

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI**

**REJENERASYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARKLI TRİKALSİYUM
SİLİKAT SİMANLARIN KANALDAN UZAKLAŞTIRILMA ETKİNLİĞİNİN
MİKRO BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÖZDE YILDIZ

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Merve Erkmen ALMAZ**

2021-Kırıkkale

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**REJENERASYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARKLI TRİKALSİYUM
SİLİKAT SİMANLARIN KANALDAN UZAKLAŞTIRILMA ETKİNLİĞİNİN
MİKRO BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÖZDE YILDIZ

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Merve Erkmen ALMAZ

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2020/21

2021-Kırıkkale

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Pedodonti Anabilim Dalında Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/06/2021

Doç. Dr. Ekim Onur ORHAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Merve ERKMEN ALMAZ

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ali TÜRKYILMAZ

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TULUMBACI

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Sinem YILDIRIM

İstanbul Okan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
1.1. Daimi Dişlerde Kök Gelişimi.....	2
1.2. Apeksi Kapanmamış Devital Genç Daimi Dişlerde Endodontik Tedaviler.....	4
1.2.1 Apeksifikasyon Tedavisi	5
1.2.2 Rejeneratif Endodontik Tedavi.....	8
1.2.2.1.1 Kök Hücre	11
1.2.2.1.1.1. Dental Kök Hücreler	12
1.2.2.1.1.1.1. Daimi Diş Pulpası Kök Hücreleri (DPSCs).....	13
1.2.2.1.1.1.2. Apikal Papilla Kök Hücreleri (SCAPs)	14
1.2.2.1.1.1.3. Süt Dişi Pulpası Kök Hücreleri (SHED)	14
1.2.2.1.1.1.4. Dental Folikül Kök Hücreleri (DFSCs).....	15
1.2.2.1.1.1.5 Periodontal Ligament Kök Hücreleri (PDLSCs) .	15
1.2.2.1.2. Doku İskelesi (Scaffold)	16
1.2.2.1.3. Büyüme Faktörleri	16
1.2.3. Rejeneratif Endodontik Tedavi Yöntemleri	17
1.2.3.1. Kan Pıhtılaşması Yoluyla Revaskülarizasyon	17
1.2.3.2. Postnatal Kök Hücre Tedavisi	18
1.2.3.3. Pulpa İmplantasyonu.....	18
1.2.3.4. Doku İskelesi (Scaffold) İmplantasyonu	19
1.2.3.5. Enjekte Edilebilir Doku İskelesi	19
1.2.3.6. Üç Boyutlu Hücre Yayıması.....	20
1.2.4 Rejeneratif Endodontide Tedavi Prosedürü.....	20
1.2.4.1 Rejeneratif Endodontik Tedavi için Vaka Seçimi	20
1.2.4.2. Rejeneratif Endodontide Enfeksiyon Kontrolünün Sağlanması	22
1.2.4.2.1 Enfeksiyon Kontrolünde Kullanılan İrrigant ve Medikamanlar.....	22
1.2.4.3 Rejeneratif Endodontinin Klinik Prosedürleri	24
1.2.4.4. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar.....	26
1.2.4.4.1. Mineral Trioksit Agregat (MTA).....	27
1.2.4.4.1.1. MTA'nın Kimyasal Özellikleri.....	27

1.2.4.4.1.2. MTA'nın Fiziksel Özellikleri	28
1.2.4.4.1.3. MTA'nın Etki Mekanizması	30
1.2.4.4.1.4 MTA'nın Biyouyumluluğu	31
1.2.4.4.1.5. MTA'nın Antimikrobiyal Özelliği	32
1.2.4.4.1.6. MTA'nın Marjinal Adaptasyonu ve Sızdırmazlık Özelliği	32
1.2.4.4.1.7 MTA'nın Dezavantajları	33
1.2.4.4.2. Biodentine	33
1.2.4.4.2.1 Biodentine'nin Kimyasal Özellikleri	33
1.2.4.4.2.2. Biodentine'in Fiziksel Özellikleri.....	34
1.2.4.4.2.3. Biodentine'in Biyouyumluluğu	36
1.2.4.4.2.4 Biodentine'in Etki Mekanizması	37
1.2.4.4.2.5 Biodentine'in Antimikrobiyal Özelliği	37
1.2.4.4.2.6. Biodentine'in Marjinal Adaptasyonu ve Sızdırmazlığı	37
1.2.4.4.3. RetroMTA	38
1.2.4.5. Rejeneratif Endodontik Tedavide Başarısızlık	38
1.2.4.6. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanların Başarısızlık Durumunda Uzaklaştırılması	40
1.2.4.6.1. MTA Uzaklaştırma Kiti	41
1.3. Kalsiyum Silikat Esaslı Simanların Kanaldan Uzaklaştırılma Başarısının Değerlendirilmesi	43
1.3.1. Mikro Bilgisayarlı Tomografi	44
2.1 Çalışma Akış Şeması	49
Çalışmaya ait akış şeması şekil 2.1'deki gibidir.	49
2.2. Kullanılacak Örneklerin Seçilmesi	50
2.2.1. Seçilen Örneklerde Açık Apeks Simülasyonunun Hazırlanması ..	51
2.2.2. Grupların Oluşturulması ve Rejenerasyon Protokolünün Uygulanması	53
2.2.3. Kalsiyum Silikat Simanların Koronal Üçlüye Yerleştirilmesi	57
2.3. Koronal Üçlüye Uygulanan Trikalsiyum Silikat Simanların Mikro-BT ile Değerlendirilmesi	60
2.4. Koronal Üçlüdeki Dolguların Uzaklaştırılması	62
2.5.Çalışma Sürelerinin Belirlenmesi	64
2.6. Koronal Üçlüye Uygulanan Kalsiyum Silikat Simanların Uzaklaştırıldıktan Sonra Mikro-BT ile Değerlendirilmesi.....	65

2.7.Verilerin İstatistiksel Analizlerin Yapılması	65
3.BULGULAR	67
3.1. Çalışma Gruplarında Toplam Hacime Ait Bulgular	68
3.2. Çalışma Gruplarında Kalan Hacime Ait Bulgular	71
3.3. Uzaklaştırılan Simanların Yüzde (%) Bakımından İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	74
3.4. Gruplar Arasında Simanların Uzaklaştırma Sürelerinin Karşılaştırılması	75
4.TARTIŞMA	76
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	91
6.KAYNAKLAR	93
7.EKLER	128
8.ÖZGEÇMİŞ	129

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her zaman destekleyen, her konuda sabrı ve tecrübesiyle yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında titizlikle yardımcı olan, sadece mesleki olarak değil, anlayış ve hoşgörüsüyle de her zaman örnek alacağım değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Merve ERKMEN ALMAZ**'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, üzerimde büyük emeği olan, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Aylin AKBAY OBA**'ya,

Eğitimim boyunca klinik ve akademik tecrübelerini benimle paylaşarak mesleki gelişimime büyük katkısı olan değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Volkan ARIKAN**'a,

Tez çalışmamın oluşmasında büyük emeği olan ve bu süreçte desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Ekim Onur ORHAN**'a,

Tez çalışmamın örneklerinin mikro-BT ile taranması ve analizlerinin yapılmasındaki yardımlarından ve desteklerinden dolayı Sayın **Doç. Dr. Evren ÇUBUKÇU** ve Sayın **Bil. Uzm. Ömer ARSLAN**'a,

Benim için zoru kolaylaştıran, her zaman yanımda olduklarını bildiğim, uzmanlık eğitimimi hayatım boyunca çok güzel hatırlamamı sağlayan, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili asistan arkadaşlarım; **Dt. Beyza ALKAÇ**'a, **Dt. Tanyel ÖZKAN**'a, **Dt. Işıl CAN**'a, **Dt. Sabina İMONAVA**'ya ve **Dt. Zahide MEŞHUR**'a,

Aynı ortamda çalışmaktan keyif aldığım, üzerimde çok emekleri olan klinik personellerimiz **Mevlüt AKTUNA**, **Merve ŞARLAYAN** ve **Hülya ELDEMİR**'e

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda hissettiğim, şu an olduğum noktaya gelebilmem için büyük emek veren biricik ailem; babam **Salim YILDIZ**, annem **Leyla YILDIZ** ve kardeşim **Gizem YILDIZ**'a,

Her zaman yanımda olan, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim sevgili
Atalay CEBECİ'ye,

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle teğekkürlerimi sunarım.



SİMGELER ve KISALTMALAR

μm : Mikrometre

% : Yüzde

$^{\circ}\text{C}$: Santigrad derece

= : Eşittir

> : Büyüktür

< : Küçüktür

\pm : Artı eksi

2D : 2 boyutlu

3D : 3 boyutlu

AAE : American Association of Endodontists

AAPD American Academy of Pediatric Dentistry

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BD : Biodentine

Ca : Kalsiyum

$\text{Ca}(\text{OH})_2$: Kalsiyum Hidroksit

CBCT : Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

dk : Dakika

DAP : Double Antibiotic Paste (İkili Antibiyotik Patı)

DPSCs : Daimi Diş Pulpası Kök Hücreleri

DFSCs : Dental Folikül Kök Hücreleri

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit

ESE : Avrupa Endodonti Birliği

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

HA : Hidroksiapatit

IGF : İnsulin-like Growth Factor
IRM : Intermediate restorative material
KH : Kalsiyum hidroksit
İSO : International Standard of Organization
mA : Miliamper
MTA : Mineral Trioksit Agregat
Mikro-BT : Mikro Bilgisayarlı Tomografi
mL : Mililitre
mm : Milimetre
mm³ : Milimetre küp
MTA : Mineral Trioksit Agregat
NaOCl : Sodyum hipoklorit
PBS : Phosphate Buffered Saline
PDL : Periodontal ligament
PDLSCs :Periodontal Ligament Kök Hücreleri
PCL : Polikaprolakton
PGA : Poliglikolik Asid
PLA : Polilaktik Asid
pH : Power of hydrogen
PRF : Plateletten Zengin Fibrin
PRP : Plateletten Zengin Plazma
RET : Rejeneratif Endodontik Tedavi
SCAPs : Apikal papillanın kök hücreleri
SHEDs : Süt Dişı Pulpası Kök Hücreleri
SEM : Tarama elektron mikroskobu
SS : Standart sapma
TAP : Triple Antibiotic Paste (Üçlü antibiyotik patı)
TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri

TABLolar

Tablo 2. 2. Örnek sayılarının belirlendiği Power Analizi	51
Tablo 3. 1. Gruplar arasında toplam hacim değerlerinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 3. 2. Gruplar arası toplam hacim ikili karşılaştırmaları	71
Tablo 3. 3. Gruplar arasında kalan hacim değerlerinin karşılaştırılması	71
Tablo 3. 4. Gruplar arası kalan hacim ikili karşılaştırmaları.....	73
Tablo 3.5. Gruplar arası uzaklaştırılan simanların yüzde değerlerinin karşılaştırılması	74
Tablo 3. 6. Gruplar arası ikili karşılaştırmaların yüzde değerleri	75
Tablo 3. 7. Gruplar arasında uzaklaştırma sürelerinin karşılaştırılması.....	75

ÇİZELGELER

Çizelge 2. 1. Çalışmada kullanılan materyal ve içerikleri	59
---	----



ŞEKİLLER

Şekil 1. 1. Genç daimi dişlerde tedavi seçenekleri (Shabahang 2013)	5
Şekil 1. 2. Revaskularizasyonun şematik gösterimi (Feigin and Shope 2017)	9
Şekil 1. 3. Kök gelişiminin şematik gösterimi (A. Diogenes and Ruparel 2017).....	10
Şekil 1. 4. Rejeneratif endodonti için major bileşenler (Murray, Garcia-Godoy, and Hargreaves 2007)	11
Şekil 1. 5. Dental kök hücre kaynakları. SHED: Düşen süt dişi kök hücreleri, DPSC: Dental pulpa kök hücreleri, PDLSC: Periodontal ligament kök hücreleri, SCAP: Apikal papilla kök hücreleri, DFSC: Dental folikül kök hücreleri (Marí-Beffa, Segura-Egea, and Díaz-Cuenca 2017)	13
Şekil 1. 6. a-d immatür diş, e matür diş (S. G. Kim 2018).....	21
Şekil 1. 7. Rejenerasyon işlem basamaklarının şematik gösterimi (Jung 2019). a- immatür diş, b-giriş kavitesinin açılması, c-kanal boyunun belirlenmesi, d-irrigasyon protokolü uygulanması, e-kağıt konlarla kanalın kurulanması, f -Ca(OH) ₂ veya TAP yerleştirilmesi, g-2.seans irrigasyon protokolü uygulanması, h-kök kanallarının kurulanması, i-apikalde kanama oluşturulması, j-kök kanalının kanla dolması, k- Pıhtının üstünün MTA ile örtülmesi ve geçici dolgu uygulaması, l-MTA sertleşmesi gerçekleşikten sonra RMGIS uygulaması.....	26
Şekil 1. 8 MTA uzaklaştırma kitine ait ultrasonik uçlar	42
Şekil 1. 9 Mikro bilgisayarlı tomografi bileşenleri (Orhan 2020)	45
Şekil 2. 1. Çalışma akış şeması	49
Şekil 2. 2. Kök boyunun belirlenmesi	52
Şekil 2. 3. A-Giriş Kavitesi B-Açık apeks simülasyon örneği.....	52
Şekil 2. 4. Çalışma grupları.....	54

Şekil 2. 5. İkili pat içerisinde yer alan antibiyotikler	54
Şekil 2. 6. Antibiyotiklerin kök kanalına lentülo yardımıyla gönderilmesi.....	55
Şekil 2. 7. Geçici kronal restorasyonlarda kullanılan IRM materyali.....	55
Şekil 2. 8. Hazırlanan örneklerin numaralandırılması ve PBS içerikli kapalı kaplarda bekletilmesi	56
Şekil 2. 9. Çalışmamızda kullanılan inkübatör (NÜVE EN 025, Akyurt, Ankara) ...	56
Şekil 2. 10. ProRoot MTA (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, USA).....	58
Şekil 2. 11. Biodentine (Septodont, France)	58
Şekil 2. 12. Retro MTA (BioMTA, Korea).....	59
Şekil 2. 13. Koronal üçlüye simanlar uygulandıktan sonraki kontrol radyografileri A- ProRoot MTA B- Biodentine C-Retro MTA	60
Şekil 2. 14. SkyScan 1272 Mikro-BT Cihazı (Bruker Corporation, Billerica, MA) .	61
Şekil 2. 15. Bio Retrievability likiti	62
Şekil 2. 16. Ultrasonik uçlar.....	63
Şekil 2. 17. BUST-05-EMS	63
Şekil 2. 18. BUST-03-EMS	64
Şekil 2. 19. Çalışmamızda kullanılan ultrasonik cihaz (EMS, Nyon, Swiss)	64
Şekil 3. 1. DataViewer programıyla görüntülerin karşılaştırılması	67

Şekil 3. 2. CTAn programıyla hacim ölçümlerinin yapılması	68
Şekil 3. 3. Biodentine Koronal Üçlü Dolgusu	69
Şekil 3. 4. ProRoot MTA Koronal Üçlü Dolgusu bida bakalım	70
Şekil 3. 5. Retro MTA Koronal Üçlü Dolgusu	70
Şekil 3. 6. Retro MTA'ya ait uzaklaştırma sonrası mikro-BT görüntüsü	72
Şekil 3. 7. Biodentine'e ait uzaklaştırma sonrası mikro-BT görüntüsü	72
Şekil 3. 8. ProRoot MTA'ya ait uzaklaştırma sonrası mikro-BT görüntüsü	73
Şekil 3. 9. Grupların yüzde medyan değerleri.....	74

TÜRKÇE ÖZET

Rejenerasyon Tedavisinde Kullanılan Farklı Trikalsiyum Silikat Simanların Kanaldan Uzaklaştırılma Etkinliğinin Mikro Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında; simüle edilmiş immatür dişlerde uygulanan revaskülarizasyon tedavisinde kullanılan üç farklı kalsiyum silikat esaslı simanın ultrasonik uçlarla ve kimyasal olarak uzaklaştırılma etkinliğinin mikro-BT cihazı ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 30 adet tek köklü, çürüksüz anterior daimi diş kullanılan çalışmamızda dişler materyale göre üç çalışma grubuna (n=10) ayrılmıştır. AAE'nin protokolüne uygun şekilde irrigasyon ve medikamanlar uygulandıktan sonra kanalın koronal üçlüsü Biodentine, ProRoot MTA ve Retro MTA materyalleri ile kapatılmış ve IRM ile dolguları yapılmıştır. 2 hafta inkübatörde 37°C'de %100 nemli ortamda materyallerin sertleşme sürelerinin tamamlanması beklendikten sonra simanların dolun sonrası görüntülerinin alınması için ilk mikro-BT taraması yapılmıştır. Daha sonra geçici dolgular uzaklaştırılmış ve ultrasonik uçlar ve Bio-Retrievability (BioMTA) likitinin birlikte kullanılmasıyla simanlar uzaklaştırılarak örnekler tekrar mikro-BT cihazında taranmıştır. Elde edilen görüntülerin analizleri yapılarak kalsiyum silikat esaslı simanların uzaklaştırma etkinlikleri ve süreleri değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 ve MS-Excel 2013 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Grupları arasında kalan simanların yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9.494$, $p=0.009$). Gruplar arasında süre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.063$). Biodentine grubunda ProRoot MTA ve Retro MTA'ya kıyasla kök kanal duvarlarında daha fazla miktarda artık kaldığı belirlenmiştir. Uzaklaştırılan dolgu yüzdeleri sırasıyla; %99,69 Biodentine, %99,98 Retro MTA ve %99,95 ProRoot MTA olarak tespit edilmiştir. Bütün gruplarda simanların dişin yeniden tedavi edilmesini sağlayacak şekilde mekanik ve kimyasal olarak uzaklaştırılmasının mümkün olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biodentine, ProRoot MTA, Retro MTA, Mikro-BT, Ultrasonik uçlar

SUMMARY

Evaluation of Effectiveness of Retreatment of Different Tricalcium Silicate Cements Used in Regeneration Therapy by Micro Computed Tomography

The aim of the present study was to evaluate the efficacy of three different calcium silicate-based cements used in revascularization treatment in simulated immature teeth with ultrasonic tips and chemically with micro-CT. In our study, in which 30 single-rooted, carious-free anterior permanent teeth were used, the teeth were divided into three study groups (n = 10) according to the material used. After irrigation and medication materials were applied in accordance with the protocol of AAE, the coronal third were closed with Biodentine, ProRoot MTA and Retro MTA materials and restorations were completed with IRM. For the setting period of the materials teeth were incubated for 2 weeks, in 100% humidity at 37°C. Then, the first micro-CT scan was performed to obtain post-filling images of the coronally applied cements. Then, the temporary fillings were removed and the cements were removed by using ultrasonic tips with Bio-Retrievability liquid (BioMTA), and the samples were scanned again with micro-CT. The removal duration and efficiency of calcium silicate based cements were evaluated by analyzing the micro-CT images. IBM SPSS Statistics 21.0 and MS-Excel 2013 programs were used for statistical analysis and calculations. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$. A statistically significant difference was found between the groups in terms of remaining percentage values ($\chi^2=9.494$, $p=0.009$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of duration values ($p=0.063$). It was determined that the Biodentine group remained in the root canal walls at a higher amount compared to ProRoot MTA and Retro MTA. The removed filling percentages are respectively; 99.69% Biodentine, 99.98% Retro MTA and 99.95% ProRoot MTA. It has been shown that, in all groups it is possible to remove the cements mechanically and chemically which allows retreatment of the tooth.

Key Words: Biodentine, ProRoot MTA, Retro MTA, Micro-CT, Ultrasonic tips

1. GİRİŞ

Çocuklarda travma, tedavi edilemeyen çürükler, dens invaginatus gibi anatomik varyasyonlar sebebiyle henüz olgunlaşmamış/immatür daimi dişlerin canlılığını kaybetmesi endodontik tedavi sürecini zorlaştırmaktadır (Estefan 2016a). Bu dişlerde kronik apikal periodontitis ve akut apikal apse gibi tablolar görülebilmekte; dişler kök ucu gelişimini tamamlamadan canlılığını kaybettiği için ince dentin duvarları ve apikal daralmanın olmaması sebebiyle kanal dolgusunun obturasyonu zorlaşmaktadır (Al Ansary 2009). Bu nedenlerle pulpası canlılığını kaybetmiş immatür dişlerin kanal tedavisi diş hekimleri için önemli bir sorundur (Frank 1966).

Nekrotik immatür dişlerde apeksifikasyonu sağlamak, apikalde sert doku/bariyer formasyonunu oluşturmak amacıyla geleneksel olarak uzun yıllar kalsiyum hidroksit kullanılmıştır (Jens Ove Andreasen ve ark. 2002). Kalsiyum hidroksit apeksifikasyonunun yaygın kullanımına rağmen; birden fazla randevu seansı ve kanal içi medikamanın belirli aralıklarla yenilenmesini gerektirmesi ve buna bağlı olarak uzun tedavi süresi, dentin duvarlarında kalınlaşma meydana getiremediği için dişin servikal kök kırıklarına hassas hale gelmesi gibi nedenlerle alternatif yöntemler gündeme gelmiştir. Bu geleneksel apeksifikasyon tedavisi yerini Mineral Trioksit Agregat (MTA) kullanılarak dişin apeksinde yapay bir bariyer oluşturmaya bırakmıştır (Abbott 1998; Jens Ove Andreasen ve ark. 2002; Munksgaard 2005).

MTA ile yapılan tek seans apeksifikasyon tedavisinde klinik tedavi süresi azalırken apekte kalsifiye doku oluşumu, kök gelişiminin devam etmesi ve dentin duvarlarının kalınlaşması bu yöntemle sağlanamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı son dönemde apeksifikasyon tedavisinin yerini tüm kanal içi dokuların rejenerasyonunu amaçlayan yeni bir tedavi prosedürü olan revaskülarizasyon almaya başlamıştır (Jeeruphan 2012).

Revaskülarizasyon terimi ilk kez Iwaya tarafından gündeme getirilmiştir (Iwaya ve ark. 2011). Bu tedavi yöntemi kök kanal boşluğu içerisinde bakterilerin

olmadığı, üç boyutlu bir doku iskelesi ve progenitör hücrelerin varlığında, sızdırmaz olarak uygun şekilde koronal tıkanmanın sağlanmasıyla, canlılığını kaybetmiş immatür dişlerde doku onarımının yapılabileceğini göstermiştir (Banchs ve ark. 2004; Murray ve ark. 2007).

2007 yılında Amerikan Endodontistler Birliği (AAE) tarafından ‘Rejeneratif Endodonti’ tanımı kabul edilmiştir (Murray ve ark. 2007). 2016 yılında ise Avrupa Endodonti Birliği (ESE) toplantısında rejeneratif endodonti ile sadece damarlanma değil bütün dokuların canlılığı devam ettirildiği gerekçesiyle, revitalizasyon terimi de kabul edilmiştir (S. G. Kim 2018). Günümüzde rejenerasyon tedavisi, immatür devital daimi dişlerde sıklıkla tercih edilen bir protokoldür (Nosrat ve ark. 2012)

1.1. Daimi Dişlerde Kök Gelişimi

Diş gelişimi embriyolojik dönemin 6. haftasında başlar. Dişler ektoderm ve ektomezenşimden oluşmaktadır. Epitel hücrelerin proliferasyonu ile diş gelişiminin ilk adımı olan dental lamina oluşur. Diş gelişim evreleri tomurcuk, takke ve çan olmak üzere farklı morfolojik aşamalardan meydana gelir. Tomurcuk safhasında epitel hücrelerinin mezenşimal dokulara doğru proliferasyon göstermesiyle oluşan yapıya mine organı adı verilmektedir. Mine organının farklı kısımlarında mitozun artmasıyla takke safhası başlar. Ektomezenşim hücrelerinin iç kısımlarda sayılarının artmaya devam etmesiyle dental papilla oluşur. Dental folikül, mine organı ve dental papillayı çevrelemektedir. Dışta dış mine epiteli, içte iç mine epiteli, stratum intermedium ve stratum retikulum hücrelerinin farklılaştığı evre çan evresidir. Mine ve dentin oluşumundan sorumlu olan ameloblast ve odontoblastlar bu evrede diferansiye olmaktadır. Dental folikül ise sement, periodontal ligament ve alveoler kemik oluşumundan sorumludur (Yildirim 2013).

Kök gelişimi ise kron oluşumu tamamlandıktan sonra başlar. İç ve dış mine epitel hücreleri servikal loop denilen bir noktada buluşur ve bu nokta anatomik kronun sonu, kök oluşumunun başladığı yer olarak kabul edilir. İç ve dış mine

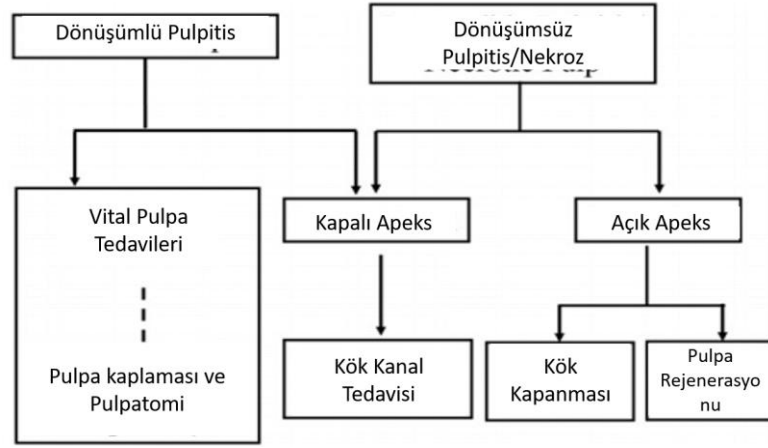
epitelleri Hertwig epitel kök kınını oluşturmak üzere iki katmanlı bir epitelyal duvar oluşturmak için bir araya gelirler. Hertwig epitelinin görevi, odontoblastların farklılaşması için sinyal sağlamaktır ve böylece kök için bir şablon görevi görür (Zeichner-David 2003). Hertwig epitel kınınının iç yüzünde bulunan hücreler, iç mine epiteli hücreleridir. Bu hücreler, Hertwig epitel kını kökü oluşturmak üzere uzadıkça komşu bağ dokusu hücrelerinin odontoblastlara dönüşmesini uyarır ve böylece kökte ilk dentin tabakası meydana gelir. Kökteki ilk dentin oluşuktan sonra, Hertwig'in kılıfının altındaki taban zarı parçalanır ve en içteki kök kılıfı hücreleri, yeni oluşan dentin üzerinde bir hiyalin maddesi salgılar, böylece Hertwig epitelyal kını devamlılığını ve kök yüzeyi ile olan ilişkisini kaybeder (Munksgaard 2005).

Epitelyal kök kılıfı, kökün önceden belirlenmiş tam uzunluğuna ulaşılan kadar uzamaya devam eder. Epitel kök kılıfı uzadıkça, pulpal damarların ve sinirlerin geçtiği apikal foramen kalana kadar daha fazla dental papillayı çevreler. Kök oluşumu sırasında, apikal foramen genellikle anatomik kökün sonunda yer alır. Diş gelişimi tamamlandığında, apikal foramen daha küçüktür ve kökün anatomik ucuna göre daha koronal bir mesafede bulunur. Daha sonra apikal sement oluştuğunda bu mesafe artar. Olgun bir dişteki apikal foramen çapı genellikle 0,3 ile 0,6 mm arasında değişir. Olgunlaşmamış dişlerin gelişmekte olan köklerinde apikal kapanma diş sürmesini takiben yaklaşık 3 yıl sonra gerçekleşmektedir. Bu evrede foramen apikale; yuvarlak, oval, asimetrik, veya huni şeklinde olabilir. İçerdiği pulpa kuron pulpasına oranla daha fibrözdür ve daha az hücre içerir. Biyolojik olarak foramen apikale; büyüme, gelişme ve tamir yeteneğine sahip, canlı ve dinamik bir oluşumdur (Pashley ve ark. 2002).

Hertwig kök kını genellikle travmaya duyarlıdır, ancak apikal bölgenin yüksek vaskülarite göstermesi ve yoğun hücre içeriği nedeniyle kök oluşumu, pulpa inflamasyonu ve nekrozu varlığında dahi devam edebilir. Pulpa hasarından sonra kök gelişiminde Hertwig epitel kök kını önemli rol oynamaktadır. Farklılaşmamış hücrelere rehber olarak sert doku oluşumunu sağlaması ve aynı zamanda periodontal hücrelerin kök kanalına girmesini önleyebilmesi ve kanal içerisinde kemik oluşumunu engelleyerek kök oluşumunun devam etmesini sağlayabilir. Hertwig epitel kınınının tamamen yok olması normal kök gelişiminin durmasına neden olmakla birlikte, apekte sert doku birikimi devam edebilmektedir (Munksgaard 2005).

1.2. Apeksi Kapanmamış Devital Genç Daimi Dişlerde Endodontik Tedaviler

Daimi dişler, dentin ve kök gelişimlerinin yaklaşık %60-80'ini tamamlayarak sürmektedirler. Kök gelişimi, dişler oklüzyona katıldıktan sonra yaklaşık 3 sene boyunca devam etmektedir (J. Q. Andreasen ve Ravn 1972; Stuhrke 1978). Kök gelişimi devam eden daimi dişlerde travma ve derin çürükler nedeniyle pulpa dokusu zarar görüp canlılığını kaybedebilmektedir. Dens invaginatus gibi gelişimsel anomaliler de pulpanın canlılığını kaybetmesine neden olabilen önemli bir diğer sebeptir. Bu durum kök gelişiminin durması ve apikal daralmanın gerçekleşmemesiyle sonuçlanmaktadır (Simon 2007). Bu olgularda kök duvarlarının ince, kök kanal uzunluğu kısa, kök kanalı ve apeksin geniş olması endodontik tedavi prosedürlerini oldukça zorlaştırmaktadır (Chala ve ark. 2011). Genç hastalarda fonksiyonel ve estetik olarak bu dişlerin ağızda tutulması önemlidir (Hargreaves ve ark. 2013). Kök gelişimi devam etmeyen, vitalitesini kaybetmiş genç daimi dişlerin tedavisinde öncelikle apeksin doğal ya da yapay bir bariyerle kapatılması veya kök gelişiminin devam etmesini sağlamak amacıyla pulpa dokusunun rejenerasyonunu amaçlayan tedavi prosedürleri uygulanabilmektedir. Şekil 1.1'de de görüldüğü gibi pulpanın sağlık durumuna göre bu tedavileri apeksifikasyon ve rejenerasyon olarak tanımlanan tedavi başlıkları altında incelemek mümkündür (Winters ve ark. 2013; Shabahang 2013).



Şekil 1. 1. Genç daimi dişlerde tedavi seçenekleri (Shabahang 2013)

1.2.1 Apeksifikasyon Tedavisi

Apeksifikasyon, nekrotik pulpa dokusunun kanaldan uzaklaştırıldıktan sonra kanal içerisine antimikrobiyal bir ajan yerleştirilerek, açık olan apekte doğal ya da yapay bir bariyer oluşturmayı hedefleyen tedavi yöntemidir. Apikal bariyer oluşumu sağlandıktan sonra kök kanal sistemi üç boyutlu olarak doldurulabilmektedir (Torabinejad 2014). Geçmişte açık apeksli nonvital dişlerin tedavisinde çeşitli kanal dolgu patları kullanılmış, apikal cerrahi yöntemleri denenmiştir. Ancak uygulanan bu prosedürlerle elde edilen başarının sınırlı olması 1960'lı yıllarda apeksin doğal gelişiminin devam etmesini sağlamak ve apikal bir bariyer oluşturmak hedeflerini gündeme getirmiştir (Treatment 1964; Frank 1966).

Foreman ve Barnes'a (1990) göre apikal kapanma için kalsiyum hidroksit kullanımı ilk olarak Granath tarafından bildirilmiştir (Foreman ve Barnes 1990). Amerikan Endodontistler Derneği'nin 1964'teki yıllık toplantısında Kaiser ve Hj (1968), kök gelişimini henüz tamamlamamış daimi dişlerin, kalsiyum hidroksit ve kafurlu paraklorofenol içeren bir patla tedavi edilmesini, böylece kök apeksi üzerinde bir köprü oluşturmayı önermişlerdir (Kaiser ve Hj 1968).

Frank tarafından geliştirilen ve popüler hale getirilen geleneksel apeksifikasyon tedavisi 1966 yılında tanımlandığından beri genç daimi dişlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Frank 1966). Geçmişten günümüze kadar apikal

bariyer oluşumunu indüklemek amacıyla çok sayıda materyal kullanılmıştır. Ancak apikal bariyer oluşumunda kritik öneme sahip olanın, kök kanal sisteminin tamamen temizlenmesi ve koronal olarak sızdırmaz bir şekilde kapatılması olduğu gösterilmiştir. Kullanılan medikamanların özelliği daha az önemli olmakla beraber kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) en çok tercih edilen apikal bariyer indüksiyon materyali olmuştur. Kalsiyum hidroksitin çok katlı steril bir nekroz alanı oluşturarak bu tabakanın altında mineralizasyona imkan sağladığı gösterilmiştir (Finucane ve Kinirons 1999).

Kalsiyum hidroksitin etkisi Ca^{+2} ve OH^- iyonlarının ayrılması ile başlar. Kalsiyum hidroksitin antibakteriyel etkisi apeksifikasyon tedavisi için bir avantaj sağlamaktadır. Bunu yüksek pH ve bakteriler üzerindeki protein denaturasyonu, sitoplazmik membranda ve deoksiribonükleik asitte (DNA) meydana getirdiği bozulma yoluyla göstermektedir (Mohammadi ve ark. 2012). Kalsiyum hidroksitin güçlü bir dezenfektan olarak işlev görmesi gerçeğinin yanı sıra, osteo-indüktif özellikler gösterdiği de kanıtlanmıştır (Mitchell ve Shankwalker 1958). Yüksek pH'ın sert doku oluşumuna katkıda bulunan bir faktör olabileceği de düşünülmüştür (Javelet ve ark. 1985).

Kalsiyum hidroksit uygulamasıyla yapılan apeksifikasyon tedavisinde, apikal bariyer oluşumunun sağlanması için gereken süre çoğu zaman 20 ay kadar uzun olabilir ve yaş, semptomların varlığı ve periradiküler radyolüseni gibi diğer koşullar apikal bir bariyer oluşturmak için gereken süreyi etkileyebilir (G.T.J. Huang 2009).

Kalsiyum hidroksit uygulamasının hangi sıklıkla tekrarlanacağı konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Tek seans $\text{Ca}(\text{OH})_2$ patı uygulanmasının, aylık ve üç aylık sıklıklarla yenilenmesine göre etkisi araştırılmış ve üç grup arasında kalsifiye bariyer oluşumunda bir fark tespit edilememiştir (Chosack ve ark. 1997). Kök ucu açık, enfekte dişlerde, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ patının sık aralıklarla yenilenmesinin, apeksifikasyon ve tamir sürecini kesintiye uğrattığı bulunmuş; patın ayda bir yenilenmesi iltihabi yoğunluğu azaltırken, apeksifikasyonu da olumsuz şekilde etkilememiştir (Rafter 2005). Kalsiyum hidroksit patının antibakteriyel özelliği ve kök ucunda kalsifiye bir bariyer oluşturma yeteneği 4 aydan uzun sürelerde kaybolduğu için 3-4 ayda bir yenilenmesi önerilmiştir (Felippe ve ark. 2006).

Ca(OH)₂'in 30 günden uzun süre kanalda kalması, dentinin mekanik özelliklerini zayıflatmaktadır. Kalsiyum hidroksitin alkali yapısı, kollajen ve hidroksiapatit kristalleri arasında bağ görevi gören asidik yapıdaki proteoglikanların denatürasyonuna neden olmakta ve organik yapıya zarar vererek dentini mekanik olarak zayıflattığı düşünülmektedir (O. Yoldaş ve ark. 2004). Dentindeki kırılma direncinin azalması bu mekanizmanın bir sonucu olarak görülmektedir. Andreasen ve arkadaşları (2002) yaptıkları çalışmada, genç daimi dişlerde apeksifikasyon tedavisi için 1 yıldan uzun süre kalsiyum hidroksit uygulanmasının kırılma direncini %50 oranında azalttığını bildirmişlerdir (Jens Ove Andreasen ve ark. 2002).

Ca(OH)₂ apeksifikasyonunda başarı oranı yüksek (%87 - %95) olmasına karşı; uzun süren tedavi prosedürü, radyografi ve seans sayısının fazla olması; uzun süreli kanal patı olarak kullanımına bağlı artan diş kırıkları ve hasta takibinin zor olması gibi dezavantajları sebebiyle alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır (Cvek 1992a; Jens Ove Andreasen ve ark. 2002).

1970'li yıllarda trikalsiyum fosfat içerikli materyallerin apikalde bariyer oluşumunu stimüle etmesiyle ilgili çalışmalar gündeme gelmiştir (S. C. Roberts ve Brilliant 1975). İlerleyen yıllarda Nevins tarafından yapılan bir çalışmada, kollajen-kalsiyum fosfat jeli kullanarak da olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Nevins 1978). Bunların dışında dondurulmuş kurutulmuş kemik ve dondurulmuş kurutulmuş dentin gibi çeşitli malzemeler de kullanılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Rossmeisl 1982). Son zamanlarda ise ilk olarak 1993 yılında tanıtılan ve 1998'de FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) onayı alan MTA başarıyla kullanılmaktadır. 1999 yılında Torabinejad ve Chivian, MTA ile yapay bir apikal bariyer oluşturulabileceği fikrini öne sürmüşlerdir (Mahmoud Torabinejad 2004). Günümüzde MTA; apikal bölgede iyi bir tıkaç oluşturması, güçlü kimyasal ve fiziksel özelliklerinin yanı sıra antimikrobiyal özellikler sergilemesi, biyouyumlu, sızdırmaz ve rejenerasyon potansiyeli olması sayesinde, uzun süreli kalsiyum hidroksit apeksifikasyonuna alternatif olabilecek tek seans apeksifikasyon tekniğinde en çok tercih edilen materyal olmuştur (Josette Camilleri ve Pitt Ford 2008).

Tek seans apeksifikasyon özellikle MTA'nın kullanılmasıyla birlikte klinisyenler tarafından son yıllarda sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmuştur (El

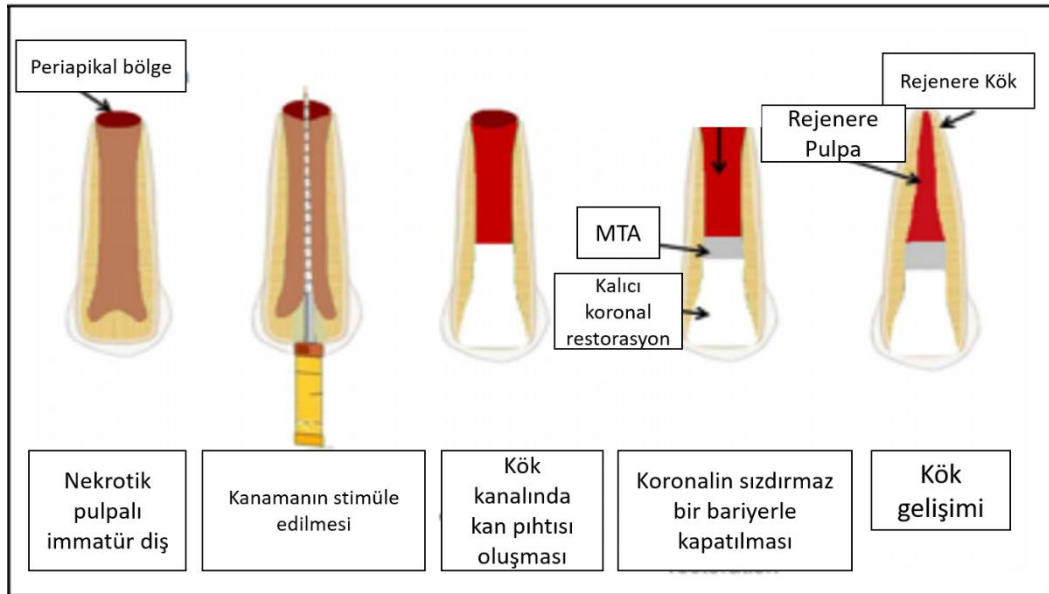
Meligy ve Avery 2006). Ancak, sonuçta hiçbir apeksifikasyon yöntemi, apeksogenezisin elde edebileceği sonucu, yani artan kök kalınlığıyla apikal olgunlaşmayı sağlayamaz. Bu nedenle özellikle kök gelişiminin erken aşamalarında canlılığını kaybetmiş, tek seans apeksifikasyon yöntemi ile tedavisi yapılan dişlerde, ince dentin duvarları ve kısa kök boyu gibi sebeplerle dişler kırılmaya karşı çok hassastırlar (Katebzadeh ve ark. 1998). MTA'nın açık apeksli dişlerde bariyer oluşturmak için kullanılmasındaki diğer bir dezavantaj ise; kondansasyon basıncının bu işlem sırasında tam olarak sağlanamamasıdır. Kondansasyon basıncının fazla artırılması ise, MTA'nın periapikal dokulara taşmasına neden olacağı için önerilmemektedir (Wigler 2013). Kök kanalında enfeksiyon varlığında oluşan düşük pH'da MTA sertleşme reaksiyonunu tamamlayamadığı için mekanik temizliğin ardından kanala öncelikle Ca(OH)₂ patı uygulanması gerekmektedir. Bu durum da tedavi süresini uzatacaktır. Kısa raf ömrüne sahip MTA'nın pahalı olması ve klinik uygulamasının kumsu yapısı nedeniyle zor olması da sahip olduğu diğer dezavantajlarından (Trope 2010; Hargreaves ve ark. 2013; Bezgin ve Sönmez 2015). Bu nedenlerle kök kalınlığının ve/veya uzunluğunun artmasına izin veren alternatif yaklaşımlar izlenmelidir (Araújo 2017).

1.2.2 Rejeneratif Endodontik Tedavi

Rejeneratif tedaviye yönelik ilk yaklaşım 1960'lı yıllarda, Ostby'nin endodontik tedavide kan pıhtısının rolünü değerlendirdiği çalışma olarak kabul edilir (Feigin ve Shope 2017). Ostby (1961), yürüttüğü klinik çalışmada kök kanalının apikal üçlüsünde kanama meydana getirmiş, ardından kanalı gütaperka ve çinko oksit öjenol içeren kloroperka N-0 patıyla doldurmuştur. Nygaard Ostby çalışmasında kan pıhtısının, kademeli olarak granülasyon ve fibröz bağ doku ile değişimini gözlemlemiş ve bir pıhtı oluşumu yoluyla, kök kanalının doldurulmamış kısmına yeni dokunun büyümesini desteklemek için bir iskele oluşturulabileceğini öne sürmüştür (Ostby 1961). Daha sonra Nygaard-Ostby ve Hjortdal, apikal periodontitisi olan nekrotik, immatür dişlerde yaptıkları pulpa boşluğunda revaskülarizasyonun gerçekleşmesi çalışmalarında olguların çoğunda başarısız

olmuşlardır. Bu sonuçların başarısızlığı 40-50 yıl önce kullanılan materyallerin yetersiz olmasına bağlanmıştır (Trope 2008). Bu başarısızlıklardan sonra bir süre rejeneratif yöntemlerden uzaklaşmış ve 1981 yılında bir köpeğe ait avülse olmuş dişin reimplante edilmesinden sonra 3 hafta içerisinde yeniden damarlanma olduğunun gösterilmesiyle tekrar gündeme gelmiştir (Skoglund ve Tronstad 1981).

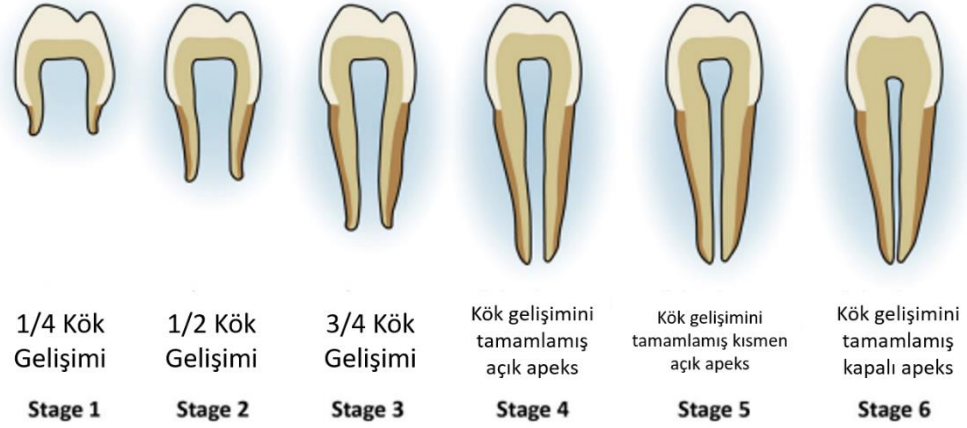
Rejeneratif endodontik tedavi ile ilgili ilk vaka raporu 2001 yılında Iwaya tarafından yayınlanmıştır. Bu ilk vakada kök gelişimini henüz tamamlanmamış, kronik apikal periodontitis ve sinüs yolu olan bir insan mandibular premolar dişte apeksifikasyona alternatif bir tedavi prosedürü olarak rejeneratif endodontik tedavi yapılmıştır. Antibiyotik olarak metronidazol ve siprofloksasinin kullanıldığı bu çalışmada diş kalsiyum hidroksit ile kapatılmış, otuz ay sonra radyografik olarak kök gelişimi tespit edilmiş ve elektrikli pulpa testine yanıt alınmıştır (Iwaya ve ark. 2011). Şekil 1.2’de revaskülarizasyon prosedürü şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. 2. Revaskülarizasyonun şematik gösterimi (Feigin ve Shope 2017)

Günümüze kadar yapılan vaka çalışmalarına bakıldığında rejeneratif endodontik tedavinin immatür daimi dişlerde başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir (A. Diogenes 2013a). İmmatür dişlerdeki kök gelişim aşamaları ise önceden belirlenmiş kriterlere göre şekil 1.3’ de olduğu gibi sınıflandırılmıştır (Moorrees ve ark. 1963). Bu sınıflamaya göre rejeneratif yöntemlerle tedavi edilen dişlerin büyük

çoğunluğu stage 2-5 arasındaki gruplar olarak gösterilmektedir. Ancak RET'in kök gelişiminin tamamlanmış daimi dişlerde de uygulanabileceği gösterilmiştir (Paryani ve Kim 2013; Saoud 2014).



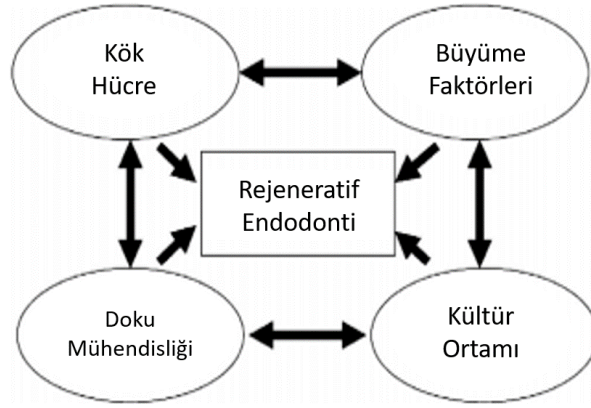
Şekil 1. 3. Kök gelişiminin şematik gösterimi (A. Diogenes ve Ruparel 2017)

1.2.2.1. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Biyolojik Prosedürleri

Rejeneratif endodontik prosedürler, pulpa-dentin kompleksini ve hücrelerini onarmak veya değiştirmek için tasarlanmış biyolojik temelli prosedürler olarak tanımlanır (Murray ve ark. 2007). Apikal kapanmanın sağlandığı ve kök duvarlarında kalınlaşmanın olduğu durumlar gerçek rejenerasyon olarak adlandırılmaktadır.

Hargreaves ve arkadaşları, doku mühendisliğinin 3 temel ilkesine dayanarak rejeneratif endodontinin biyolojik temeline kapsamlı bir genel bakış sağlar:

1. Uygun kök hücre / progenitör hücre kaynağı
2. Kök hücreyi destekleyebilen büyüme faktörleri farklılaşması
3. Hücrenin düzenlenmesi için uygun iskele farklılaşması (Hargreaves ve ark. 2013).



Şekil 1. 4. Rejeneratif endodonti için major bileşenler (Murray ve ark. 2007)

Rejeneratif tedavi sürecinde ilk bileşen hücre kaynağı varlığıdır.

1.2.2.1.1 Kök Hücre

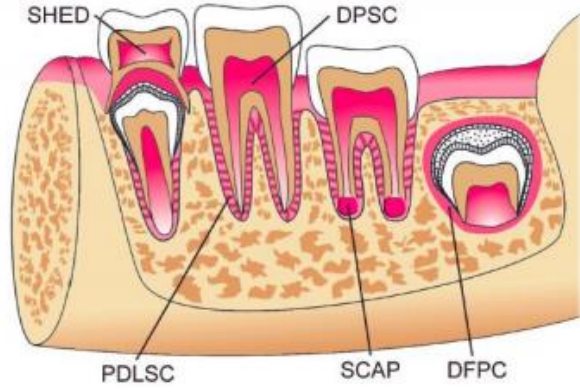
Kök hücreler; kendini yenileme özelliğine sahip olan ve özelleşmemiş/farklılaşmamış hücrelerdir. Bu hücrelerin her biri uygun şartlarda birçok özelleşmiş hücre tipine dönüşebilmektedir (Spangrude 2003). Kök hücrelerle ilgili bugüne kadar farklı sınıflamalar tanımlanmıştır. Kök hücreler kökenlerine göre embriyonik veya erişkin olarak sınıflandırılabilir. Farklılaşabilme yeteneklerine göre ise altı alt grupta incelenirler (Rao 2004). Totipotent hücreler, organizmayı oluşturan herhangi bir özelleşmiş hücreye farklılaşabilirler (Wobus ve Boheler 2005). Pluripotent hücreler, tüm organizmayı oluşturamasa da üç germ yaprağından birine ait her hücrenin oluşmasını sağlayabilirler (Blau ve ark. 2001). Multipotent kök hücreler erişkin bireylerin dokularında var olan ve sadece tek bir germ yaprağına ait hücrelere farklılaşabilen hücrelerdir (Fortier 2005). Oligopotent kök hücre progenitör hücrelerin sadece birkaç hücre tipine farklılaşabilen grubudur. Unipotent kök hücreler ise öncü hücre olarak kabul edilip, sadece tek tip hücreye farklılaşma yeteneğine sahiptir (Ateş 2016). Embriyonik kök hücreler blastosistten oluşurlar. Yetişkin kök hücreler dokularda bulunan kendini yenileyebilen multipotent

hücrelerdir. Erişkin kök hücrelerin yaşayan organizmadaki esas görevleri, hasar gören dokuyu yeniden işlev görebilecek şekilde düzeltmek, doku hasarı olduğu durumlarda rejenerasyonu ve dokunun bütünlüğünü sağlamaktır (Ulmer 2010). Kemik iliği, göbek kordon kanı, periferik kan, amniyotik sıvı, plasenta membranı, diş pulpası, santral sinir sistemi, deri epidermisi, iskelet kası, kornea, retina, pankreas, karaciğer, kalp, yağ dokusu ve akciğer gibi çeşitli dokulardan izole edilebilmektedir (Fortier 2005).

1.2.2.1.1.1. Dental Kök Hücreler

Gelişmekte olan bir araştırma alanı olarak kök hücre biyolojisi, diş hekimliğinde de in vitro ve in vivo hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda umut verici yöntemler sağlamaktadır. Farklı kök hücreler tartışılmakla birlikte ektomezenşim kökenli dental kök hücreler başarılı sonuçlar vermektedir. İnsan kök hücreleri diş pulpasından, eksfoliyeye olmuş süt dişlerinden, periodontal bağdan ve diş folikülünden izole edilmiştir. Yetişkin diş kök hücreleri, dentin, periodontal ligament, sement ve diş pulpası dokusu gibi birçok diş bileşenine farklılaşabilir, ancak mineye dönüşemez (Ulmer 2010). İnsanlarda yapılan histoloji çalışmalarında, kök kanalı içerisindeki kanamalarda ortaya çıkan kök hücre sayısının, sistemik dolaşımdaki kök hücre sayısından 400-600 kat daha fazla olduğunu gösterilmiştir (Hargreaves ve ark. 2013).

Embriyonik dönemde ektodermal yapı diş germlerini oluştururken, nöral krest hücreleri dental papil ve dental foliküle farklılaşmaktadır. Bu nedenle dental dokular ektodermal kaynaklı nöral krest hücrelerini de kapsayan mezenkimal bileşenler içermektedir. Dental ektomezenşimal kök hücreler, major farklılaşma potansiyelleri değerlendirildiğinde beş grupta incelenebilmektedir. Bunlar; daimi diş pulpası kök hücreleri (DPSCs), apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), süt dişi pulpası kök hücreleri (SHEDs), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs) ve dental folikül kök hücreleridir (DFSCs) (Şekil 1.5.) (Sharpe 2016).



Şekil 1. 5. Dental kök hücre kaynakları. SHED: Düşen süt dişi kök hücreleri, DPSC: Dental pulpa kök hücreleri, PDLSC: Periodontal ligament kök hücreleri, SCAP: Apikal papilla kök hücreleri, DFSC: Dental folikül kök hücreleri (Marí-Beffa, Segura-Egea, and Díaz-Cuenca 2017)

1.2.2.1.1.1. Daimi Diş Pulpası Kök Hücreleri (DPSCs)

Dental pulpadan kök hücre izolasyonu ilk defa yirmi yaş dişlerinde Gronthos ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gronthos ve ark. 2000). Daha sonra, kök hücreler süt dişi pulpasından, periodontal ligamentten (PDL) ve immatür dişlerin apikal papillalarından izole edilmiştir (Miura 2003; Seo 2004). DPSC'ler çevrelerinden gelen belirli sinyallere bağlı olarak yeni kök hücreleri yeniden oluşturabilir ya da bir farklılaşma sürecinden geçebilirler. Alongi, enfekte pulpa dokusunun da DPSC'lerin izolasyonu için uygun bir kaynak olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarında, enfekte pulpadan izole edilen kök hücreler, enfekte olmamış pulpalardan izole edilen kök hücrelere kıyasla, rejenerasyonun daha zayıf olmasına rağmen, dentin-pulpa kompleksinin rejenerasyonu için bir kapasite ortaya koyduğunu göstermiştir (Alongi 2011). Ayrıca, ekspoz pulpadan elde edilen kök hücrelerin, dentinojenik hücrelerden ziyade osteoblastik hücrelere farklılaşmaya daha yatkın olduğu da bildirilmiştir (Wang 2013). Rejenerasyon için damarlanma da önemlidir ve DPSCs'lerin anjiogenez üzerinde etkileri olduğu da gösterilmiştir (d'Aquino 2007). Bağışıklık sistemi baskılanmış farelere, deri altına pulpal mezenşimal kök hücreler enjekte edildiğinde, doğal dişlerdeki pulpa-dentin kompleksine benzer dentin tübülleri ve kan damarları içeren bağ dokusu oluştuğu ve bu dokunun etrafında odontoblastların

sıralandığı bulunmuştur (Gronthos 2002). Diş pulpasına ait kök hücreler tedavi için gerekli olan bütün özellikleri karşılamaktadır ve bu hücrelerin izole edilmesi çok kolaydır (Todorovic 2008).

1.2.2.1.1.2. Apikal Papilla Kök Hücreleri (SCAPs)

Dental pulpa dokusunun öncü dokusu olan apikal papilla hücrelerinden elde edilen kök hücrelerdir (Ulmer 2010). Genellikle gelişimini henüz tamamlamamış immatür 3. büyük azı dişlerinden elde edilir. Gelişmekte olan bir dişe ait olan bu hücreler yüksek bir proliferasyon kapasitesine sahiptir, bu da onları doku rejenerasyonu için daha iyi bir seçim haline getirir. Dental pulpadan elde edilen kök hücrelere kıyasla daha hızlı proliferasyon ve mineralizasyon aktivitesi gösterdiği de bilinmektedir. SCAP, odontoblastların kaynağıdır ve apeksogeneze neden olur. Bu kök hücreler in vitro olarak, odontoblast benzeri hücreler, nöron benzeri hücreler veya adipositler oluşturmak için indüklenebilir. SCAP'ler tarafından oluşturulan dentin benzeri dokunun, DPSC'lere göre doğal dentine daha fazla benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (Ota 2008; George T.J. Huang 2010).

Dental pulpa ile apikal papilla arasındaki fark, SCAP'lerin histolojik olarak pulpadan daha az vasküler ve selüler yapıda olmasıdır. SCAP'lerin kök dentininin oluşumundan sorumlu olan primer odontoblastların kaynağı olduğu, DPSC'lerin ise reparatif dentin üretmekten sorumlu olan odontoblastların yerlerini doldurmadan sorumlu hücreler olduğu düşünülmektedir (G. T.J. Huang ve ark. 2009).

1.2.2.1.1.3. Süt Dişi Pulpası Kök Hücreleri (SHED)

Fizyolojik olarak düşme zamanı gelmiş olan süt dişlerinden noninvaziv olarak elde edilebilen kök hücrelerdir (Nakamura 2009). In vitro, farklı koşullara bağlı olarak odontojenik, osteojenik, adipojenik, kondrojenik veya nöral olarak farklılaşabilirler. In vivo olarak, bu multipotent kök hücreler nöronlara, adipositlere, odontoblastlara

ve osteoindüktif ve endotel kökenli hücelere farklılaşma potansiyeline sahiptir (Ulmer 2010). Süt dişi pulpası kök hüceleri in vitro olarak odontoblastlara farklılaşabilirken, dental papilla kök hücelerinden farklı olarak dentin-pulpa kompleksine benzer yapı oluşturamadığı gösterilmiştir (Miura 2003).

1.2.2.1.1.4. Dental Folikül Kök Hüceleri (DFSCs)

Diş folikülü geliştirmekte olan diş çevreleyerek; sement, periodontal ligament ve alveoler kemiğin gelişiminde önemli rol oynar (Ulmer 2010). DFSC'ler gömülü üçüncü azı dişlerinin foliküllerinden izole edilebilir (Yalvac 2009). İn vitro olarak yetiştirilen DFSC'ler, sementoblastların ve osteoblastların özelliklerini sergiler ve nöral olarak farklılaşabilir. İn vivo, diş sementine benzer doku ve PDL progenitör hücelerine farklılaşma gözlenmiştir (Ulmer 2010).

1.2.2.1.1.5 Periodontal Ligament Kök Hüceleri (PDLSCs)

Alveoler kemik ile kök sementi arasında bağlantı kuran periodontal ligament; sement ve periodontal ligament oluşturabilecek kök hüceleri içerir. Kök hüceleri çekilmiş diş köklerinden elde edilebilir. PDLSC'ler in vitro olarak osteoblastlar, sementoblastlar ve adipositler olarak farklılaşır. İn vivo, farelere transplante edilen kök hüceleri; kemik, sement, kırık ve PDL'ye benzeyen yapılara dönüştüğü bulunmuştur. Domuzların kullanıldığı bir çalışmada, PDLSC'ler periodontal lezyonları tedavi etmek için uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Y. Liu 2008)

Sonoyama ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada SCAP'ler ile PDLSC'ler birleştirilmiş ve hidroksiapatit-trikalsiyum iskelesi üzerinde, domuzların alveol kemiklerine transplante edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmayla doğal bir diş işlevini yerine getirebilecek kök ve periodontal kompleks oluşturulmuştur (Sonoyama 2006).

1.2.2.1.2. Doku İskelesi (Scaffold)

Doku iskelesi; hücre organizasyonu, proliferasyon, farklılaşma ve vaskülarizasyon için bir kaynak sağlayarak hücrelerin toplanıp çoğalabileceği ve yeni dokunun oluşabileceği bir alan oluşturur (Murray ve ark. 2007).

Rejeneratif endodontik tedavilerde de iskele olarak doğal ve sentetik malzemeler kullanılmıştır. Üç boyutlu bir yapı olan iskele ayrıca biyolojik ve fiziksel olarak da hücre dışı/ekstraselüler matriksi taklit etmesi gerekir (Murray ve ark. 2007).

Başarılı bir rejenerasyon için doku iskelesinin sahip olması gereken özellikler; kök hücrelerin çoğalabilmesi için büyüme faktörleri içermesidir. Zaman içerisinde doğal doku ile yer değiştirebilecek kontrollü biyolojik bozunabilirlik, yeterli biyomekanik özellikler, yumuşak ve sert dokulara bağlanmayı kolaylaştırmak için biyoaktivite, konakçı doku ile biyouyumluluk, osteoindüktivite ve anjiyojenik potansiyel göstermelidir (Nosrat 2013).

Kullanılan doku iskeleleri doğal veya yapay özellikte olabilir. Mevcut rejeneratif endodontik prosedürlerde, kök kanalında yapı iskelesi sağlamak için dentinin yanı sıra kan pıhtısı veya trombositten zengin plazma (PRP)/trombositten zengin fibrin (PRF) kullanılmaktadır (Feigin ve Shope 2017).

1.2.2.1.3. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, hücre üzerindeki reseptörlere bağlanan ve hücresel proliferasyonu ve/veya farklılaşmayı indüklemek için sinyal görevi gören proteinlerdir. Mevcut rejeneratif endodontik prosedürler, trombositler ve dentinde bulunan büyüme faktörlerini kullanırlar. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, dentinin, rejeneratif prosedürlerde en önemli role sahip olan biyoaktif molekülleri içerdiği gösterilmiştir

(Fomby 2010). Bu faktörler arasında, vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), transforme edici büyüme faktörleri-beta (TGF- β) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) örnek olarak verilebilir. (Feigin ve Shope 2017). Büyüme faktörlerinin hücre farklılaşmasında tek başına yeterli olmadığı, uygun ortam şartlarında yardımcı elemanlar oldukları unutulmamalıdır (Hargreaves ve ark. 2013).

1.2.3. Rejeneratif Endodontik Tedavi Yöntemleri

DPSC'lerin ve SHED'in, hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat gibi geleneksel yapı iskeleleriyle transplantasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, bunların dentin-pulpa benzeri bir kompleks ektopik olarak yeniden oluşturma potansiyelleri gösterilmiştir (Gronthos 2002). Rejeneratif tedavi yöntemleri doku mühendisliği ilkeleri göz önüne alınarak; kök kanalının revaskülarizasyonu, kök hücre tedavisi, pulpa implantı, doku iskelesi (scaffold) implantı, enjekte edilebilir doku iskelesi uygulamaları, üç boyutlu hücre yazılımı ve gen terapisi (başarılı olmadığı gösterilmiş, hala çalışmaya ihtiyaç var) şeklinde sıralanabilir (Murray ve ark. 2007).

1.2.3.1. Kan Pıhtılaşması Yoluyla Revaskülarizasyon

Revaskülarizasyon yöntemi, kök kanal boşluğunun çeşitli irrigan ve ilaç kullanımıyla tamamen dezenfekte edildiği ve yeni doku oluşumunu başlatabilen hücrelerin tutunmasını sağlayan bir kan pıhtısı oluşturarak (örneğin, fibrin) kök kanal boşluğunda pulpanın yeniden damarlanmasını sağlar (Murray ve ark. 2007). En önemli avantajı, yeni dentin/sert doku birikimi ile diş duvarlarının kalınlaşması sonucunda sürekli kök gelişiminin devam ettirilmesidir.

Revaskülarizasyonun yalnızca birkaç sınırlaması vardır. Kanalın tamamının kalsifiye olması, estetiği tehlikeye atması ve gerekirse gelecekteki endodontik prosedürlerdeki zorluğu potansiyel olarak artırması mümkündür. Post ve kor

uygulamaları gerektiren dişler rejeneratif endodontik tedavi için uygun değildir (Shah 2008).

1.2.3.2. Postnatal Kök Hücre Tedavisi

Rejeneratif potansiyeli olan postnatal kök hücreleri uygulamanın en iyi yöntemi, dezenfekte edilmiş kök kanalına hücrelerin gönderilmesidir. Postnatal kök hücreler; deri, bukkal mukoza, yağ ve kemik dahil olmak üzere birçok dokudan elde edilebilir (Kindler 2005). Erişkin kök hücre tedavisinin; otojen kök hücre üretiminin kolay olması, enjektör ile kolaylıkla uygulanan bu hücrelerin yeni pulpa dokusunu indüklemeye yeteneği gibi avantajları vardır (Nakashima ve Akamine 2005). Ancak enjekte edilen hücrelerin uzun ömürlü olmaması ve vücudun farklı yerlerinde anormal mineralizasyona sebep olması gibi dezavantajları da göz önünde bulundurulmalıdır. Enjekte edilen kök hücrelerin, diş dokusuna farklılaşabilmesi için doku iskelesi ve büyüme faktörleri kullanımının gerekli olduğu gösterilmiştir (Brazelton ve Blau 2005).

1.2.3.3. Pulpa İmplantasyonu

Laboratuvar ortamında uygun şartlarda, kök hücrelerden elde edilen pulpa dokusunun, önceden şekillendirilen ve dezenfekte edilen kök kanal sistemine reimplante edilmesidir (Murray ve ark. 2007). Pulpa implantasyonu ile elde edilen hücrelerin laboratuvar ortamında daha kolay büyümesi ve enjekte edilebilir yönetime göre daha stabil olması önemli avantajlarıdır. Ancak pulpa dokusunun kök kanal duvarlarına düzgün bir şekilde yapışmasını sağlamak için özel prosedürler gerekmektedir. Hücre tabakalarının çok ince ve kırılabilir olması nedeniyle teknik olarak uygulaması zordur. Güvenli implantasyon teknikleri için araştırmalar devam etmektedir (Murray ve ark. 2007).

1.2.3.4. Doku İskelesi (Scaffold) İmplantasyonu

Endodontik doku mühendisliği çalışmalarında daha pratik sonuçlar almak için pulpa kök hücreleri, hücre organizasyonu ve damarlanmayı destekleyebilen üç boyutlu bir yapıyla desteklenmelidir. Bu amaçla kullanılan doku iskelesi; kök hücre çoğalmasına ve farklılaşmasına yardımcı olmak için büyüme faktörleri içermeli ve böylece doku gelişiminin iyileşmesini ve daha hızlı olmasını sağlamalıdır. Ayrıca çevre dokular tarafından rezorbe edilebilmeli ve yeni bir cerrahi girişim gerektirmemelidir (Murray ve ark. 2007). Doku iskelesi olarak seçilen materyaller sentetik veya doğal olabilirler. Sentetik malzemelere doku mühendisliği uygulamalarında başarıyla kullanılan polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve polikaprolakton (PCL) örnek olarak verilebilir (Taylor 1994). Doğal doku iskeleleri olarak ise başta ekstraselüler matriks olmak üzere kollajen, fibrin ve glikozaminoglikanlar (GAG) gibi polisakkarit içerikli malzemeler kullanılmaktadır (Lu 2013). Ancak bu tip malzemelere karşı gelişebilecek olan bağışıklık reaksiyonlarıyla ilgili yeterli veri yoktur (Murray ve ark. 2007).

1.2.3.5. Enjekte Edilebilir Doku İskelesi

Fiziksel destek isteyen dokular için (kemik gibi) rijid bir iskele gerekirken, pulpa gibi yapısal destek gerektirmeyen yapılar için yumuşak, üç boyutlu iskele matriksleri uygulaması tercih edilebilir (Elisseeff 2005). Bu konuda en önemli örnek hidrojellerdir. Hidrojeller; noninvaziv, kök kanal sistemine kolaylıkla enjekte edilebilen, pulpa rejenerasyonunu destekleyebilen yapılardır. Hidrojellerin pulpa rejenerasyonunu arttırdığı ve organize bir dokuya dönüşümü kolaylaştırdığı öne sürülmüştür. Ancak hidrojellerle ilgili araştırmalar hala devam etmektedir ve in vivo olarak etki mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır (Desgrandchamps 2000).

1.2.3.6. Üç Boyutlu Hücre Yayması

Teorik olarak üç boyutlu hücre yayma tekniği doğal pulpa dokusunun birebir aynısını oluşturabilmektedir. Bu tekniğin avantajı, farklı hücrelerin tam olarak olması gerektiği yerde konumlanmasını sağlamasıdır. Fakat yapılan in vivo çalışmalarda bu teknikle fonksiyonel doku oluştuğu gözlenmemiştir (Murray ve ark. 2007).

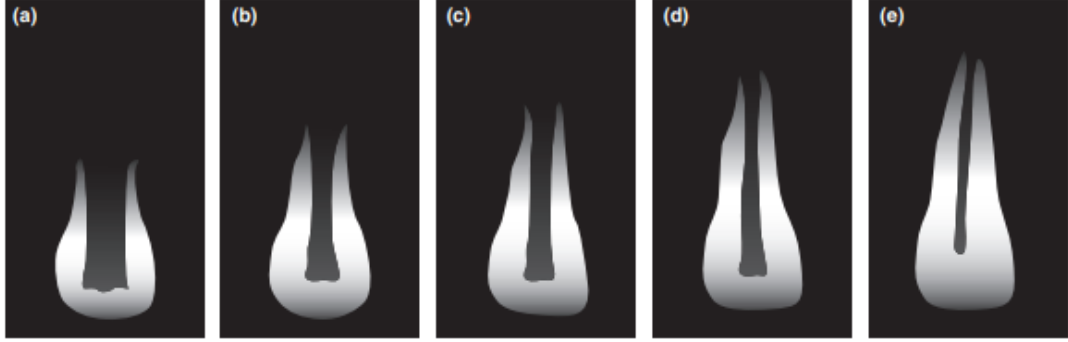
1.2.4 Rejeneratif Endodontide Tedavi Prosedürü

Rejeneratif endodontik tedavi prosedürleriyle ilgili yapılan literatür çalışmalarında, tedavi işlemleri sırasında farklı protokollerin uygulandığı ortaya çıkmıştır. Farklı tedavi prosedürlerinin, farklı tedavi sonuçlarına neden olduğu düşünüldüğü zaman literatürde gerçekten başarılı rejeneratif tedavi sonuçlarını değerlendirmek zorlaşmaktadır (S. G. Kim 2018). Klinik olarak başarılı rejeneratif çalışmalar dikkate alındığında, mevcut bilgiler ışığında 3 temel unsurun önemli olduğuna karar verilmiştir. Bunlar; kök kanal sisteminin dezenfeksiyonu, doku iskelesinin temin edilmesi ve koronal sızdırmazlığın sağlanmasıdır (Banchs ve Trope 2004).

1.2.4.1 Rejeneratif Endodontik Tedavi için Vaka Seçimi

AAE tarafından önerilen “Rejeneratif Tedavi İçin Klinik Prosedürler”e göre, nekrotik pulpalı ve immatür daimi dişler için rejeneratif endodontik tedavi uygulanabilir (S. G. Kim 2018). Öncelikle dikkat edilmesi gereken vaka seçimidir. Cvek'in kök gelişimi sınıflandırmasına (Cvek 1992) dayanarak, 1. aşamada (açık apeksli, kök oluşumunun 1/2'sinden az), 2. aşamada (açık apeks ve 1/2 kök oluşumu) ve 3. aşama (açık apeks ile kök gelişiminin 2/3'ü) kısa kökler, ince kanallar nedeniyle Rejeneratif Endodontik Tedavi (RET) için uygundur. 4. Aşamadaki neredeyse kök gelişimini tamamlamış immatür dişler için kanal duvarları yeterli

kalınlığa ve dayanıklılığa sahip olduğu için rejeneratif endodonti veya MTA ile apikal tıkama sağlanması değerlendirilebilir (Şekil 1.6.). Koronal restorasyon için post uygulanması düşünülen dişlerde RET uygun bir tedavi yaklaşımı olmamaktadır (S. G. Kim 2018).



Şekil 1. 6. a-d immatür diş, e matür diş (S. G. Kim 2018)

İmmatür dişlerde tedavi seçeneğine karar verirken apikal açıklığın çapı da bir diğer önemli konudur. Andreasen (1990) yaptığı çalışmada 1 mm'den daha küçük apikal açıklıklarda revaskülarizasyonun sonucunun başarılı olup olmayacağını bilinemeyeceğini söylemiştir (J. O. Andreasen 1990). Laureys (2013) tarafından yapılan hayvan çalışmasında ise 1 mm'den küçük apikal açıklığın revaskülarizasyona ve vital dokuların pulpa boşluğuna girmesine engel oluşturmayacağı gösterilmiştir (Laureys 2013). Estefan (2016) ise yaptığı klinik çalışmada 0,5 mm'den küçük apikal çaplı dişlerde de başarı sağlanabileceği ancak 1 mm'den daha büyük apikal açıklığı olan immatür dişlerde daha fazla kök gelişimi olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada Estefan, rejeneratif endodontik tedavinin 9-18 yaş aralığındaki hastalar için uygun olduğunu belirtmiştir (Estefan 2016b).

1.2.4.2. Rejeneratif Endodontide Enfeksiyon Kontrolünün Sağlanması

Rejeneratif endodontinin, geleneksel kanal tedavisiyle benzer özellikleri ve farklılıkları bulunmaktadır. Her iki yaklaşımın da öncelikli hedefi apikal periodontitisin ortadan kalkmasını sağlamaktır (J. Lin 2017a).

Enfeksiyonun varlığı, periapikal bölgedeki kök hücrelere zarar vererek pulpa dokusu revaskülarizasyonunu olumsuz etkileyebilir. Enfekte kök kanallarında yapılan rejeneratif işlemlerde, kök kanal boşluğunda oluşan dokunun pulpa dentin kompleksi değil; kemik, sement, periodontal doku olabileceği hayvan çalışmalarından elde edilen histolojik bulgularla ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Geleneksel olarak yapılan endodontik tedavilerde enfeksiyon kontrolünü sağlamak için mekanik preparasyon yapılırken, rejeneratif yaklaşımda ince kök kanal duvarlarının daha fazla zayıflamasını önlemek ve apikal bölgedeki kök hücrelerin canlılığını korumak için şiddetli eğeleme kontrendikedir (Iwaya ve ark. 2011). Bunun yerine çeşitli irrigant ve ilaçlarla kimyasal dezenfeksiyon önerilmektedir (Jung 2019).

1.2.4.2.1 Enfeksiyon Kontrolünde Kullanılan Irrigant ve Medikamanlar

Dezenfeksiyon sağlamak amacıyla kullanılan ürünler pulpa dokusu rejenerasyonunu ve kök hücrelerin canlılığını olumsuz etkilememelidirler. Bu amaçla kullanılan sodyum hipoklorit (NaOCl) ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalar %3'ten yüksek NaOCl konsantrasyonlarının apikal papilla (SCAP) kök hücrelerine karşı sitotoksikite gösterebileceğini ve dentin duvarına hücre yapışmasını olumsuz etkileyebileceğini bildirmiştir (Martin 2014a; Kontakiotis 2015a). Aynı şekilde kanal içi ilaç/medikaman olarak üçlü antibiyotik patı (TAP) ve kalsiyum hidroksitin de düşük dozlarda kullanılması AAE tarafından tavsiye edilmiştir (Ruparel 2012a). AAE rejeneratif prosedürler için %1,5'lik sodyum hipoklorit kullanımını önermiştir. Bu öneri, sodyum hipokloritin in vivo olarak kullanımının kanal içi bakterilerin eliminasyonundan ziyade, in vitro olarak apikal papilladan kaynak alan kök

hücrelerin hayatta kalması üzerindeki sitotoksik etkisini gösteren çalışmalara dayanmaktadır (Trevino 2011a). Bu nedenle, %1,5 NaOCl'nin, enfekte olmuş kök kanal sisteminde biyofilmdeki bakterileri etkili bir şekilde ortadan kaldırdığı bilinmemektedir. Ek olarak, NaOCl'in dentin matrisinden salınan büyüme faktörlerinin biyolojik özelliği üzerindeki olası etkisi hakkında kesin bilgiler yoktur (Martin 2014a).

Rejeneratif endodontide kanal içerisinde kanama meydana getirmek, hem doku iskelesi oluşturması hem de rejenerasyon sürecinde büyüme faktörü olarak rol oynaması açısından önemlidir (Shah 2008). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda dentin duvarlarında da büyüme faktörlerinin bulunabileceği gösterilmiştir. Bu büyüme faktörlerinin serbest kalmasını ve böylece pulpa kök hücrelerinin, odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmasını sağlamak amacıyla Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) kullanılması tavsiye edilmiştir (Kerstin M. Galler 2011). %17'lik EDTA kullanımı, SCAP hücrelerinin canlılığını devam ettirmesini sağlamıştır (Martin 2014a).

Kanal içi medikaman olarak üçlü antibiyotik patı, ikili antibiyotik patı ve Ca(OH)₂ kullanımı önerilmiştir (A. R. Diogenes 2014). Yakın zamanda yapılan in vitro bir çalışma, insan apikal hücrelerinin kök dentine bağlanmasının, TAP yerine kalsiyum hidroksit ile tedavi edildiğinde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Kitikuson ve Srisuwan 2016). Hatta Ca(OH)₂ konsantrasyonunun artmasıyla fibronektin sentezinin arttığı ve bunun da kök hücrelerin dentin duvarına daha kolay tutunmasını sağladığı gösterilmiştir (Mizuno ve Banzai 2008). EDTA ile birlikte kullanımı büyüme faktörlerinin salınımını ve apikal papilla, dental pulpa ve periodontal ligament kök hücrelerinin sağ kalma yüzdesini artırdığı bildirilmiştir (Ruparel 2012b).

İlk başarılı revaskularizasyon vaka raporunda kanal içi medikaman olarak metronidazol ve siprofloksasin içeren ikili antibiyotik patı kullanılmıştır (Iwaya ve ark. 2011). Daha sonra minosiklinin de dahil edildiği üçlü antibiyotik patıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Banchs ve Trope 2004). Tedavi sonrası minosiklin kullanımına bağlı renk değişikliği önemli bir dezavantaj oluştururken diğer tüm antibiyotik patlarına kıyasla minosiklin kullanıldığı zaman kök duvar kalınlığının

anamlı derecede fazla artış gösterdiği bulunmuştur (Bose ve ark. 2009). Bazı araştırmacılar minosiklin yerine sefaklor kullanılmasını önermiş ve modifiye üçlü antibiyotik patı (siprofloksasin, metranidazol, sefaklor) gündeme gelmiştir. RET’de Augmentin kullanmanın da üçlü antibiyotik patı kadar etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (Nosrat ve Li, 2013). Son zamanlarda kullanılan antibiyotiklerin konsantrasyonlarına bağlı olarak sitotoksik etki gösterebildikleri gündeme gelmiştir. Güncel AAE protokolü, 0,1 mg/ml’den büyük olmayan konsantrasyonlarda üçlü antibiyotik patların kullanılabilceğini bildirmiştir (AAE 2018).

1.2.4.3 Rejeneratif Endodontinin Klinik Prosedürleri

Literatürde farklı vaka raporlarında uygulanan revaskularizasyon yöntemleri farklı olsa da, AAE’nin son bildirdiği rapora göre güncel rejeneratif tedavi prosedürü şu şekildedir (Şekil 1.7.) (AAE 2018).

1.Seans:

Hastaya randevu ve seans sayısı, antimikrobiyal kullanımı, ağrı, enfeksiyon gibi olası yan etkiler, alternatif tedavi yöntemleri hakkında bilgi verildikten sonra mutlaka hastanın onamı alınmalıdır.

Onam alındıktan sonra anestezi yapılır ve rubber dam ile izolasyon sağlandıktan sonra giriş kavitesi açılır. %1,5’lik konsantrasyonda hazırlanan 20 mL NaOCl 5 dakika boyunca periapikal dokulara taşmayacak şekilde kök uzunluğundan 1 mm kısa olacak apikal dokulara ve kök hücrelere zarar vermeyecek şekilde kanal irrigasyonu yapılır. Sonrasında yine apikaldeki dokuları koruyacak şekilde 20 mL fizyolojik salin veya 20 mL %17’lik EDTA ile apekten 1 mm kısa olacak şekilde bitirilen bir irrigasyon prosedürü önerilir.

Kanal dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra, kanalların kağıt konlarla kurutulması ve kanal içi ilaç olarak Ca(OH)₂ veya düşük dozda üçlü antibiyotik patı uygulaması önerilir. Üçlü antibiyotik patı uygulaması tercih edileceği zaman pulpa odasının bonding ajanla kapatılması ya da krona renklenmeye sebep olabilecek

minosiklinin minimal dozda kullanılması tavsiye edilmiştir (1:1:1 siproflaksasin: metronidazol: minosiklin). Minosiklinin çıkarıldığı ikili antibiyotik patı ya da klindamisin, amoksisilin gibi diğer antibiyotik alternatifleri de kök kanal dezenfeksiyonunu sağlamak için kullanılabilir. Şu ana kadar yüksek dozların kullanılmasıyla yapılan çalışmalar güncel bilgiler ışığında yerini düşük doz antibiyotik kullanımına bırakmaktadır. Hazırlanan ilaç bir enjektör sistemiyle kanal içerisine gönderilir. Eğer üçlü antibiyotik patı kullanıldıysa, kron renklenmesine engel olmak için mine-sement sınırının altında kaldığına emin olunmalıdır. Cam iyonomer, IRM (Intermediate Restorative Material) ve Cavit gibi geçici bir dolgu materyali ile 3-4 mm'lik restorasyon yapılmalıdır.

2.Seans (ilk randevudan 1-4 hafta sonra):

İkinci seansta hasta semptomlar açısından değerlendirilir. Geçmeyen semptomlar varlığında antimikrobiyal tedavinin tekrarı ve alternatif ilaç kullanımı düşünülür. Diş asemptomatikse tedaviye başlamadan önce vazokonstriktör içermeyen %3 mepivakain ile lokal anestezi ajanla anestezi sağlanır ve rubber dam uygulanır. Geçici restorasyon materyalleri dikkatlice uzaklaştırıldıktan sonra kanallar 20 mL, %17'lik EDTA ile irrije edilir. Kanallar daha sonra dikkatlice kurutulur ve kanama oluşturmak amacıyla steril paslanmaz çelik endodontik K-tipi el eğesi ile dişin apikalinden 2 mm ilerisinde periapikal dokular irrite edilir. Kan pıhtısına alternatif olarak PRP, PRF ve otolog fibrin matriksi de kullanılabilir. Kanal içerisindeki kanamanın mine sement sınırının 3-4 mm altına kadar olması beklenmektedir. Kanama pıhtısının üzerine gerekirse CollaPlug™, Collacote™, CollaTape™ gibi rezorbe olabilen bir matris ve MTA yerleştirilir. 3-4 mm ışıkla sertleşebilen cam iyonomer ile kapatılır. Kalıcı restorasyonlar kompozit veya metal alaşımlı kronlarla tamamlanabilir.

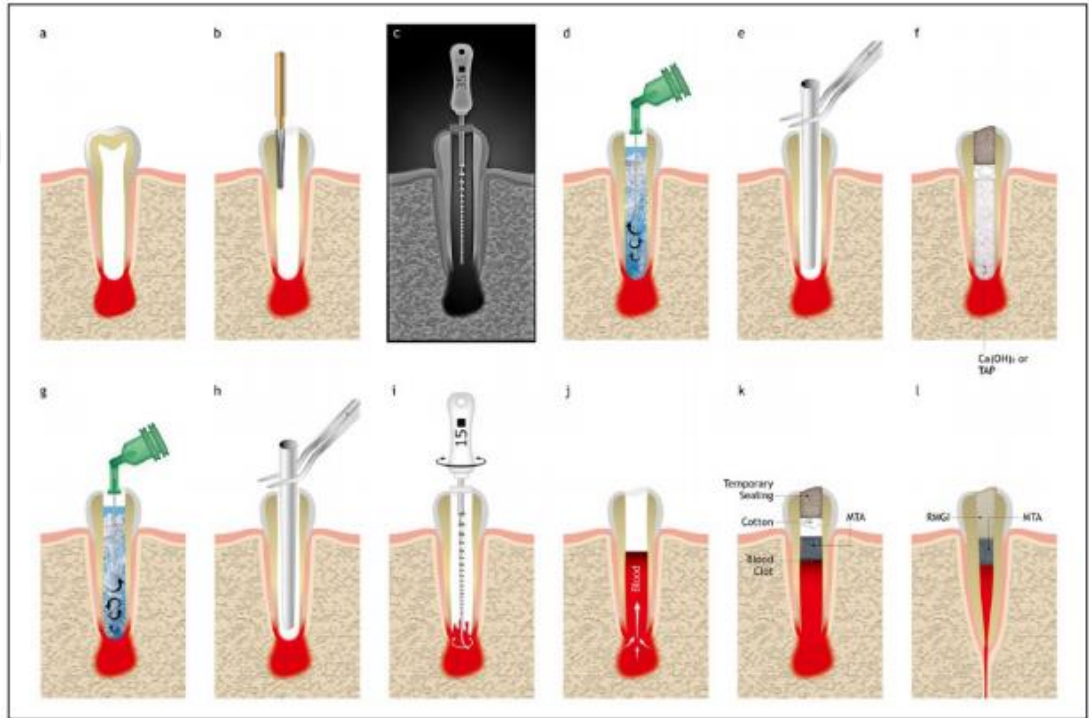
Kontrol seansları 6.ay, 1.yıl ve 2.yıl şeklinde yapılabilir. Klinik ve radyografik muayeneler sonucunda;

-Ağrı, yumuşak dokuda şişlik veya fistül yolu olmaması,

-Apikal radyolüseninin çözülmesi (genellikle tedaviden 6-12 ay sonra görülür),

- Kök duvarlarının genişliğinde artış,
- Artmış kök uzunluğu,
- Pulpa canlılık testinde pozitif yanıt alınabilir.

İlk 2 yıldan sonra önerilen yıllık takip ve Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (CBCT) kontrol randevuları için şiddetle tavsiye edilir (AAE 2018).



Şekil 1. 7. Rejenerasyon işlem basamaklarının şematik gösterimi (Jung 2019). a-immatür diş, b-giriş kavitesinin açılması, c-kanal boyunun belirlenmesi, d-irrigasyon protokolü uygulanması, e-kağıt konularla kanalın kurulanması, f -Ca(OH)₂ veya TAP yerleştirilmesi, g-2.seans irrigasyon protokolü uygulanması, h-kök kanallarının kurulanması, i-apikalde kanama oluşturulması, j-kök kanalının kanla dolması, k-Pıhtının üstünün MTA ile örtülmesi ve geçici dolgu uygulaması, l-MTA sertleşmesi gerçekleşikten sonra RMGIS uygulaması

1.2.4.4. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esash Simanlar

Kalsiyum silikat materyali biyoaktiftir ve çoğunlukla trikalsiyum silikat simanın yüzeyinde fizyolojik sıvıların varlığında reaksiyona girerek kalsiyum silikat hidrat

(C-S-H) ve kalsiyum hidroksit (Portlandit) oluşturarak hidroksiapatit üretir (J. Camilleri 2011). Kalsiyum silikat siman biyolojik olarak uyumludur ve kalsiyum hidroksit gibi insan diş pulpası hücrelerinin farklılaşmasını indükler (Peng 2011).

1.2.4.4.1. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

Mahmoud Torabinejad tarafından Kaliforniya'daki Loma Linda Üniversitesi'nde 1992 yılında geliştirilen Mineral Trioksit Agregat (MTA), 1995 yılında patenti alınmış, 1998'de Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Komisyonu (FDA) tarafından onaylandıktan sonra klinik kullanımına başlanmıştır. Torabinejad ve arkadaşları (1995), MTA'nın içeriğini, trikalsiyum silikat ($3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$, C₃S, Alite), trikalsiyum aluminat ($3\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$, C₃A, Ca-Aluminite), trikalsiyum oksit (Ca_2O_3) ve silikat oksit'in (SiO_2) ince hidrofilik partiküllerini içeren bir toz olarak tanımlamışlardır. 1999'da ProRoot MTA (Dentsply Tulsa Dental Specialties, Johnson City, TN) ABD'de piyasaya sürülen ilk ticari MTA ürünü olmuştur.

Diş hekimliğinde önemli olan biyouyumluluk, biyoaktivite, radyoopasite, hidrofilitiklik, sızdırmazlık ve düşük çözünürlüğe sahip olması, MTA'nın son 20 yılda en çok çalışılan endodontik materyallerden biri olmasına sebep olmuştur. Apeksifikasyon, perforasyon tamiri, rejeneratif prosedürler, apeksogenezis ve pulpotomi gibi klinik uygulamalarda başarıyla kullanılmaktadır. En önemli özelliği; yüksek sızdırmazlık ve biyouyumluluğu sayesinde optimum iyileşmeyi sağlamasıdır (H. W. Roberts 2008; Tawil 2009; Parirokh ve Torabinejad 2010a).

1.2.4.4.1.1. MTA'nın Kimyasal Özellikleri

MTA; ana bileşeni Portland simanı olan, ayrıca kalsiyum silikat, kalsiyum oksit ve silikat oksit içeren hidrofilik yapıdaki partiküllerden oluşan bir tozdur. İlk olarak gri MTA üretilmiş ancak dişlerde renk değişikliğine sebep olduğu anlaşıldıktan sonra

içeriğindeki tetrakalsiyum alüminoferrit gibi demir bileşenleri çıkarılmış, bizmut oksit eklenerek beyaz MTA piyasaya sürülmüştür (Parirokh ve Torabinejad 2010).

MTA tozu su ile karıştırıldığında ilk olarak kalsiyum hidroksit, kalsiyum silikat hidrat ve az miktarda kristalize yapıda poröz bir jel meydana gelir. Kalsiyum silikat oranı, kalsiyum çökeltisinin oluşması nedeniyle düşer. Çöken kalsiyum, hidrasyondan sonra MTA'nın yüksek alkaliliğinin nedeni olan kalsiyum hidroksit üretir. Ca(OH)_2 kaynağı literatürde bir tartışma konusudur. Camilleri (2011), Ca(OH)_2 'in, MTA tozunun su ile karıştırılmasından sonra dikalsiyum ve trikalsiyum silikattan oluştuğunu savunurken (J. Camilleri 2011); Dammaschke ve arkadaşları (2005) Ca(OH)_2 'nin trikalsiyum alüminat hidrojenasyonunun bir ürünü olduğunu bildirmiştir (Damaschke 2005). Salınan Ca iyonları dokulardaki karbondioksit ile reaksiyona girerek kalsiyum karbonata dönüşmektedir ve kalsiyum karbonat sert doku oluşumunu stimüle etmektedir. Bu durum kalsiyum hidroksitin etki mekanizmasına benzerlik göstermektedir (Chacko ve Kurikose 2006).

1.2.4.4.1.2. MTA'nın Fiziksel Özellikleri

MTA tozunun hidrasyonu, zamanla sert bir yapıya dönerek katılaştıran, koloidal jel oluşumu ile sonuçlanır. Su ile karıştırıldıktan sonra MTA'nın ilk pH değeri 10,2 olarak belirlenmişken, 3 saat içinde pH'nın 12,5'e yükseldiği ve bu değerde kaldığı bildirilmektedir (Caicedo 2006). Karışımın özellikleri, toz/sıvı oranı, karıştırma yöntemi, MTA tipi, saklanma koşulları ve pH'dan etkilenebilir (Parirokh ve Torabinejad 2010). MTA, tozun 3:1 oranında steril su ile karıştırılmasıyla hazırlanır (M. Torabinejad ve ark. 1993). MTA'nın ortalama sertleşme süresi 165 ± 5 dakika gibi uzun bir süre olması en önemli dezavantajlarından biridir (Mahmoud Torabinejad ve Hong, 1995).

Birçok araştırmacı MTA'nın düşük çözünürlüğü olduğunu ya da hiç çözünmediğini söylese de, uzun dönem takipli çalışmalar materyalde çözünme olabileceğini bildirmektedir (Mahmoud Torabinejad ve Hong 1995; Fridland ve Rosado 2005a; Danesh 2006; Shie 2009). Daha yüksek likit/toz oranının MTA

porözitesini ve çözünürlüğünü arttırdığı gösterilmiştir. MTA'ya eklenen bizmut oksitin ise çözünürlüğü azaltıcı yönde etkisi olduğu bildirilmiştir (Parirokh ve Torabinejad 2010).

MTA'nın karıştırıldıktan sonraki basınç direnci ilk 24 saatte 40 Mpa olarak bulunmuştur. 21. günde bu değer 67 MPa'ya kadar yükselmiştir. MTA'nın, amalgam, Intermediate Restorative Material (IRM) ve Süper-EBA ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk 24 saat içinde baskı kuvvetlerine en düşük direnci gösterdiği belirtilmiştir. Ancak 21 gün sonra baskı kuvvetine karşı gösterilen dirençte diğer materyaller ile arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Bunun sebebi de; dikalsiyum silikat hidrasyon hızının trikalsiyum silikattan daha yavaş olduğundan, maksimum dayanıklılığa ulaşmasının birkaç hafta alması gösterilmiştir (Gancedo-Caravia ve Garcia-Barbero 2006).

MTA'nın en önemli özelliklerinden biri de sızdırmazlıktır. 3 mm kalınlıkta uygulanan MTA'nın sızdırmazlık sağlayabilmesi için yeterli olduğu bildirilmiştir (H. W. Roberts 2008). Torabinejad ve arkadaşlarının sızdırmazlık özelliğini incelemek için retrograd dolgu materyali olarak MTA, Süper EBA ve amalgam kullandıkları çalışmalarında en fazla mikrosızıntıyı amalgamın, en az sızıntıyı ise MTA'nın gösterdiğini tespit etmişlerdir (Lee ve ark. 1993).

Restoratif materyallerdeki radyoopasite sınırı belirlenirken, International Standard of Organization (İSO) standartları rehber alınmaktadır (Gul 2017). ISO'ya göre, restoratif materyalin aynı kalınlıktaki alüminyuma eşdeğer veya daha fazla radyoopasiteye sahip olması gerekir. MTA için ortalama radyoopasite, 7.17 mm'lik alüminyum kalınlığa eşdeğer olarak kabul edilmiştir (Mahmoud Torabinejad ve Hong 1995).

MTA ve benzer yapıdaki simanların fiziksel özellikleri partikül boyutlarından etkilenebilir. Daha küçük boyutlardaki parçacıklar likit ile karıştırılırken temas yüzeyi daha fazla olur ve bu da erken basınçlara karşı daha dayanıklı bir yapı oluşmasını sağlar. MTA'nın manipülasyon özellikleri de partikül boyutunun küçülmesiyle kolaylaşır (Komabayashi ve Spångberg 2008). Yapılan bir çalışmada, bazı MTA partiküllerinin 1,5 µm boyutlarında yani dentin tübüllerinden bile küçük

olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumun sızdırmazlık özelliğinde etkisi olabileceğini belirtmişlerdir (Bird 2012).

1.2.4.4.1.3. MTA'nın Etki Mekanizması

Yapılan çalışmalarda, MTA'nın yapısında kalsiyum hidroksit içermediğini ancak sertleşme reaksiyonundan sonra tozundaki kalsiyum oksit in doku sıvılarıyla etkileşime girmesiyle kalsiyum hidroksit oluşturduğu bildirilmiştir (Parirokh ve Torabinejad 2010b). Bu özelliği nedeniyle, doku cevabı ve etki mekanizması $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'ye benzetilmektedir. Sertleşme reaksiyonu sonrası oluşan kalsit kristallerinin de hücrelerin adezyonundan ve sert doku oluşumunun ilk aşamasından sorumlu olan fibronektini etkilediği düşünülmektedir. Fibronektin oluşumunun, sert doku oluşumunun ilk aşamasını oluşturduğu, oluşan apatit kristalleri etrafında fibronektinin birikiminin hücrelerin yapışmasına ve farklılaşmasına neden olduğu belirtilmektedir (Faraco ve Holland 2001). MTA'nın, doku sıvıları ile temas ettiğinde ortamın pH'sını yükseltip, hidroksiapatit üretimini aktive ettiği düşünülmektedir. Yapısında bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının, "blast" hücrelerini çekme ve sement oluşumu için uygun ortamı oluşturma yeteneğinin olduğu, fibroblastlardan alkalen fosfataz ve osteoblastlardan osteokalsin ve diğer interlökinlerin salınımında etkili olduğu düşünülmektedir (Zuhal ve Lu 2009).

Apatit oluşumu, kalsiyum silikat içeren biyomalzemelerin ortak bir özelliğidir. Torabinejad tarafından biyoaktif bir materyal olarak tanımlanan MTA fizyolojik sıvılarla temas ettiğinde, yüzeyinde apatit benzeri bir tabaka oluşturabilmektedir. (Gou 2005). Araştırmalar, MTA'nın sert doku oluşumunu yönetebileceğini ve indükleyebileceğini göstermiştir (Smith 1995; Baek ve ark. 2005). Ayrıca sıvı ortamda depolandığında MTA'dan çeşitli iyonların salındığı tespit edilmiştir (Sáez 2017).

Sarkar ve arkadaşları (2005), kök kanallarını MTA ile doldurarak 2 ay boyunca PBS ile temas halinde olacak şekilde bırakmışlar, 2 ayın sonunda MTA'dan bazı kalsiyum, silika, demir gibi iyonların azaldığını tespit

etmişlerdir. Kök uçlarının rezeksiyonu sonrası örneklerin optik mikroskop altında incelenmesi ve ardından SEM ile görüntülenmesinden sonra araştırmacılar, MTA ile kök kanal duvarları arasında beyaz bir tabakanın varlığını keşfetmişlerdir. Bu beyaz tabakanın X-ışınının enerji dağıtıcı analizi ile ayrıntılı incelenmesi sonucunda, kalsiyum, fosfor ve oksijenden oluşan ve bileşim olarak hidroksiapatite (HA) benzer bir yapı olduğu ortaya çıkmıştır (Sarkar 2005).

MTA'nın insan dokuları ile doğrudan temas halinde olduğu andan itibaren iyileşme için uygun bir ortamı sağladığını gösteren çalışmalar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- Hücre bağlanması ve çoğalması için kalsiyum iyonları salan CH oluşturur (Fridland ve Rosado 2003; Özdemir 2008).

- Alkalin pH sayesinde antibakteriyel bir ortam oluşturur (Fridland ve Rosado 2005b).

- Sitokin üretimini düzenler (Koh ve 1997).

- Sert dokunun farklılaşmasını ve göç etmesini teşvik eder (Baek ve ark. 2005).

-MTA yüzeyinde HA (veya karbonatlı apatit) oluşturur ve biyolojik bir tıkkama sağlar (Parirokh ve Torabinejad 2010).

1.2.4.4.1.4 MTA'nın Biyouyumluluğu

MTA 1993 yılında piyasaya sürüldükten sonra biyouyumluluğunu değerlendirmek için daha önceden de kullanılan amalgam, kalsiyum hidroksit, IRM gibi materyaller ile karşılaştırılmıştır. Bu araştırma sonuçlarına göre materyalin biyouyumlu olduğu bildirilmiştir. Günümüzde ise yeni geliştirilen materyallerin biyouyumluluğu araştırılırken, MTA karşılaştırma gruplarında kontrol olarak kullanılmaya

başlanmıştır (Parirokh ve Torabinejad 2010). Bu değerlendirmeler sonucunda, diğer endodontik materyaller ile karşılaştırıldığında doku uyumunda üstün özelliklere sahip MTA'nın bazı klinik uygulamalarda ilk tercih edilen materyallerden biri olması gerektiği düşünülmektedir (Margunato 2015; Cintra 2017).

1.2.4.4.1.5. MTA'nın Antimikrobiyal Özelliği

Torabinejad ve arkadaşları (1995) bir çalışmada; MTA, amalgam, çinkooksit ojenol ve SuperEBA'nın antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Yedi farklı fakültatif bakteri grubununun kullanıldığı çalışmada MTA'nın (*S. Faecalis*, *S.mitis*, *S. Mutans*, *S. Salivarius*, *L.species*, *S.aureus*, *S. Epidermidis*, *B.subtilis*, *E.coli B*) beş türe karşı (*S.mitis*, *S.mutans*, *S.salivarius*, *L.species*, *S.epidermidis*) antibakteriyel etkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada MTA'nın anaerob gruplar (*P.buccae*, *P.intermedia*, *B.fragilis*, *P.melaninogenica*, *P.anaerobius*) üzerine ise herhangi bir antibakteriyel etkinliği olmadığı bildirilmiştir (Mahmound Torabinejad 1995). İyi sızdırmazlık özelliği ve mikrosızıntıyı önlemesinin yanı sıra özellikle *E.faecalis* ve *Streptococcus sanguis*'e karşı iyi bir antibakteriyel ajan olarak kabul edilebilir. Ancak kök kanalında bulunan bakterilerin büyük çoğunluğu zorunlu anaerob ve fakültatif anaerob olduğu için MTA kök kanallarında antibakteriyel olarak çok etkili değildir (Al-Hezaimi 2006).

1.2.4.4.1.6. MTA'nın Marjinal Adaptasyonu ve Sızdırmazlık Özelliği

Başlangıçta kök ucu dolgu materyali olarak geliştirilen MTA yüksek sızdırmazlık özelliği sayesinde perforasyon tamiri, pulpa kaplaması ve pulpotomi prosedürlerinde de başarıyla kullanılmaktadır. Torabinejad ve ark. (1995)'a göre MTA mükemmel bir şekilde sızdırmazlık sağlamaktadır ve deneysel örneklerde hiç pörozite bulunmamıştır (Mahmoud Torabinejad ve Smith 1995a). Ghorbanzadeh ve ark. (2014) çalışmalarında ProRoot MTA, OrthoMTA, RetroMTA

kullanarak retrograd kök dolgusu yapmışlar ve SEM altında incelemişlerdir. Tüm materyaller marjinal adaptasyon açısından başarılı bulunmuştur (Abdollah Ghorbanzadeh 2014).

1.2.4.4.1.7 MTA'nın Dezavantajları

MTA'nın en büyük dezavantajlarından biri uzun sertleşme süresidir. Sertleşme reaksiyonu esnasında neme ihtiyaç duyması nedeniyle de işlemlerin tek seansta bitirilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Uygulama zorluğu ve elle hazırlandığı için her seferinde aynı toz/likit oranının sağlanmasındaki zorluklar da yine dezavantajları arasındadır. Özellikle ön grup dişlerde renklenmelere sebep olabilmesi, maliyetinin yüksek olması ve gerektiğinde sökümünün kolay olmaması gibi nedenlerle son zamanlarda araştırmacılar farklı kalsiyum silikat esaslı materyal arayışına girmişlerdir (H. W. Roberts 2008; Parirokh ve Torabinejad 2010).

1.2.4.4.2. Biodentine

Biodentine diş hekimliğinde kullanılan kalsiyum silikat bazlı simanların önemli bir temsilcisi olarak literatürde yer almaktadır. Biodentine 2009 yılında piyasaya sürülmüş ve 'dentinle yer değiştirebilen' materyal olarak tanıtılmıştır (Malkondu ve ark. 2014; Rajasekharan 2018). Bu özelliğini materyal ile dentin tübülleri arasında mineralize mikro bağlantıların oluşmasıyla gösterir (Chafas 2013).

1.2.4.4.2.1 Biodentine'nin Kimyasal Özellikleri

Biodentin başlıca trikalsiyum silikat ve dikalsiyum silikat karışımından oluşmaktadır. Bunların yanında doldurucu olarak kalsiyum karbonat ve oksijen bulunmaktadır.

Zirkonyum oksit radyoopaklık özelliğinden, demir oksit ise materyalin renginden sorumludur. Likit kısmında ise suda çözünebilen bir polimerden ve kalsiyum klorürden (sertleşme süresini azaltıcı) oluşur (Josette Camilleri ve ark. 2013).

Biodentine kapsül formundaki toza beş damla likitin eklenmesinden sonra amalgamatörde 30 saniye boyunca karıştırılarak hazırlanır. Kalsiyum silikatın su ile etkileşime girmesiyle sertleşme reaksiyonu başlar. Trikalsiyum silikatın hidrasyonu, hidrate kalsiyum silikat jel ve kalsiyum hidroksit oluşumunu sağlamaktadır. Bu çözünme süreci, her bir kalsiyum silikat tanesinin yüzeyinde meydana gelir. Hidratlanmış kalsiyum silikat jeli ve fazla kalsiyum hidroksit, ortamın doygunluğuna bağlı olarak parçacıkların yüzeyinde ve tozun gözeneklerinde çökme eğilimindedir. Tepkimeye girmemiş trikalsiyum silikat taneleri nispeten suya geçirgen olan kalsiyum silikat hidratlı jel tabakalarıyla çevrelenir ve burada sonraki reaksiyonların etkileri yavaşlar. C-S-H jel oluşumu, trikalsiyum silikat taneleri arasındaki boşlukları kademeli olarak dolduran trikalsiyum silikatın kalıcı hidrasyonundan kaynaklanmaktadır. Sertleşme süreci, süper doymuş bir çözelti içinde bırakılan kristallerin oluşumundan kaynaklanır (Chafas 2013)

MTA ve Biodentine'nin ortak özelliği esas bileşenlerinin trikalsiyum silikat olması; aralarındaki fark ise MTA'da trikalsiyum silikatın monoklinik formundan, Biodentine'de triklinik formundan oluşmasıdır. Ayrıca Biodentine'nin toz bileşeninde %15 oranında kalsiyum karbonat kullanılmıştır (Josette Camilleri ve ark. 2013).

1.2.4.4.2.2. Biodentine'in Fiziksel Özellikleri

Ürünün en önemli özelliklerinden biri olan hızlı sertleşme süresi; partikül boyutunun artışına, likitine kalsiyum klorür eklenmesine ve likit içeriğinin azalmasına bağlı olduğu açıklanmıştır. Ortalama sertleşme süresi üretici firma tarafından 12 dakika olarak belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda farklı ISO standartlarında farklı sertleşme süreleri olabileceği gösterilmiş ancak sonuç olarak tüm çalışmalar, MTA ile karşılaştırıldığında, Biodentine'in daha kısa sürede sertleştiğini kanıtlamıştır (Kaup,

Schäfer, and Dammaschke 2015a; Güven ve ark. 2021). Tükürük ve kan ile kontaminasyon Biodentine'in sertleşme süresinin uzamasına neden olmuştur (Rajasekharan 2018).

Zirkonyum oksit, Biodentine'de radyopaklığı sağlar. Biodentine için radyoopasite değeri 3,5 mm kalınlıkta alüminyuma eş değer olarak bildirilmiştir. Tamir veya retrograd dolgu materyali olarak kullanılan Biodentine genellikle az miktarlarda uygulandığı için radyografide görülebilmesi önemlidir. Ancak Biodentine'in radyoopasitesinin ProRoot MTA (Kaup ve ark. 2015), MTA Angelus, Micro Mega MTA (Tanalp 2013), MTA Plus ve Neo MTA Plus'tan (Josette Camilleri ve ark. 2013) önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda Biodentine'in 6 aya kadar renk stabilitesini koruduğu; ProRoot MTA (Vallés 2015), Ortho MTA (Shokouhinejad 2016), Bioaggregate ve MTA Angelus'a kıyasla renginde daha az bozulma olduğu gösterilmiştir (S. E. Yoldaş 2016). Biodentine'in sodyum hipoklorit (Josette Camilleri ve ark. 2013), klorheksidin glukonat (Keskin ve ark. 2015) ve kan ile temasının ise klinik olarak farkedilebilir renk değişikliğine sebep olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Shokouhinejad 2016).

Biodentine gibi materyallerin vital pulpa tedavileri, perforasyon tamiri gibi kullanım alanları düşünüldüğünde çiğneme kuvvetleri ve diğer dış etkilere, baskılara/basınçlara dayanabilmesi önemlidir (Kayahan 2013). Üretici firma, Biodentine'in, doğal dentin ile benzer bir aralığa ulaşana kadar zamanla basınç dayanımı açısından gelişmeye devam etme kapasitesinde olduğunu iddia etmektedir (Damaschke 2012). Grech ve arkadaşları (2013) yaptıkları çalışmada Biodentine'in, diğer benzer özellikteki malzemelerle karşılaştırıldığında en yüksek basınç dayanımını gösterdiğini belirtmişlerdir (Grech ve ark. 2013).

ISO standartlarına göre yapılan çalışmalar Biodentine'in ilk 10 günlük çözünürlüğünün MTA ile benzer olduğunu ancak 10. günden sonra Biodentine çözünürlüğünde belirgin artış olduğunu ve bunun kalsiyum iyonlarının daha yüksek oranda çözünmesine bağlı olduğunu göstermiştir. Biodentine'in çözünürlük değerleri daha yüksek olmasına rağmen, bu çözünürlüğün sadece yüzeyde meydana geldiği ve önemsiz boyutsal değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (Singh 2015).

1.2.4.4.2.3. Biodentine'in Biyouyumluluğu

Dental materyallerde biyouyumluluk; pulpa kaplamalarında, perforasyon tamirinde ve retrograd dolgu olarak kullanıldığında dikkat edilmesi gereken bir özelliktir. Bu prosedürler sırasında, malzeme bağ dokusu ile doğrudan temas halindedir ve periradiküler ve pulpal hücrelerin canlılığını etkileme potansiyeline sahiptir. Biodentine'in biyouyumluluğu ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olsa da genellikle sitotoksik olmaması ve doku kabul edilebilirliği açısından uyumlu olduğu bildirilmiştir (Zhou 2013).

Laurent (2012), fibroblastlar ile yaptığı çalışmada Biodentine'in ümit verici biyolojik özelliklere sahip olduğunu gösteren ilk araştırmacı olmuştur. Yine Laurent ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada Biodentine'nin, pulpa hücrelerinden TGF- β 1 salgılanmasını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. TGF; anjiyogenez, progenitör hücrelerin toplanması, hücre farklılaşması ve mineralizasyondaki rolü son araştırmalarda vurgulanan bir büyüme faktörüdür (Laurent ve ark. 2012).

Yakın zamanda Biodentine'in ve benzer özellikteki materyallerin farklı konsantrasyonlarının insan dental pulpa kök hücreleri üzerindeki migrasyon, adezyon ve proliferatif etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Sonuçlar, kök hücrelerin 0,2 ve 2 mg/mL konsantrasyonlarında proliferasyonda artışını gösterirken, hücresel aktivite 20 mg/mL'lik daha yüksek konsantrasyonlarda önemli ölçüde azalmıştır. Biodentine'in, insan pulpa kök hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve adezyonunu artırarak pulpa ile doğrudan temas halinde yerleştirildiğinde iyileşmeyi olumlu bir şekilde etkilediği ve malzemenin biyoaktif ve biyouyumlu özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (Luo 2014).

1.2.4.4.2.4 Biodentine'in Etki Mekanizması

Biodentine uygulama sonrasında pulpadan TGF- β 1 salgılanmasını sağlayarak erken mineralizasyonu indükler. Odontoblast stimülasyonu ve farklılaşmasını uyarak reaksiyoner ve tersiyer dentin oluşumunu sağlar. Biodentine'in progenitor hücrelerin aktivasyonu, farklılaşması ve dentin rejenerasyonu üzerindeki etkisi incelenmiş ve progenitor hücrelerin odontoblastlara diferansiyasyonunu sağlayarak dentin rejenerasyonunu sağladığı bulunmuştur (Rajasekharan 2018).

1.2.4.4.2.5 Biodentine'in Antimikrobiyal Özelliği

Yüksek alkali pH'sı ile Biodentine mikroorganizmalar üzerinde inhibitör etki göstererek, sert ve yumuşak dokuları çevreleyen alanda dezenfeksiyonu sağlar. Biodentine en güçlü antibakteriyel aktivitesini Streptococcus Sanguis'a karşı gösterirken, en zayıf etkisini Streptococcus Mutans'a karşı göstermiştir (Ceci 2015). Biodentine'in Candida albicans'a karşı antifungal aktivitesi, MTA Angelus ve MTA Plus'a benzer, ProRoot MTA'dan ise önemli ölçüde daha yüksek olarak gösterilmiştir (Hiremath ve ark. 2015; Bhavana 2015).

1.2.4.4.2.6. Biodentine'in Marjinal Adaptasyonu ve Sızdırmazlığı

Biodentine'in 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 yüksek düzeyde bir sızdırmazlık sağlanmış olur (Malkondu ve ark. 2014).

1.2.4.4.3. RetroMTA

RetroMTA (BioMTA, Seul, Kore), yeni bir hidrofilik biyoseramik malzeme olarak yakın zamanda piyasaya sürülmüştür. Retro MTA, kalsiyum zirkonya, alüminyum oksit, silikon dioksit ve kalsiyum karbonattan oluşan hızlı sertleşen bir kalsiyum silikat simandır. MTA'dan farklı olarak, bu malzeme Portland simanı içermez ve hidrofilik kalsiyum zirkonya, radyopaklığı sağlayıcı ajan olarak kullanılmıştır (de Souza 2015). Ayrıca Retro MTA'nın, geleneksel MTA'dan farklı olarak sertleşme süresinin kısalması (150 saniye) gibi avantajı da bulunmaktadır (Fakheran 2019). Yapılan çalışmalarda yüksek biyoyumluluğu ve hücre vitalitesi üzerine olumlu etkileri de gösterilmiştir (Y. Kim ve ark. 2014; Pornamazeh 2017; de Souza 2015; Chung 2016). Mozynska'ya göre de Retro MTA, dişte daha az renk değişikliğine neden olan biyoyumlu ve hidrofilik bir materyaldir. Bu özelliğinden dolayı immatür ön dişlerde kullanılabileceği belirtilmiştir (Możyńska 2017). Üretici firma tarafından hidrofilik biyoseramik ve renk değişikliğine sebep olmayan estetik bir dolgu malzemesi olarak tanıtılan Retro MTA; kök rezorpsiyonu ve perforasyonlarının tamiri, pulpa kaplaması ve retrograd dolgu olarak kullanım endikasyonlarına sahiptir (Pornamazeh 2017). Kim ve arkadaşlarının (2014) yaptığı revaskülarizasyon vaka raporunda Retro MTA kullanılmış ve 8 aylık takipte başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (Y. Kim ve ark. 2014). Retro MTA güncel bir kalsiyum silikat esaslı materyal olduğu için pulpa vitalitesine etkileri ve fizikokimyasal özellikleriyle ilgili literatürde az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (Chung 2016).

1.2.4.5. Rejeneratif Endodontik Tedavide Başarısızlık

İmmatür daimi dişlerin gelişimi travma, çürükler ve dens evaginatus gibi anatomik varyasyonlar nedeniyle durabilir (A. Diogenes 2013). Pulpa nekrozunun bir sonucu olarak, kırılmaya yatkın olan dişlerin tedavisinin amacı; dişin ağızda sağlıklı bir

şekilde tutulması ve mümkünse, devam eden kök gelişiminin teşvik edilmesi olmalıdır (Cvek 1992). Rejenerasyon, nonvital immatür dişler için etkili bir tedavi prosedürü olarak kabul edilmiştir. Bu tedavi yöntemi; kök gelişiminin devam etmesini sağlamayı, kaybedilen dokunun yenilenmesini ve onarıcı dokunun kök hücre aracılı büyümesini teşvik etmeyi amaçlamaktadır (A. Diogenes 2016). Yüksek oranda başarı göstermesine karşın son zamanlarda RET protokolü dezenfeksiyon etkinliği açısından sorgulanmaya başlanmıştır. Birkaç vaka raporunda, RET uygulanmış dişlerde kök kanal enfeksiyonunun neden olduğu semptomlar ve apikal periodontitis tablosuyla karşılaşılmıştır. Koronal restorasyonun sağlam olduğu bu çekilmiş başarısız dişlerin histolojik incelemesinde nekrotik debris ve kalın bakteriyel biyofilm ile dolu geniş bir alan görülmüştür (Louis M. Lin 2014). Benzer şekilde güncel RET protokolüne uygun olacak şekilde %2,5'lik NaOCl ve %17'lik EDTA ile dezenfeksiyon sağlanan dişlerde kronik apikal apse oluşumu bildirilmiştir. (Žižka 2016). Bu gibi durumlarda restorasyonun ve koronal üçlüde tıkama amaçlı kullanılan kalsiyum silikat esaslı simanların uzaklaştırılması ve tedavi prosedürlerinin yeniden uygulanması gibi zorluklarla karşılaşılmaktadır (Chaniotis 2017).

Shah yayınladığı bir çalışmada, RET sürecinin dezavantajını, hastalara uygulanan prosedürü takiben kök kanal morfolojisi ve pulpa hücresel bileşimi hakkında uzun vadeli takip verilerinin olmaması ve bu durumun ileride dişin endodontik olarak tedavi edilmesini de zorlaştırabilecek şekilde kanal kalsifikasyonunun devam etme ihtimalinin olabileceğini bildirmiştir (Shah 2008). Total pulpa hücrelerinin ve apikal papilla hücrelerinin tamamen nekroz olduğu dişlerde revaskülarizasyonu sağlamak mümkün olmayabilir. Klinik olarak devital olan ancak prosedürü başarılı bir şekilde gerçekleştirmek için gerekli olduğuna inanılan apikal hücrelerin vital olduğu dişleri seçmek zordur. Çeşitli sistemik hastalıklar ve immünolojik sorunlar, dirençli bakteri suşlarının gelişimi, alerjik reaksiyonlar, periradiküler bir enfeksiyon varlığı da yeterli kök olgunlaşmasının sağlanmasına engel olabilmektedir (Shin ve ark. 2009). Tedavide kullanılan antibiyotik patları ve koronal tıkamayı sağlayan kalsiyum silikat esaslı simanlar zamanla dişte renklenmelere de neden olabilmektedir (J. H. Kim 2010). En önemli

dezavantajlarından biri de iskele görevi gören kan pıhtısının içeriğinin ve hücrelerin yoğunluğunun tam olarak bilinmemesidir (Kundabala 2010).

Son yıllarda yapılan sistemik derlemelerde verilen sonuçlara göre; periapikal patolojinin iyileşme oranı %91, kök gelişiminin devam etmesi %80 ve apikal kapanmanın gerçekleşmesi %76 oranında sağlanmıştır (Mahmoud Torabinejad 2017; Silujjai ve Linsuwanont 2017). Bazı vakalarda ise kök kırığı meydana gelmiştir (Shimizu 2013; Saoud 2016; S. G. Kim 2018). Tedavi sonrası iyileşme sürecinde gözlenen kök kanal sisteminde kemik doku varlığı tartışmalıdır (Jens O. Andreasen ve Bakland 2012). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, RET ile ilişkili intrakanal kalsifikasyon prevalansının yaklaşık %62,1 olduğunu bildirmiştir (Song 2017). Literatürde başarısız vakalar; minimal enstrümantasyon veya yetersiz dezenfeksiyon nedeniyle biyofilmin yeterince uzaklaştırılmamasına ve koronal sızıntıya engel olamayan başarısız restorasyonlara bağlanmaktadır (Louis M. Lin 2014b; Žižka 2016b).

1.2.4.6. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanların Başarısızlık Durumunda Uzaklaştırılması

Endodontik tedavi başarısız olduğunda, cerrahi olmayan retreatment prosedürleriyle kök kanal sistemine yeniden ulaşarak temizlik, dezenfeksiyon ve tıkama işlemleri gerçekleştirilmeye çalışılır. Retreatment tedavisinin başarılı olmasında güta-perka ve simanlar da dahil olmak üzere kök kanal dolgu malzemelerinin tamamen çıkarılması önemli bir adımdır (Kratchman 2004).

Kalsiyum silikat esaslı simanlar, biyoyumlulukları, biyomineralizasyon kapasiteleri ve geleneksel simanlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek sızdırmazlık kabiliyetleri ile son zamanlarda kök kanal tıkama materyalleri arasında popüler hale gelmiştir (Bueno 2019). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda dentin ile kalsiyum silikat bazlı simanlar arasında kimyasal bir bağ oluştuğu bildirilmiş ve bu etkileşimin yeniden tedavi sırasında simanların uzaklaştırılma prosedürlerini zorlaştırdığı ileri sürülmüştür. Bu kimyasal bağlanmanın yanı sıra dentin tübüllerinde mikromekanik

bir bağlanma olup olmadığı da tartışılmaktadır. Biodentine için yakın zamanda yapılan bir çalışma, B-mineral infiltrasyon bölgesi olarak adlandırılan ara yüzey mineral etkileşim katmanı ile birlikte dentin tübülleri içinde uzantıların oluşumunu kanıtlamıştır (Atmeh 2012). Bu durumda da yeniden tedavi yapıldığında kök dentin duvarlarından dolgu kalıntılarının tamamen çıkarılmasının mümkün olmadığı tahmin edilmektedir (Kaup 2015).

Yapılan bir çalışmada, Biodentine materyali üzerinde EDTA, maleik asit ve fosforik asit kullanımının Biodentine yüzeyinin morfolojisini değiştirdiği gösterilmiştir (V. Ballal 2018). Ancak tamamen kanaldan uzaklaştıracak, etkili ajanlar bulunamamıştır. Başka bir çalışmada BioPure MTAD'ın kısmen MTA'yı uzaklaştırdığı gösterilse de sürekli olarak kanala uygulamak mümkün olmamaktadır (Butt ve Talwar 2013). MTA ile dolumu yapılan kanallarda rotary sistemlerle MTA'nın tamamen uzaklaştırılmasının mümkün olmadığı gösterilmiştir (Watts 2007).

1.2.4.6.1. MTA Uzaklaştırma Kiti

MTA Uzaklaştırma Kiti (BioMTA, Seoul, Kore), mekanik ve kimyasal olarak MTA'nın uzaklaştırılmasını sağlamak amacıyla piyasaya sürülmüştür. Ultrasonik uçlar ve MTA Uzaklaştırma Likiti (Bio-Retrievability) olmak üzere iki ana bileşeni vardır.

Ultrasonik uçlar;

- Bust-05-EMS: Ürünün uç kısmındaki 0,5 mm elmas kaplı uç, MTA'nın uzaklaştırılmasında, kanal irrigasyonunda ve kalsifiye kanalların açılmasında kullanılabilir. Kök kanalında koronal ve orta üçlüde kullanım için uygundur. EMS ile kullanım için tasarlanmıştır.
- Bust-03-EMS/SAT: Ürünün uç kısmında 0,3 mm elmas kaplı yüzey bulunmaktadır. 0,3 mm bükülebilir ultrasonik uç, kök kanalında orta üçlü ve apikalde MTA'nın uzaklaştırılmasında, kanal irrigasyonunda ve kalsifiye

kanalların açılmasında kullanılabilir. Kök kanalında apikalde kullanım için uygundur. EMS ve Satalec için uygundur.

- Bust-CM-EMS/SAT: 0,25 mm uzunluğundaki uç kontrol hafızası özelliğine sahip alaşımdan üretilmiştir. Kanal preparasyonu tamamlandıktan, BUST 03 ve 05 numaralı uçlar kullanıldıktan sonra uygulanabilir. Apikal bölgedeki kalıntıları temizlemek ve son kanal irrigasyonunu yapmak amacıyla kullanılmaktadır. EMS ve Satalec için uygundur.



Şekil 1. 8 MTA uzaklaştırma kitine ait ultrasonik uçlar

MTA uzaklaştırma likiti;

- Bio-Retrievability: BioMTA firması tarafından, kök kanal sistemine uygulanan OrthoMTA ve RetroMTA'nın kimyasal olarak uzaklaştırılmasını sağlamak amacıyla üretilmiştir. Esas içeriğini Hidroklorik Asitin (HCL) oluşturduğu likit uzaklaştırılmak istenen MTA üzerine direkt olarak uygulanır ve 5 dakika bekledikten sonra ultrasonik uçlar kullanılarak uzaklaştırma işlemi tamamlanabilir.

Ultrasonik uçlar ve Bio-Retrievability likiti ile MTA uzaklaştırılırken kavitron en düşük hızda, basınç uygulamadan ve su altında uygulanmalıdır.

1.2. Kalsiyum Silikat Esaslı Simanların Kanaldan Uzaklaştırılma Başarısının Değerlendirilmesi

Kök kanallarında dolgu malzemelerinin ve miktarının tespitinde kullanılan yöntemler:

- Radyografik Yöntem
- Şeffaflaştırma Yöntemi
- Kesit Alma Yöntemi
- Dental Operasyon Mikroskobu
- Tarama Elektron Mikroskobu (SEM) (Scanning Electron Mikroskobu)
- Bilgisayarlı Tomografi
- Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)
- Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT) olarak sınıflandırılabilir.

Radyografik metod ile örnek bütün olarak incelenmekte ancak yalnızca iki boyutlu görüntüleme yapılabilmektedir (Durack ve Patel 2012). Bu yöntem, kalan dolgunun hacmini değil en geniş alanı hesaplamaktadır (Schirrmeyer 2006). Şeffaflaştırma yöntemi ise oluşan artefaktlar nedeniyle kalan dolgunun hacmini doğru veremeyebilir. Kesit alma yönteminde, dıştan elde edilen kesitler incelenerek fotoğraflanmakta ve görüntüler dijital ortamda analiz edilmektedir (Hassanloo 2007). Dişlerden bukkolingual yönde alınan kesitler operasyon mikroskopuyla da incelenebilir ancak tek başına yeterli bir yöntem değildir (Fenoul ve ark. 2010). SEM endodontik çalışmalarda, kök kanallarındaki dolgu maddesinin detaylı belirlenmesini sağlamaktadır. SEM ile sadece incelenen yüzey görüntülenmekte ve iki yüzeyin adaptasyonu üç boyutlu olarak değerlendirilememektedir (Mahmoud Torabinejad ve Smith, 1995b).

Tüm bu eksikliklerden yola çıkarak, ileri görüntüleme yöntemleri dolgu malzemelerinin değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. 1960'ların sonlarına doğru geliştirilen bilgisayarlı tomografi, medikal radyolojide önemli bir etki

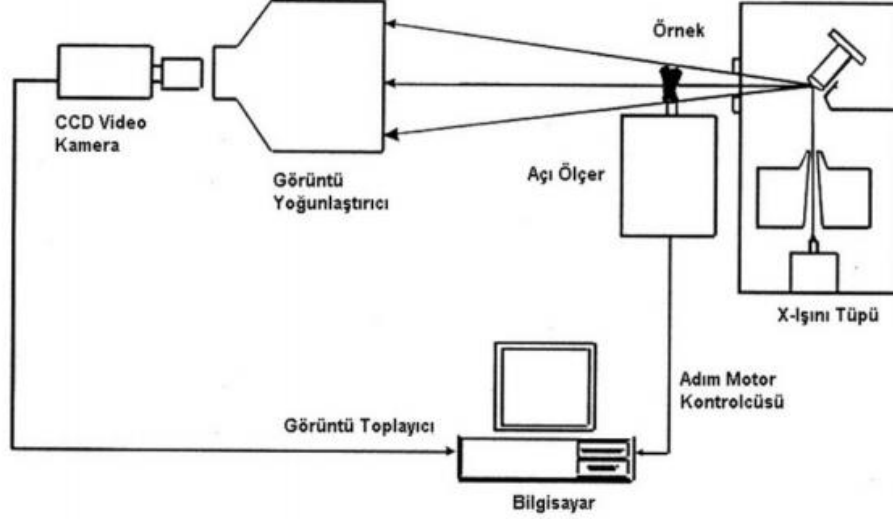
oluşturmuştur. Bu yöntemle invaziv olmayan, hızlı incelemeler yapılabilen; örnekler zarar görmemekte ve görüntüler kopyalanıp çoğaltılabilmektedir (Ozawa ve ark. 2009). Ancak bilgisayarlı tomografide kök kanal anatomisini ayrıntılı olarak değerlendirmek ve yeterince yüksek bir çözünürlük elde etmek için çok yüksek radyasyon dozu gerekmektedir (Robinson 2002). Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) ise geleneksel BT'den daha düşük radyasyon dozuyla üç boyutlu görüntü sağlamak için geliştirilmiştir. KIBT ile elde edilen görüntülerde, maksillofasiyal bölgede geleneksel film ya da dijital periapikal radyografilerde gözlenen komşu anatomik yapıların superpozisyonları ya da dişlerdeki distorsiyonlar gibi olumsuzluklar oluşmamaktadır. Ancak, KIBT ile görüntülemenin de bir takım sınırlamaları mevcuttur. Görüntülerde bazen X-ışınına bağlı oluşan radyografik artefaktlar, hekimi yanlış değerlendirmeye yönlendirebilir (Aktören ve ark. 2008).

1.3.1. Mikro Bilgisayarlı Tomografi

Mikro-BT, X ışınlarını kullanarak fiziksel bir nesnenin kesit görüntülerini oluşturma yeteneğine sahip görüntüleme tekniğidir. Bu şekilde oluşturulan kesitsel görüntüler daha sonra bilgisayar ortamında yazılım tarafından işlenir ve böylece taranan nesnenin üç boyutlu bir modeli dijital ortamda oluşturulur. Mikrotomografi ile elde edilen 2D kesitsel görüntüleri oluşturan pikseller mikro (μ) birimler cinsinden olduğundan, küçük nesnelerin iç yapıları ve geometrileri veya daha büyük nesnelerin uygun boyutta parçaları hakkında bilimsel ve işlenebilir bilgiler elde edilebilir. Tıbbi ve endüstriyel prototipleme süreçlerinde mikro-BT ve üç boyutlu (3D) yazıcı teknolojilerinin kullanımına yönelik araştırmalar hem ülkemizde hem de dünya genelinde her geçen gün yaygınlaşmaktadır. Biyolojik bir yapının BT veya Mikro-BT tarama verilerinin işlenmesi ve ardından üç boyutlu modelinin dijital ortamda modellenmesi, birçok konuda kendi uygulama alanlarını oluşturmaktadır.

Mikrotomografi cihazının ana parçaları; X-ışını tüpü, bilgisayar kontrolünde belirli aralıklarla dönen gövdeye monte edilmiş motor, üzerine sabitlenen örneği belli aralıklar ile çeviren bilgisayar kontrollü bir adım motoru, ortamdaki X ışınlarını

kamera sensörüne odaklayan bir görüntü yoğunlaştırıcı, alınan X ışınlarını görüntü verilerine dönüştüren bir CCD kamera, bir görüntü toplayıcı ve bu bileşenleri kontrol eden bir bilgisayardan oluşmaktadır.



Şekil 1.9 Mikro bilgisayarlı tomografi bileşenleri (Orhan 2020)

Bilgisayarlı tomografi ile sağlanan 1 mm^3 voksel boyutlu taramaya kıyasla mikro bilgisayarlı tomografi ile sağlanan $5\text{--}10 \text{ }\mu\text{m}^3$ voksel boyutu taramasıyla daha iyi uzaysal çözünürlük elde edilir. Bu, bilgisayarlı tomografi ile görüntülenebilecek alanlardan 1.000.000 kat daha küçük görüntülemeyi mümkün kılmış ve daha ayrıntılı araştırmalar yapılmasına olanak tanımıştır (Feldkamp 1989; Kuhn 1990). Bilgisayarlı tomografide X-ışını kaynağı ve dedektör hasta etrafında döndürülürken, mikro-BT cihazında örnek, sabit bir X ışını kaynağı sistemi içinde kendi vertikal ekseni etrafında döndürülerek taranmaktadır. Sabit X ışını kaynağı sayesinde titreşim azalmış olur ve çözünürlük artar (Sasov ve Van Dyck 1998). Mikro-BT ile elde edilen verilerden çeşitli bilgisayar programları aracılığıyla ilgilenilen yapıları daha iyi gösteren üç boyutlu (3D) görüntüler oluşturulabilir. Bu işlem yeniden yapılandırma anlamına gelen '3D rekonstrüksiyon' olarak adlandırılır (Rhodes 1999).

1986'da Mayo ve arkadaşları, çekilmiş dişlerin kök kanalına kontrast madde enjekte ederek ve her bir dişin belirli açılardan altı radyografisini alarak endodontik

araştırma alanında bilgisayar destekli görüntülemeyi başlatmışlardır. Altı görüntünün tamamı birleştirilerek, kanalların matematiksel olarak belirlenmiş bir 3 boyutlu (3D) gösterimi elde edilmiştir. Bu verilerden, kök kanallarının hacmi ve çapları, bilgisayar destekli bir program kullanılarak belirlenmiştir (Mayo ve ark. 1986).

Bilgisayarlı tomografinin (BT) icadı, tıpta teşhiste önemli bir adım olarak kabul edilmektedir. BT ile nesnenin iki boyutlu kesitlerince X ışınları absorpsiyonu sonucunda iki boyutlu bir X ışını emilim haritası üretilmesi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen iki boyutlu dilim ve ek olarak birkaç farklı dilime de dik olacak şekilde bir eksen etrafında bir dizi X ışını projeksiyonu alınarak üç boyutlu bir harita hesaplanır. 1990 yılında bilgisayarlı tomografinin diş hekimliğinde endodonti alanında kullanımını Tachibana ve Matsumoto tarafından değerlendirmiş; yüksek maliyet, yetersiz yazılım ve düşük uzaysal çözünürlük nedeniyle, üretilen görüntüler doğru olmadığından BT'nin endodontide yalnızca sınırlı bir faydası olduğu sonucuna varmışlardır (Tachibana ve Matsumoto 1990).

Bilgisayarlı tomografinin ortaya çıkmasından yaklaşık 10 yıl sonra, 1980'lerin başında Elliott ve Dover ilk yüksek çözünürlüklü mikro bilgisayarlı tomografi cihazını oluşturmuştur. Bu yeni cihazdaki "mikro" terimi, enine kesitlerin *piksel* boyutlarının *mikrometre* aralığında olduğunu belirtmek için kullanılmıştır. Kesitin ince ve sayısının çok olması, örnekten daha fazla bilgi alınmasını sağlayarak görüntü çözünürlüğünün artmasını sağlamaktadır (Elliott ve Dover 1982). Mikro-BT teknolojisinin endodontik araştırmalara uygulamaları, geliştirilmesinden 13 yıl sonra kabul edilmiş ve *Mikrobilgisayarlı Tomografi: Ayrıntılı Endodontik Araştırma için Gelişmiş Sistem* başlıklı bir makalede açıklanmıştır. Bu makalede yazarlar, dört maksiller birinci molar dişin dış ve iç anatomisinin rekonstrüksiyonunda mikro-BT kullanımının güvenilirliğini, enstrümantasyon ve obturasyondan sonra kök kanalındaki morfolojik değişiklikleri 127 µm izotropik çözünürlük kullanarak değerlendirmişlerdir. Yazarlar, mikro-BT'nin araştırma için gelişmiş bir sistem olma potansiyeline sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Nielsen 1995).

Kök kanal anatomisinin kantitatif bir analizi için mikro-BT'yi kullanmaya yönelik ilk girişim Bjørndal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yazarlar, kök kanallarının şeklini, 33 µm piksel boyutunda taranan 5 maksiller azı dişinin karşılık

gelen kökleriyle ilişkilendirmişlerdir (Bjørndal 1999). Sonraki yıl Peters ve arkadaşları 12 maksiller azı dişinin kök kanal geometrisini, hacim, yüzey alanı, çap ve yapılandırılmış model indeksi dahil olmak üzere bazı morfolojik parametreleri kapsayacak şekilde mikro-BT potansiyelini incelemişlerdir (Peters 2000).

Mikro-BT ile diş hekimliği alanında mine kalınlığının ölçülmesi, kök kanal morfolojisi ve kök kanal şekillendirmesinin değerlendirilmesi, kök kanal preparasyonunun üç boyutlu değerlendirilmesi, kanal çapı, transportasyon varlığı, merkezi sapma, enstrümante edilen/edilmeyen yüzey, preparasyon sonrası yüzey alan ve hacmindeki değişiklik, uzaklaştırılan dentin hacmi, malzemelerin marjinal adaptasyon ve sızdırmazlık özellikleri, endodontik materyallerin fizikokimyasal özelliklerinin ölçülmesi, NiTi aletlerin kesme verimliliği ve deformasyonu gibi birçok parametreyi incelemek mümkündür (Moore ve ark. 2009; Swain ve Xue 2009; Peters 2014; Celikten 2015; Torres 2017).

Son on yılda mikro-BT diş hekimliğinde özellikle endodonti alanında popülerlik kazanmaya başlamıştır. Bu girişimsel olmayan, yüksek çözünürlüklü görüntüleme imkanı sunan, kök kanal sisteminin üç boyutlu çalışılmasına imkan sağlayarak farklı tedavi ve yeniden tedavi prosedürleri üzerinde çalışmaların etkisini anlamak için kullanılabilir. Ancak, tarama ve yeniden yapılandırma prosedürlerinin önemli ölçüde zaman aldığı ve tekniğin aşırı radyasyon ürettiği göz önüne alındığında klinik için kullanımı uygun değildir (Orhan 2020).

1.4. Amaç ve Hipotez

Bu çalışma, rejeneratif endodontik tedavi prosedürü uygulanmış dişlerde herhangi bir nedenle tedavinin başarısız olduğu durumlarda koronal üçlüye uygulanan kalsiyum silikat esaslı malzemelerin uzaklaştırılmasını sağlayan MTA Uzaklaştırma Kiti'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Bu tez çalışmasının hipotezleri aşağıdaki şekildedir.

H0: Rejeneratif endodontik tedavinin başarısızlık durumunda farklı fiziksel özellik gösteren kalsiyum silikat esaslı simanların uzaklaştırılması arasında farklılıklar gözlenmez.

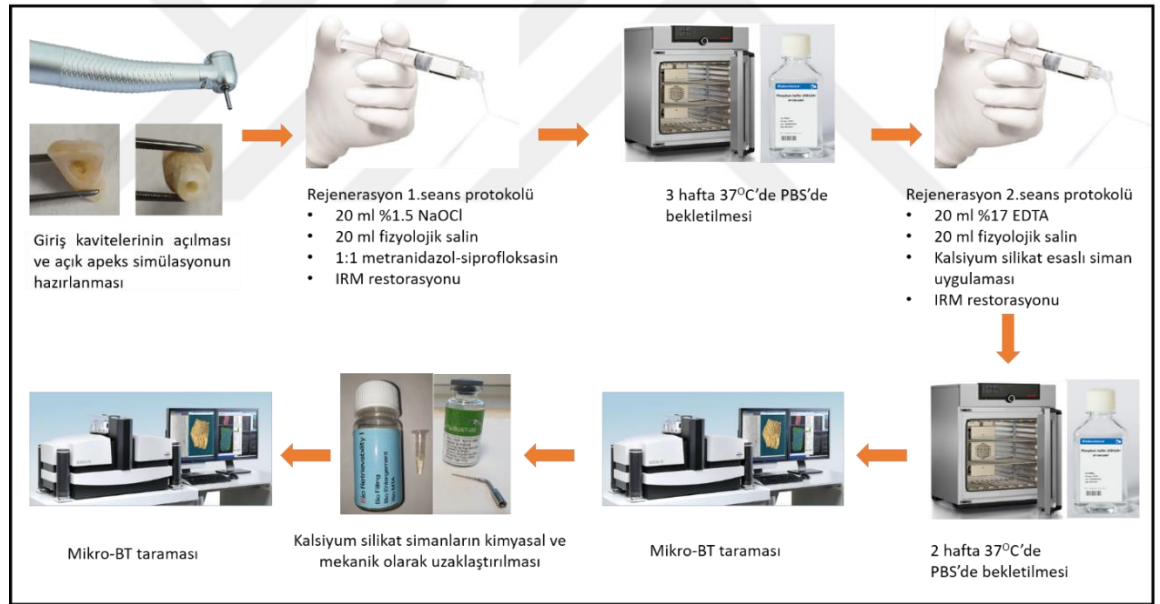
H1: Rejeneratif endodontik tedavinin olumsuz bir klinik senaryosu durumunda farklı fiziksel özellikler gösteren kalsiyum silikat simanların uzaklaştırılması arasında farklılıklar gözlenebilir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda yürütülmek üzere planlanmıştır. Çalışma planlandıktan sonra Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 08.01.2020 tarihli ve 2020.01.03 no'lu karar ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

2.1 Çalışma Akış Şeması

Çalışmaya ait akış şeması şekil 2.1'deki gibidir.



Şekil 2. 1. Çalışma akış şeması

2.2. Kullanılacak Örneklerin Seçilmesi

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ve Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra araştırmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Seçilen dişlerin çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında;

- Periodontal sebeplerle çekimi endike olan,
- Kök oluşumunu tamamlamış olan,
- Tek kök ve kanala sahip olan dişler yer alınmıştır.

Dişler çekildikten sonra incelenerek kırık, çatlak, deformasyon ya da çürük tespit edilen dişler, internal veya eksternal kök rezorpsiyonu, kanallarda kalsifikasyon olan dişler çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmamızın planlanması aşamasında, çalışmamızdan elde edilen bulguların istatistiksel analizinin güvenilirliğini test etmek amacıyla güç analizi yapılmıştır. Program verilerine göre boşluk hacmi yüzdesi ölçmek için önerilen minimum örnek sayısı her grup için 6 olarak hesaplanmıştır (Tablo 2.1.). Deneylerimizde bu durum göz önünde bulundurularak, her grupta 10 adet açık apeksli diş modeli olacak şekilde toplam 30 adet tek köklü maksiller santral diş seçilerek çalışma grupları oluşturulmuştur.

Tablo 2. 1. Örnek sayılarının belirlendiği Power Analizi

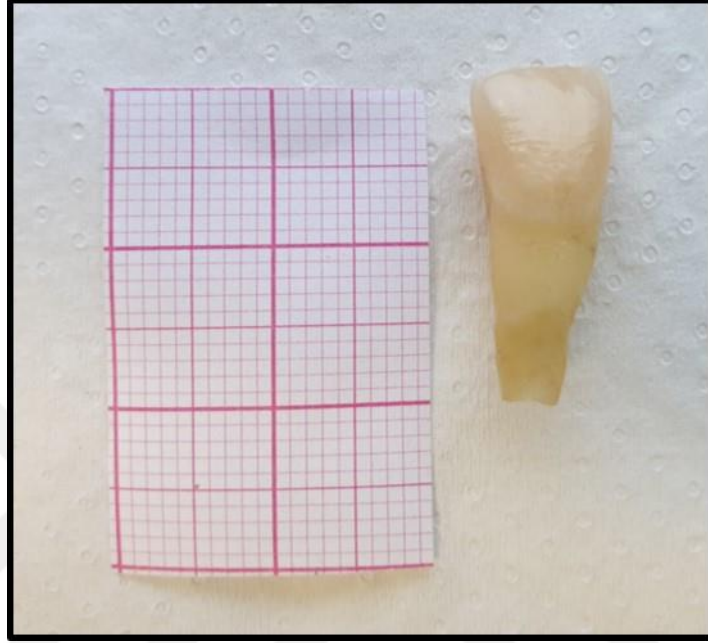
Advanced Repeated Measures ANOVA Power Analysis									
Results for Factor B (Levels =3)									
Test	Power	n	N	Multiply Means By	SD of Effects (Sm)	Standard Deviation (Sigma)	Effect Size	Alpha	Beta
GG F	1,0000	6	18	1,00	3,47	0,87	4,00	0,0500	0,0000
Wilks	1,0000	6	18	1,00	3,47	0,87	4,00	0,0500	0,0000
Results for Factor W (Levels =2)									
Test	Power	n	N	Multiply Means By	SD of Effects (Sm)	Standard Deviation (Sigma)	Effect Size	Alpha	Beta
GG F	1,0000	6	18	1,00	2,35	0,50	4,70	0,0500	0,0000
Wilks	1,0000	6	18	1,00	2,35	0,50	4,70	0,0500	0,0000
Results for Term BW									
Test	Power	n	N	Multiply Means By	SD of Effects (Sm)	Standard Deviation (Sigma)	Effect Size	Alpha	Beta
GG F	0,8074	6	18	1,00	0,41	0,50	0,82	0,0500	0,1926
Wilks	0,8074	6	18	1,00	0,41	0,50	0,82	0,0500	0,1926

2.2.1. Seçilen Örneklerde Açık Apeks Simülasyonunun Hazırlanması

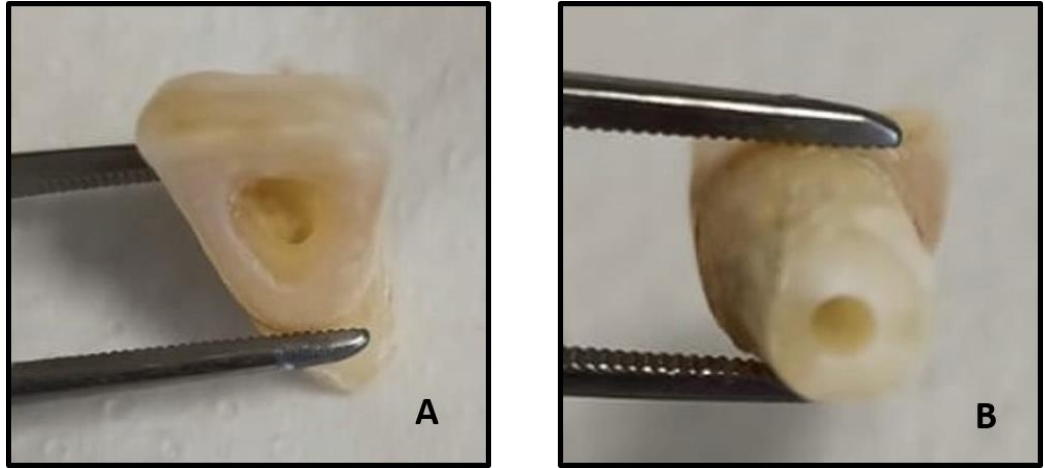
Seçilen örnekler, genç sürekli dişlerde rejeneratif endodontik tedavi prosedürünü simüle edecek şekilde hazırlanmıştır. Çalışma aşamasında kök kanallarının hazırlanması ve şekillendirilmesi işlemi tek bir operatör tarafından yapılmıştır (G.Y.). Dişler kullanılmadan önce kök yüzeylerindeki artıklar mekanik olarak kretuar ile temizlenmiştir. Dezenfeksiyon amacıyla tüm dişler %0,1'lik timol solüsyonunda 24 saat bekletildikten sonra çalışma başlayıncaya kadar distile suya alınmıştır.

Dişlere su soğutmalı yüksek devirli alet (aeratör) (W&H Dentalwerk, Bürmoos, Austria) kullanılarak elmas rond ve fissür frezler (HICARE, Guangzhou, China) yardımıyla giriş kaviteleri açılmıştır. Açık apeks simülasyonu elde etmek ve standardizasyonu sağlamak amacıyla; tüm dişlerde kök boyu apeksten mine-sement sınırına kadar 10 mm olacak şekilde apeks bölgesinden su soğutması altında elmas diskler yardımıyla kesilmiştir (Şekil 2.2.). Bütün gruplarda retrograd olarak sırasıyla 1-6 numaralı Peeso Reamer frezlerle (Shenzhen Perfect Medical Instruments Co, Shenzhen, China) mine-sement sınırını 2 mm geçecek şekilde preparasyon yapılmıştır. 6 numaralı Peeso Reamer frez, prepare edilen kanal içerisinden basınçsız olarak ilerlediğinde şekillendirme tamamlanmıştır (Şekil 2.3.). Preparasyon sırasında her alet değişimi öncesi smear tabakasını uzaklaştırmak amacıyla 2 mL %5,25'lik

NaOCl ve 5 mL %17'lik EDTA (İmicryl, Konya, Türkiye) solüsyonu kullanılmıştır. Simulasyon tamamlandıktan sonra kanallar önce 20 mL %1,5'lik NaOCl ile sonra 20 mL distile su ile irrigate edilerek antibiyotik patlarının uygulanması için hazır hale getirilmiştir (Jamshidi 2018).



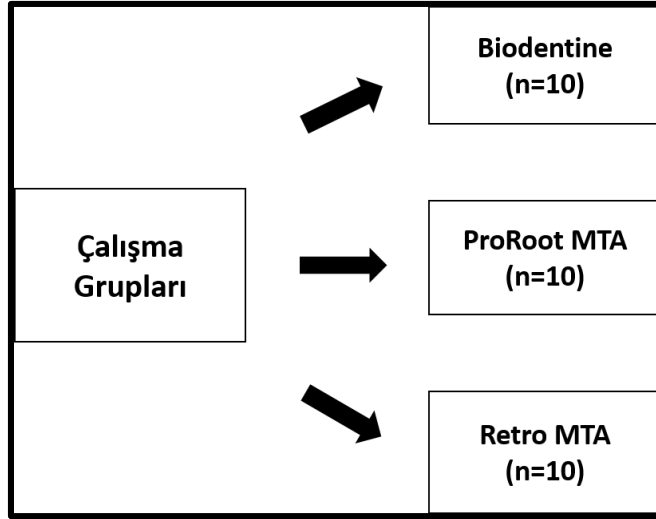
Şekil 2. 2. Kök boyunun belirlenmesi



Şekil 2. 3. A-Giriş Kavitesi B-Açık apeks simülasyon örneği

2.2.2. Grupların Oluşturulması ve Rejenerasyon Protokolünün Uygulanması

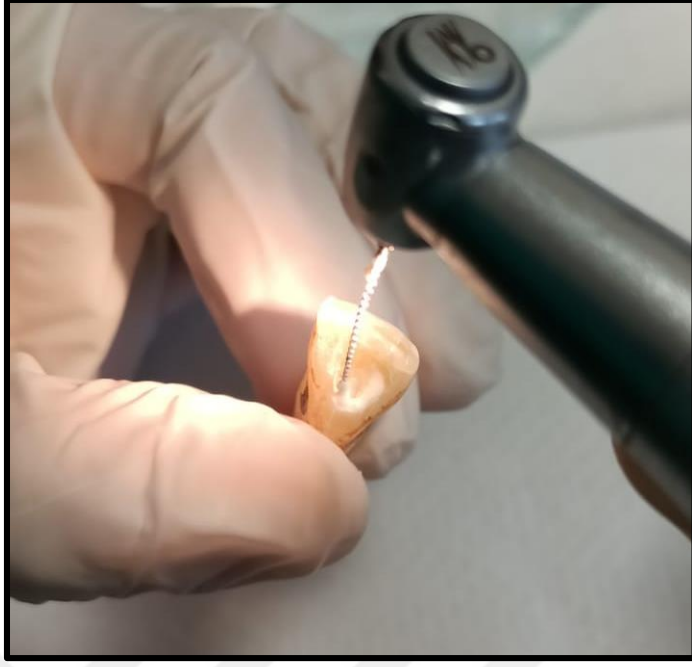
Preparasyonu tamamlanan dişler 3 gruba ayrılarak in vitro olarak AAE'nin belirttiği rejeneratif endodontik tedavi protokolü uygulanmıştır (şekil 2.4.). G¼ncel rejenerasyon protokol¼ne g¼re 20 mL %1,5'lik NaOCl ile 5 dakika boyunca ve ardından 20 mL fizyolojik salin ile 5 dakika s¼resince irrigasyon prosed¼r¼ tamamladıktan sonra steril kağıt konlar (Sure-endo, Gyeonggi-do, Korea) ile kanallar kurutulmuştur. Antibiyotik patı olarak Flagyl 500 mg film tabletin (Eczacibasi, Istanbul, Turkey) ve Cipro 250 mg film tabletin (Biofarma, Istanbul, Turkey) cerrahi bisturi ile ¼zerindeki jelatin kazınmıştır (şekil 2.5.). Her bir antibiyotik tableti ayrı şekilde steril porselen havanlarda toz haline gelinceye kadar ezilmiştir. Toz haline getirilen antibiyotikler (Metronidazol:Siprofloksasin) temiz cam ¼zerinde 1:1 oranında karıştırılmıştır. Hacimce 2:1 oranında toz/gliserin şeklinde karıştırılarak elde edilen pat lent¼lo yardımıyla kanallara g¼nderilmiřtir (şekil 2.6.). Kanal ağızlarına pamuk yerleştirildikten sonra IRM (Dentsply International Inc., Milford, USA) (LOT:1906000439, Skt:2022/05) ¼retici firma talimatları doğrultusunda hazırlanmış ve ge¼ici olarak restorasyonlar tamamlanmıştır (şekil 2.7.). Hazırlanan ¼rnekler Phosphat Buffered Salin (PBS) (Tamponlanmış Salin Solusyonu) (Elabscience, Houston, Texas, USA) (LOT: 311010193, Skt:2023/03) i¼erisinde %100 nemli ortamda 37°C'de ink¼bat¼rde ¼ç hafta s¼reyle bekletilmiştir (şekil 2.8.) (şekil 2.9.).



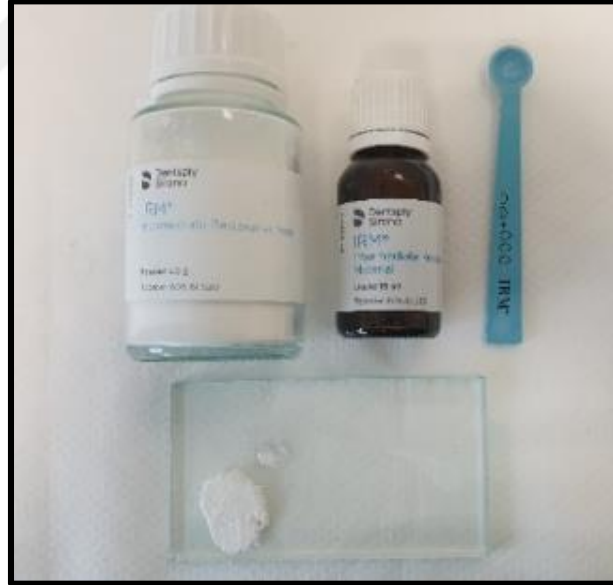
Şekil 2. 4. Çalışma grupları



Şekil 2. 5. İkili pat içerisinde yer alan antibiyotikler



Şekil 2. 6. Antibiyotiklerin kök kanalına lentülo yardımıyla gönderilmesi



Şekil 2. 7. Geçici kronal restorasyonlarda kullanılan IRM materyali



Şekil 2. 8. Hazırlanan örneklerin numaralandırılması ve PBS içerikli kapalı kaplarda bekletilmesi



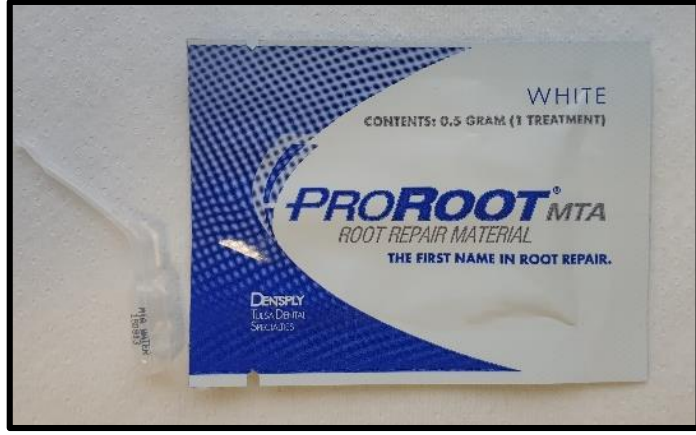
Şekil 2. 9. Çalışmamızda kullanılan inkübatör (NÜVE EN 025, Akyurt, Ankara)

2.2.3. Kalsiyum Silikat Simanların Koronal Üçlüye Yerleştirilmesi

İnkübatördeki bekleme süresinin sonunda örneklerin koronalindeki geçici dolgu materyali aeratör yardımıyla kaldırılmış, kanallar önce 20 mL %17'lik EDTA ile daha sonra 20 mL serum fizyolojik ile irriga edilerek ikili antibiyotik patı uzaklaştırılmıştır. Antibiyotik patı irrigasyonla uzaklaştırıldıktan sonra kanallar kağıt konla kurulanmış ve kanal dolgu materyaline göre dişler rastgele olarak 3 gruba ayrılmıştır (n=10);

1. Grup: ProRoot MTA (Dentsply Maillefer, Germany),
2. Grup: Biodentine (Septodont, Saint-Maur-des-Fosses Cedex, Fransa)
3. Grup: RetroMTA (BioMTA, Korea).

Koronal üçlüye simanlar yerleştirilmeden önce retrograd şekilde teflon bantlar kök kanallarına yerleştirilmiştir. Periodontal sondla kron sınırından teflon banda kadar olan mesafeler ölçülmüş ve 3-4 mm uzunluğunda çalışma alanı oluşturulmuştur. Çalışmamızda kullandığımız tüm malzemeler üretici firma talimatları doğrultusunda hazırlanarak uygulanmıştır. ProRoot MTA (ProRoot MTA; Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, USA) (LOT: 0000212745, Skt:2021/09) 3:1 toz/likit oranında ile steril siman camı ve siman spatülü yardımıyla karıştırılarak bir endodontik plugger (Dentsply, Maillefer, İsviçre) ve nemli pamuk pelet yardımıyla 3-4 mm kalınlığında koronal üçlüye yerleştirilmiştir. Daha sonra MTA üzerine nemli pamuk pelet ve IRM (Dentsply Sirona, PA, USA) uygulanarak restorasyon tamamlanmıştır (Şekil 2.10.).



Şekil 2. 10. ProRoot MTA (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, USA)

Biodentine (Septodont, Saint-Maur-des-Fosses Cedex, France) (LOT: B24412, Skt:2020/09) toz içeren kapsül ve likitten oluşan bir materyaldir. Kapsül içerisine 5 damla likit damlatılarak kapsül karıştırılmak için amalgamatöre (President Dental Novamix, Allershausen, Almanya) yerleştirilmiş ve 30 sn karıştırılmıştır. Daha sonra karıştırılmış materyal, plastik spatül yardımıyla alınıp endodontik plugger yardımıyla 3-4 mm kalınlığında koronal üçlüye yerleştirilmiştir (Şekil 2.11.).



Şekil 2. 11. Biodentine (Septodont, France)

Retro MTA (BioMTA, Korea) (LOT: 1604D15, Skt:2021/07) ise su varlığında sertleşen, hidrofilik partiküllerden oluşan toz ve likit şeklinde piyasaya sürülmüştür. Materyal kutusunun kapağı açıldıktan sonra içerisindeki tozu kapağa

döküp 3 damla likiti üzerine damlatarak plastik bir spatül yardımıyla 20 saniye boyunca hafifçe ıslatılmıştır. Karışımın parlak görüntüsü geçene kadar beklenmiştir. Daha sonra, karışım endodontik plugger yardımıyla 3-4 mm kalınlığında koronal üçlüye yerleştirilmiştir (Şekil 2.12.).



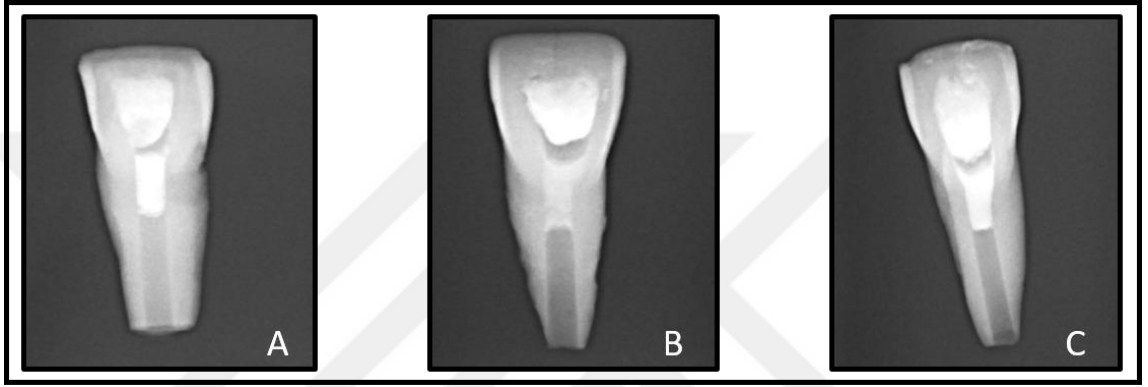
Şekil 2. 12. Retro MTA (BioMTA, Korea)

Kanal doluları yapıldıktan sonra radyograf alınarak kontrol edilmiş, giriş kavileri IRM ile kapatılmış ve 14 gün boyunca inkübatörde PBS içerisinde bekletilerek materyallerin sertleşmesi sağlanmıştır (Şekil 2.13.). 14 günün sonunda kök kanalındaki dolgu materyali, mikro-BT ile görüntülenmiştir. Çalışmamızda kullanılan materyallerin içerikleri Çizelge 2.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2. 1. Çalışmada kullanılan materyal ve içerikleri

	ÜRETİCİ FİRMA	İÇERİK	SERTLEŞME ZAMANI	RADYOOPASİTE VERİCİ AJAN
Biodentine	Septodont, Saint-Maur-des-Fosses Cedex, Fransa	Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat, zirkonyum oksit, kalsiyum oksit, demir oksit Likiti: Kalsiyum klorit, çözülebilir polimer, su	12 dakika	Zirkonyum oksit
ProRoot Beyaz MTA	Dentsply Tulsa Dental Specialties, Johnson City, TN, ABD	Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, bizmut oksit, trikalsiyum aluminat,	15 dakika	Bizmut oksit

		kalsiyum sulfat dihidrat Likiti: Distile su		
RetroMTA	BioMTA, Seoul, Kore	Kalsiyum karbonat, silikon oksit, alüminyum oksit ve hidrolik kalsiyum zirkonyum kompleksi; Likiti: su	150 dakika	Zirkonyum oksit



Şekil 2. 13. Koronal üçlüye simanlar uygulandıktan sonraki kontrol radyografileri A-ProRoot MTA B- Biodentine C-Retro MTA

2.3. Koronal Üçlüye Uygulanan Trikalsiyum Silikat Simanların Mikro-BT ile Değerlendirilmesi

Hazırlanan örneklerin üç boyutlu görüntülerinin elde edilmesi için dişler Hacettepe Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde SkyScan 1272 Mikro-BT cihazıyla (Bruker Skyscan 1272, Billerica, Massachusetts, USA) taranmıştır (Şekil 2.14).



Şekil 2. 14. SkyScan 1272 Mikro-BT Cihazı (Bruker Corporation, Billerica, MA)

Cihazın ayarları, her gruptan bir örneğin pilot olarak görüntülenmesiyle, optimum kalitede görüntü elde edilen değerler kaydedilerek yapılmıştır. X ışını tüpü 90 kV voltaj ve 100 μ A akım ile çalıştırılmıştır. Taramalar dikey eksen etrafında 180 derecelik dönme açısı ve 3700 ms'lik X ışınına maruz kalma süresi ve 1 mm Al filtre kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her kökün taranması yaklaşık 60 dk sürmüştür. Her kökten ortalama 735 kesit alınmıştır. Elde edilen görüntüler NRecon (v.1.7.4.2, Bruker Corporation, Billerica, MA) yazılımında (%69 beam hardening düzeltmesi, 2 smoothing ve gerekli ring artifakt düzeltmeleri ile) yeniden yapılandırılmıştır. Yapılandırılmış örnek görüntüler ise DataViewer (v.1.5.6.2, Bruker Corporation, Billerica, MA) yazılımında tekrar pozisyonlandırılmıştır. Ölçümlerin yapılabilmesi amacıyla CTAn (v.18.4.0, Bruker Corporation, Billerica, MA) yazılımına görüntüler aktarılarak koronal üçlüye yerleştirilen materyallerin hacimsel ölçümleri hesaplanmıştır. Tüm veriler mm^3 olarak kaydedilmiştir.

2.4. Koronal Üçlüdeki Dolguların Uzaklaştırılması

Koronal dolguların uzaklaştırılması amacıyla BioMTA firması tarafından üretilen MTA Uzaklaştırma Kiti (BioMTA, Seoul, Korea) kullanılmıştır. Materyallerin uzaklaştırılması tek bir hekim tarafından gerçekleştirilmiştir (G.Y.). Koronaldeki materyallerin mekanik olarak uzaklaştırılmasında esas olarak Bust-05-EMS (LOT 151014-001, BR-1/180910) gerekli durumlarda Bust-03-EMS (LOT: A16L000300, B03160401), uçları Kavitrone (EMS, Nyon, Swiss) ile birlikte kullanılmıştır. Kimyasal uzaklaştırma için kit içerisinde bulunan Bio-Retrievability likiti (BioMTA, Seoul, Korea) (LOT BR-1/180910, Skt:2020/09) (061918-82, Skt:2022/05) 5 dakika süreyle materyal üzerine uygulanıp sonrasında ultrasonik uçlarla mekanik olarak uzaklaştırılmaya devam edilmiştir (Şekil 2.15.) (Şekil 2.16.) (Şekil 2.17.) (Şekil 2.18.) (Şekil 2.19.).



Şekil 2. 15. Bio Retrievability likiti



Şekil 2. 16. Ultrasonik uçlar



Şekil 2. 17. BUST-05-EMS



Şekil 2. 18. BUST-03-EMS



Şekil 2. 19. Çalışmamızda kullanılan ultrasonik cihaz (EMS, Nyon, Swiss)

2.5.Çalışma Sürelerinin Belirlenmesi

Çalışma esnasında materyallerin uzaklaştırma süreleri dijital kronometre ile kaydedilmiştir. Likit olarak Bio-Retrievability uygulaması, işlem devam ederken belirli aralıklarla tekrarlanmıştır ve toplam süre içerisinde değerlendirilmiştir. Koronal dolguların tamamen uzaklaştırıldığına inspeksiyonla karar verilip değerlendirme iki hekim tarafından yapılmıştır (G.Y., M.E.A.). Kontrol radyografileri, Gendex (GX PS-500) marka fosfor plak ve Gendex Expert DC marka radyografi cihazı kullanılarak 65 kV ve 7 mA'da çekilmiştir. Alınan radyograflarda kanal dolgularının yeterli düzeyde uzaklaştırıldığı gözlemlenmiştir.

2.6. Koronal Üçlüye Uygulanan Kalsiyum Silikat Simanların Uzaklaştırıldıktan Sonra Mikro-BT ile Değerlendirilmesi

Koronal üçlüye uygulanan simanların uzaklaştırılmasından sonra örnekler, üç boyutlu olarak kök kanalının görüntülerinin elde edilmesi için Hacettepe Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde SkyScan 1272 Mikro-BT cihazıyla (Bruker Skyscan 1272, Billerica, Massachusetts, ABD) ilk taramadaki standartlarda taranmıştır. CTVox (v.2.2.3, Bruker Corporation, Billerica, MA) yazılımı ile üç boyutlu modellerin görüntülemesi yapıp incelenmiştir. Kök kanallarından uzaklaştırılan dolgu maddelerinin hacimleri CTAn yazılımı ile (v.18.4.0, Bruker Corporation, Billerica, MA) ölçülmüş ve yüzde oranları hesaplanmıştır.

2.7. Verilerin İstatistiksel Analizlerin Yapılması

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2013 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada yer alan *toplam hacim*, *kalan hacim*, *yüzde*, *süre* gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin *toplam hacim* ve *süre* hariç normal dağılıma uymadıkları belirlenmiştir, bu nedenle tanımlayıcı istatistiklerinin gösterilmesi amacıyla ortanca (ÇAG-Çeyreklikler Arası Genişlik) değerleri kullanılmıştır. Ek olarak tanımlayıcı istatistik gösterilmesinde Ortalama±Standart Sapma ve minimum-maksimum değerleri kullanılmıştır.

Sürekli değişkenler normal dağılıma uymadıklarından, istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanılmıştır. Bu yüzden kalan hacim ve yüzde değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizine

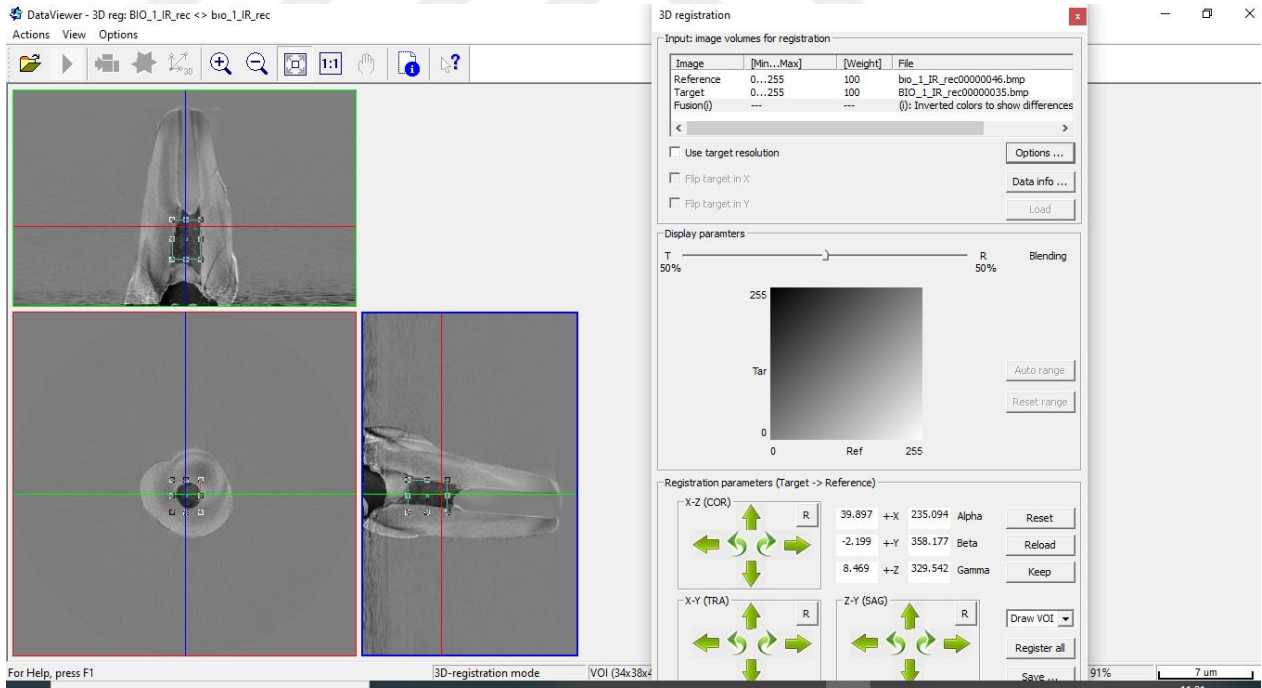
başvurulmuştur. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verilmiştir.

Toplam hacim ve süre değerlerinin gruplara göre karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi kullanılmıştır. One-way ANOVA testi sonucunda fark bulunduğu, farklı grubu belirleyebilmek için post-hoc testi yapılmış ve bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları elde edilmiştir.

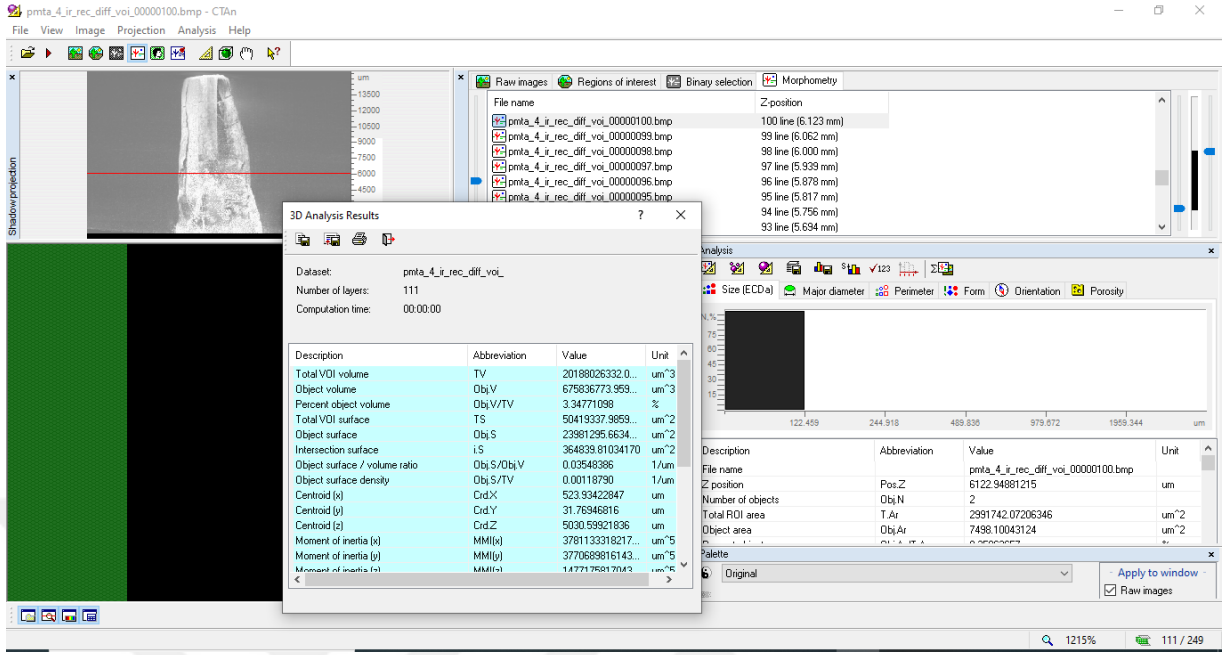


3.BULGULAR

Kalsiyum silikat esaslı simanların MTA Uzaklaştırma Kiti ile uzaklaştırılma etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada, simanlar dişlerin koronal üçlüsüne uygulanarak restorasyonlar tamamlanmış ve örnekler mikro-BT taramasında değerlendirilmiştir. İlk mikro-BT taraması sonrasında koronal üçlüye uygulanan materyaller MTA Uzaklaştırma Kiti ile uzaklaştırılmış ve örnekler tekrar mikro-BT ile taranmıştır. Elde edilen sonuçların karşılaştırılmasıyla kök kanallarına uygulanan materyallerin hacim (yüzde) olarak uzaklaştırılma etkinliği değerlendirilmiştir. DataViewer programıyla görüntülerin çakıştırılması (Şekil 3.1.) sağlandıktan sonra CTAn programıyla hacim ölçümleri yapılmıştır (Şekil 3.2.).



Şekil 3. 1 DataViewer programıyla görüntülerin çakıştırılması



Şekil 3. 2. CTAn programıyla hacim ölçümlerinin yapılması

3.1. Çalışma Gruplarında Toplam Hacime Ait Bulgular

Gruplar arasında toplam hacim değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=5.818$ $p=0.008$). Çalışmamızda Biodentine grubu toplam hacim değerinin ortalaması 8.77 ± 0.49 iken, ProRoot MTA toplam hacim değerinin ortalaması 6.44 ± 1.08 , Retro MTA toplam hacim değerinin ortalaması 8.11 ± 2.44 olduğu saptanmıştır (Tablo 3.1.).

Tablo 3. 1. Gruplar arasında toplam hacim değerlerinin karşılaştırılması

	TOPLAM HACİM			Test İstatistiği*	
	S	Ort±S	Medyan (ÇAG)	F	p
Biodentine	8.77±0.49	8.81 (0.8)	7.858;9.378		
Retro MTA	8.11±2.44	8.28 (3.8)	4.184;12.265	F=5.818	0.008*
ProRoot MTA	6.44±1.08	6.74 (1.9)	4.595;7.763		

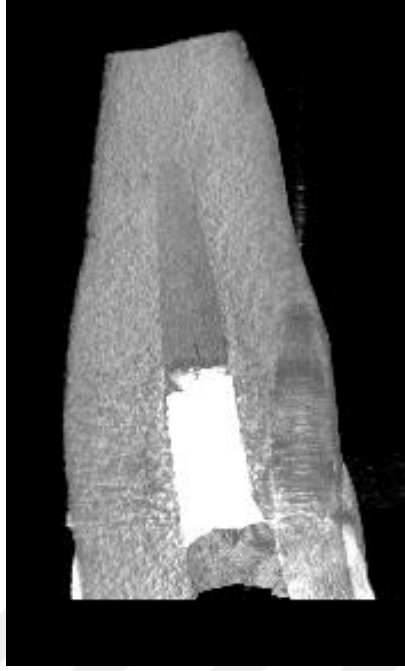
F: One-way ANOVA test istatistiği

**p<0.05*

Koronal üçlüye yerleştirilen kalsiyum silikat esaslı materyallerin mikro-BT görüntüleri Şekil 3.3, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5'te gösterilmiştir.



Şekil 3. 3. Biodentine Koronal Üçlü Dolgusu



Şekil 3. 4. ProRoot MTA Koronal Üçlü Dolgusu



Şekil 3. 5. Retro MTA Koronal Üçlü Dolgusu

Toplam hacim bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Biodentine-ProRoot MTA arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.008$). Diğer gruplar arasında

toplam hacim değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo 3.2).

Tablo 3. 2. Gruplar arası toplam hacim ikili karşılaştırmaları

Gruplar	p
Biodentine-Retro MTA	1.000
Biodentine- ProRoot MTA	0.008*
Retro MTA-ProRoot MTA	0.075

* $p < 0.05$

3.2. Çalışma Gruplarında Kalan Hacime Ait Bulgular

Gruplar arasında kalan hacim değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2=9.494$, $p=0.009$). Gruplar arasında kalan hacim ortanca değerlerine baktığımızda, en yüksek değerin 0.31 (AG=0.5) ile Biodentine grubunda olduğu, en düşük ortanca değerin ise 0.05 (AG=0.1) ile ProRoot MTA olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.3.).

Tablo 3. 3. Gruplar arasında kalan hacim değerlerinin karşılaştırılması

	KALAN HACİM			Test İstatistiği*	
	Ort±SS	Medyan (ÇAG)	Min; Max	χ^2	p
Biodentine	0.34±0.26	0.31 (0.5)	0.015;0.750	$\chi^2=9.494$	0.009*
Retro MTA	0.12±0.09	0.12 (0.1)	0.004;0.328		
ProRoot MTA	0.07±0.09	0.05 (0.1)	0.001;0.303		

χ^2 :Kruskal Wallis Test İstatistiği

*ÇAG: eyrekler arası genişlik

**** $p < 0.05$**

Koronal üçlüye uygulanan materyaller uzaklaştırıldıktan sonra dişlerin tekrar mikro-BT taramasında Şekil 3.6, Şekil 3.7 ve Şekil 3.8'deki görüntüler elde edilmiştir.



Şekil 3. 6. Biodentine'e ait uzaklaştırma sonrası mikro-BT görüntüsü



Şekil 3. 7. ProRoot MTA'ya ait uzaklaştırma sonrası mikro-BT görüntüsü



Şekil 3. 8. Retro MTA'ya ait uzaklaştırma sonrası mikro-BT görüntüsü

Kalan hacim bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Biodentine-ProRoot MTA arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.006$) (Tablo 3.4.).

Tablo 3. 4. Gruplar arası kalan hacim ikili karşılaştırmaları

Gruplar	p
Biodentine-Retro MTA	0.252
Biodentine- ProRoot MTA	0.006*
Retro MTA-ProRoot MTA	0.535

* $p<0.05$

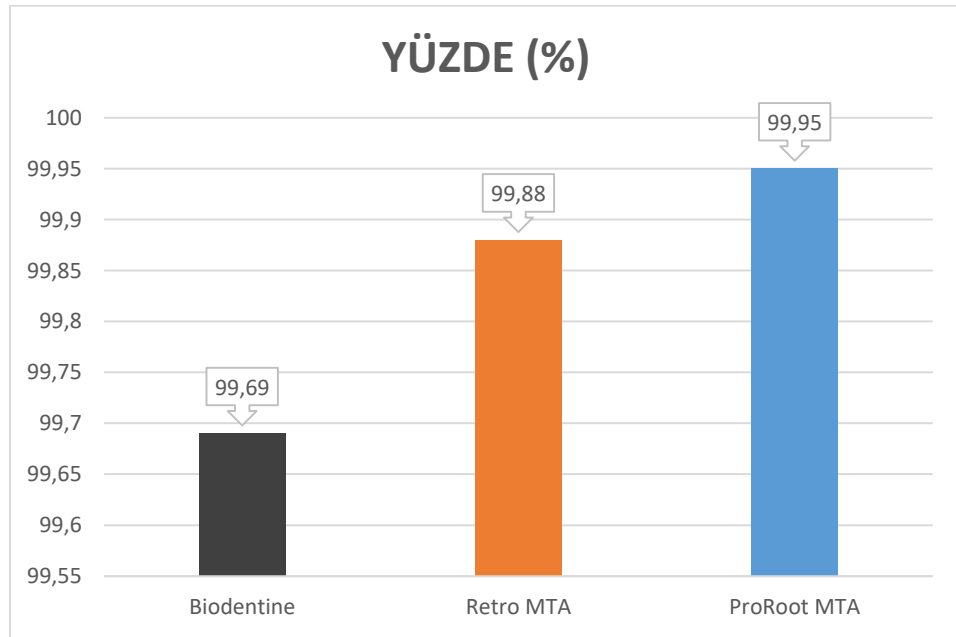
3.3. Uzaklaştırılan Simanların Yüzde (%) Bakımından İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Gruplar arasında uzaklaştırılan simanların yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9.494$, $p=0.009$). Biodentine grubu yüzde değeri ortancası 99.69 (ÇAG=0.5) ile en düşük yüzdeye sahipken, ProRoot MTA grubu yüzde değeri ortancası 99.95 (ÇAG=0.1) en yüksek yüzdeye sahip olarak belirlenmiştir (Tablo 3.5.).

Tablo 3. 5. Gruplar arası uzaklaştırılan simanların yüzde değerlerinin karşılaştırılması

	Uzaklaştırılan Yüzde Değeri			Test İstatistiği*	
	Ort±SS	Medyan (ÇAG)	Min; Max	χ^2	p
Biodentine	99.65±0.26	99.69 (0,5)	99.250;99.985	$\chi^2=9.494$	0.009*
Retro MTA	99.88±0.09	99.88 (0,1)	99.672;99.996		
ProRoot MTA	99.93±0.09	99.95 (0,1)	99.697;99.999		

* $p<0.05$



Şekil 3. 9.

Uzaklaştırılan simanların yüzde değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Biodentine- ProRoot MTA arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.006). Diğer gruplar arasında yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 3.6.).

Tablo 3. 6. Gruplar arası ikili karşılaştırmaların yüzde değerleri

Gruplar	P
Biodentine-Retro MTA	0.252
Biodentine- ProRoot MTA	0.006*
Retro MTA-ProRoot MTA	0.535

*p<0.05

3.4. Gruplar Arasında Simanların Uzaklaştırma Sürelerinin Karşılaştırılması

Gruplar arasında süre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (F=3.076, p=0.063) (Tablo 3.7.).

Tablo 3. 7. Gruplar arasında uzaklaştırma sürelerinin karşılaştırılması

	YÜZDE			Test İstatistiği*	
	Ort±SS	Medyan (ÇAG)	Min; Max	F	p
Biodentine	19.24±3.60	20.5 (4,5)	12.666;23.716	F=3.076	0.063**
Retro MTA	22.04±1.68	21.7 (3,1)	20.083;25.050		
ProRoot MTA	19.83±2.34	19.0 (3,6)	17.550;24.283		

*Dakika değerleri verilmiştir.

** p<0.05

4.TARTIŞMA

İmmatür dişlerde, özellikle travma veya çürüğe bağlı olarak gelişen pulpa nekrozu sonucunda diş kökü gelişiminin durmasıyla ince dentin duvarları, geniş apeks açıklığı ve yetersiz kron-kök oranı gibi sonuçlarla karşılaşmaktadır (Jeeruphan 2012; Silujjai ve Linsuwanont 2017b). Bu özellikler kök kanallarının temizlenme, şekillendirilme ve dolum aşamalarında değişiklik yapılmasına neden olarak geleneksel endodontik tedaviyi komplike hale getirmektedir (Nagy 2014).

Uzun yıllar boyunca genç daimi dişlerin vitalite kaybında Ca(OH)_2 uygulamasıyla doğal bir apikal bariyer oluşturmayı hedefleyen geleneksel apeksifikasyon tedavisi uygulanmıştır. Ancak apikal bariyer oluşumunun tahmin edilememesi, birden fazla tedavi seansı gerektirmesi, Ca(OH)_2 'in kök dentin duvarlarından tamamen uzaklaştırılamaması ve kanal duvarında kalan Ca(OH)_2 'nin çinko oksit bazlı patlarla etkileşime girerek zayıf kohezyona neden olması, dişlerde kırılgnlık artışı gibi sebepler alternatif tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Alternatif tedavi yöntemlerinden biri olan MTA kullanılarak tek seansta yapay apikal bariyer oluşturulması, geleneksel yönteme göre tedavi süresinin kılmasını ve periradiküler dokularda uygun şekilde iyileşme olmasını sağlamıştır (Trope 2010). Bu avantajlarına rağmen MTA apeksifikasyonu, geleneksel Ca(OH)_2 tedavisine karşı üstün bir başarı elde edememiştir. Bunun nedenleri arasında ince dentin duvarlarında kalınlaşma sağlanamaması, MTA'nın yüksek maliyeti ve uygulama zorlukları gösterilmiştir (Hargreaves ve ark. 2013).

Son zamanlarda immatür daimi dişlerde vitalite kaybı sonucunda dentin duvarlarının kalınlaşması ve apeksin kapanmasını sağlayabilecek 'Rejeneratif Endodontik Tedavi' (RET) önerilmiş (Nicoloso 2019) ve başarılı olabileceği gösterilmiştir (Bezgin ve Sönmez 2015). Rejeneratif endodontik tedavi immatür nekroz pulpalı daimi dişlerde bir tedavi alternatifi olarak tanıtılmıştır. Bu tedavi yönteminin, çeşitli vaka raporlarında ve çalışmalarda, artan kök uzunluğu, kök duvarının kalınlaşması ve değişen derecelerde apikal kapanmanın sağlanması gibi

başarılı sonuçları olduğu gösterilmiştir (Chueh ve Huang 2006b, Chueh 2009, Kvinnsland ve ark. 2010, Nagata 2015, Ramezani ve ark. 2020).

AAE; kök gelişimini tamamlamamış ve açık apeksli nekroz pulpalı dişlerde pulpa rejenerasyonunun ilk tedavi seçeneği olması gerektiğini belirtmiştir (AAE 2018).

Pulpa rejenerasyonuna yönelik ilk çalışmalar 1960'lı yıllarda Nygaard Ostby tarafından yapılmıştır. Yaptığı çalışmaların histolojik sonuçlarına göre, kök kanal duvarları ve bağ dokusu etrafında mineral doku birikimi olduğu gözlenmiştir (Ostby 1961; Nygaard-Östby ve Hjortdal 1971). RET, özellikle son yirmi yılda, immatür diş köklerinin tam oluşumunu sağlamak için, kolay bir tedavi alternatifi olarak daha sık uygulanmaya başlanmıştır (Trope 2010; Iwaya ve ark. 2011). İlk başarılı rejenerasyon tedavisi Iwaya (2011) tarafından uygulandıktan sonra (Iwaya ve ark. 2011), Banch ve Trope apikal periodontitisli, immatür daimi dişlerde revaskülarizasyon adı verilen yeni bir tedavi protokolünü tanımlamıştır. Bu rejeneratif tekniğin ilk adımı, kök kanalının bol miktarda sodyum hipoklorit (NaOCl) irrigasyonu ve siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin kombinasyonu ile dezenfekte edilmesini içerir. Başarılı bir dezenfeksiyondan sonra, antibiyotik patı uzaklaştırılır ve kan pıhtısı oluşturmak için apikal bölgeden 1-2 mm dışarı çıkılarak kanama sağlanır. Son adım olarak, kanal girişleri MTA ile kapatılır ve kalıcı bir koronal restorasyon yerleştirilir (Banchs ve Trope 2004). Rejeneratif endodontik tekniğinin tanımlanmasından bu yana immatür nekrotik dişlerde uygulanan çalışmalar incelendiğinde, başarılı sonuçlara sahip vaka raporlarının ve çalışmaların çoğunlukta olduğu görülmektedir (Almutairi 2019).

RET'in birincil tedavi hedefleri klinik semptomların olmaması ve radyolojik olarak periapikal iyileşmenin görülebilmesidir. Ayrıca kök dentin kalınlığı ve kök uzunluğunda artış, bazı vakalarda vitalitenin yeniden kazanılması da yüksek başarı düzeyini göstermektedir (Mahmoud Torabinejad 2017b). Literatürde bildirilen rejeneratif tedavilerin birçoğunda başarılı klinik sonuçların gösterildiği, ancak başarısız sonuçlara sahip vakaların daha az bildirildiği göz önüne alınarak RET'in gerçek başarı kriterlerinin doğru bir şekilde değerlendirilmediği belirtilmiştir. Son yıllarda artan retrospektif çalışmalar başarısız vakaların tespit edilmesini

kolaylaştırmaktadır (J. Lin 2017b; Botero 2017). Böylece RET'in birçok avantajına rağmen bazı dezavantajları da gündeme gelmeye başlamıştır. Başarısız RET vakalarının yönetimi; çok sayıda zorluğun ele alınması ve dikkatli tedavi planlanmasını gerektirir. Nekrotik pulpalı ve açık apeksli bir dişin varlığının yanı sıra RET uygulamasına bağlı koronal üçlüye uygulanan kanal dolgularının uzaklaştırılması, dişlerde renk değişikliği, kalıcı apikal enfeksiyon varlığı gibi yeni komplikasyonlar da oluşabilmektedir (Almutairi 2019).

RET'in önemli dezavantajlarından biri de; oluşan rejenere dokunun kaynağının henüz belirlenememiş olmasıdır (Fouad ve Nosrat 2013b). Hayvan ve insan çalışmalarında, RET sonrası immatür dişlerin kanal boşluğundaki hasarlı pulpa dokusunun; kemik, sement ve periodontal ligament benzeri doku ile değiştiği bildirilmiştir (Zahed Mohammadi ve Shalavi 2020). Bu nedenle, Simon ve arkadaşlarına göre RET histolojik olarak onarıcı bir süreçtir, ancak rejeneratif olarak tanımlanmamaktadır (S. R. J. Simon ve ark. 2014).

Alobaid ve arkadaşları (2014), daha önceden RET ve apeksifikasyon tedavisi uygulanmış dişleri radyografik ve klinik olarak karşılaştırmışlardır. 17 aylık takip süresinin sonunda radyografik olarak RET uygulanmış vakaların, apeksifikasyon vakalarından daha fazla kök uzunluğu ve kök kanal duvar kalınlığında artış göstermesine rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Başarısız RET uygulamalarında ise, kanal içi kalsifiye bariyer oluşumu ve obliterasyon vakalarının olduğu bildirilmiştir (Alobaid 2014). Nosrat ve arkadaşlarının (2013) vaka sunumunda maksiller santral dişe RET prosedürü uygulanmış ve 31 aylık takip sonucunda, periapikal lezyonun tamamen iyileştiğini, ancak kök uzunluğunda artış olmadığı bildirmiştir. Klinik olarak asemptomatik olan dişin kronunun rengi zamanla değişmiş ve pulpanın vitalite testlerine yanıt vermemesi üzerine geleneksel kanal tedavisi yapılmasına karar verilmiştir. Rubber dam uygulaması altında giriş kavitesi açıldıktan sonra koronal üçlüye uygulanan MTA su soğutması altında frezlerle uzaklaştırılmıştır. Kök kanalına yeniden giriş sağlandığında yeni doku oluşumu gözlenmemiştir (Nosrat ve ark. 2013). Lin ve arkadaşları (2017) ise dens evaginasyonu olan dişlere RET uygulamışlar ve 12 ay süreyle takip etmişlerdir. Kontrol randevularında 6. ayda eksternal rezorpsiyon ve

koronal renk değişikliği gibi komplikasyonlarla karşılaştıklarını bildirmişlerdir (J. Lin 2017).

Nosrat ve arkadaşları (2012) sundukları vaka raporunda, 6 yıl önce travma geçirmiş ve ağrı sebebiyle kliniğe başvuran 14 yaşındaki hastanın maksiller santral dişlerin apekslerinin kapanmadığını ve semptomatik apikal periodontitis olduğunu tespit ettikten sonra RET prosedürünü uygulamaya karar vermişlerdir. Klinik ve radyolojik kontrol seanslarında lezyonların iyileştiği, dişlerin fonksiyonlarını geri kazandığı ve apekte bir bariyer oluştuğu ancak kök uzunluğu ve kalınlığının artmadığı görülmüştür. Dişlerde renklenmenin de görülmesiyle geleneksel kanal tedavisi uygulanmıştır (Nosrat ve ark. 2012).

Literatürde RET protokolü uygulanmış dişlerde başarısız tedavi sonuçlarına ilişkin çalışmaların gün geçtikçe arttığı görülmüş (Almutairi 2019), ancak başarısızlık durumunda yapılması gerekenlerle ilgili fikir birliği sağlanamamıştır. Bu aşamada karşılaşılan en önemli sorunlardan biri de koronal üçlüye uygulanan kalsiyum silikat esaslı simanların başarısızlık durumunda kanaldan uzaklaştırılmasıdır. Simanların uzaklaştırılmasıyla ilgili literatürde kesin bir yöntem tanımlanmamıştır ve çeşitli vaka raporlarında farklı yaklaşımlar görülmektedir (Parirokh ve Torabinejad 2010b). MTA'nın kök kanal dolgusu veya apikal tıkama amacıyla kullanımında tamamen uzaklaştırmak imkansız değilse de zor bir süreçtir. Bu durumdan yola çıkarak çalışmamızda son yıllarda piyasaya sürülen MTA Uzaklaştırma Kitiyle (MTA Removal Kit, BioMTA, Seoul, Korea) kalsiyum silikat simanların kanaldan uzaklaştırma etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İmmatür nekrotik dişlerle ilgili yapılan literatür taramasında vitalite kaybının en sık nedeni olarak travma gösterilmekte; bunu çürük ve dens invaginatus gibi konjenital anomaliler izlemektedir (Araújo 2017). Travmanın dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanı etkilediği (Petti ve ark. 2018) ve bu hastaların üçte ikisinde immatür dişlerde pulpa nekrozuna sebep olabileceği belirtilmiştir (Hecova 2010). Travma ise en sık olarak üst anterior bölgedeki dişlerde ve çocuk hastalarda meydana gelmektedir (Jones 2020). Bu nedenle çalışmamızda maksiller santral dişler tercih edilmiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda açık apeks simülasyonu elde etmek amacıyla çekilmiş koyun, sığır ve insan dişleri kullanılmıştır (Hachmeister 2002; Jens Ove Andreasen ve ark. 2006; Brito-Júnior 2014). Açık apeksli dişler; kök uzunluğu, duvar kalınlığı, apeks açıklığı gibi özellikler bakımından daimi matür dişlerden farklılık göstermektedir ve doğal açık apeksli insan dişlerinde standardizasyonu sağlamak mümkün olmamaktadır. İmmatür dişlerle ilgili yapılan in vitro çalışmalarda, immatür diş simülasyonları için, çalışmalarda kullanılacak dişlerin tek köklü, tek kanallı, kök uçlarının kapalı olması ve çalışma sonuçlarını değiştirebilecek çürük, kron-kök kırığı, çatlak hattı, kalsifikasyon, kök rezorbsiyonu ya da önceden uygulanmış kanal tedavisi gibi durumların bulunmaması gerekmektedir (Stuart ve ark. 2006; Louis M. Lin 2014a). Kök kanal boyunun belirlenmesinde araştırmacılar farklı yaklaşımlarda bulunmuş, bazıları kök boyundan 2-3 mm kısaltırken, bazıları da mine-sement sınırından kök ucuna kadar çeşitli çalışma uzunlukları belirlemişlerdir (Bayram ve Bayram 2016; Murtuza ve ark. 2016; Lertmalapong 2019). Çalışmamızda standardizasyonu sağlamak amacıyla periodontal sebeplerle çekilen tek ve düz kanala sahip maksiller santral dişler kullanılmış ve çalışma uzunluğu mine-sement sınırından kök ucuna kadar 10 mm olacak şekilde standardize edilmiştir (Murtuza S Zhabuawala 2017).

Literatüre baktığımızda açık apeks simülasyonu elde etmek için yapılan kök kanal preparasyonunda farklı yaklaşımlar uygulanmıştır. Aksel ve arkadaşları (2019) yaptıkları çalışmada K tipi eğeler ve NiTi Protaper döner ege sistemi kullanmayı tercih etmişlerdir (Aksel 2019). Ürkmez ve arkadaşları (2020) ise benzer preparasyonu Gates Glidden frezlerle uygulamışlardır (Ürkmez ve Pınar Erdem 2020). Ayatollahi ve arkadaşlarının (Ayatollahi 2016) yaptığı çalışmada ise 15-40 numaralı K tipi eğeler ve 1-4 numaralı Peeso Reamer frezler kullanılmıştır. Çalışmamızda benzer şekilde in vitro olarak rejeneratif endodontik tedavi protokolünü uygulayan Zhabuawala ve arkadaşlarının açık apeks simülasyon modeli örnek alınarak su soğutması altında yüksek hızlı döner el aleti ve elmas rond frezlerle giriş kavitesi açılmış, daha sonra kök kanal preparasyonu için 1-6 numaralı Peeso Reamer frezler sırasıyla uygulanmış, 6 numaralı Peeso Reamer frez preparasyon içerisinden basınçsız ilerlediğinde enstrümantasyonlar tamamlanmıştır (Murtuza S Zhabuawala 2017).

Rejeneratif endodontik tedavide kök kanal dezenfeksiyonu kritik bir adım olarak kabul edilir. Geleneksel endodontik tedavide kök kanallarındaki enfeksiyonu elimine etmek amacıyla uygulanan mekanik ve kimyasal yöntemler, açık apeksli immatür dişlerde henüz kök kanal dentin duvarları yeterince kalınlaşmadığı ve daha kırılgan olduğu için, aynı zamanda açık apeks anatomisinin kompleks yapısı nedeniyle uygulanmamaktadır (Friedlander ve ark. 2009). Ancak, bakterilerin genç bireylerin dişlerinde, yaşlı bireylere oranla kök kanal dentininde daha derine nüfuz ettiği bildirilmiştir (Kakoli 2009), bu da immatür enfekte dişlerde bakteriyel eliminasyonu önemli bir kriter haline getirmektedir (Fouad ve Nosrat 2013a). Rejeneratif endodontinin temeli olan kök hücreler ise yoğun olarak kök kanalının apikalinde bulunan apikal papillada yer alır (Lovelace 2011). Enfeksiyon veya nekroz durumunda bile canlı kalabilen bu kök hücreler, RET protokolünde önemli bir yere sahip olduğu için mekanik olarak da uzaklaştırılmamalıdır (A. Diogenes 2013b; Elnaggar 2020). Bu sebeplerle RET protokolünde kök kanal sisteminin dezenfeksiyonu için en yaygın olarak bildirilen prosedür, NaOCl ile irrigasyonu takiben Ca(OH)₂ gibi antibakteriyel patlar veya antibiyotik patlarının kullanılmasıdır (Bezgin ve Sönmez 2015).

Sodyum hipokloritin farklı bakterilerin oluşturduğu biyofilme karşı etkili olduğu ve %5,25 NaOCl'nin 30 sn içinde bakteri biyofilmini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (Spratt 2001; Sena 2006). NaOCl düşük konsantrasyonlarda kullanılabilmesi, mikroorganizmaları kök kanalından yok etme etkinliği ve kök hücrelere minimum zararlı etkileri gibi avantajlarından dolayı en çok tercih edilen irrigan ajandır (Martin 2014b). Bütün bu avantajlarına rağmen, periradiküler dokular üzerindeki sitotoksik etkisi ve yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında kök hücrelerin hayatta kalmasını ve çoğalmasını olumsuz etkilemesi de dezavantajlarından (Mathew 2015; S. Liu 2018). Rejeneratif endodontik tedavi için AAE ilk seansta %1,5 NaOCl kullanımını önermiştir. Bu tavsiye esas olarak, sodyum hipokloritin, kanal içerisindeki bakterilerin elimine edilmesinden ziyade apikal papilladan gelen ve RET protokolünde önemli yeri olan kök hücrelerin hayatta kalması üzerindeki sitotoksik etkisini gösteren çalışmalara dayanmaktadır (Trevino 2011b; Martin 2014b). Bu nedenle bizim çalışmamızda da ilk seansta %1,5 NaOCl kullanılmıştır.

Rejeneratif endodontide başarılı olmak için kök kanal dezenfeksiyonunda antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır (Montero-Miralles 2018). Açık apeksli ve nekrotik pulpalı dişlerde periapikal bölgedeki enfeksiyonun gelişmesinde hem aerobik hem de anaerobik bakterilerin rol aldığı bilinmektedir (Siqueira ve Rôças 2014). Bu nedenle antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması kanalı etkili bir şekilde steril ederken, antibiyotik direnci gelişme olasılığını azaltır (Montero-Miralles 2018). Iwaya tarafından yapılan ilk RET vakasında siprofloksasin ve metronidazolden oluşan ikili antibiyotik patı kullanımı tercih edilmiştir (Iwaya ve ark. 2011). Daha sonra yapılan çalışmalarda siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinin oluşturduğu üçlü antibiyotik patı RET’te sıklıkla uygulanmıştır (Mahmoud Torabinejad ve Turman 2011; Dabbagh 2012; Becerra 2014). Üçlü antibiyotik patının başarılı sonuçlarına rağmen, minosiklin kaynaklı koronal renklenme, bakteriyel direnç ve alerjik reaksiyonlar gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır (J. H. Kim 2010b; Quispe-Salcedo 2020). Bu dezavantajları gidermek amacıyla bazı çalışmalarda sefaklor ya da klindamisin, minosiklinin yerine tercih edilen üçüncü antibiyotik olmuştur (Kahler 2014; Tugba Bezgin 2015). Bazı araştırmacılar da üçlü antibiyotik kullanımı yerine ikili antibiyotik patı veya Ca(OH)₂ kullanımının kök kanal boşluğunun dezenfeksiyonun sağlanmasında başarılı olduğunu göstermiştir (McIntyre 2019; Porciuncula de Almeida 2020). Zancan ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları çalışmada Ca(OH)₂, ikili antibiyotik patı ve üçlü antibiyotik patının pH ve antimikrobiyal etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ikili antibiyotik patı ve üçlü antibiyotik patının kullanımının benzer seviyelerde bakteri popülasyonunda önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir (Zancan 2019). RET prosedüründe ikili antibiyotik patı kullanan farklı klinik çalışmalar ve vaka raporlarında da başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Aly 2019; McIntyre 2019). Bizim çalışmamızda da, AAE’nin RET klinik uygulama rehberiyle uyumlu olarak dezenfeksiyon protokolünü taklit etmek amacıyla 1:1 oranında karıştırılan metronidazol ve siprofloksasin içeren ikili antibiyotik patı kullanılmıştır (AAE 2018).

EDTA, geleneksel kök kanal tedavisindeki smear tabakasını uzaklaştırmak ve rejeneratif tedavilerde dentin matrisinden büyüme faktörlerinin salınmasını sağlamak için kullanılan bir şelatlama ajanıdır (Kerstin M. Galler 2015). EDTA zayıf

antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (Zahed Mohammadi ve ark. 2013). %17'lik EDTA kullanılması, kök hücrelerin hayatta kalma oranlarının artmasını sağlamasının yanı sıra, NaOCl'nin zararlı etkilerini kısmen tersine çevirmektedir (Martin 2014b). EDTA, dentini demineralize ederek dentin duvarında bulunan büyüme faktörlerinin serbest kalmasını sağlar. Dentinin EDTA ile irrigasyonu; diş pulpası kök hücrelerinin farklılaşmasını, dentine doğru hareketini ve dentin duvarına adezyonunu sağlar. Bu nedenle kök kanalında son yıkama ajanı olarak kullanımı önerilmiştir (K. M. Galler 2016). Bizim çalışmamızda da AAE'nin klinik uygulama rehberi referans alınarak son yıkama ajanı olarak EDTA kullanılmıştır (AAE 2018).

Nagaş ve arkadaşları (2016), yaptıkları çalışmada RET'te uygulanan kanal içi medikamanların irrigasyon prosedürüyle tamamen uzaklaştırılmadığını ve dentin duvarında kalarak kalsiyum silikat esaslı simanların bağlanma direncini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu çalışmaya göre Ca(OH)₂ hariç kullanılan diğer kanal içi medikamanlar kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanmasını azaltmaktadır (Nagas 2016). Neelakantan ve arkadaşları (2015) ise yaptıkları çalışmada kullanılan irrigasyon ajanlarının dentinin yapısını etkileyerek kalsiyum silikat esaslı simanların dentin duvarlarına bağlanmasında farklılıklara sebep olabileceğini göstermiştir (Neelakantan 2015). Türk ve arkadaşları (2016) ise RET'te kullanılan kanal içi medikamanların etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında MTA ve Biodentine materyallerinin kullanılan medikamana göre farklı bağlanma dayanımları gösterdiğini bildirmişlerdir (Turk ve Fidler 2016). Çalışmamızda AAE'nin güncel rejenerasyon prosedürü bütün dişler için uygulanmış olup kullanılan irrigan ve kanal içi medikamanlar her grup için standardize edildiğinden oluşabilecek farklılıkların elimine edildiği düşünülmektedir (AAE 2018).

Rejenerasyon tedavilerinde kalsiyum silikat esaslı materyaller koronal sızdırmazlık sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (Topçuoğlu ve Topçuoğlu 2016; Li 2017; Centre 2019). RET sonrasında uygulanan bu materyallerin dış kuvvetlere karşı dentine yüksek bağlanma dayanımı göstermesi beklenir (Berkhoff 2014). 20 yıl önce Portland simanı bazlı bir kök ucu dolgu materyali olarak piyasaya sürülen MTA ilk kalsiyum silikat esaslı siman olma özelliğine sahiptir. Dişlerde renklenmeye sebep olması, uzun sertleşme süresi, yüksek maliyeti ve uygulama zorluğu gibi olumsuz özelliklerini gidermek, hidrofilik ve sızdırmazlık gibi olumlu özelliklerini

geliştirmek amacıyla üretilen yeni materyaller piyasaya sürülmüştür (Prati ve Gandolfi 2015; Marconyak 2016; Careddu ve Duncan 2018). Ancak MTA, biyouyumluluğu, sızdırmazlık özelliği ve marjinal adaptasyonu nedeniyle rejenerasyon prosedürlerinde koronal sızdırmazlık için kullanılan en popüler malzeme olmuştur (Kontakiotis 2015b). İlk üretilen biyoaktif simanlardan olan ProRoot MTA ile ilgili yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar mükemmel sızdırmazlık sağladığını ve biyouyumlu olduğunu göstermiştir (Mahmoud Torabinejad ve Parirokh 2010). Bunların başında çalışmalarda sıklıkla MTA ile de kıyaslanan bir materyal olan ve MTA kadar başarılı olduğu bildirilen Biodentine materyali (Septodont, Sant-Maur-des-Ditch Cedex, France) gelmektedir (Bakhtiar 2017; Guneser ve ark. 2013a). Biodentine yüksek basınç dayanımı ve hızla sertleşerek dentinin yerini aldığı iddiasıyla tanıtılmıştır (Butt 2014; J. R. Kim ve ark. 2015). Biodentine materyalinin dentin ile temas ettiği bölgede "infiltrasyon mineralizasyon bölgesi" olarak adlandırılan ara bir katman oluşturduğu, bu katmanın büyütme altında incelendiğinde bol miktarda Si ve Ca içerdiği, bu sayede asit ataklarına karşı dayanıklı ve fiziksel olarak daha stabil bir tabaka oluşturduğu bildirilmiştir. Uzun dönem takiplerde Biodentine'nin MTA'ya kıyasla dentin kalınlığında artış ve apikal kapanmanın sağlanmasında daha başarılı olduğu Niranjana tarafından bildirilmiştir (Niranjana 2016). RET prosedüründe koronal sızdırmazlığı sağlamak için bariyer olarak kullanılabilmesi ve diş dokularında MTA'ya kıyasla daha az renklenmeye sebep olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Marconyak 2016b; Kahler ve ark. 2017). Güncel olarak 2015 yılında piyasaya sürülen, ağır materyal içermeyen ve bu nedenle vital dokular üzerine uygulanabilen, dişte daha az renklenme iddiasıyla tanıtılan bir diğer materyal de Retro MTA (BioMTA, Seoul, Kore) olmuştur (Ha 2015). Kang ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada Retro MTA, ProRoot MTA ve Angelus MTA'nın dişlerde renklenmeye olan etkilerini araştırmışlardır. 16 haftalık bekleme süresinin sonunda Retro MTA'nın diğer materyallere kıyasla daha az renklenmeye sebep olduğu gösterilmiştir (S. H. Kang 2015). Mozyńska'ya göre de Retro MTA, dişte daha az renk değişikliğine neden olan biyouyumlu ve hidrofilik bir materyaldir. Bu özelliğinden dolayı immatür ön dişlerde kullanılabilmesi belirtilmiştir (Mozyńska 2017). Üretici firma Retro MTA'nın 150 saniye gibi kısa sürede sertleşme reaksiyonunu tamamladığını öne sürmüştür. Yapılan çalışmalarda yüksek

biyouyumluluğu ve hücre vitalitesi üzerine olumlu etkileri de gösterilmiştir (Y. Kim ve ark. 2014; Pornamazeh 2017b; de Souza 2015b; Chung 2016). Kim ve arkadaşlarının (2014) yaptığı revaskülarizasyon vaka raporunda Retro MTA kullanılmış ve 8 aylık takipte başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (Y. Kim ve ark. 2014).

İnsanlarda yapılan klinik rejeneratif endodonti çalışmalarında uzun dönem takipli sonuçlar henüz olmasa da, MTA kullanılarak yapılan tedavilerin başarısının yüksek olduğu belirtilmektedir (Wigler 2013). Bu nedenle diğer kalsiyum silikat esaslı simanlarla kıyaslanan MTA hala en çok tercih edilen materyal olmaktadır (Kontakiotis 2015a). Günümüzde diğer kalsiyum silikat esaslı simanlarla yapılan çalışmalarda ProRoot MTA altın standart olarak kabul edilmektedir (M. Torabinejad ve ark. 2018). Verilen bilgiler ışığında çalışmamızda da kalsiyum silikat esaslı materyal olarak ProRoot MTA, Biodentine ve Retro MTA materyallerinin kullanımı tercih edilmiştir.

Kalsiyum silikat simanlar su veya su içerikli sıvılarla karıştırıldıklarında hidrasyon reaksiyonu vermekteler (Prati ve Gandolfi 2015). Bu reaksiyon sırasında siman içerisindeki kalsiyum (Ca) ve çözültiden gelen fosfat (P) materyal ile dentin ara yüzeyinde kalsiyum fosfat apatitleri şeklinde çökelerek bir tabaka oluşturur (Gandolfi ve ark. 2011). Bu reaksiyon sonrasında oluşan ürünlerin sertleşme aşamalarını tamamlamaları birkaç gün gerektirir (Prati ve Gandolfi 2015). Çalışmalar, MTA'nın farklı sıvılarla temas ettikten sonra materyal ile dentin ara yüzünde farklı çökeltme ürünleri oluşturduğunu göstermiştir (Reyes-Carmona ve ark. 2009a). Han ve arkadaşları (Han 2010) MTA distile su ile temas halinde olduğunda yüzeyde kalsiyum karbonat ve kalsiyum hidroksit oluşurken (Linlin Han ve ark. 2010); PBS (Phosphate-buffered saline) (pH = 7,4) ile temas ettiğinde sonradan kristal apatite dönüşecek amorf kalsiyum fosfat (ACP) oluşturduğunu bildirmişlerdir. Kalsiyum silikat esaslı malzemelerin, dentin ile birleşerek intratübüler Ca ve Si etkileşimini teşvik ettiği, dentin remineralizasyonunu, apatit birikimini ve PBS varlığında uzantılar oluşmasını sağladığı bilinmektedir (Reyes-Carmona ve ark. 2009; Han ve Okiji 2011; Gandolfi 2011). PBS'nin MTA üzerine etkisinin araştırıldığı in vitro bir çalışmada; MTA yüzeyinin hidrasyonunun ve PBS

içeriğindeki fosfat ile temas halinde olan MTA'dan kalsiyum salınmasının, MTA üzerinde hidroksiapatit kristalleri oluşmasını sağladığı ve in vivo çalışmalar sırasında sement benzeri bir katman oluşumundan sorumlu bir mekanizma olabileceğini bildirmişlerdir (Parirokh 2007). Han ve arkadaşlarının (2013) yaptığı çalışmada ise insan dentinine uygulanan kalsiyum silikat esaslı simanlar PBS'de bekletilmiştir. PBS'nin, sert doku biyoaktivitesinin değerlendirilmesi ve klinik olarak daha uyumlu bulgular elde etmek için önerilen bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (L. Han ve Okiji 2013). Bu nedenle çalışmamızda örnekler 14 gün süre ile PBS içerisinde bekletilmiştir.

Birden fazla seans gerektiren endodontik tedavilerde kullanılan geçici dolgular giriş kavitelerini tamamen kapatmalı, ağız boşluğundan kök kanalına bakteri kontaminasyonunu, kök kanalından da uygulanan medikaman ve ajanların ağız içine geçişine engel olmalıdır (Sivakumar ve ark. 2013a). Yapılan çalışmalarda geçici dolgu materyali olarak kullanılan IRM materyalinin özellikle düşük toz/sıvı oranı ile kullanıldığında, endodontik tedavi süresi boyunca bakteriyel penetrasyona yeterli direnç sağlayabildiği ve üstün sızdırmazlık gösterdiği bildirilmiştir (Sivakumar ve ark. 2013b; Babu 2019). Bu nedenle bizim çalışmamızda da giriş kavitelerinin kapatılmasında geçici dolgu materyali olarak IRM tercih edilmiştir (AAE 2018).

Konvansiyonel radyografi teknikleri endodontide sıklıkla kullanılan, kök kanal anatomisi hakkında bilgi verebilen üç boyutlu objenin iki boyutlu görüntüsünü elde etmemizi sağlayan yöntemlerdir (Yüksel ve ark. 2019). Mikro-BT ise hassas, güvenilir, tekrarlanabilir, yüksek çözünürlüklü öncesi ve sonrası görüntülerin karşılaştırılmasına izin veren yıkıcı olmayan, objenin üç boyutlu olarak görüntülerinin elde edilmesini sağlayan bir yöntem olarak diş hekimliğinde kullanılmaktadır (Zaslansky 2011). Mikro-BT yöntemiyle boş bir ekstra kanal varlığı, kanal dolgusunun yetersiz duvar adaptasyonu, tespit edilemeyen kanal varlığının bulunabildiğini gösteren çalışmalar vardır (Yüksel ve ark. 2019). Mikro-BT yazılım programları, farklı enstrümantasyon aletleriyle dentin uzaklaştırma etkinliği, kök kanallarına uygulanan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin ne kadar uzaklaştırılabildiği gibi mm^3 /hacim olarak ölçümlerin yapılmasına imkan sağlamaktadır (Murwakani 2019; Yalniz 2021). Ayrıca mikro-BT yöntemi kullanılarak kök kanallarına yerleştirilen kalsiyum silikat esaslı simanlar ile dentin duvarı arasındaki boşluklar

hesaplanabilmekte, böylece bu materyallerin tıkama yeteneği değerlendirilebilmektedir (S. Y. Kim 2018). Retreatment çalışmalarında da kök kanal duvarında kalan, tamamen uzaklaştırılmayan dolguların hacimlerinin üç boyutlu kantitatif değerlendirilmesi mikro-BT ile mümkün olmaktadır (Hammad ve ark. 2008). Kök kanallarına uygulanan tedavilerin çeşitli aşamalarında kanalları üç boyutlu görme ve değerlendirme imkanı sunan bu yöntem diğer değerlendirme yöntemlerine göre daha üstün sayılmaktadır (K. Kim 2019). Kök kanallarından dolguların uzaklaştırılma etkinliğini değerlendirebilen bir diğer yöntem de SEM dir. Ancak mikro-BT yöntemi, SEM analizlerinde kullanılan skorlama yöntemine göre daha hassas ölçümler yapılmasına ve değerlendirmeyi yapan kişiler arasında yorum farklılıklarının olmamasını sağlar (Yalniz 2021). Bu nedenle çalışmamızda materyallerin uzaklaştırılma etkinliğinin değerlendirilmesinde mikro-BT yöntemi kullanılmıştır.

Boutsioukis ve arkadaşları (2008) kök kanallarına uyguladıkları MTA'yı ultrasonik uçlar ve rotary ege sistemleri ile uzaklaştırmayı amaçlamışlar ve MTA'nın sadece mekanik olarak kök kanal sisteminden tamamen uzaklaştırılmayacağını bildirmişlerdir (Boutsioukis ve ark. 2008). Nosrat ve arkadaşları (2012) sundukları vaka raporunda rejeneratif endodontik tedavi başarısız olduğunda koronal üçlüye uyguladıkları MTA'yı uzaklaştırabilmek için bol su irrigasyonu altında Cavitron kullanmışlardır. Mekanik olarak MTA uzaklaştırıldıktan sonra K tipi eğeler ve NaOCl irrigasyonu yapılmış ardından geleneksel kök kanal tedavisi uygulanmıştır (Nosrat ve ark. 2012). Çeşitli araştırmacılar kalsiyum silikat esaslı simanların kök kanalından uzaklaştırılmasını ve farklı çözücülerin materyallerin mikrosertliği üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Yapılan bir çalışmada %2 karbonik asit, %20 tartarik asit, %37 hidroklorik asit ve %10 sitrik asitin, beyaz MTA ve MTA Angelus materyallerinin yüzey mikrosertliği üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 20 dakika aralıklarla uygulanan çözücüler materyallerin yüzey mikrosertlik değerlerini azaltmıştır. 21 günlük çalışma sonuçlarına göre %2'lik karbonik asit en başarılı çözücü olmuştur, ancak kök kanal dentin mikrosertliğini etkileyebileceği gerekçesiyle 10 dakikadan fazla kullanılmaması gerektiği önerilmiştir (Butt ve Talwar 2013). Saghiri (2013) yaptığı in vitro bir çalışmada dentine uygulanan MTA materyalini %37 hidroklorik asit (HCl) uygulamasıyla

uzaklaştırmayı amaçlamıştır. Çalışma sonuçlarına göre HCl'nin MTA'nın mikrosertlik değerini ve bağlanma gücünü azalttığını bildirerek kanaldan uzaklaştırılmasını kolaylaştırdığı gözlenmiş ve böylelikle HCl'nin, MTA'nın dentin dokusundan uzaklaştırılmasında etkili olduğu bildirilmiştir (Saghiri 2013). Guta perka çözücüleri olan kloroform, ökoliptol ve portakal yağının ProRoot MTA ve Biodentine bağlanma dayanımına etkisinin incelendiği bir çalışmada çözücüler ve uygulama sürelerinin bağlanma dayanımını istatistiksel olarak etkilemediği; ancak Biodentine'nin 10 dakikadan uzun süre portakal yağına maruz kalmasının bağlanma dayanımını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Arıker 2016). Çalışmamızda üretici firmanın talimatlarına uygun olarak MTA Uzaklaştırma Kiti ile birlikte kullanılan %37 hidroklorik asit içeren Bio-Retrievability likiti kullanılmıştır.

Çalışma sonuçlarımıza göre toplam dolum hacimleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grupların toplam dolum hacimleri sırasıyla Biodentine en fazla olmak üzere Retro MTA ve ProRoot MTA olarak bulunmuştur. Her ne kadar simanlar koronal üçlüye yerleştirilmeden önce, kök kanalına retrograd olarak teflon bant yerleştirilse de materyallerin manipülasyon özellikleri farklı olduğu için AAE'nin klinik uygulama rehberinde belirtilen "3-4 mm" ifadesi koronal üçlüye yerleştirilen bu simanların hacimsel (mm³) boyutlarında farklılığa sebep olmuştur. Ancak bizim çalışmamızda toplam hacim ve kalan hacim değerlerinin rakamsal olarak ifadeleri değil, uzaklaştırılan simanların yüzde bakımından karşılaştırılması önem arz etmektedir. Yine de materyallerin toplam hacim ve kalan hacim değerleri karşılaştırılmış ve beklendiği üzere gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur.

Çalışmamızda uzaklaştırılan simanların yüzdeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. ProRoot MTA %99,95 ile hacimsel olarak en fazla uzaklaştırılan siman olurken, sırasıyla %99,88 ile Retro MTA ve %99,69 ile Biodentine onu takip etmişlerdir. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar incelendiğinde Biodentine ve ProRoot MTA arasında uzaklaştırılma etkinliği bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,006). Yapılan literatür taramasında MTA Uzaklaştırma Kiti ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamış, dolayısıyla direkt bir karşılaştırma yapma imkanı bulunamamıştır. Ancak materyallerin dentine bağlanma dayanımları, sızdırmazlık özellikleri ve fizikokimyasal özelliklerinin kanaldan uzaklaştırılma

etkinlikleri ile ilişkili olduğu düşünülerek, bu konular ile ilgili materyaller birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Biyoaktif simanların fizikokimyasal özelliklerinin de dentin ile bağlanmayı etkilediği bilinmektedir. Biodentine'nin diğer kalsiyum silikat esaslı simanlara göre tutuculuğunun ve bağlanma dayanımının daha yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Dawood 2015; Silva 2016). Biodentine materyalinin küçük ve düzgün şekilli partikül boyutları sayesinde dentin tübüllerine daha iyi penetre olduğu belirtilmektedir (Nagas 2016). Ayrıca, Biodentine-dentin arayüzünde apatit oluşumundan sorumlu olan kalsiyum ve hidroksil iyon salınımından kaynaklı olarak mikromekanik ankrajın da yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (Silva 2016). Silva ve arkadaşlarının (2016) yaptığı başka bir çalışmada Biodentine, beyaz MTA'ya kıyasla anlamlı derecede dentine daha yüksek bağlanma dayanımı göstermiştir (Silva 2016). Biodentine'nin dentin duvarına yüksek bağlanma gösterdiği başka çalışmalarla da desteklenmiştir (El-Ma'Aita ve ark. 2013; Guneser ve ark. 2013; Elnaghy 2014). Han ve Okiji (2011), Biodentine'nin Ca ve Si salınımı yaparak dentin tübüllerine uzanan mikrotag benzeri yapıların oluşumunu sağladığını ve oluşan bu yapıların Biodentine'de ProRoot MTA'dan daha yüksek olduğunu, böylelikle kök dentinine daha güçlü bir bağlanmada rol oynayabileceğini göstermişlerdir (Han ve Okiji 2011). Nagaş ve arkadaşları (2016) bağlanma dayanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada Biodentine'nin ProRoot MTA'ya göre anlamlı derecede dentine daha yüksek bağlanma dayanımı gösterdiğini bildirmişlerdir (Nagas 2016). Biodentine ve ProRoot MTA'nın bağlanma dayanımının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise kök dentininde Biodentine'nin, ProRoot MTA'ya kıyasla daha yüksek bağlanma dayanımı gösterdiği bulunmuştur (Centenaro 2016). Benzer olarak Biodentine, ProRoot MTA ve MTA Plus materyallerinin bağlanma dayanımlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, Biodentine en yüksek bağlanma dayanımı göstermiştir (Aggarwal 2013). Çalışmamızda da buna paralel olarak uzaklaştırılma etkinliği en düşük olan materyalin Biodentine olmasının bu materyalin dentine bağlanma dayanımının diğer materyallerden yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun aksine literatürde ProRoot MTA ve Biodentine'nin benzer bağlanma dayanımı gösterdiği az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (Alsubait 2014; Tulumbacı ve ark. 2018).

Biodentine, Retro MTA ve ProRoot MTA'nın kök kanal perforasyon bölgelerinde sızdırmazlık özelliğinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada Biodentine en az boya absorbe eden materyal olurken, Retro MTA en çok absorpsiyonun gözlemlendiği grup olmuştur. Retro MTA ile ProRoot MTA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma sonuçlarına göre Biodentine materyali en yüksek örtücülüğü sağlamıştır (Sinkar 2015). Aynı materyallerin kök kanal duvarlarına marjinal adaptasyonlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise açık apeks simülasyonu hazırlanan dişlerde retrograd olarak yerleştirilen Biodentine, ProRoot MTA ve Retro MTA'nın sızdırmazlığı SEM ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre en iyi sızdırmazlığı sırasıyla Biodentine, Retro MTA ve ProRoot MTA göstermiştir (Bolbolian ve ark. 2020). Materyalin sızdırmazlığı ne kadar yüksek ise kanaldan uzaklaştırılmasının da o kadar güç olacağından yola çıkarak, çalışmamızda Biodentine en az uzaklaştırılan ProRoot materyalinin de en fazla uzaklaştırılan materyal olmasının literatür sonuçlarıyla paralel olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer kriter materyallerin uzaklaştırılma süreleri olmuştur. İstatistiksel olarak üç materyal arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Süre bakımından anlamlı fark olmaması ve uzaklaştırılan materyal yüzde oranlarının yüksek olması (%99,69-%99,95) sebebiyle kullandığımız MTA Uzaklaştırma Kiti'nin kalsiyum silikat esaslı simanların uzaklaştırılmasında etkili olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre kalsiyum silikat esaslı simanların uzaklaştırılma etkinlikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu nedenle çalışmamızın 0 hipotezi reddedilmiştir. Bu çalışmamızın limitasyonları da şu şekilde sıralanabilir: İlk olarak; materyallerin başlangıç toplam hacimsel farklılığı nihai bağlanma dayanımını etkilediğinden uzaklaştırılma etkinlikleri arasında farklılıklara sebep olmuş olabilir. İkinci olarak; çalışmamızda matür daimi dişler simülasyon modeli ile immatür dişler haline getirilmiştir. Bu nedenle simüle edilmiş dişler klinik olarak immatür dişlerin dentin yapısını yansıtmadığından bu durumun çalışma sonuçlarında farklılıklara sebep olabileceği düşünülmüştür.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan kalsiyum silikat esaslı materyallerden olan Biodentine, ProRoot MTA ve Retro MTA materyallerinin MTA Uzaklaştırma Kiti kullanılarak kök kanallarından uzaklaştırılma etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları aşağıdaki gibi özetlenebilir;

- Gruplar arasında toplam hacim değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.008$). Biodentine grubu toplam hacim değerinin ortalaması 8.77 ± 0.49 iken, ProRoot MTA toplam hacim değerinin ortalaması 6.44 ± 1.08 ve Retro MTA toplam hacim değerinin ortalaması 8.11 ± 2.44 olarak saptanmıştır.

- Toplam hacim bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Biodentine-ProRoot MTA arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.008$).

- Gruplar arasında kalan hacim değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.009$). Gruplar arasında kalan hacim değerlerine baktığımızda ise en yüksek değer 0.31 ile Biodentine grubunda olduğu, en düşük değer ise 0.05 ile ProRoot MTA olduğu belirlenmiştir.

- Kalan hacim bakımından grupların ikili karşılaştırılmasında Biodentine-ProRoot MTA arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.006$).

- Materyallerin yüzde bakımından uzaklaştırılma etkinlikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.009$). En fazla uzaklaştırılan kalsiyum silikat esaslı siman ProRoot MTA ($\%99,95$) olurken, onu sırasıyla Retro MTA ($\%99,88$) ve Biodentine ($\%99,69$) takip etmektedir.

- Yüzde değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Biodentine-ProRoot MTA arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.021$).

- Gruplar arasında materyallerin uzaklaştırılma süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Rejeneratif endodontik tedavi uzun yıllardır başarıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Son zamanlarda uzun dönem takip sonuçlarının literatürde yer almaya başlamasıyla birlikte rejeneratif yöntemlerde başarısızlıklar da gündeme gelmiştir. Başarısızlık durumunda karşılaşılan önemli sorunlardan biri de koronal sızdırmazlığı sağlamak amacıyla kullanılan kalsiyum silikat esaslı simanların kanallardan uzaklaştırılmasıdır. Bu çalışmada AAE protokolüne göre ikili antibiyotik patı uygulanmıştır. Ancak dezenfeksiyon amacıyla Üçlü Antibiyotik Patı veya ESE rehberine göre Ca(OH)_2 de kullanılabilir (AAE 2018; ESE 2016). Bu medikamanlar tamamen uzaklaştırılmadığında (Nagas 2016), yapı iskelesi oluşturulması seansında dentin yüzeyinde farklılıklar oluşabilir bu da kalsiyum silikat simanların bağlanmasını etkileyebilir. Gelecekte, kalsiyum silikat simanların uzaklaştırma çalışmalarında farklı klinik rehber uygulamaları veya farklı medikamanların kullanımını ile muamele edilen dentin yüzeyine etkileri test edilebilir.

Çalışma sonuçlarımıza göre, RET prosedürünün başarısız olması durumunda kök kanalının koronal üçlüsüne uygulanan kalsiyum silikat esaslı simanların MTA Uzaklaştırma Kiti ile yeterli düzeyde uzaklaştırılabileceği düşünülmektedir. Ancak literatürde bu konuyla ilgili çalışma bulunmadığından yapılacak in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.KAYNAKLAR

ABBOTT, PAUL V. (1998). "Apexification with Calcium Hydroxide-When Should the Dressing Be Changed? The Case for Regular Dressing Changes." *Australian Endodontic Journal* 24 (1): 27–32.

ABDOLLAH GHORBANZADEH. (2020)"An In Vitro Comparison of Marginal Adaptation of MTA and MTA-Like Materials in the Presence of PBS at One-Week and Two-Month Intervals." Accessed September 3,

AGGARWAL, VIVEK, MAMTA SINGLA, SANJAY MIGLANI, AND SARITA KOHLI. (2013). "Comparative Evaluation of Push-out Bond Strength of ProRoot MTA, Biodentine, and MTA Plus in Furcation Perforation Repair." *Journal of Conservative Dentistry* 16 (5): 462–65.

AKSEL, HACER, ELIFCAN ARSLAN, NUHAN PURALI, ÖZGÜR UYANIK, AND EMRE NAGAŞ. (2019). "Effect of Ultrasonic Activation on Dentinal Tubule Penetration of Calcium Silicate-Based Cements." *Microscopy Research and Technique* 82 (5): 624–29.

AL-HEZAIMI, KHALID, THAKIB A. AL-SHALAN, JAFAR NAGHSHBANDI, SAMUEL OGLESBY, JAMES H.S. SIMON, AND ILAN ROTSTEIN. (2006). "Antibacterial Effect of Two Mineral Trioxide Aggregate (MTA) Preparations Against *Enterococcus Faecalis* and *Streptococcus Sanguis* In Vitro." *Journal of Endodontics* 32 (11): 1053–56.

ALMUTAIRI, WALEED, GHAETH H. YASSEN, ANITA AMINOSHARIAE, KRISTIN A. WILLIAMS, AND ANDRE MICKEL. (2019). "Regenerative Endodontics: A Systematic Analysis of the Failed Cases." *Journal of Endodontics* 45 (5): 567–77.

ALOAID, ADEL S., LINA M. CORTES, JEFFERY LO, THUAN T. NGUYEN, JEFFERY ALBERT, ABDULAZIZ S. ABU-MELHA, LOUIS M. LIN, AND JENNIFER L. GIBBS. (2014). "Radiographic and Clinical Outcomes of the Treatment of Immature Permanent Teeth by Revascularization or Apexification: A Pilot Retrospective Cohort Study." *Journal of Endodontics* 40 (8): 1063–70.

ALONGI, DOMINICK J, TAKAYOSHI YAMAZA, YINGJIE SONG, ASHRAF F FOUAD, AND E ELAINE. (2011). "Tissue Regeneration Potential" 5 (4): 617–31.

ALSUBAÏT, SARA A., QAMAR HASHEM, NJOOD ALHARGAN, KHAWLAH ALMOHÍMEED, AND AHMED ALKAHTANÍ. (2014). "Comparative Evaluation of Push-out Bond Strength of ProRoot MTA, Bioaggregate and Biodentine." *The Journal of Contemporary Dental Practice* 15 (3): 336–40.

ALY, MARIAM MOHSEN, SHERINE EZZ EL-DIN TAHA, MANAL AHMED EL SAYED, RANDA YOUSSEF, AND HANY MAHMOUD OMAR. (2019). "Clinical and Radiographic Evaluation of Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate in Revascularization of Non-vital Immature Permanent Anterior Teeth (Randomized Clinical Study)." *International Journal of Paediatric Dentistry* 29 (4): 464–73.

ANDREASEN, J. O., H. U. PAULSEN, Z. YU, T. BAYER, AND O. SCHWARTZ. (1990). "A Long-Term Study of 370 Autotransplanted Premolars. Part II. Tooth Survival and Pulp Healing Subsequent to Transplantation." *European Journal of Orthodontics* 12 (1): 14–24.

ANDREASEN, J. Q., AND J. J. RAVN. (1972). "Epidemiology of Traumatic Dental Injuries to Primary and Permanent Teeth in a Danish Population Sample." *International Journal of Oral Surgery* 1 (5): 235–39.

ANDREASEN, JENS O., AND LEIF K. BAKLAND. (2012). "Pulp Regeneration after Non-Infected and Infected Necrosis, What Type of Tissue Do We Want? A Review." *Dental Traumatology*. Dent Traumatol.

ANDREASEN, JENS OVE, BAN FARÍK, AND ERÍK CHRÍSTIAN MUNKSGAARD. (2002). "Long-Term Calcium Hydroxide as a Root Canal Dressing May Increase Risk of Root Fracture." *Dental Traumatology* 18 (3): 134–37.

ANDREASEN, JENS OVE, ERÍK CHRÍSTIAN MUNKSGAARD, AND LEIF K. BAKLAND. (2006). "Comparison of Fracture Resistance in Root Canals of Immature Sheep Teeth after Filling with Calcium Hydroxide or MTA." *Dental Traumatology* 22 (3): 154–56.

ANSARY, MOHAMMAD A.D. AL, PETER F. DAY, MONTY S. DUGGAL, AND PAUL A. BRUNTON. (2009). "Interventions for Treating Traumatized Necrotic Immature Permanent Anterior Teeth: Inducing a Calcific Barrier & Root Strengthening." *Dental Traumatology* 25 (4): 367–79.

APEXÍFICATIÖN, RAFTER M, DENT TRAUMATOL, AND BLACKWELL MUNKSGAARD. (2005). "Apexification : A Review," 1–8.

ARAÚJO, POLLYANA RODRÍGUES DE SOUZA, LUCIANO BARRETO SÍLVA, ALEXANDRÍNO PEREIRA DOS SANTOS NETO, JOSÉ ALCÍDES ALMEIDA DE

ARRUDA, PÂMELLA RECCO ÁLVARES, ANA PAULA VERAS SOBRAL, SEVERINO ALVES JÚNIOR, JAİR CARNEIRO LEÃO, RODIVAN BRAZ DA SÍLVA, AND GERHILDE CALLOU SAMPAIO. (2017). “Pulp Revascularization: A Literature Review.” *The Open Dentistry Journal* 10 (1): 48–56.

ARIKER, İDİL. (2016). “Farklı Gütaperka Çözücülerin Trikalsiyum Silikat İçerikli Simanların Kök Kanalına Bağlanma Dayanımı Üzerine Etkisi,” October. <http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/3507>.

ATEŞ, UTKU. (2016). “Let’s Familiarize Ourselves with the Stem Cell.” *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Transplantation Journal* 1 (1): 19–28.

ATMEH, A. R., E. Z. CHONG, G. RICHARD, F. FESTY, AND T. F. WATSON. (2012). “Dentin-Cement Interfacial Interaction: Calcium Silicates and Polyalkenoates.” *Journal of Dental Research* 91 (5): 454–59.

AYATOLLAHİ, FATEMEH, MAHDİ TABRİZİZADEH, FATEMEH ZARE BİDOKİ, REZA AYATOLLAHİ, AND MİLAD HAZERİ BAQDAD ABAD. (2016). “Comparison of Marginal Adaptation of MTA and CEM Cement Apical Plugs in Three Different Media.” *Iranian Endodontic Journal* 11 (4): 332–35.

BABU, N. S.V., P. V. BHANUSHALİ, N. V. BHANUSHALİ, AND P. PATEL. (2019). “Comparative Analysis of Microleakage of Temporary Filling Materials Used for Multivisit Endodontic Treatment Sessions in Primary Teeth: An in Vitro Study.” *European Archives of Paediatric Dentistry* 20 (6): 565–70.

BAEK, SEUNG HO, HANNIS PLENK, AND SYNGCUK KİM. (2005). “Periapical Tissue Responses and Cementum Regeneration with Amalgam, SuperEBA, and MTA as Root-End Filling Materials.” *Journal of Endodontics* 31 (6): 444–49.

BAKHTIAR, HENGAMEH, MOHAMMAD HOSSEİN NEKOOFAR, POUYAN AMİNİSHAKİB, FATEMEH ABEDİ, FERESHTEH NAGHİ MOOSAVİ, EHSAN ESNAASHARİ, ARASH AZİZİ, ET AL. (2017). “Human Pulp Responses to Partial Pulpotomy Treatment with TheraCal as Compared with Biodentine and ProRoot MTA: A Clinical Trial.” *Journal of Endodontics* 43 (11): 1786–91.

BALLAL, NİDAMBUR VASUDEV, ÖZGÜR İLKE ULUSOY, SHEETAL RAO, AND POORNİKA GANDHİ. (2019). “The Efficacy of Different Irrigation Protocols in Removing Tricalcium Silicate-Based Sealers from Simulated Root Canal Irregularities.” *Microscopy Research and Technique* 82 (11): 1862–68.

BALLAL, V., J. N. MARQUES, C. N. CAMPOS, C. O. LİMA, R. A. SİMÃO, AND M. PRADO. (2018). "Effects of Chelating Agent and Acids on Biodentine." *Australian Dental Journal* 63 (2): 170–76.

BANCHS, FRANCİSCO, AND MARTİN TROPE. (2004). "Revascularization of Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: New Treatment Protocol?" *Journal of Endodontics* 30 (4): 196–200.

BAYRAM, EMRE, AND HUDA MELİKE BAYRAM. (2016). "Fracture Resistance of Immature Teeth Filled with Mineral Trioxide Aggregate, Bioaggregate, and Biodentine." *European Journal of Dentistry* 10 (2): 220–24.

BECERRA, PATRİCİA, DOMENİCO RİCUCCI, SİMONA LOGHİN, JENNİFER L. GİBBS, AND LOUIS M. LİN. (2014). "Histologic Study of a Human Immature Permanent Premolar with Chronic Apical Abscess after Revascularization/Revitalization." *Journal of Endodontics* 40 (1): 133–39.

BERKHOFF, JULİE A., PAUL B. CHEN, FABRİCİO B. TEİXEİRA, AND ANİBAL DİOGENES. (2014). "Evaluation of Triple Antibiotic Paste Removal by Different Irrigation Procedures." *Journal of Endodontics* 40 (8): 1172–77.

BEZGİN, TUĞBA, AND HAYRİYE SÖNMEZ. (2015). "Review of Current Concepts of Revascularization/Revitalization." *Dental Traumatology* 31 (4): 267–73.

BEZGİN, TUGBA, AYCA DİLARA YILMAZ, BURCU NİHAN CELİK, MEHMET ERAY KOLSUZ, AND HAYRİYE SONMEZ. (2015). "Efficacy of Platelet-Rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment." *Journal of Endodontics* 41 (1): 36–44.

BHAVANA, VANKAYALA, KRİSHNA POPURİ CHAİTANYA, PADMA GANDİ, JAYAPRAKASH PATİL, BİNOY DOLA, AND RAHUL B. REDDY. (2015). "Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activity of New Calcium-Based Cement (Biodentine) Compared to MTA and Glass Ionomer Cement." *Journal of Conservative Dentistry* 18 (1): 44–46.

BİÇER, HÜSEYİN, AND ŞULE BAYRAK. (2019). "Vital Pulpa Tedavisinde Kullanılan Kalsiyum Silikat İçerikli Biyomateryallerin Restoratif Materyallere Bağlanma Dayanımının Değerlendirilmesi." *Selcuk Dental Journal*, December.

BİRD, DAVID C., TAKASHİ KOMABAYASHİ, LİLLY GUO, LYNNE A. OPPERMAN, AND ROBERT SPEARS. (2012). "In Vitro Evaluation of Dentinal Tubule Penetration and Biomineralization Ability of a New Root-End Filling Material." *Journal of Endodontics* 38

(8): 1093–96.

BJØRNDAL, L., O. CARLSEN, G. THUESEN, T. DARVANN, AND S. KREIBORG. (1999). “External and Internal Macromorphology in 3D-Reconstructed Maxillary Molars Using Computerized X-Ray Microtomography.” *International Endodontic Journal* 32 (1): 3–9.

BLAU, H. M., T. R. BRAZELTON, AND J. M. WEIMANN. (2001). “The Evolving Concept of a Stem Cell: Entity or Function?” *Cell* 105 (7): 829–41.

BOLBOLIAN, MARJAN, FARNAZSEYED MOSTAFAEI, AND SEYEDMATIN FAEGH. (2020). “Evaluation of the Marginal Adaptation of ProRoot MTA, Biodentine, and RetroMTA as Root-End Filling Materials.” *Dental Hypotheses* 11 (4): 97.

BOSE, RAISON, PIIRKKA NUMMIKOSKI, AND KENNETH HARGREAVES. (2009). “A Retrospective Evaluation of Radiographic Outcomes in Immature Teeth With Necrotic Root Canal Systems Treated With Regenerative Endodontic Procedures.” *Journal of Endodontics* 35 (10): 1343–49.

BOTERO, TATIANA M., XIANLI TANG, RICHARD GARDNER, JAN C.C. HU, JAMES R. BOYNTON, AND G. REX HOLLAND. (2017). “Clinical Evidence for Regenerative Endodontic Procedures: Immediate versus Delayed Induction?” *Journal of Endodontics* 43 (9): S75–81.

BOUTSIOUKIS, CHRISTOS, GIOVANA NOULA, AND THEODOR LAMBRIANIDIS. (2008). “Ex Vivo Study of the Efficiency of Two Techniques for the Removal of Mineral Trioxide Aggregate Used as a Root Canal Filling Material.” *Journal of Endodontics* 34 (10): 1239–42.

BRAZELTON, TIMOTHY R., AND HELEN M. BLAU. (2005). “Optimizing Techniques for Tracking Transplanted Stem Cells In Vivo.” *Stem Cells* 23 (9): 1251–65.

BRITO-JÚNIOR, M., R. D. PEREIRA, C. VERÍSSIMO, C. J. SOARES, A. L. FÁRIA-E-SILVA, C. C. CAMÍLO, AND M. D. SOUSA-NETO. (2014). “Fracture Resistance and Stress Distribution of Simulated Immature Teeth after Apexification with Mineral Trioxide Aggregate.” *International Endodontic Journal* 47 (10): 958–66.

BUENO, CARLOS ROBERTO EMERENCIANO, ANA MARIA VEIGA VASQUES, MARINA TOLOMEI SANDOVAL CURY, GUSTAVO SIVIERI-ARAÚJO, ROGÉRIO CASTILHO JACINTO, JOÃO EDUARDO GOMES-FILHO, LUCIANO TAVARES ANGELO CÍNTRA, AND ELOÍ DEZAN-JÚNIOR. (2019). “Biocompatibility and

Biom mineralization Assessment of Mineral Trioxide Aggregate Flow.” *Clinical Oral Investigations* 23 (1): 169–77.

BUKHARÌ, SARAH, MEETU R. KOHLÌ, FRANK SETZER, AND BEKÌR KARABUCAK. (2016). “Outcome of Revascularization Procedure: A Retrospective Case Series.” *Journal of Endodontics* 42 (12): 1752–59.

BUTT, NAZÌYA, AND SANGEETA TALWAR. (2013). “In-Vitro Evaluation of Various Solvents for Retrieval of Mineral Trioxide Aggregate and Their Effect on Microhardness of Dentin.” *Journal of Conservative Dentistry* 16 (3): 199–202.

BUTT, NAZÌYA, SANGEETA TALWAR, SARÌKA CHAUDHRY, RUCHÌKA ROONGTA NAWAL, SEEMA YADAV, AND ANURADHA BALÌ. (2014). “Comparison of Physical and Mechanical Properties of Mineral Trioxide Aggregate and Biodentine.” *Indian Journal of Dental Research* 25 (6): 692–97.

CAICEDO, R, P V ABBOTT, D J ALONGÌ, AND M Y ALARCON. 2020. “Clinical, Radiographic and Histological Analysis of the Effects of Mineral Trioxide Aggregate Used in Direct Pulp Capping and Pulpotomies of Primary Teeth.”

CAMILLERÌ, J. (2011). “Characterization and Hydration Kinetics of Tricalcium Silicate Cement for Use as a Dental Biomaterial.” *Dental Materials* 27 (8): 836–44.

CAMILLERÌ, JOSETTE, AND THOMAS R. PÌTT FORD. (2008). “Evaluation of the Effect of Tracer PH on the Sealing Ability of Glass Ionomer Cement and Mineral Trioxide Aggregate.” *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 19 (8): 2941–48.

CAMILLERÌ, JOSETTE, FRANÇOIS SORRENTÌNO, AND DENÌS DAMÌDOT. (2013). “Investigation of the Hydration and Bioactivity of Radiopacified Tricalcium Silicate Cement, Biodentine and MTA Angelus.” *Dental Materials* 29 (5): 580–93.

CAREDDU, R., AND H. F. DUNCAN. (2018). “How Does the Pulpal Response to Biodentine and Proroot Mineral Trioxide Aggregate Compare in the Laboratory and Clinic?” *British Dental Journal* 225 (8): 743–49.

CECÌ, MATTEO, RÌCCARDO BELTRAMÌ, MARCO CHÌESA, MARCO COLOMBO, AND CLAUDÌO POGGÌO. (2015). “Biological and Chemical-Physical Properties of Root-End Filling Materials: A Comparative Study.” *Journal of Conservative Dentistry* 18 (2): 94–99.

CELİKTEK, BERKAN, CEREN F. UZUNTAS, AYSE I. ORHAN, PELİN TUFENKÇİ, MELİS MİSİRLİ, KEMAL O. DEMİRALP, AND KAAAN ORHAN. (2015). “Micro-CT Assessment of the Sealing Ability of Three Root Canal Filling Techniques.” *Journal of Oral Science* 57 (4): 361–66.

CENTENARO, CAROLINA FABIANA, MANUELA FAVARIN SANTINI, RICARDO ABREU DA ROSA, ANGELA LONGO DO NASCIMENTO, MILTON CARLOS KUGA, JEFFERSON RICARDO PEREIRA, AND MARCUS VINÍCIUS REIS SÓ. (2016). “Effect of Calcium Hydroxide on the Bond Strength of Two Bioactive Cements and SEM Evaluation of Failure Patterns.” *Scanning* 38 (3): 240–44.

CENTRE, COMILLA MEDICAL. (2019). “Regenerative Endodontic Procedures in the Management of Non-Vital Immature Permanent Tooth with Periapical Periodontitis : Case Reports,” no. July.

CHACKO, VARGHESE, AND SOBHA KURIKOSE. (2006). “Human Pulpal Response to Mineral Trioxide Aggregate (MTA): A Histologic Study.” *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 30 (3): 203–9.

CHALA, SANAA, REDOUANE ABOUQAL, AND SANA RIDA. (2011). “Apexification of Immature Teeth with Calcium Hydroxide or Mineral Trioxide Aggregate: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 112 (4): e36–42.

CHAŁAS, RENATA, EWELINA MIELKO, TERESA BACHANEK, JAKUB NOWAK, JOANNA ZUBRZYCKA-WRÓBEL, AND ANDRZEJ KUCZUMOW. (2013). “Assessment of Dentin Reaction after Biodentine Application.” *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences* 26 (4): 435–39.

CHANİOTİS, ANTONİS. (2017A). “Treatment Options for Failing Regenerative Endodontic Procedures: Report of 3 Cases.” *Journal of Endodontics* 43 (9): 1472–78.

CHOSACK, A., J. SELA, AND P. CLEATON-JONES. (1997). “A Histological and Quantitative Histomorphometric Study of Apexification of Nonvital Permanent Incisors of Vervet Monkeys after Repeated Root Filling with a Calcium Hydroxide Paste.” *Endodontics and Dental Traumatology* 13 (5): 211–17.

CHUEH, LING HUEY, YI CHING HO, TIEN CHUN KUO, WING HONG LAI, YEA HUEY MELODY CHEN, AND CHUN PIN CHIANG. (2009). “Regenerative Endodontic Treatment for Necrotic Immature Permanent Teeth.” *Journal of Endodontics* 35 (2): 160–64.

CHUEH, LING HUEY, AND GEORGE T.J. HUANG. (2006). "Immature Teeth With Periradicular Periodontitis or Abscess Undergoing Apexogenesis: A Paradigm Shift." *Journal of Endodontics* 32 (12): 1205–13.

CHUNG, CHOORYUNG J., EUISEONG KIM, MINJU SONG, JEONG WON PARK, AND SU JUNG SHIN. (2016). "Effects of Two Fast-Setting Calcium-Silicate Cements on Cell Viability and Angiogenic Factor Release in Human Pulp-Derived Cells." *Odontology* 104 (2): 143–51.

CINTRA, LUCIANO TAVARES ANGELO, FRANCINE BENETTI, INDIA OLINTA DE AZEVEDO QUEIROZ, JULIANA MARIA DE ARAÚJO LOPES, SANDRA HELENA PENHA DE OLIVEIRA, GUSTAVO SIVIERI ARAÚJO, AND JOÃO EDUARDO GOMES-FILHO. (2017). "Cytotoxicity, Biocompatibility, and Biomineralization of the New High-Plasticity MTA Material." *Journal of Endodontics* 43 (5): 774–78.

Consent, Informed, First Appointment, and American Association of Endodontists. 2015. "Clinical Considerations for a Regenerative Procedure." *Aae*, 1–6.

CVEK, MIOMIR. (1992A). "Prognosis of Luxated Non-vital Maxillary Incisors Treated with Calcium Hydroxide and Filled with Gutta-percha. A Retrospective Clinical Study." *Dental Traumatology*.

D'AQUINO, R., A. GRAZIANO, M. SAMPAOLESÌ, G. LAINO, G. PIROZZI, A. DE ROSA, AND G. PAPACCIO. (2007). "Human Postnatal Dental Pulp Cells Co-Differentiate into Osteoblasts and Endotheliocytes: A Pivotal Synergy Leading to Adult Bone Tissue Formation." *Cell Death and Differentiation* 14 (6): 1162–71.

DABBAGH, BASMA, EMANUEL ALVARO, DUY-DAT VU, JEAN RIZKALLAH, AND STEPHANE SCHWARTZ. (2020). "Clinical Complications in the Revascularization of Immature Necrotic Permanent Teeth."

DAMMASCHKE, TILL. (2012.) "A NEW BIOACTIVE CEMENT PAEDIATRIC CONSERVATIVE DENTISTRY DIRECT PULP CAPPING Case Studies Focus on Biodentine," no. 01: 4,6,7.

DAMMASCHKE, TILL, HANS U.V. GERTH, HARALD ZÜCHNER, AND EDGAR SCHÄFER. (2005). "Chemical and Physical Surface and Bulk Material Characterization of White ProRoot MTA and Two Portland Cements." *Dental Materials* 21 (8): 731–38.

DANESH, G., T. DAMMASCHKE, H. U.V. GERTH, T. ZANDBİGLARİ, AND E. SCHÄFER. (2006). "A Comparative Study of Selected Properties of ProRoot Mineral

Trioxide Aggregate and Two Portland Cements.” *International Endodontic Journal* 39 (3): 213–19.

DAWOOD, ALAA E., DAVID J. MANTON, PETER PARASHOS, REBECCA H.K. WONG, JOSEPH E.A. PALAMARA, AND ERIC C. REYNOLDS. (2015). “Push-out Bond Strength of CPP-ACP-Modified Calcium Silicate-Based Cements.” *Dental Materials Journal* 34 (4): 490–94.

DESGRANDCHAMPS, FRANÇOIS. (2000). “Biomaterials in Functional Reconstruction.” *Current Opinion in Urology*. Curr Opin Urol.

DIOGENES, ANIBAL, MICHAEL A. HENRY, FABRÍCIO B. TEIXEIRA, AND KENNETH M. HARGREAVES. (2013a). “An Update on Clinical Regenerative Endodontics.” *Endodontic Topics* 28 (1): 2–23.

DIOGENES, ANIBAL R., NIKITA B. RUPAREL, FABRÍCIO B. TEIXEIRA, AND KENNETH M. HARGREAVES. (2014). “Translational Science in Disinfection for Regenerative Endodontics.” *Journal of Endodontics* 40 (4 SUPPL.): S52–57.

DIOGENES, ANIBAL, NIKITA B. RUPAREL, YOAV SHILOAH, AND KENNETH M. HARGREAVES. (2016). “Regenerative Endodontics A Way Forward.” *Journal of the American Dental Association* 147 (5): 372–80

DONNERMEYER, DAVID, CLARISSA BUNNE, EDGAR SCHÄFER, AND TILL DAMMASCHKE. (2018). “Retreatability of Three Calcium Silicate-Containing Sealers and One Epoxy Resin-Based Root Canal Sealer with Four Different Root Canal Instruments.” *Clinical Oral Investigations* 22 (2): 811–17.

DURACK, CONOR, AND SHANON PATEL. (2012). “Cone Beam Computed Tomography in Endodontics.” *Brazilian Dental Journal*. Fundação Odontológica de Ribeirão Preto.

EL-MA’AITA, AHMAD M., ALISON J.E. QUALTROUGH, AND DAVID C. WATTS. (2013). “The Effect of Smear Layer on the Push-out Bond Strength of Root Canal Calcium Silicate Cements.” *Dental Materials* 29 (7): 797–803.

ELISSEFF, J., C. PULEO, F. YANG, AND B. SHARMA. (2005). “Advances in Skeletal Tissue Engineering with Hydrogels.” *Orthodontics and Craniofacial Research* 8 (3): 150–61.

ELLIOTT, J. C., AND S. D. DOVER. (1982). “X-ray Microtomography.” *Journal of Microscopy* 126 (2): 211–13.

ELNAGGAR, SEMHA E., RANÍA M. EL BACKLY, ASHRAF MAMDOUH ZAAZOU, SONÍA MORSY ELSHABRAWY, AND AMR AHMED ABDALLAH. (2020). "Effect of Different Irrigation Protocols for Applications in Regenerative Endodontics on Mechanical Properties of Root Dentin." *Australian Endodontic Journal*, no. 3: 1–8.

ELNAGHY, AMR M. (2014). "Influence of Acidic Environment on Properties of Biodentine and White Mineral Trioxide Aggregate: A Comparative Study." *Journal of Endodontics* 40 (7): 953–57.

"Endodontics - E-Book: Principles and Practice - Mahmoud Torabinejad, Richard E. Walton, Ashraf Fouad - Google Kitaplar." n.d. Accessed April 6, 2020.

ESTEFAN, BÍSHOY SAFWAT, KARIEM MOSTAFA EL BATOUTY, MOHAMED MOKHTAR NAGY, AND ANÍBAL DÍOGENES. (2016a). "Influence of Age and Apical Diameter on the Success of Endodontic Regeneration Procedures." *Journal of Endodontics* 42 (11): 1620–25.

FAKHERAN, OMÍD, REZA BÍRANG, PATRÍCK R. SCHMÍDLÍN, SAYED MOHAMMAD RAZAVÍ, AND PARÍCHEHR BEHFARNÍA. (2019). "Retro MTA and Tricalcium Phosphate/Retro MTA for Guided Tissue Regeneration of Periodontal Dehiscence Defects in a Dog Model: A Pilot Study." *Biomaterials Research* 23 (1): 1–7.

FARACO, ITALO MEDEÍROS, AND ROBERTO HOLLAND. (2001). "Response of the Pulp of Dogs to Capping with Mineral Trioxide Aggregate or a Calcium Hydroxide Cement." *Dental Traumatology* 17 (4): 163–66.

FEÍGÍN, KRISTÍNA, AND BONNIE SHOPE. (2017). "Regenerative Endodontics." *Journal of Veterinary Dentistry* 34 (3): 161–78.

FELDKAMP, LEE A., STEVEN A. GOLDSTEIN, MÍCHAEAL A. PARFÍTT, GERALD JESÍON, AND MÍCHAEAL KLEEREKOPER. (1989). "The Direct Examination of Three-dimensional Bone Architecture in Vitro by Computed Tomography." *Journal of Bone and Mineral Research* 4 (1): 3–11.

FELÍPPE, W. T., M. C.S. FELÍPPE, AND M. J.C. ROCHA. (2006). "The Effect of Mineral Trioxide Aggregate on the Apexification and Periapical Healing of Teeth with Incomplete Root Formation." *International Endodontic Journal* 39 (1): 2–9.

FENOUL, G., G. D. MELESS, AND F. PÁ©REZ. (2010). "The Efficacy of R-Endo [®] Rotary NiTi and Stainless-Steel Hand Instruments to Remove Gutta-Percha and Resilon."

International Endodontic Journal 43 (2): 135–41.

FÍNUCANE, D., AND M. J. KÍNÍRONS. (1999). “Non-Vital Immature Permanent Incisors: Factors That May Influence Treatment Outcome.” *Endodontics and Dental Traumatology* 15 (6): 273–77.

FOMBY, PAULA, ANDREW J CHERLÍN, AFRA HADJÍZADEH, CHARLES J DOÍLLON, VÍRANUJ SUEBLÍNVONG, DANÍEL J. WEÍSS, JASON H T BATES, ET AL. (2010). “Stem Cells and Cell Therapies in Lung Biology and Diseases: Conference Report.” *Annals of the American Thoracic Society* 12 (3): 181–204.

FOREMAN, P. C., AND I. E. BARNES. (1990). “A Review of Calcium Hydroxide.” *International Endodontic Journal* 23 (6): 283–97.

FORTÍER, LÍSA A. (2005). “Stem Cells: Classifications, Controversies, and Clinical Applications.” *Veterinary Surgery* 34 (5): 415–23.

FOUAD, ASHRAF F., AND ALÍ NOSRAT. (2013a). “Pulp Regeneration in Previously Infected Root Canal Space.” *Endodontic Topics* 28 (1): 24–37.

FRANK, A. L. (1966). “Therapy for the Divergent Pulpless Tooth by Continued Apical Formation.” *Journal of the American Dental Association (1939)* 72 (1): 87–93.

FRÍDLAND, MARCELA, AND RAFAEL ROSADO. (2003). “Mineral Trioxide Aggregate (MTA) Solubility and Porosity with Different Water-to-Powder Ratios.” *Journal of Endodontics* 29 (12): 814–17.

FRÍDLAND, MARCELA, AND RAFAEL ROSADO (2005a). “MTA Solubility: A Long Term Study.” *Journal of Endodontics* 31 (5): 376–79.

FRÍEDLANDER, L. T., M. P. CULLÍNAN, AND R. M. LOVE. (2009). “Dental Stem Cells and Their Potential Role in Apexogenesis and Apexification.” *International Endodontic Journal* 42 (11): 955–62.

GALLER, K. M., M. WÍDBÍLLER, W. BUCHALLA, A. EÍDT, K. -A. HÍLLER, P. C. HOFFER, AND G. SCHMALZ. (2016). “EDTA Conditioning of Dentine Promotes Adhesion, Migration and Differentiation of Dental Pulp Stem Cells.” *International Endodontic Journal* 49 (6): 581–90.

GALLER, KERSTIN M., WOLFGANG BUCHALLA, KARL ANTON HILLER, MARIANNE FEDERLIN, ANDREAS EIDT, MONA SCHIEFERSTEINER, AND GOTTFRIED SCHMALZ. (2015). "Influence of Root Canal Disinfectants on Growth Factor Release from Dentin." *Journal of Endodontics* 41 (3): 363–68.

GALLER, KERSTIN M., RENA N. D'SOUZA, MARIANNE FEDERLIN, ADRIANA C. CAVENDER, JEFFREY D. HARTGERINK, STEPHANIE HECKER, AND GOTTFRIED SCHMALZ. (2011). "Dentin Conditioning Codetermines Cell Fate in Regenerative Endodontics." *Journal of Endodontics* 37 (11): 1536–41.

GANCEDO-CARAVIA, LUCIA, AND ERNESTO GARCIA-BARBERO. (2006). "Influence of Humidity and Setting Time on the Push-Out Strength of Mineral Trioxide Aggregate Obturations." *Journal of Endodontics* 32 (9): 894–96.

GANDOLFI, MARIA GIOVANNA, PAOLA TADDEI, FRANCESCO SIBONI, ENRICO MODENA, GABRIELA CIAPETTI, AND CARLO PRATI. (2011). "Development of the Foremost Light-Curable Calcium-Silicate MTA Cement as Root-End in Oral Surgery. Chemical-Physical Properties, Bioactivity and Biological Behavior." *Dental Materials* 27 (7).

GANDOLFI, MARIA GIOVANNA, PAOLA TADDEI, FRANCESCO SIBONI, ENRICO MODENA, ELETTRA DORIGO DE STEFANO, AND CARLO PRATI. (2011). "Biomimetic Remineralization of Human Dentin Using Promising Innovative Calcium-Silicate Hybrid 'Smart' Materials." *Dental Materials* 27 (11): 1055–69.

GOU, ZHONGRU, JIANG CHANG, WANYIN ZHAI, AND JUNYING WANG. (2005). "Study on the Self-Setting Property and the in Vitro Bioactivity of β -Ca₂SiO₄." *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* 73 (2): 244–51.

GRECH, L., B. MALLIA, AND J. CAMILLERI. (2013). "Investigation of the Physical Properties of Tricalcium Silicate Cement-Based Root-End Filling Materials." In *Dental Materials*. Vol. 29. Dent Mater.

GRONTHOS, S., M. MANKANI, J. BRAHIM, P. GEHRON ROBEY, AND S. SHI. (2000). "Postnatal Human Dental Pulp Stem Cells (DPSCs) in Vitro and in Vivo." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (25): 13625–30.

GRONTHOS, S, J BRAHIM, W LI, L W FISHER, N CHERMAN, A BOYDE, P DENBESTEN, P GEHRON ROBEY, AND S SHI. (2002). "Stem Cell Properties Of." *Journal of Dental Research* 81: 531–535.

GUL, PİNAR, FATMA ÇAGLAYAN, NİLGÜN AKGUL, AND HAYATİ MURAT AKGUL. (2017). “Comparison of Radiopacity of Different Composite Resins.” *Journal of Conservative Dentistry : JCD* 20 (1): 17–20.

GUNESER, MEHMET BURAK, MAKBULE BİLGE AKBULUT, AND AYCE UNVERDİ ELDENİZ. (2013a). “Effect of Various Endodontic Irrigants on the Push-out Bond Strength of Biodentine and Conventional Root Perforation Repair Materials.” *Journal of Endodontics* 39 (3): 380–84.

GÜVEN, YAHYA, HALİT ALADAĞ, AND HAKAN ARSLAN. (2021). “Rejeneratif Endodontik Tedavi Protokolüne Göre Pulpa Boşluğu Bariyeri Olarak Biodentin Ve Mta Kullanımının Yapay Olarak Taklit Edilmiş Olgunlaşmamış Köke Sahip Dişlerin Kırılma Dirençlerine Etkisi.” *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 31 (1): 1–1.

HA, WILLIAM N., DALE P. BENTZ, BILL KAHLER, AND LAURENCE J. WALSH. (2015). “D90: The Strongest Contributor to Setting Time in Mineral Trioxide Aggregate and Portland Cement.” *Journal of Endodontics* 41 (7): 1146–50.

HACHMEİSTER, DARLENE R., WILLIAM G. SCHINDLER, WILLIAM A. WALKER, AND D. DENE THOMAS. (2002). “The Sealing Ability and Retention Characteristics of Mineral Trioxide Aggregate in a Model of Apexification.” *Journal of Endodontics* 28 (5): 386–90.

HAMMAD, MOHAMMAD, ALİSON QUALTROUGH, AND NICK SİLİKAS. (2008). “Three-Dimensional Evaluation of Effectiveness of Hand and Rotary Instrumentation for Retreatment of Canals Filled with Different Materials.” *Journal of Endodontics* 34 (11): 1370–73.

HAN, L., AND T. OKİJİ. (2011). “Uptake of Calcium and Silicon Released from Calcium Silicate-Based Endodontic Materials into Root Canal Dentine.” *International Endodontic Journal* 44 (12): 1081–87.

HAN, L., AND T. OKİJİ. (2013). “Bioactivity Evaluation of Three Calcium Silicate-Based Endodontic Materials.” *International Endodontic Journal* 46 (9): 808–14.

HAN, LİNLİN, TAKASHİ OKİJİ, AND SEİGO OKAWA. (2010). “Morphological and Chemical Analysis of Different Precipitates on Mineral Trioxide Aggregate Immersed in Different Fluids.” *Dental Materials Journal* 29 (5): 512–17.

HARGREAVES, KENNETH M., ANİBAL DİOGENES, AND FABRİCİO B. TEİXEİRA. (2013). “Treatment Options: Biological Basis of Regenerative Endodontic Procedures.”

Journal of Endodontics 39 (3 SUPPL.): S30–43.

HASSANLOO, A., P. WATSON, Y. FİNER, AND S. FRIEDMAN. (2007). “Retreatment Efficacy of the Epiphany Soft Resin Obturation System.” *International Endodontic Journal* 40 (8): 633–43.

HECOVA, HANA, VASİLEİOS TZİGKOUNAKİS, VLASTA MERGLOVA, AND JAN NETOLİCKY. (2010). “A Retrospective Study of 889 Injured Permanent Teeth.” *Dental Traumatology* 26 (6): 466–75.

HİREMATH, GEETAS, RAGHAVENDRAD KULKARNİ, AND BALARAMD NAİK. (2015). “Evaluation of Minimal Inhibitory Concentration of Two New Materials Using Tube Dilution Method: An in Vitro Study.” *Journal of Conservative Dentistry* 18 (2): 159.

HUANG, G. T.J. (2009). “Apexification: The Beginning of Its End.” *International Endodontic Journal* 42 (10): 855–66.

HUANG, G. T.J., S. GRONTHOS, AND S. SHİ. (2009). “Critical Reviews in Oral Biology & Medicine: Mesenchymal Stem Cells Derived from Dental Tissues vs. Those from Other Sources: Their Biology and Role in Regenerative Medicine.” *Journal of Dental Research* 88 (9): 792–806

HUANG, GEORGE T.J., TAKAYOSHİ YAMAZA, LONNİE D. SHEA, FARİDA DJOUAD, NASTARAN Z. KUHN, ROCKY S. TUAN, AND SONGTAO SHİ. (2010). “Stem/Progenitor Cell-Mediated de Novo Regeneration of Dental Pulp with Newly Deposited Continuous Layer of Dentin in an in Vivo Model.” *Tissue Engineering - Part A* 16 (2): 605–15.

IWAYA, SHİN ICHİ, MOTOHİDE IKAWA, AND MİNORU KUBOTA. (2011). “Revascularization of an Immature Permanent Tooth with Periradicular Abscess after Luxation.” *Dental Traumatology* 27 (1): 55–58.

JAMSHİDİ, DAVOUD, HAMED HOMAYOUNİ, NİMA MORADİ MAJD, SAMANEH SHAHABİ, ARMİTA ARVİN, AND BAHARAN RANJBAR OMİDİ. (2018). “Impact and Fracture Strength of Simulated Immature Teeth Treated with Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug and Fiber Post Versus Revascularization.” *Journal of Endodontics* 44 (12): 1878–82.

JAVELET, JEFFREY, MAHMOUD TORABİNEJAD, AND LEİF K BAKLAND. (1985). “Comparison of Two PH Levels for the Induction of Apical Barriers in Immature Teeth of Monkeys Comparacion de Dos Niveles de PH Para La Induccion de Barreras Apicales En

Dientes Inmadores de Munos” 11 (9): 375–78.

JEERUPHAN, THANAWAN, JEERAPHAT JANTARAT, KALLAYA YANPISET, LALIDA SUWANNAPAN, PHANNARAI KHEWSAWAI, AND KENNETH M. HARGREAVES. (2012). “Mahidol Study 1: Comparison of Radiographic and Survival Outcomes of Immature Teeth Treated with Either Regenerative Endodontic or Apexification Methods: A Retrospective Study.” *Journal of Endodontics* 38 (10): 1330–36.

JONES, LEWIS C. (2020). “Dental Trauma.” *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 32 (4): 631–38.

JUNG, CHANYONG, SANGWAN KIM, TAEUK SUN, YONG BUM CHO, AND MINJU SONG. (2019). “Pulp-Dentin Regeneration: Current Approaches and Challenges.” *Journal of Tissue Engineering* 10.

KAHLER, BILL, NADIA CHUGAL, AND LOUIS M. LIN. (2017). “Alkaline Materials and Regenerative Endodontics: A Review.” *Materials*. MDPI AG.

KAHLER, BILL, SONALI MISTRY, ALEX MOULE, ANDREW K. RINGSMUTH, PETER CASE, ANDREW THOMSON, AND TREVOR HOLCOMBE. (2014). “Revascularization Outcomes: A Prospective Analysis of 16 Consecutive Cases.” *Journal of Endodontics* 40 (3): 333–38.

KAISER, AND HJ. (1968). “Management of Wide Open Apex Canals with Calcium Hydroxide; Presented at the 21st Annual Meeting of the American Association of Endodontists, Washington DC, 1964. Cited by Steiner JC, Dow PR, Cathey GM: Inducing Root End Closure of Nonvital Permanent Teeth.” *J Dent Child* 35: 47.

KAKOLI, PAYMAN, RENU NANDAKUMAR, ELAINE ROMBERG, DWAYNE AROLA, AND ASHRAF F. FOUAD. (2009). “The Effect of Age on Bacterial Penetration of Radicular Dentin.” *Journal of Endodontics* 35 (1): 78–81.

KANG, SHIN HONG, YOUNG SEOB SHIN, HYO SEOL LEE, SEONG OH KIM, YOOSEOK SHIN, IL YOUNG JUNG, AND JE SEON SONG. (2015). “Color Changes of Teeth after Treatment with Various Mineral Trioxide Aggregate-Based Materials: An Ex Vivo Study.” *Journal of Endodontics* 41 (5): 737–41.

KATEBZADEH, NOOSHIN, B. CLARK DALTON, AND MARTIN TROPE. (1998). “Strengthening Immature Teeth during and after Apexification.” *Journal of Endodontics* 24 (4): 256–59.

KAUP, MARKUS, CHRISTOPH HEINRICH DAMMANN, EDGAR SCHÄFER, AND TILL DAMMASCHKE. (2015). “Shear Bond Strength of Biodentine, ProRoot MTA, Glass Ionomer Cement and Composite Resin on Human Dentine Ex Vivo.” *Head and Face Medicine* 11 (1): 14.

KAUP, MARKUS, EDGAR SCHÄFER, AND TILL DAMMASCHKE. (2015a). “An in Vitro Study of Different Material Properties of Biodentine Compared to ProRoot MTA.” *Head and Face Medicine* 11 (1): 1–8.

KAYAHAN, MEHMET BAYBORA, MOHAMMAD HOSSEIN NEKOOFAR, AMY MCCANN, HAKKI SUNAY, RABIA FİGEN KAPTAN, NAGHMEH MERAJİ, AND PAUL M.H. DUMMER. (2013). “Effect of Acid Etching Procedures on the Compressive Strength of 4 Calcium Silicate-Based Endodontic Cements.” *Journal of Endodontics* 39 (12): 1646–48.

KESKİN, CANGUL, EBRU OZSEZER DEMİRYUREK, AND TAHA OZYUREK. (2015). “Color Stabilities of Calcium Silicate-Based Materials in Contact with Different Irrigation Solutions.” *Journal of Endodontics* 41 (3): 409–11.

KİM, JONG HYUN, YURAN KİM, SU JUNG SHİN, JEONG WON PARK, AND IL YOUNG JUNG. (2010a). “Tooth Discoloration of Immature Permanent Incisor Associated with Triple Antibiotic Therapy: A Case Report.” *Journal of Endodontics* 36 (6): 1086–91.

KİM, JONG RYUL, ALİ NOSRAT, AND ASHRAF F. FOUAD. (2015). “Interfacial Characteristics of Biodentine and MTA with Dentine in Simulated Body Fluid.” *Journal of Dentistry* 43 (2): 241–47.

KİM, KYUNGJAE, DA VIN KİM, SİN-YOUNG KİM, AND SUNGEUN YANG. (2019). “A Micro-Computed Tomographic Study of Remaining Filling Materials of Two Bioceramic Sealers and Epoxy Resin Sealer after Retreatment.” *Restorative Dentistry & Endodontics* 44 (2): 1–9.

KİM, S. G., M. MALEK, A. SİGURDSSON, L. M. LİN, AND B. KAHLER. (2018). “Regenerative Endodontics: A Comprehensive Review.” *International Endodontic Journal* 51 (12): 1367–88.

KİM, SUE YOUN, HYEON CHEOL KİM, SU JUNG SHİN, AND EUİSEONG KİM. (2018). “Comparison of Gap Volume after Retrofilling Using 4 Different Filling Materials: Evaluation by Micro-Computed Tomography.” *Journal of Endodontics* 44 (4): 635–38.

KİM, YUJEONG, SEONMİ KİM, AND NAMKİ CHOİ. (2014). “Regenerative Endodontic

Treatment Without Discoloration of Infected Immature Permanent Teeth Using Retro MTA : Two Case Reports.” *The Journal of the Korean Academy of Pediatric Dentistry* 41 (4): 335–43.

KINDLER, VINCENT. (2005). “Postnatal Stem Cell Survival: Does the Niche, a Rare Harbor Where to Resist the Ebb Tide of Differentiation, Also Provide Lineage-Specific Instructions?” *Journal of Leukocyte Biology* 78 (4): 836–44.

KITIKUSON, PATTAMA, AND TANIDA SRISUWAN. (2016). “Attachment Ability of Human Apical Papilla Cells to Root Dentin Surfaces Treated with Either 3Mix or Calcium Hydroxide.” *Journal of Endodontics* 42 (1): 89–94.

KOH, E. T., M. TORABINEJAD, T. R. PITT FORD, K. BRADY, AND F. MCDONALD. (1997). “Mineral Trioxide Aggregate Stimulates a Biological Response in Human Osteoblasts.” *Journal of Biomedical Materials Research* 37 (3): 432–39.

KOMABAYASHI, TAKASHI, AND LARZ S.W. SPANGBERG. (2008). “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.” *Journal of Endodontics* 34 (1): 94–98.

KONTAKIOTIS, EVANGELOS G., CHRISTOS G. FILIPPATOS, GIORGOS N. TZANETAKIS, AND ANASTASIA AGRAFOTI. (2015a). “Regenerative Endodontic Therapy: A Data Analysis of Clinical Protocols.” *Journal of Endodontics*. Elsevier Inc.

KRATCHMAN, SAMUEL I. (2004). “Obturation of the Root Canal System.” *Dental Clinics of North America* 48 (1): 203–15.

KUHN, J. L., S. A. GOLDSTEIN, L. A. FELDKAMP, R. W. GOULET, AND G. JESION. (1990). “Evaluation of a Microcomputed Tomography System to Study Trabecular Bone Structure.” *Journal of Orthopaedic Research* 8 (6): 833–42.

KUNDABALA, M. (2010). “Regenerative Endodontics: A Review.” *Malaysian Dental Journal* 31 (2): 84–89.

KVINNSLAND, S. R., A. BÅRDSSEN, AND I. FRISTAD. (2010). “Apexogenesis after Initial Root Canal Treatment of an Immature Maxillary Incisor - A Case Report.” *International Endodontic Journal* 43 (1): 76–83.

LAURENT, P., J. CAMPS, AND I. ABOUT. (2012). “Biodentine TM Induces TGF-B1

Release from Human Pulp Cells and Early Dental Pulp Mineralization.” *International Endodontic Journal* 45 (5): 439–48.

LAUREYS, WIM G.M., CLAUDE A. CUVELIER, LUC R. DERMAUT, AND GUY A.M. DE PAUW. (2013). “The Critical Apical Diameter to Obtain Regeneration of the Pulp Tissue after Tooth Transplantation, Replantation, or Regenerative Endodontic Treatment.” *Journal of Endodontics* 39 (6): 759–63.

LEE, SEUNG JONG, MEHDI MONSEF, AND MAHMOUD TORABINEJAD. (1993). “Sealing Ability of a Mineral Trioxide Aggregate for Repair of Lateral Root Perforations.” *Journal of Endodontics* 19 (11): 541–44.

LERTMALAPONG, PATCHARACHOL, JEERAPHAT JANTARAT, RATCHAPIN L. SRISATJALUK, AND CHULALUK KOMOLTRI. (2019). “Bacterial Leakage and Marginal Adaptation of Various Bioceramics as Apical Plug in Open Apex Model.” *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 10 (1): e12371.

LI, LING, YIHUAI PAN, LIQIN MEI, AND JUN LI. (2017). “Clinical and Radiographic Outcomes in Immature Permanent Necrotic Evaginated Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures.” *Journal of Endodontics* 43 (2): 246–51.

LIANG, YU HONG, LEI MENG JIANG, LAN JIANG, XIAO BO CHEN, YING YI LIU, FU CONG TIAN, XU DONG BAO, ET AL. (2013). “Radiographic Healing after a Root Canal Treatment Performed in Single-Rooted Teeth with and without Ultrasonic Activation of the Irrigant: A Randomized Controlled Trial.” *Journal of Endodontics* 39 (10): 1218–25.

LIN, JIACHENG, QIAN ZENG, XI WEI, WEI ZHAO, MINYI CUI, JING GU, JIAXUAN LU, MAOBIN YANG, AND JUNQI LING. (2017a). “Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study.” *Journal of Endodontics* 43 (11): 1821–27.

LIN, L. M., AND P. A. ROSENBERG. (2011). “Repair and Regeneration in Endodontics.” *International Endodontic Journal*. Int Endod J.

LIN, LOUIS M., EMI SHIMIZU, JENNIFER L. GIBBS, SIMONA LOGHIN, AND DOMENICO RICUCCI. (2014a). “Histologic and Histobacteriologic Observations of Failed Revascularization/Revitalization Therapy: A Case Report.” *Journal of Endodontics* 40 (2): 291–95.

LIN, LOUIS M, SAHNG G KIM, GABRIELA MARTIN, AND BILL KAHLER. (2018). “Continued Root Maturation despite Persistent Apical Periodontitis of Immature Permanent

Teeth after Failed Regenerative Endodontic Therapy.” *Wiley Online Library* 44 (3): 292–99.

LINSUWANONT, P., P. SĪNPĪTAKSAKUL, AND T. LERTSAKCHAI. (2017). “Evaluation of Root Maturation after Revitalization in Immature Permanent Teeth with Nonvital Pulps by Cone Beam Computed Tomography and Conventional Radiographs.” *International Endodontic Journal* 50 (9): 836–46.

LĪU, SHĪQĪ, HANCHAO ZHAI, SHAOPĪNG FU, CHENGYU CUI, JĪAN XU, JĪNJUAN JĪANG, PENGYU PAN, AND BAORONG ZHANG. (2018). “Evaluation of the Cytotoxic Effects of Sodium Hypochlorite on Human Dental Stem Cells.” *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 17 (12): 2375–80.

LĪU, YĪ, YĪNG ZHENG, GANG DĪNG, DĪANJI FANG, CHUNMEĪ ZHANG, PETER MARK BARTOLD, STAN GRONTHOS, SONGTAO SHĪ, AND SONGLĪN WANG. (2008). “Periodontal Ligament Stem Cell-Mediated Treatment for Periodontitis in Miniature Swine.” *Stem Cells* 26 (4): 1065–73.

LOVELACE, TYLER W., MĪCHAEL A. HENRY, KENNETH M. HARGREAVES, AND ANĪBAL DĪOGENES. (2011). “Evaluation of the Delivery of Mesenchymal Stem Cells into the Root Canal Space of Necrotic Immature Teeth after Clinical Regenerative Endodontic Procedure.” *Journal of Endodontics* 37 (2): 133–38.

LU, HUADĪNG, LULU LV, YUHU DAI, GANG WU, HUIQĪNG ZHAO, AND FUCHENG ZHANG. (2013). “Porous Chitosan Scaffolds with Embedded Hyaluronic Acid/Chitosan/Plasmid-DNA Nanoparticles Encoding TGF- β 1 Induce DNA Controlled Release, Transfected Chondrocytes, and Promoted Cell Proliferation.” *PLoS ONE* 8 (7).

LUO, ZHĪRONG, DONGMEĪ LĪ, MEETU R. KOHLĪ, QĪNG YU, SYNGCUK KĪM, AND WEN XĪ HE. (2014). “Effect of Biodentine™ on the Proliferation, Migration and Adhesion of Human Dental Pulp Stem Cells.” *Journal of Dentistry* 42 (4): 490–97.

MALKONDU, ÖZLEM, MERİÇ KARAPĪNAR KAZANDAĞ, AND ENDER KAZAZOĞLU. (2014). “A Review on Biodentine, a Contemporary Dentine Replacement and Repair Material.” *BioMed Research International* 2014.

MARCONYAK, LOUIS J., TIMOTHY C. KĪRKPATRĪCK, HOWARD W. ROBERTS, MARK D. ROBERTS, ARNAU APARĪCIO, VAN T. HĪMEL, AND KENT A. SABEY. (2016a). “A Comparison of Coronal Tooth Discoloration Elicited by Various Endodontic Reparative Materials.” *Journal of Endodontics* 42 (3): 470–73.

MARGUNATO, SUZAN, PAKĪZE NESLĪHAN TAŞLI, SAFA AYDĪN, MERİÇ

KARAPINAR KAZANDA¹, AND FIKRETTİN ŞAHİN. (2015). “In Vitro Evaluation of ProRoot MTA, Biodentine, and MM-MTA on Human Alveolar Bone Marrow Stem Cells in Terms of Biocompatibility and Mineralization.” *Journal of Endodontics* 41 (10): 1646–52.

MARÍ-BEFFA, MANUEL, JUAN JOSÉ SEGURA-EGEA, AND ARÁNZAZU DÍAZ-CUENCA. (2017). “Regenerative Endodontic Procedures: A Perspective from Stem Cell Niche Biology.” *Journal of Endodontics*. Elsevier Inc.

MARTÍN, DAVID E., JOSE FLAVIO A. DE ALMEIDA, MICHAEL A. HENRY, ZIN Z. KHAİNG, CHRISTINE E. SCHMİDT, FABRÍCIO B. TEIXEIRA, AND ANÍBAL DÍOGENES. (2014a). “Concentration-Dependent Effect of Sodium Hypochlorite on Stem Cells of Apical Papilla Survival and Differentiation.” *Journal of Endodontics* 40 (1): 51–55.

MATHEW, SHIBU THOMAS. (2015). “Risks and Management of Sodium Hypochlorite in Endodontics.” *Journal of Oral Hygiene & Health* 03 (03).

MAYO, C. VAUGHN, STEVE MONTGOMERY, AND CARLOS DEL RÍO. (1986). “A Computerized Method for Evaluating Root Canal Morphology.” *Journal of Endodontics* 12 (1): 2–7.

MCINTYRE, PATRICK W., JENNIFER L. WU, RASİKA KOLTE, RU ZHANG, RICHARD L. GREGORY, ANGELA BRUZZANITÌ, AND GHAETH H. YASSEN. (2019). “The Antimicrobial Properties, Cytotoxicity, and Differentiation Potential of Double Antibiotic Intracanal Medicaments Loaded into Hydrogel System.” *Clinical Oral Investigations* 23 (3): 1051–59.

MELİGY, OMAR A.S. EL, AND DAVID R. AVERY. (2006). “Comparison of Apexification with Mineral Trioxide Aggregate and Calcium Hydroxide.” *Pediatric Dentistry* 28 (3): 248–53.

MİTCHELL, DAVID F, AND GOVİND B SHANKWALKER. (1958). “Purposes.’0”.”

MİURA, MASAKO, STAN GRONTHOS, MİNGRUI ZHAO, BAI LU, LARRY W. FİSHER, PAMELA GEHRON ROBEY, AND SONGTAO SHİ. (2003). “SHED: Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (10): 5807–12.

MİZUNO, M., AND Y. BANZAI. (2008). “Calcium Ion Release from Calcium Hydroxide Stimulated Fibronectin Gene Expression in Dental Pulp Cells and the Differentiation of Dental Pulp Cells to Mineralized Tissue Forming Cells by Fibronectin.” *International Endodontic Journal* 41 (11): 933–38.

MOHAMMADI, Z, S SHALAVI, AND M YAZDIZADEH. (2012). "Antimicrobial Activity of Calcium Hydroxide in Endodontics: A Review." *Chonnam Medical Journal* 48 (3): 133.

MOHAMMADI, ZAHED, AND SOUSAN SHALAVI. (2020). "International Journal of Clinical Dentistry REGENERATIVE ENDODONTICS: A REVIEW" 13 (3).

MOHAMMADI, ZAHED, SOUSAN SHALAVI, AND HAMID JAFARZADEH. (2013). "Ethylenediaminetetraacetic Acid in Endodontics." *European Journal of Dentistry* 7 (5 SUPPL.): S135.

MONTERO-MIRALLES, P., J. MARTÍN-GONZÁLEZ, O. ALONSO-EZPELETA, M. C. JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, E. VELASCO-ORTEGA, AND J. J. SEGURA-EGEA. (2018). "Effectiveness and Clinical Implications of the Use of Topical Antibiotics in Regenerative Endodontic Procedures: A Review." *International Endodontic Journal*. Blackwell Publishing Ltd.

MOORE, J., P. FITZ-WALTER, AND P. PARASHOS. (2009). "A Micro-Computed Tomographic Evaluation of Apical Root Canal Preparation Using Three Instrumentation Techniques." *International Endodontic Journal* 42 (12): 1057–64.

MOORREES, COENRAAD F.A., ELIZABETH A. FANNING, AND EDWARD E. HUNT. (1963). "Age Variation of Formation Stages for Ten Permanent Teeth." *Journal of Dental Research* 42 (6): 1490–1502.

MOŻYŃSKA, JOANNA, MARCIN METLERSKI, MARIUSZ LIPSKI, AND ALICJA NOWICKA. (2017). "Tooth Discoloration Induced by Different Calcium Silicate-Based Cements: A Systematic Review of In Vitro Studies." *Journal of Endodontics*. Elsevier Inc.

MURRAY, PETER E., FRANKLIN GARCÍA-GODOY, AND KENNETH M. HARGREAVES. (2007). "Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action." *Journal of Endodontics* 33 (4): 377–90.

MURWAKANİ, NOVITA S., MUNYATI USMAN, R. A.H.NILAKESUMA DJAUHARIE, AND CELINE MARİSSA. (2019). "Comparison of Sonic and Ultrasonic Activation for Removal of Calcium Hydroxide from Root Canals - A Micro-CT Study." *Journal of International Dental and Medical Research* 12 (1): 123–28.

NAGAS, E., Z. C. CEHRELİ, M. O. UYANİK, P. K. VALLİTTU, AND L. V.J. LASSILA. (2016a). "Effect of Several Intracanal Medicaments on the Push-out Bond Strength of ProRoot MTA and Biodentine." *International Endodontic Journal* 49 (2): 184–88.

NAGATA, JY, TF ROCHA-LÍMA, BP GOMES, CC FERRAZ, AA ZAÍA, FJ SOUZA-FÍLHO, AND A DE JESUS-SOARES. (2015). “Pulp Revascularization for Immature Replanted Teeth: A Case Report.” *Australian Dental Journal* 60 (3): 416–20.

NAGY, MOHAMED M., HOSAM E. TAWFÍK, AHMED ABDEL RAHMAN HASHEM, AND ASHRAF M. ABU-SEÍDA. (2014). “Regenerative Potential of Immature Permanent Teeth with Necrotic Pulp after Different Regenerative Protocols.” *Journal of Endodontics* 40 (2): 192–98.

NAKAMURA, SAYAKA, YOÍCHÍ YAMADA, WATARU KATAGÍRÍ, TAKAYUKÍ SUGÍTO, KENJÍ ITO, AND MÍNORU UEDA. (2009). “Stem Cell Proliferation Pathways Comparison between Human Exfoliated Deciduous Teeth and Dental Pulp Stem Cells by Gene Expression Profile from Promising Dental Pulp.” *Journal of Endodontics* 35 (11): 1536–42.

NAKASHÍMA, MÍSAKO, AND AKÍFUMÍ AKAMÍNE. (2005). “The Application of Tissue Engineering to Regeneration of Pulp and Dentin in Endodontics.” *Journal of Endodontics*. Lippincott Williams and Wilkins.

NEELAKANTAN, PRASANNA, MUGUNTH NANDAGOPAL, HAGAY SHEMESH, AND PAUL WESSELINK. (2015). “The Effect of Root Dentin Conditioning Protocols on the Push-out Bond Strength of Three Calcium Silicate Sealers.” *International Journal of Adhesion and Adhesives* 60 (July): 104–8.

NEVINS, ALAN, FRANCES FINKELSTEIN, ROBERT LAPORTA, AND BERNARD G. BORDEN. (1978). “Induction of Hard Tissue into Pulpless Open-Apex Teeth Using Collagen-Calcium Phosphate Gel.” *Journal of Endodontics* 4 (3): 76–81.

NÍCOLOSO, GABRIEL FERREIRA, GABRIELA MALTZ GOLDENFUM, TATIANE DA SILVA DAL PÍZZOL, ROBERTA KOCHENBORGER SCARPARO, FRANCISCO MONTAGNER, JONAS DE ALMEIDA RODRÍGUES, AND LUCIANO CASAGRANDE. (2019). “Pulp Revascularization or Apexification for the Treatment of Immature Necrotic Permanent Teeth: Systematic Review and Meta- Analysis.” *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. Journal of Clinical Pediatric Dentistry.

NÍElsen, R. BLAKE, ABDALMAJEÍD M. ALYASSÍN, DONALD D. PETERS, DAVID L. CARNES, AND JACK LANCASTER. (1995). “Microcomputed Tomography: An Advanced System for Detailed Endodontic Research.” *Journal of Endodontics* 21 (11): 561–68.

NÍRANJAN, BABÍTA, NANDÍHALLÍ DEVENDRAPPÁ SHASHÍKÍRAN, AASHUTOSH

DUBEY, SHILPY SINGLA, AND NEHA GUPTA. (2016). "Biodentine-A New Novel Bio-Inductive Material for Treatment of Traumatically Injured Tooth (Single Visit Apexification)." *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 10 (9): ZJ03.

NOSRAT, ALI, NEGAR HOMAYOUNFAR, AND KAVEH OLOOMI. (2012). "Drawbacks and Unfavorable Outcomes of Regenerative Endodontic Treatments of Necrotic Immature Teeth: A Literature Review and Report of a Case." *Journal of Endodontics* 38 (10): 1428–34.

NOSRAT, ALI, JONG RYUL KIM, PRASHANT VERMA, AND PRIYA S. CHAND. (2013). "Tissue Engineering Considerations in Dental Pulp Regeneration." *Iranian Endodontic Journal* 9 (1): 30–39.

NOSRAT, ALI, KEVIN L. LI, KUNWAR VIR, M. LAMAR HICKS, AND ASHRAF F. FOUAD. (2013a). "Is Pulp Regeneration Necessary for Root Maturation?" *Journal of Endodontics* 39 (10): 1291–95.

NYGAARD-ÖSTBY, BIRGER, and OLAV HJORTDAL. (1971). "Tissue Formation in the Root Canal Following Pulp Removal." *European Journal of Oral Sciences* 79 (3): 333–49

ORHAN, KAAAN. (2020). *Micro-Computed Tomography (Micro-CT) in Medicine and Engineering. Micro-Computed Tomography (Micro-CT) in Medicine and Engineering.*

OSTBY, B N. (1961). "The Role of the Blood Clot in Endodontic Therapy. An Experimental Histologic Study." *Acta Odontologica Scandinavica* 19: 324–53.

OTA, KEN ICHIRO. (2008). "Fuel Cells: Past, Present and Future." *IEEJ Transactions on Fundamentals and Materials* 128 (5): 329–32.

OZAWA, TOSHIKO, NESSRIN TAHA, AND HAROLD H. MESSER. (2009). "A Comparison of Techniques for Obturating Oval-Shaped Root Canals." *Dental Materials Journal* 28 (3): 290–94.

ÖZDEMİR, HÜSEYİN ÖZGÜR, BAHAR ÖZÇELİK, BEKİR KARABUCAK, AND ZAFER C. CEHRELİ. (2008). "Calcium Ion Diffusion from Mineral Trioxide Aggregate through Simulated Root Resorption Defects." *Dental Traumatology* 24 (1): 70–73.

PARIROKH, MASOUD, SAEED ASGARY, MOHAMMAD JAFAR EGHBAL, JAMILEH GHODDUSI, FRANK BRINK, SARA ASKARIFAR, MAHMOUD TORABINEJAD, AND MARYAM RAOOF. (2007). "The Long-Term Effect of Saline and Phosphate Buffer

Solution on MTA: An SEM and EPMA Investigation.” *Iranian Endodontic Journal* 2 (3): 81–86.

PARİROKH, MASOUD, AND MAHMOUD TORABİNEJAD. (2010a). “Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review-Part I: Chemical, Physical, and Antibacterial Properties.” *Journal of Endodontics* 36 (1): 16–27.

PARYANİ, KHİMİYA, AND SAHNG G. KİM. (2013). “Regenerative Endodontic Treatment of Permanent Teeth after Completion of Root Development: A Report of 2 Cases.” *Journal of Endodontics* 39 (7): 929–34.

PASHLEY, DAVID H, RİCHARD E WALTON, AND HAROLD C SLAVKİN. (2002). “Histology and Physiology of The Dental Pulp.” *Endodontics*, 25–61.

PENG, CHUFANG, YUAN YANG, YUMİNG ZHAO, HE LİU, ZHENG XU, DİANHONG ZHAO, AND MAN QİN. (2017). “Long-Term Treatment Outcomes in Immature Permanent Teeth by Revascularisation Using MTA and GIC as Canal-Sealing Materials: A Retrospective Study.” *International Journal of Paediatric Dentistry* 27 (6): 454–62.

PENG, WEIWEI, WEİNİNG LİU, WANYİN ZHAİ, LONG JİANG, LİFEN Lİ, JİANG CHANG, AND YAQİN ZHU. (2011). “Effect of Tricalcium Silicate on the Proliferation and Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Cells.” *Journal of Endodontics* 37 (9): 1240–46.

PETERS, O. A., A. LAİB, P. RÜEGSEGGER, AND F. BARBAKOW. (2000). “Three-Dimensional Analysis of Root Canal Geometry by High-Resolution Computed Tomography.” *Journal of Dental Research* 79 (6): 1405–9.

PETERS, O. A., R. D. MORGENTAL, K. A. SCHULZE, F. PAQUÉ, P. M.P. KOPPER, AND F. V. VİER-PELİSSER. (2014). “Determining Cutting Efficiency of Nickel-Titanium Coronal Flaring Instruments Used in Lateral Action.” *International Endodontic Journal* 47 (6): 505–13.

PETTİ, STEFANO, ULF GLENDOR, AND LARS ANDERSSON. (2018). “World Traumatic Dental Injury Prevalence and Incidence, a Meta-Analysis—One Billion Living People Have Had Traumatic Dental Injuries.” *Dental Traumatology*. Blackwell Munksgaard.

PORCIUNCULA DE ALMEİDA, MARIANA, MİGUEL ANGELO DA CUNHA NETO, KAREM PAULA PİNTO, SANDRA RİVERA FİDEL, EMMANUEL JOÃO NOGUEİRA LEAL SİLVA, AND LUCİANA MOURA SASSONE. (2020). “Antibacterial Efficacy and Discolouration Potential of Antibiotic Pastes with Macrogol for Regenerative Endodontic

Therapy.” *Australian Endodontic Journal*.

PORNAMAZEHI, TAHEREH, ZAHRA YADEGARİ, AMİR GHASEMİ, SEYEDEH MAHSA SHEYKH-AL-ESLAMİAN, AND SHİVA H. SHOJAEİAN. (2017a). “In Vitro Cytotoxicity and Setting Time Assessment of Calcium-Enriched Mixture Cement, Retro Mineral Trioxide Aggregate and Mineral Trioxide Aggregate.” *Iranian Endodontic Journal* 12 (4): 488–92.

PRATI, CARLO, AND MARIA GIOVANNA GANDOLFI. (2015). “Calcium Silicate Bioactive Cements: Biological Perspectives and Clinical Applications.” *Dental Materials* 31 (4): 351–70.

QUISPE-SALCEDO, ANGELA, TAKUICHI SATO, JUNKO MATSUYAMA, HIROKO IDA-YONEMOCHI, AND HAYATO OHSHIMA. (2020). “Responses of Oral-Microflora-Exposed Dental Pulp to Capping with a Triple Antibiotic Paste or Calcium Hydroxide Cement in Mouse Molars.” *Regenerative Therapy* 15 (December): 216–25.

RAJASEKHARAN, S., L. C. MARTENS, R. G.E.C. CAUWELS, AND R. P. ANTHONAPPA. (2018). “Biodentine™ Material Characteristics and Clinical Applications: A 3 Year Literature Review and Update.” *European Archives of Paediatric Dentistry* 19 (1): 1–22.

RAMEZANI, MASOUMEH, PARISA SANAEI-RAD, AND NEDA HAJIHASSANI. (2020). “Revascularization and Vital Pulp Therapy in Immature Molars with Necrotic Pulp and Irreversible Pulpitis: A Case Report with Two-year Follow-up.” *Clinical Case Reports* 8 (1): 206–10.

RAO, MAHENDRA S. (2004). “Stem Sense: A Proposal for the Classification of Stem Cells.” *Stem Cells and Development*. Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA .

REYES-CARMONA, JESSIE F., MARA S. FELIPPE, AND WILSON T. FELIPPE. (2009a). “Biomineralization Ability and Interaction of Mineral Trioxide Aggregate and White Portland Cement With Dentin in a Phosphate-Containing Fluid.” *Journal of Endodontics* 35 (5): 731–36.

RHODES, J. S., T. R. PITT FORD, J. A. LYNCH, P. J. LIEPINS, AND R. V. CURTIS. (1999). “Micro-Computed Tomography: A New Tool for Experimental Endodontology.” *International Endodontic Journal* 32 (3): 165–70.

ROBERTS, HOWARD W., JEFFREY M. TOTH, DAVID W. BERZINS, AND DAVID G.

CHARLTON. (2008). "Mineral Trioxide Aggregate Material Use in Endodontic Treatment: A Review of the Literature." *Dental Materials* 24 (2): 149–64.

ROBERTS, SIDNEY C., AND J. DAVID BRILLIANT. (1975). "Tricalcium Phosphate as an Adjunct to Apical Closure in Pulpless Permanent Teeth." *Journal of Endodontics* 1 (8): 263–69.

ROBINSON, SORAYA, C. CZERNY, A. GAHLEITNER, T. BERNHART, AND F. M. KAINBERGER. (2002). "Dental CT Evaluation of Mandibular First Premolar Root Configurations and Canal Variations." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 93 (3): 328–32.

ROSSMEISL, ROMAN, AL READER, RUDY MELFI, AND JAMES MARQUARD. (1982). "A Study of Freeze-Dried (Lyophilized) Cortical Bone Used as an Apical Barrier in Adult Monkey Teeth." *Journal of Endodontics* 8 (5): 219–26.

RUPAREL, NIKITA B., FABRÍCIO B. TEIXEIRA, CAÍO C.R. FERRAZ, AND ANÍBAL DIOGENES. (2012a). "Direct Effect of Intracanal Medicaments on Survival of Stem Cells of the Apical Papilla." *Journal of Endodontics* 38 (10): 1372–75.

SABRAH, ALAA H.A., AYAH A. AL-ASMAR, FÍRAS ALSOLEIHAT, AND HEBA ALZER. (2020). "The Discoloration Effect of Diluted Minocycline Containing Triple Antibiotic Gel Used in Revascularization." *Journal of Dental Sciences* 15 (2): 181–85.

SÁEZ, MARÍA DEL M, GABRIELA L LÓPEZ, DIANA ATLAS, AND MARÍA L DE LA CASA. (2017). "Evaluation of PH and Calcium Ion Diffusion from Calcium Hydroxide Pastes and MTA." *Acta Odontologica Latinoamericana : AOL* 30 (1): 26–32.

SAGHIRI, MOHAMMAD ALI, FRANKLIN GARCIA-GODOY, JAMES L. GUTMANN, NADER SHEIBANI, ARMEN ASATOURIAN, MEHRDAD LOTFI, AND MAYAM ELYASI. (2013). "Removal of White Mineral Trioxide Aggregate Cement: A Promising Approach." *BioMed Research International* 2013.

SAOUD, TAREK MOHAMED A., SONALI MISTRY, BILL KAHLER, ASGEIR SIGURDSSON, AND LOUIS M. LIN. (2016). "Regenerative Endodontic Procedures for Traumatized Teeth after Horizontal Root Fracture, Avulsion, and Perforating Root Resorption." *Journal of Endodontics* 42 (10): 1476–82.

SAOUD, TAREK MOHAMED A., ASGEIR SIGURDSSON, PAUL A. ROSENBERG, LOUIS M. LIN, AND DOMENICO RICUCCI. (2014). "Treatment of a Large Cystlike Inflammatory Periapical Lesion Associated with Mature Necrotic Teeth Using Regenerative

Endodontic Therapy.” *Journal of Endodontics* 40 (12): 2081–86.

SARKAR, N. K., R. CAÍCEDO, P. RÍTWÍK, R. MOÍSEYEVA, AND I. KAWASHÍMA. (2005). “Physicochemical Basis of the Biologic Properties of Mineral Trioxide Aggregate.” *Journal of Endodontics* 31 (2): 97–100.

SASOV, A., AND D. VAN DYCK. (1998). “Desktop X-Ray Microscopy and Microtomography.” *Journal of Microscopy* 191 (2): 151–58.

SCHÍLDER, HERBERT, AND KEN M. HARGREAVES. (2006). “Filling Root Canals in Three Dimensions.” *Journal of Endodontics* 32 (4): 281–90.

SCHÍRRMEÍSTER, JÖRG F., KARL THOMAS WRBAS, FELÍX H. SCHNEÍDER, MARKUS J. ALTENBURGER, AND ELMAR HELLWÍG. (2006). “Effectiveness of a Hand File and Three Nickel-Titanium Rotary Instruments for Removing Gutta-Percha in Curved Root Canals during Retreatment.” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 101 (4): 542–47.

SENA, N. T., B. P. F. A. GOMES, M. E. VÍANNA, V. B. BERBER, A. A. ZAÍA, C. C. R. FERRAZ, AND F. J. SOUZA-FÍLHO. (2006). “In Vitro Antimicrobial Activity of Sodium Hypochlorite and Chlorhexidine against Selected Single-Species Biofilms.” *International Endodontic Journal* 39 (11): 878–85.

SEO, BYOUNG MOO, MASAKO MÍURA, STAN GRONTHOS, PETER MARK BARTOLD, SARA BATOULÍ, JAÍME BRAHÍM, MARIÁN YOUNG, PAMELA GEHRON ROBEY, CUN YU WANG, AND SONGTAO SHÍ. (2004). “Investigation of Multipotent Postnatal Stem Cells from Human Periodontal Ligament.” *Lancet* 364 (9429): 149–55.

SHABAHANG, SHAHROKH. (2013). “Treatment Options: Apexogenesis and Apexification.” *Journal of Endodontics* 39 (3 SUPPL.): S26–29.

SHAH, NASEEM, AJAY LOGANÍ, UDAY BHASKAR, AND VÍVEK AGGARWAL. (2008). “Efficacy of Revascularization to Induce Apexification/Apexogenesis in Infected, Nonvital, Immature Teeth: A Pilot Clinical Study.” *Journal of Endodontics* 34 (8): 919–25.

SHARPE, PAUL T. (2016). “Dental Mesenchymal Stem Cells.” *Development (Cambridge)* 143 (13): 2273–80.

SHÍE, MÍNG YOU, TSUI HSIEN HUANG, CHÍA TZE KAO, CHÍAO HUI HUANG, AND

SHINN JYH DING. (2009). "The Effect of a Physiologic Solution PH on Properties of White Mineral Trioxide Aggregate." *Journal of Endodontics* 35 (1): 98–101.

SHIMIZU, EMÍ, DOMENICO RÍCUCCI, JEFFREY ALBERT, ADEL S. ALOBAID, JENNIFER L. GIBBS, GEORGE T.J. HUANG, AND LOUIS M. LIN. (2013). "Clinical, Radiographic, and Histological Observation of a Human Immature Permanent Tooth with Chronic Apical Abscess after Revitalization Treatment." *Journal of Endodontics* 39 (8): 1078–83.

SHIN, S. Y., J. S. ALBERT, AND R. E. MORTMAN. (2009). "One Step Pulp Revascularization Treatment of an Immature Permanent Tooth with Chronic Apical Abscess: A Case Report." *International Endodontic Journal* 42 (12): 1118–26.

SHOKOUHINEJAD, NOUSHIN, MOHAMMAD H. NEKOOFAR, SALMA PIRMOAZEN, AHMAD R. SHAMSHIRI, AND PAUL M.H. DUMMER. (2016). "Evaluation and Comparison of Occurrence of Tooth Discoloration after the Application of Various Calcium Silicate-Based Cements: An Ex Vivo Study." *Journal of Endodontics* 42 (1): 140–44.

SILUJAJI, JIDAPA, AND PAIROJ LINSUWANONT. (2017a). "Treatment Outcomes of Apexification or Revascularization in Nonvital Immature Permanent Teeth: A Retrospective Study." *Journal of Endodontics* 43 (2): 238–45.

SILVA, EMMANUEL JNL, NANCY KUDSI CARVALHO, MAYARA ZANON, PLÍNIO MENDES SENNA, GUSTAVO DE-DEUS, MÁRIO LUÍS ZUOLO, AND ALEXANDRE AUGUSTO ZAIA. (2016a). "Push-out Bond Strength of MTA HP, a New High-Plasticity Calcium Silicate-Based Cement." *Brazilian Oral Research* 30 (1): 1–5.

SIMON, STÉPHANE R.J., PHILLIP L. TOMSON, AND ARIANE BERDAL. (2014). "Regenerative Endodontics: Regeneration or Repair?" *Journal of Endodontics* 40 (4 SUPPL.).

SIMON, STÉPHANE, F. RILLIARD, A. BERDAL, AND P. MACHTOU. (2007). "The Use of Mineral Trioxide Aggregate in One-Visit Apexification Treatment: A Prospective Study." *International Endodontic Journal* 40 (3): 186–97.

SINGH, SHISHIR, RAJESH PODAR, SHIFALI DADU, GAURAV KULKARNI, AND RUCHEET PURBA. (2015). "Solubility of a New Calcium Silicate-Based Root-End Filling Material." *Journal of Conservative Dentistry* 18 (2): 149.

SĪNKAR, ROSHANCHANDRAKANT, SANJAYS PATĪL, NĪTĪNP JOGAD, AND VANDANAJ GADE. (2015). "Comparison of Sealing Ability of ProRoot MTA, RetroMTA, and Biodentine as Furcation Repair Materials: An Ultraviolet Spectrophotometric Analysis." *Journal of Conservative Dentistry* 18 (6): 445.

SĪQUEĪRA, JOSÉ F., AND ISABELA N. RÔÇAS. (2014). "Present Status and Future Directions in Endodontic Microbiology." *Endodontic Topics* 30 (1): 3–22.

SĪVAKUMAR, JAMBAĪ SAMPATHKUMAR, BERĪ NARASĪMĪAH SURESH KUMAR, AND PALANĪYANDĪ VADĪVEL SHYAMALA. (2013a). "Role of Provisional Restorations in Endodontic Therapy." *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. J Pharm Bioallied Sci.

SKOGLUND, ANNĪKA, AND LEĪF TRONSTAD. (1981). "Pulpal Changes in Replanted and Autotransplanted Immature Teeth of Dogs." *Journal of Endodontics* 7 (7): 309–16.

SMĪTH, A. J., N. CASSĪDY, H. PERRY, C. BEGUE-KĪRN, J. V. RUCH, AND H. LESOT. (1995). "Reactionary Dentinogenesis." *International Journal of Developmental Biology* 39 (1): 273–80.

SONG, MĪNJU, YANGPEĪ CAO, SU JUNG SHĪN, WON JUN SHON, NADĪA CHUGAL, REUBEN H. KĪM, EUĪSEONG KĪM, AND MO K. KANG. (2017). "Revascularization-Associated Intracanal Calcification: Assessment of Prevalence and Contributing Factors." *Journal of Endodontics* 43 (12): 2025–33.

SONOYAMA, WATARU, YĪ LĪU, DĪANJI FANG, TAKAYOSHĪ YAMAZA, BYOUNG MOO SEO, CHUNMEĪ ZHANG, HE LĪU, ET AL. (2006). "Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine." *PLoS ONE* 1 (1): 1–8.

SOUZA, LETĪCĪA CHAVES DE, MAMATHA YADLAPATĪ, SAMUEL O. DORN, RENATO SĪLVA, AND ARIADNE LETRA. (2015a). "Analysis of Radiopacity, PH and Cytotoxicity of a New Bioceramic Material." *Journal of Applied Oral Science* 23 (4): 383–89.

SPANGRUDE, GERALD J. (2003). "When Is a Stem Cell Really a Stem Cell?" *Bone Marrow Transplantation* 32: S7–11.

SPRATT, D. A., J. PRATTEN, M. WĪLSON, AND K. GULABĪVALA. (2001). "An *in Vitro* Evaluation of the Antimicrobial Efficacy of Irrigants on Biofilms of Root Canal Isolates." *International Endodontic Journal* 34 (4): 300–307.

STUART, CHARLES H., SCOTT A. SCHWARTZ, AND THOMAS J. BEESON. (2006). "Reinforcement of Immature Roots with a New Resin Filling Material." *Journal of Endodontics* 32 (4): 350–53.

STUHRKE, RICHARD A. (1978). "The Development of Permanent Paper," 24–36.

SWAIN, MICHAEL V., AND JING XUE. (2009). "State of the Art of Micro-CT Applications in Dental Research." *International Journal of Oral Science*. Int J Oral Sci.

TACHIBANA, HITOSHI, AND KOUICHI MATSUMOTO. (1990). "Applicability of X-Ray Computerized Tomography in Endodontics." *Dental Traumatology* 6 (1): 16–20.

TANALP, JALE, MERİÇ KARAPINAR-KAZANDAĞ, SEMANUR DÖLEKOĞLU, AND MEHMET BAYBORA KAYAHAN. (2013). "Comparison of the Radiopacities of Different Root-End Filling and Repair Materials." *The Scientific World Journal* 2013.

TAWIL, PETER ZAHÍ, MARTÍN TROPE, ALÍCE E. CURRAN, DANIEL J. CAPLAN, ANNA KIRAKOZOVA, DEREK J. DUGGAN, AND FABRÍCIO B. TEIXEIRA. (2009). "Periapical Microsurgery: An In Vivo Evaluation of Endodontic Root-End Filling Materials." *Journal of Endodontics* 35 (3): 357–62.

TAYLOR, M. S., A. U. DANIELS, K. P. ANDRIANO, AND J. HELLER. (1994). "Six Bioabsorbable Polymers: In Vitro Acute Toxicity of Accumulated Degradation Products." *Journal of Applied Biomaterials* 5 (2): 151–57.

TODOROVIC, VERA, DEJAN MARKOVIC, NADEZDA MILOSEVIC-JOVIC, MARIJANA PETAKOV, BELA BALINT, MIODRAG COLIC, ANA MILENKOVIC, IVANA COLAK, VUKOMAN JOKANOVIC, AND NEBOJSA NIKOLIC. (2008). "Dental Pulp Stem Cells: Potential Significance in Regenerative Medicine." *Stomatoloski Glasnik Srbije* 55 (3): 170–79.

TOPÇUOĞLU, GAMZE, AND HÜSEYİN SİNAN TOPÇUOĞLU. (2016). "Regenerative Endodontic Therapy in a Single Visit Using Platelet-Rich Plasma and Biodentine in Necrotic and Asymptomatic Immature Molar Teeth: A Report of 3 Cases." *Journal of Endodontics* 42 (9): 1344–46.

TORABINEJAD, M., M. PARIROKH, AND P. M. H. DUMMER. (2018). "Mineral Trioxide Aggregate and Other Bioactive Endodontic Cements: An Updated Overview - Part II: Other Clinical Applications and Complications." *International Endodontic Journal* 51 (3): 284–317.

TORABINEJAD, M., T. F. WATSON, AND T. R. PITT FORD. (1993). "Sealing Ability of a Mineral Trioxide Aggregate When Used as a Root End Filling Material." *Journal of Endodontics* 19 (12): 591–95.

TORABINEJAD, MAHMOUD. (2004). "Clinical Applications of Mineral Trioxide Aggregate." *The Alpha Omegan* 97 (4): 23–31.

TORABINEJAD, MAHMOUD, C. U. HONG, F. MCDONALD, AND T. R. PITT FORD. (1995). "Physical and Chemical Properties of a New Root-End Filling Material." *Journal of Endodontics* 21 (7): 349–53.

TORABINEJAD, MAHMOUD, ALI NOSRAT, PRASHANT VERMA, AND OYOYO UDOCHUKWU. (2017a). "Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulps and Open Apices: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Endodontics*. Elsevier Inc.

TORABINEJAD, MAHMOUD, AND MASOUD PARIROKH. (2010). "Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review-Part II: Leakage and Biocompatibility Investigations." *Journal of Endodontics*. J Endod.

TORABINEJAD, MAHMOUD, PETRA WILDER SMITH, JAMES D. KETTERING, AND THOMAS R. PITT FORD. (1995a). "Comparative Investigation of Marginal Adaptation of Mineral Trioxide Aggregate and Other Commonly Used Root-End Filling Materials." *Journal of Endodontics* 21 (6): 295–99.

TORABINEJAD, MAHMOUD, AND MICHAEL TURMAN. (2011). "Revitalization of Tooth with Necrotic Pulp and Open Apex by Using Platelet-Rich Plasma: A Case Report." *Journal of Endodontics* 37 (2): 265–68.

TORABINEJAD, MAHMOUD, AKBAR FALAH RASTEGAR, JAMES D. KETTERING, AND THOMAS R. PITT FORD. (1995). "Bacterial Leakage of Mineral Trioxide Aggregate as a Root-End Filling Material." *Journal of Endodontics* 21 (3): 109–12.

TORRES, FERNANDA FERRARI ESTEVES, ROBERTA BOSSO-MARTELO, CAMILA GALLETI ESPIR, JONI AUGUSTO CIRELLI, JULIANE MARIA GUERREIRO-TANOMARU, AND MARIO TANOMARU-FILHO. (2017). "Evaluation of Physicochemical Properties of Root-End Filling Materials Using Conventional and Micro-CT Tests." *Journal of Applied Oral Science* 25 (4): 374–80.

Treatment, The Root. 1964. "With Open Apices [Abridged]." *Quality*, 1035–36.

TREVINO, ERNESTO G., AMOL N. PATWARDHAN, MICHAEL A. HENRY, GRIFFIN PERRY, NICHOLAS DYBDAL-HARGREAVES, KENNETH M. HARGREAVES, AND ANIBAL DIOGENES. (2011a). "Effect of Irrigants on the Survival of Human Stem Cells of the Apical Papilla in a Platelet-Rich Plasma Scaffold in Human Root Tips." *Journal of Endodontics* 37 (8): 1109–15.

TROPE, MARTIN. (2008). "Regenerative Potential of Dental Pulp." *Journal of Endodontics* 34 (7 SUPPL.): 13–17.

TROPE, MARTIN. (2010). "Treatment of the Immature Tooth with a Non-Vital Pulp and Apical Periodontitis." *Dental Clinics of North America* 54 (2): 313–24.

TULUMBACI, FATIH, MERVE ERKMEN ALMAZ, VOLKAN ARIKAN, AND MERVE SAFA MUTLUAY. (2018). "Evaluation of the Push-out Bond Strength of ProRoot MTA and Bio-Dentine After Removal of Calcium Hydroxide and Triple Antibiotic Paste." *International Dental Research* 8 (2): 50–55.

TURK, TUGBA, AND ALEŠ FIDLER. (2016). "Effect of Medicaments Used in Endodontic Regeneration Technique on Push-out Bond Strength of MTA and Biodentine." *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 30 (1): 140–44.

ULMER, FRANZISKA L., ANDREAS WINKEL, PHILIPP KOHORST, AND MEIKE STIESCH. (2010). "Stem Cells--Prospects in Dentistry." *Schweizer Monatsschrift Für Zahnmedizin = Revue Mensuelle Suisse d'odonto-Stomatologie = Rivista Mensile Svizzera Di Odontologia e Stomatologia / SSO* 120 (10): 860–83.

ULUSOY, Ö. İ., Y. N. PALTUN, N. GÜVEN, AND B. ÇELİK. (2016). "Dislodgement Resistance of Calcium Silicate-Based Materials from Root Canals with Varying Thickness of Dentine." *International Endodontic Journal* 49 (12): 1188–93.

ÜRKMEZ, ELİF ŞEYDA, AND ARZU PINAR ERDEM. (2020). "Bioactivity Evaluation of Calcium Silicate-Based Endodontic Materials Used for Apexification." *Australian Endodontic Journal* 46 (1): 60–67.

VALLÉS, MARTA, MIGUEL ROIG, FERNANDO DURAN-SINDREU, SYANI MARTÍNEZ, AND MONTSERRAT MERCADÉ. (2015). "Color Stability of Teeth Restored with Biodentine: A 6-Month in Vitro Study." *Journal of Endodontics* 41 (7): 1157–60.

VARGAS, J, F LIEWEHR, A JOYCE, AND R RUNNER. (2004). "A Comparison of the In Vitro Retentive Strength of Glass-Ionomer Cement, Zinc-Phosphate Cement, and Mineral

Trioxide Aggregate for the Retention of Prefabricated Posts in Bovine Incisors.” *Journal of Endodontics* 30 (11): 775–77.

WANG, L., M. YAN, Y. WANG, G. LEI, Y. YU, C. ZHAO, Z. TANG, ET AL. (2013). “Proliferation and Osteo/Odontoblastic Differentiation of Stem Cells from Dental Apical Papilla in Mineralization-Inducing Medium Containing Additional KH₂PO₄.” *Cell Proliferation* 46 (2): 214–22.

WATTS, J. DUSTIN, DENNIS M. HOLT, THOMAS J. BEESON, TIMOTHY C. KIRKPATRICK, AND RICHARD E. RUTLEDGE. (2007). “Effects of PH and Mixing Agents on the Temporal Setting of Tooth-Colored and Gray Mineral Trioxide Aggregate.” *Journal of Endodontics* 33 (8): 970–73.

WIGLER, RONALD, ARIEH Y. KAUFMAN, SHAUL LIN, NELLY STEINBOCK, HAGAÍ HAZAN-MOLINA, AND CALVIN D. TORNECK. (2013). “Revascularization: A Treatment for Permanent Teeth with Necrotic Pulp and Incomplete Root Development.” *Journal of Endodontics* 39 (3): 319–26.

WINTERS, JOHN, ANGUS C. CAMERON, AND RICHARD P. WIDMER. (2013). “Pulp Therapy for Primary and Immature Permanent Teeth.” *Handbook of Pediatric Dentistry: Fourth Edition*, no. 6: 103–22.

WOBUS, ANNA M., AND KENNETH R. BOHELER. (2005). “Embryonic Stem Cells: Prospects for Developmental Biology and Cell Therapy.” *Physiological Reviews* 85 (2): 635–78.

YALNIZ, HATICE, MEHRDAD KOOHNAVARD, AYSENUR ONCU, BERKAN CELIKTEN, AYSE ISIL ORHAN, AND KAAAN ORHAN. (2021). “Comparative Evaluation of Dentin Volume Removal and Centralization of the Root Canal after Shaping with the ProTaper Universal , ProTaper Gold , and One-Curve Instruments Using Micro-CT” 15 (1): 47–52.

YALVAC, MEHMET E., MUSTAFA RAMAZANOGLU, OSMAN Z. GUMRU, FIKRETTIN SAHİN, ANDRÁS PALOTÁS, AND ALBERT A. RIZVANOV. (2009). “Comparison and Optimisation of Transfection of Human Dental Follicle Cells, a Novel Source of Stem Cells, with Different Chemical Methods and Electro-Poration.” *Neurochemical Research* 34 (7): 1272–77.

YILDİRİM, SİBEL. (2013). “Dental Pulp Stem Cells (DPSC).” In , 25–40.

YOLDAŞ, O., C. DOĞAN, AND G. SEYDAOĞLU. (2004). “The Effect of Two Different

Calcium Hydroxide Combinations on Root Dentine Microhardness.” *International Endodontic Journal* 37 (12): 828–31.

YOLDAŞ, SELEN ESİN, MEHMET BANİ, DİDEM ATABEK, AND HALUK BODUR. (2016). “Comparison of the Potential Discoloration Effect of Bioaggregate, Biodentine, and White Mineral Trioxide Aggregate on Bovine Teeth: In Vitro Research.” *Journal of Endodontics* 42 (12): 1815–18.

YÜKSEL, BURCU NİHAN, KAAAN ORHAN, AND FİRDEVS TULGA ÖZ. (2019). “Micro-CT Evaluation of Taurodontism in a Deciduous Molar and a Permanent Molar: Case Report.” *Cumhuriyet Dental Journal* 22 (4): 486–90.

ZANCAN, RAFAELA FERNANDES, BRUNO CAVALINI CAVENAGO, DENISE FERRACIOLI ODA, CLOVIS MONTEIRO BRAMANTE, FLAVIANA BOMBARDA DE ANDRADE, AND MARCO ANTONIO HUNGARO DUARTE. (2019). “Antimicrobial Activity and Physicochemical Properties of Antibiotic Pastes Used in Regenerative Endodontics.” *Brazilian Dental Journal* 30 (6): 536–41.

ZASLANSKY, P., P. FRATZL, A. RACK, M. K. WU, P. R. WESSELINK, AND H. SHEMESH. (2011). “Identification of Root Filling Interfaces by Microscopy and Tomography Methods.” *International Endodontic Journal* 44 (5): 395–401.

ZEICHNER-DAVID, MARGARITA, KEIJI OISHI, ZHENGYAN SU, VASSILI ZAKARTCHENKO, LI-SHA CHEN, HIGINIO ARZATE, AND PABLO BRINGAS. (2003). “Role of Hertwig’s Epithelial Root Sheath Cells in Tooth Root Development.” *Developmental Dynamics* 228 (4): 651–63.

ZHABUAWALA, MURTUZA S. (2017). “Reinforcing Effects of Calcium Silicate-Based Cement and Dual Cure Composite Resin in Simulated Immature Teeth with an Open Apex: An in Vitro Study.” *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 10 (4): 351–57.

ZHABUAWALA, MURTUZA SAIFUDDIN, ROOPA R. NADIG, VEENA S. PAI, AND YASHWANTH GOWDA. (2016). “Comparison of Fracture Resistance of Simulated Immature Teeth with an Open Apex Using Biodentine and Composite Resin: An in Vitro Study.” *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 34 (4): 377–82.

ZHOU, HUI MIN, YA SHEN, ZHE JUN WANG, LI LI, YU FENG ZHENG, LARI HÄKKINEN, AND MARKUS HAAPASALO. (2013). “In Vitro Cytotoxicity Evaluation of a Novel Root Repair Material.” *Journal of Endodontics* 39 (4): 478–83.

ŽIŽKA, RADOVAN, TOMÁŠ BUCHTA, IVA VOBORNÁ, LUBOŠ HARVAN, AND JIŘÍ

ŠEDÝ. (2016a). “Root Maturation in Teeth Treated by Unsuccessful Revitalization: 2 Case Reports.” *Journal of Endodontics* 42 (5): 724–29.

ZUHAL, PROF, AND KİRZİO LU. (2009). “Genç Da M D Lerde Kök Ucu Olu Umunun Devamini Sa Layan Tedav Yöntem : Apeks F Kasyon a Treatment Method in Young Permanent Teeth To Provide Root Formation : Apexification-Review.”



7.EKLER

7.1. Ek-1

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 08/01/2020
Toplantı Sayısı: 2020/01
Karar No: 2020.01.03

Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 08/01/2020 tarihinde Çarşamba günü saat 10:00'da Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT' ın başkanlığında toplanmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Dr. Öğr. Üyesi Merve ERKMEN ALMAZ danışmanlığında yürütülecek olan Araş. Gör. Gözde YILDIZ'ın uzmanlık tezi "**Rejenerasyon Tedavisinde Kullanılan Farklı Trikalsiyum Silikat Simanların Kanaldan Uzaklaştırılma Etkinliğinin Mikro Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi**" isimli araştırma konusu yardımcı araştırmacı, Doç. Dr. Ekim Onur ORHAN'ın, katılımıyla yürütülecek olan uzmanlık tezi başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkeleri gereğince değerlendirilmiştir.

KARAR: Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Dr. Öğr. Üyesi Merve ERKMEN ALMAZ danışmanlığında yürütülecek olan Araş. Gör. Gözde YILDIZ'ın uzmanlık tezi "**Rejenerasyon Tedavisinde Kullanılan Farklı Trikalsiyum Silikat Simanların Kanaldan Uzaklaştırılma Etkinliğinin Mikro Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi**" isimli araştırma konusu yardımcı araştırmacı, Doç. Dr. Ekim Onur ORHAN'ın, katılımıyla yürütülecek olan uzmanlık tezi başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT
Başkan

Prof. Dr. Ali Ahmet DOĞAN Başkan Vekili Üye	(Katılmadı) Prof. Dr. Teoman Zafer APAN Üye	(Katılmadı) Prof. Dr. Murat DEMİRBAŞ Üye
Doç. Dr. Oktay AYDIN Üye	(Katılmadı) Doç. Dr. Mehmet Zahit ADIŞEN Üye	Doç. Dr. Meral SERTEL Üye
Dr. Öğr. Üyesi Funda ERDUGAN Üye		Dr. Öğr. Üyesi Birhan OKTAŞ Üye

8.ÖZGEÇMİŞ

I.BİREYSEL BİLGİLER

Adı : Gözde

Soyadı : Yıldız

Doğum yeri ve Tarihi :

Uyruğu : TC

Medeni durumu :

İletişim Adresi :

Telefon :

E-mail :

II. EĞİTİM BİLGİLERİ

2018 Mayıs-

2011 Eylül-2016 Eylül Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi - Lisans Eğitimi

2004 Eylül- 2008 Haziran Kalaba Anadolu Lisesi, ANKARA

2001 Eylül-2004 Haziran Faik Erbağı İlköğretim Okulu, ANKARA

1996 Eylül-2001 Haziran Nuh Eski Yapan İlköğretim Okulu, ANKARA

III. MESLEKİ DENEYİM

2018 Mayıs- Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti
Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

IV. ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Türk Pedodonti Derneği

V. BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

Bilimsel Toplantılarda Takdim Edilen ve Bildiri Kitabında Basılan Poster ve Sunumlar:

- Merve ERKMEN ALMAZ, Esmâ KOCAMAN, Tuğba BEZGİN, Gözde YILDIZ ‘Çocuklarda Endodontik Enfeksiyonların Tedavisinde Antibiyotik Kullanımına İlişkin Diş Hekimliği Öğrencilerinin Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. 26. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi (Sözlü Sunum).

VI. BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

Katıldığı Bilimsel Sempozyum, Kongre ve Kurslar

- 26. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi