2):277-298, 2006.
48. Smith, A, B Scheven, Y Takahashi, J Ferracane, R Shelton, and P Cooper. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol*, 57(2):109-121, 2012.
49. Roberts-Clark, D and A Smith. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch Oral Biol*, 45(11):1013-1016, 2000.
50. Tran-Hung, L, P Laurent, J Camps, and I About. Quantification of angiogenic growth factors released by human dental cells after injury. *Arch Oral Biol*, 53(1):9-13, 2008.
51. Laurent, P, J Camps, and I About. BiodentineTM induces TGF- β 1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int Endontic J*, 45(5):439-448, 2012.
52. Lovelace, T W, M A Henry, K M Hargreaves, and A Diogenes. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod*, 37(2):133-138, 2011.
53. Galler, K M, W Buchalla, K-A Hiller, M Federlin, A Eidt, M Schiefersteiner, and G Schmalz. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *J Endod*, 41(3):363-368, 2015.
54. Shah, N, A Logani, U Bhaskar, and V Aggarwal. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *J Endod*, 34(8):919-925, 2008.
55. Banchs, F and M Trope. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod*, 30(4):196-200, 2004.
56. ÖZCAN, E and D S S A ÖZCAN. Periodontal rejenerasyonda kök hücrenin yeri. *Atatürk Üniv Dis Hek Fak Derg*, 2010(2), 2010.
57. Bezgin, T and H Sönmez. Review of current concepts of revascularization/revitalization. *Dent Traumatol.*, 31(4):267-273, 2015.
58. KABAKCI, D H F and A ERDEMİR. Rejeneratif Endodontide Büyüme Faktörleri.100-108, 2017.
59. Kontakiotis, E G, C G Filippatos, G N Tzanetakis, and A Agrafioti. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod*, 41(2):146-154, 2015.
60. Law, A S. Considerations for regeneration procedures. *J Endod*, 39(3):S44-S56, 2013.
61. Gronthos, S, J Brahim, W Li, L Fisher, N Cherman, A Boyde, P DenBesten, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res.*, 81(8):531-535, 2002.
62. Nosrat, A, N Homayounfar, and K Oloomi. Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case. *J Endod*, 38(10):1428-1434, 2012.
63. Lenzi, R and M Trope. Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. *J Endod*, 38(3):411-414, 2012.

64. Fouad, A F and A Nosrat. Pulp regeneration in previously infected root canal space. *Endod Topics*, 28(1):24-37, 2013.
65. Chueh, L H and G T Huang. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod*, 32(12):1205-1213, 2006.
66. Trope, M. Regenerative potential of dental pulp. *J Endod*, 34(7 Suppl):13-17, 2008.
67. Iwaya, S i, M Ikawa, and M Kubota. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol.*, 17(4):185-187, 2001.
68. Sato, I, N Ando-Kurihara, K Kota, M Iwaku, and E Hoshino. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int Endontic J*, 29(2):118-124, 1996.
69. Sato, T, E Hoshino, H Uematsu, and T Noda. In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs of bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol*, 8(3):172-176, 1993.
70. Ritter, A L d S, A V Ritter, V Murrah, A Sigurdsson, and M Trope. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after treatment with minocycline and doxycycline assessed by laser Doppler flowmetry, radiography, and histology. *Dent Traumatol.*, 20(2):75-84, 2004.
71. Lei, L, W Liao, P Sheng, M Fu, A He, and G Huang. Biological character of human adipose-derived adult stem cells and influence of donor age on cell replication in culture. *SCI CHINA SER C Journal*, 50(3):320-328, 2007.
72. D'Ippolito, G, P C Schiller, C Ricordi, B A Roos, and G A Howard. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res*, 14(7):1115-1122, 1999.
73. Martin, D E, J F A De Almeida, M A Henry, Z Z Khaing, C E Schmidt, F B Teixeira, and A Diogenes. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod*, 40(1):51-55, 2014.
74. Ring, K C, P E Murray, K N Namerow, S Kuttler, and F Garcia-Godoy. The comparison of the effect of endodontic irrigation on cell adherence to root canal dentin. *J Endod*, 34(12):1474-1479, 2008.
75. Trevino, E G, A N Patwardhan, M A Henry, G Perry, N Dybdal-Hargreaves, K M Hargreaves, and A Diogenes. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *J Endod*, 37(8):1109-1115, 2011.
76. Galler, K, M Widbiller, W Buchalla, A Eidt, K A Hiller, P Hoffer, and G Schmalz. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *International endodontic journal*, 49(6):581-590, 2016.
77. Shin, S, J Albert, and R Mortman. One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *Int Endontic J*, 42(12):1118-1126, 2009.
78. Huang, G T-J, W Sonoyama, J Chen, and S H Park. In vitro characterization of human dental pulp cells: various isolation methods and culturing environments. *Cell Tissue Res.*, 324(2):225-236, 2006.
79. Reynolds, K, J Johnson, and N Cohenca. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *Int Endontic J*, 42(1):84-92, 2009.
80. Thibodeau, B and M Trope. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatr Dent*, 29(1):47-50, 2007.
81. Iwaya, S i, M Ikawa, and M Kubota. Revascularization of an immature permanent tooth with periradicular abscess after luxation. *Dent Traumatol.*, 27(1):55-58, 2011.
82. Geisler, T M. Clinical considerations for regenerative endodontic procedures. *Dent Clin North Am.*, 56(3):603-626, 2012.
83. Huang, F-M, S-F Yang, J-H Zhao, and Y-C Chang. Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. *J Endod*, 36(10):1628-1632, 2010.

84. Torabinejad, M and M Turman. Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. *J Endod*, 37(2):265-268, 2011.
85. Ding, R Y, G S-p Cheung, J Chen, X Z Yin, Q Q Wang, and C F Zhang. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod*, 35(5):745-749, 2009.
86. Bezgin, T, A Yılmaz, B Celik, and H Sönmez. Concentrated platelet-rich plasma used in root canal revascularization: 2 case reports. *Int Endontic J*, 47(1):41-49, 2014.
87. Kindler, V. Postnatal stem cell survival: does the niche, a rare harbor where to resist the ebb tide of differentiation, also provide lineage-specific instructions? *J Leukoc Biol Suppl*, 78(4):836-844, 2005.
88. Brazelton, T R and H M Blau. Optimizing techniques for tracking transplanted stem cells in vivo. *Stem Cells Int*, 23(9):1251-1265, 2005.
89. Fukuda, J, A Khademhosseini, J Yeh, G Eng, J Cheng, O C Farokhzad, and R Langer. Micropatterned cell co-cultures using layer-by-layer deposition of extracellular matrix components. *Biomaterials*, 27(8):1479-1486, 2006.
90. Venugopal, J and S Ramakrishna. Applications of polymer nanofibers in biomedicine and biotechnology. *Appl Biochem Biotechnol*, 125(3):147-157, 2005.
91. Schopper, C, F Ziya-Ghazvini, W Goriwoda, D Moser, F Wanschitz, E Spassova, G Lagogiannis, et al. HA/TCP compounding of a porous CaP biomaterial improves bone formation and scaffold degradation—A long-term histological study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 74(1):458-467, 2005.
92. Sachlos, E and J Czernuszka. Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *Eur Cell Mater*, 5(29):39-40, 2003.
93. Elisseff, J, C Puleo, F Yang, and B Sharma. Advances in skeletal tissue engineering with hydrogels. *Orthod Craniofac Res*, 8(3):150-161, 2005.
94. Guo, T, J Zhao, J Chang, Z Ding, H Hong, J Chen, and J Zhang. Porous chitosan-gelatin scaffold containing plasmid DNA encoding transforming growth factor- β 1 for chondrocytes proliferation. *Biomaterials*, 27(7):1095-1103, 2006.
95. Taylor, M, A Daniels, K Andriano, and J Heller. Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. *J Appl Biomater Biomech*, 5(2):151-157, 1994.
96. Alhadlaq, A and J J Mao. Tissue-engineered osteochondral constructs in the shape of an articular condyle. *J Bone Joint Surg Am*, 87(5):936-944, 2005.
97. Luo, Y and M S Shoichet. A photolabile hydrogel for guided three-dimensional cell growth and migration. *Nat Mater.*, 3(4):249-253, 2004.
98. Barron, J A, D B Krizman, and B R Ringeisen. Laser printing of single cells: statistical analysis, cell viability, and stress. *Ann Biomed Eng*, 33(2):121-130, 2005.
99. Bonadio, J, E Smiley, P Patil, and S Goldstein. Localized, direct plasmid gene delivery in vivo: prolonged therapy results in reproducible tissue regeneration. *Nat Med*, 5(7):753-759, 1999.
100. Li, J, C Zheng, X Zhang, X Liu, C Zhang, C M Goldsmith, B J Baum, et al. Developing a convenient large animal model for gene transfer to salivary glands in vivo. *J Gene Med*, 6(1):55-63, 2004.
101. Jüllig, M, W V Zhang, and N S Stott. Gene therapy in orthopaedic surgery: the current status. *ANZ J Surg*, 74(1-2):46-54, 2004.
102. Siqueira, J and H Lopes. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *Int Endontic J*, 32(5):361-369, 1999.
103. Farhad, A and Z Mohammadi. Calcium hydroxide: a review. *Int Dent J*, 55(5):293-301, 2005.
104. Rehman, K, W Saunders, R Foye, and S Sharkey. Calcium ion diffusion from calcium hydroxide-containing materials in endodontically-treated teeth: An in vitro study. *Int Endontic J*, 29(4):271-279, 1996.
105. Fava, L and W Saunders. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *Int Endontic J*, 32(4):257-282, 1999.

106. Çalışkan, M K. Endodontide tanı ve tedaviler. Nobel Tıp Kitabevleri.2006.
107. Andreasen, J O, E C Munksgaard, and L K Bakland. Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after filling with calcium hydroxide or MTA. *Dent Traumatol.*, 22(3):154-156, 2006.
108. Siqueira, J F, K M Magalhães, and I N Rôças. Bacterial reduction in infected root canals treated with 2.5% NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/camphorated paramonochlorophenol paste as an intracanal dressing. *J Endod*, 33(6):667-672, 2007.
109. Heling, I, D Steinberg, S Kenig, I Gavrilovich, M Sela, and M Friedman. Efficacy of a sustained-release device containing chlorhexidine and Ca (OH) 2 in preventing secondary infection of dentinal tubules. *Int Endontic J*, 25(1):20-24, 1992.
110. Taneja, S, M Kumari, and H Parkash. Nonsurgical healing of large periradicular lesions using a triple antibiotic paste: A case series. *Contemp Clin Dent.*, 1(1):31, 2010.
111. Windley, W, F Teixeira, L Levin, A Sigurdsson, and M Trope. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *J Endod*, 31(6):439-443, 2005.
112. Hoshino, E, N Ando, M Sato, and K Kota. Bacterial invasion of non-exposed dental pulp. *Int Endontic J*, 25(1):2-5, 1992.
113. Arslan, H, M Akcay, I D Capar, H Ertas, E Ok, and B Uysal. Efficacy of needle irrigation, EndoActivator, and photon-initiated photoacoustic streaming technique on removal of double and triple antibiotic pastes. *J Endod*, 40(9):1439-1442, 2014.
114. Ruparel, N B, F B Teixeira, C C Ferraz, and A Diogenes. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod*, 38(10):1372-1375, 2012.
115. Ruparel, N, F Ruparel, K Hargreaves, and A Diogenes. Effect of intracanal medicaments on stem cells from apical papilla. *J Endod*, 38(3):e25, 2012.
116. Lee, S-J, M Monsef, and M Torabinejad. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *J Endod*, 19(11):541-544, 1993.
117. Torabinejad, M and N Chivian. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod*, 25(3):197-205, 1999.
118. Parirokh, M and M Torabinejad. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *J Endod*, 36(1):16-27, 2010.
119. Chacko, D V and D S Kurikose. Human pulpal response to mineral trioxide aggregate (MTA): a histologic study. *J Clin Pediatr Dent*, 30(3):203-209, 2006.
120. Torabinejad, M, C U Hong, F McDonald, and T R Pitt Ford. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod*, 21(7):349-353, 1995.
121. Komabayashi, T and L S Spångberg. Comparative analysis of the particle size and shape of commercially available mineral trioxide aggregates and Portland cement: a study with a flow particle image analyzer. *J Endod*, 34(1):94-98, 2008.
122. Lee, D and G Bogen. Multifaceted use of ProRoot™ MTA root canal repair material. *Pediatr Dent*, 23(4):326-330, 2001.
123. Sluyk, S R, P C Moon, and G R Hartwell. Evaluation of setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material. *J Endod*, 24(11):768-771, 1998.
124. Islam, I, H Chng, and A Yap. X-ray diffraction analysis of mineral trioxide aggregate and Portland cement. *Int Endontic J*, 39(3):220-225, 2006.
125. Torabinejad, M, C Hong, F McDonald, and T P Ford. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod*, 21(7):349-353, 1995.
126. Ding, S J, C T Kao, M Y Shie, C Hung, and T H Huang. The physical and cytological properties of white MTA mixed with Na 2 HPO 4 as an accelerant. *J Endod*, 34(6):748-751, 2008.
127. Schwartz, R S, M Mauger, D J Clement, and W A Walker. Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics. *J Am Dent Assoc*, 130(7):967-975, 1999.
128. Fridland, M and R Rosado. Mineral trioxide aggregate (MTA) solubility and porosity with different water-to-powder ratios. *J Endod*, 29(12):814-817, 2003.

129. Fridland, M and R Rosado. MTA solubility: a long term study. *J Endod*, 31(5):376-379, 2005.
130. Bates, C F, D L Carnes, and C E del Rio. Longitudinal sealing ability of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *J Endod*, 22(11):575-578, 1996.
131. Shipper, G, E Grossman, A Botha, and P Cleaton-Jones. Marginal adaptation of mineral trioxide aggregate (MTA) compared with amalgam as a root-end filling material: a low-vacuum (LV) versus high-vacuum (HV) SEM study. *Int Endontic J*, 37(5):325-336, 2004.
132. Torabinejad, M, P W Smith, J D Kettering, and T R Pitt Ford. Comparative investigation of marginal adaptation of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod*, 21(6):295-299, 1995.
133. Torabinejad, M, A F Rastegar, J D Kettering, and T R P Ford. Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *J Endod*, 21(3):109-112, 1995.
134. Srinivasan, V, P Waterhouse, and J Whitworth. Mineral trioxide aggregate in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent*, 19(1):34-47, 2009.
135. Kettering, J D and M Torabinejad. Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod*, 21(11):537-542, 1995.
136. Braz, M G, E Camargo, D M F Salvadori, M Marques, and D Ribeiro. Evaluation of genetic damage in human peripheral lymphocytes exposed to mineral trioxide aggregate and Portland cements. *J Oral Rehabil*, 33(3):234-239, 2006.
137. Sumer, M, M Muglali, E Bodrumlu, and T Guvenc. Reactions of connective tissue to amalgam, intermediate restorative material, mineral trioxide aggregate, and mineral trioxide aggregate mixed with chlorhexidine. *J Endod*, 32(11):1094-1096, 2006.
138. Torabinejad, M, C-U Hong, S-J Lee, M Monsef, and T R P Ford. Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. *J Endod*, 21(12):603-608, 1995.
139. Arens, D E and M Torabinejad. Repair of furcal perforations with mineral trioxide aggregate: two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82(1):84-88, 1996.
140. Pelliccioni, G A, G Ciapetti, E Cenni, D Granchi, M Nanni, S Pagani, and A Giunti. Evaluation of osteoblast-like cell response to Proroot MTA (mineral trioxide aggregate) cement. *J Mater Sci Mater Med*, 15(2):167-173, 2004.
141. Koh, E T, F McDonald, T R Pitt Ford, and M Torabinejad. Cellular response to Mineral Trioxide Aggregate. *J Endod*, 24(8):543-547, 1998.
142. Torabinejad, M, C U Hong, S J Lee, M Monsef, and T R Pitt Ford. Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. *J Endod*, 21(12):603-608, 1995.
143. Schwartz, R S, M Mauger, D J Clement, and W A Walker, 3rd. Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics. *J Am Dent Assoc*, 130(7):967-975, 1999.
144. Nekoofar, M H. The effect of contamination on selected physical and chemical characteristics of Mineral Trioxide Aggregate. (44):1011–1018, 2011.
145. Roberts, H W, J M Toth, D W Berzins, and D G Charlton. Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: a review of the literature. *Dent Mater J*, 24(2):149-164, 2008.
146. Park, J-W, S-H Hong, J-H Kim, S-J Lee, and S-J Shin. X-Ray diffraction analysis of white ProRoot MTA and Diadent BioAggregate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109(1):155-158, 2010.
147. Malkondu, Ö, M K Kazandağ, and E Kazazoğlu. A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. *Biomed Res Int*, 2014, 2014.
148. Camilleri, J, F Sorrentino, and D Damidot. Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. *Dent Mater J*, 29(5):580-593, 2013.
149. Grech, L, B Mallia, and J Camilleri. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dent Mater*, 29(2):e20-28, 2013.
150. Kayahan, M B, M H Nekoofar, A McCann, H Sunay, R F Kaptan, N Meraji, and P M Dummer. Effect of Acid Etching Procedures on the Compressive Strength of 4 Calcium Silicate-based Endodontic Cements. *J Endod*, 39(12):1646-1648, 2013.

151. Rajasekharan, S, L Martens, R Cauwels, and R Verbeeck. Biodentine™ material characteristics and clinical applications: a review of the literature. *Eur Arch Paediatr Dent.*, 15(3):147-158, 2014.
152. Zanini, M, J M Sautier, A Berdal, and S Simon. Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *J Endod*, 38(9):1220-1226, 2012.
153. Laurent, P, J Camps, M De Méo, J Déjou, and I About. Induction of specific cell responses to a Ca 3 SiO 5-based posterior restorative material. *Dent Mater J*, 24(11):1486-1494, 2008.
154. AlAnezi, A Z, J Jiang, K E Safavi, L S Spangberg, and Q Zhu. Cytotoxicity evaluation of endosequence root repair material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109(3):e122-e125, 2010.
155. Koch, K and D Brave. Bioceramic technology-the game changer in endodontics. *Endo Prac*, 12:7-11, 2009.
156. De-Deus, G, A Canabarro, G Alves, A Linhares, M I Senne, and J M Granjeiro. Optimal cytocompatibility of a bioceramic nanoparticulate cement in primary human mesenchymal cells. *J Endod*, 35(10):1387-1390, 2009.
157. Dayangaç, B. Kompozit rezin restorasyonlar. Güneş Kitabevi.2000.
158. Meira, J B C, R Y Ballester, R G Lima, R Martins de Souza, and L Driemeier. Geometrical aspects on bi-material microtensile tests. *J BRAZ SOC MECH*, 27(3):310-313, 2005.
159. Della Bona, A and R Van Noort. Shear vs. tensile bond strength of resin composite bonded to ceramic. *J Dent Res.*, 74(9):1591-1596, 1995.
160. Phrukkanon, S, M Burrow, and M Tyas. Effect of cross-sectional surface area on bond strengths between resin and dentin. *Dent Mater J*, 14(2):120-128, 1998.
161. Patierno, J, F Rueggeberg, R Anderson, R Weller, and D H Pashley. Push-out strength and SEM evaluation of resin composite bonded to internal cervical dentin. *Dent Traumatol.*, 12(5):227-236, 1996.
162. Pest, L B, G Cavalli, P Bertani, and M Gagliani. Adhesive post-endodontic restorations with fiber posts: push-out tests and SEM observations. *Dent Mater J*, 18(8):596-602, 2002.
163. Gallo, J R, T Miller, X Xu, and J O Burgess. In vitro evaluation of the retention of composite fiber and stainless steel posts. *J Prosthodont*, 11(1):25-29, 2002.
164. Loxley, E C, F R Liewehr, T Buxton, and J McPherson. The effect of various intracanal oxidizing agents on the push-out strength of various perforation repair materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 95(4):490-494, 2003.
165. Ungor, M, E Onay, and H Orucoglu. Push-out bond strengths: the Epiphany–Resilon endodontic obturation system compared with different pairings of Epiphany, Resilon, AH Plus and gutta-percha. *Int Endontic J*, 39(8):643-647, 2006.
166. Trope, M. Treatment of the immature tooth with a non–vital pulp and apical periodontitis. *Dent Clin North Am.*, 54(2):313-324, 2010.
167. Wilkinson, K L, T J Beeson, and T C Kirkpatrick. Fracture resistance of simulated immature teeth filled with resilon, gutta-percha, or composite. *J Endod*, 33(4):480-483, 2007.
168. Guneser, M B, M B Akbulut, and A U Eldeniz. Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials. *J Endod*, 39(3):380-384, 2013.
169. Arslan, H, I Capar, G Saygili, B Uysal, T Gok, H Ertas, and H Topcuoglu. Efficacy of various irrigation protocols on the removal of triple antibiotic paste. *Int Endontic J*, 47(6):594-599, 2014.
170. Chong, B and T P Ford. The role of intracanal medication in root canal treatment. *Int Endontic J*, 25(2):97-106, 1992.
171. Garcia-Godoy, F and P E Murray. Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dent Traumatol.*, 28(1):33-41, 2012.

172. Stuart, C H, S A Schwartz, and T J Beeson. Reinforcement of immature roots with a new resin filling material. *J Endod*, 32(4):350-353, 2006.
173. Torabinejad, M, R Handysides, A A Khademi, and L K Bakland. Clinical implications of the smear layer in endodontics: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 94(6):658-666, 2002.
174. Kouvas, V, E Liolios, I Vassiliadis, S Parissis-Messimeris, and A Boutsioukis. Influence of smear layer on depth of penetration of three endodontic sealers: an SEM study. *Dent Traumatol.*, 14(4):191-195, 1998.
175. Takeda, F, T Harashima, Y Kimura, and K Matsumoto. A comparative study of the removal of smear layer by three endodontic irrigants and two types of laser. *Int Endontic J*, 32(1):32-39, 1999.
176. Dippel, H, J Borggreven, and P Hoppenbrouwers. Morphology and permeability of the dentinal smear layer. *J Prosthet Dent*, 52(5):657-662, 1984.
177. Galvan, D A, A E Ciarlone, D H Pashley, J C Kulild, P D Primack, and M D Simpson. Effect of smear layer removal on the diffusion permeability of human roots. *J Endod*, 20(2):83-86, 1994.
178. Shahravan, A, A-A Haghdoost, A Adl, H Rahimi, and F Shadifar. Effect of smear layer on sealing ability of canal obturation: a systematic review and meta-analysis. *J Endod*, 33(2):96-105, 2007.
179. Zhao, S, A Sloan, P Murray, P Lumley, and A Smith. Ultrastructural localisation of TGF- β exposure in dentine by chemical treatment. *Histochem J.*, 32(8):489-494, 2000.
180. Leong, D J X, F C Setzer, M Trope, and B Karabucak. Biocompatibility of two experimental scaffolds for regenerative endodontics. *Restor Dent Endod*, 41(2):98-105, 2016.
181. Yassen, G H, T-M G Chu, G Eckert, and J A Platt. Effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the chemical structure of human immature radicular dentin: an in vitro study. *J Endod*, 39(2):269-273, 2013.
182. Cruz, E, K Kota, J Huque, M Iwaku, and E Hoshino. Penetration of propylene glycol into dentine. *Int Endontic J*, 35(4):330-336, 2002.
183. Paryani, K and S G Kim. Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. *J Endod*, 39(7):929-934, 2013.
184. Shimizu, E, D Ricucci, J Albert, A S Alobaid, J L Gibbs, G T-J Huang, and L M Lin. Clinical, radiographic, and histological observation of a human immature permanent tooth with chronic apical abscess after revitalization treatment. *J Endod*, 39(8):1078-1083, 2013.
185. Thibodeau, B. Case report: pulp revascularization of a necrotic, infected, immature, permanent tooth. *Pediatr Dent*, 31(2):145-148, 2009.
186. Jenks, D B, Y Ehrlich, K Spolnik, R L Gregory, and G H Yassen. Residual antibiofilm effects of various concentrations of double antibiotic paste used during regenerative endodontics after different application times. *Arch Oral Biol*, 70:88-93, 2016.
187. Turk, T, B Ozisik, and B Aydin. Time-dependent effectiveness of the intracanal medicaments used for pulp revascularization on the dislocation resistance of MTA. *BMC Oral Health*, 15(1):130, 2015.
188. Huffman, B, S Mai, L Pinna, R Weller, C Primus, J Gutmann, D H Pashley, et al. Dislocation resistance of ProRoot Endo Sealer, a calcium silicate-based root canal sealer, from radicular dentine. *Int Endontic J*, 42(1):34-46, 2009.
189. Tagger, M, E Tagger, A H Tjan, and L K Bakland. Measurement of adhesion of endodontic sealers to dentin. *J Endod*, 28(5):351-354, 2002.
190. Sudsangiam, S and R van Noort. Do dentin bond strength tests serve a useful purpose? *J Adhes Dent*, 1(1), 1999.
191. Goracci, C, A U Tavares, A Fabianelli, F Monticelli, O Raffaelli, P C Cardoso, F Tay, et al. The adhesion between fiber posts and root canal walls: comparison between microtensile and push-out bond strength measurements. *Eur J Oral Sci*, 112(4):353-361, 2004.

192. Skidmore, L J, D W Berzins, and J K Bahcall. An in vitro comparison of the intraradicular dentin bond strength of Resilon and gutta-percha. *J Endod*, 32(10):963-966, 2006.
193. Goracci, C, S Grandini, M Bossù, E Bertelli, and M Ferrari. Laboratory assessment of the retentive potential of adhesive posts: a review. *J Dent*, 35(11):827-835, 2007.
194. Collares, F, F Portella, S Rodrigues, R Celeste, V Leitune, and S Samuel. The influence of methodological variables on the push-out resistance to dislodgement of root filling materials: a meta-regression analysis. *Int Endontic J*, 2015.
195. Turk, T and A Fidler. Effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on push-out bond strength of MTA and Biodentine. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 30(1):140-144, 2016.
196. Reyes-Carmona, J F, M S Felipe, and W T Felipe. The biomineralization ability of mineral trioxide aggregate and Portland cement on dentin enhances the push-out strength. *J Endod*, 36(2):286-291, 2010.
197. Atmeh, A, E Chong, G Richard, F Festy, and T Watson. Dentin-cement Interfacial Interaction Calcium Silicates and Polyalkenoates. *J Dent Res.*, 91(5):454-459, 2012.
198. Koch, K and D Brave. The increased use of bioceramics in endodontics. *Int Endontic J*:33-43, 2009.
199. Shokouhinejad, N, A Hoseini, H Gorjestani, and A R Shamshiri. The effect of different irrigation protocols for smear layer removal on bond strength of a new bioceramic sealer. *Iran Endod J*, 8(1):10-13, 2013.

8.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Merve Nur Aydın

Doğum Yeri ve Tarihi: Samsun, 12.01.1989

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dil: İngilizce

İletişim Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği

Anabilim Dalı Merkez/SİVAS

Tel: +90 346 219 10 10

Faks: +90 346 219 12 37

E-posta Adresi: mervenuraydin89@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Uzmanlık Eğitimi	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek.Fak.	2014 -halen
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2007-2012
Lise	Balıkesir Fen Lisesi	2002-2007

Katıldığı Bilimsel Aktiviteler

23.Türk Pedodonti Derneği Bilimsel Kongresi 24-28 Eylül 2016 Kuşadası, İzmir

Makaleler

Buldur Burak, Aydın Merve Nur, Aksoy Sedef, Hasçizmeci Cihan, Guvendi Özge Nur (2017, Kabul Edildi, Basım Aşamında). Apical extrusion of debris in primary molar root canals using mechanized and manual systems. European Journal of Paediatric Dentistry

Buldur Burak, Aydın Merve Nur, Cukurcu Çiğdem, Guvendi Ozge Nur, Kayabaşı Mevlut (2017, Kabul Edildi, Basım Aşamında). Metaphorical Perceptions of Dental Students Towards Pediatric Dentistry Clinic. 7tepe Klinik Dergisi