



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

**REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE
KULLANILAN FARKLI MEDİKAMAN
AJANLARIN VE KORONAL BARİYER
MATERYALLERİNİN YAPAY İMMATÜR
DİŞLERİN KIRILMA DİRENCİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Feyzanur BAYRAKTAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOŞAR

TRABZON-2022



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

**REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE
KULLANILAN FARKLI MEDİKAMAN
AJANLARIN VE KORONAL BARİYER
MATERYALLERİNİN YAPAY İMMATÜR
DİŞLERİN KIRILMA DİRENCİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Feyzanur BAYRAKTAR
ORCID: 0000-0002-5232-1901

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOŞAR
ORCID: 0000-0001-5764-5510

TRABZON-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş bana ait özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, tezimin Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDH-2021-9288 proje kodu ile desteklendiği beyan ederim.

2022

Feyzanur Bayraktar

(İmza)

İthaf

*Bu uzmanlık tezimi, bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan
ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.*



TEŞEKKÜR

Uzmanlık ve lisans eğitimim boyunca büyük bir özveri ile bana her zaman destek olan, deneyimlerini benimle paylaşan, sabrını, hoşgörüsünü ve desteğini bu zorlu tez sürecinde bana hissettiren danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Koşar'a,

Uzmanlık ve lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez sürecinde fikir ve önerileri ile bana destek olup eğitimime büyük katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Tamer Taşdemir'e ve tezimin istatistik aşamasını üstlenen Doç. Dr. Davut Çelik'e,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tez jürimde de bulunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Gülsen Kıraz'a,

Deney çalışmalarımı tamamlamamda gösterdikleri ilgi, özen ve yardımlar için Karadeniz Teknik Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü'nden Prof. Dr. Gençaga Pürçek'e ve Dr. Öğr. Üyesi Harun Yanar'a, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ersan Kalay'a,

Asistanlık hayatım boyunca her anımı paylaştığım ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili kıdemdaşım Merve Dilara Onat'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarım Şeyba Doğan, Sinem Esen, Seren Hacıoğlu, Şeyma Nur Ögel, Ayşe Selin Sönmez, Elif Balkan, Pınar Navruz, Furkan Özeken, Yasin Özgenç, Emirhan Yılmaz ve diğer bölüm arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim canım dostlarım Elif Haşimoğlu, Havva Saka Günlü ve Özgün Topaloğlu'na, mesafelere rağmen desteğini her zaman hissettiğim manevi kardeşim Seda Özkan'a, sevgi ve sıcaklığıyla bana huzur veren sevgili kedim Emma'ya,

Hayatım boyunca her başarımda emekleri olan, maddi manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sevgi ve ilgileriyle bana destek olan canım annem Fatma Bayraktar, canım babam Hasan Bayraktar'a, ve her daim yanımda olan, tez çalışmam sırasında beni destekleyen, yüreklendiren yol arkadaşım Gökhan Yerlikaya'ya,

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Feyzanur Bayraktar

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vii

TABLolar DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

x

RESİMLER DİZİNİ

xi

KISALTMALAR, SİMGELER VE FORMÜLLER DİZİNİ

xiii

ÖZET

xv

ABSTRACT

xvii

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Kök Gelişimi

3

2.2. Apikal Foramenin Oluşumu

5

2.3. İmmatür Dişlerde Pulpa Yaralanması

5

2.3.1. Diş çürüğü

6

2.3.2. Dental travmatik yaralanmalar

6

2.3.3. Gelişimsel dental anomaliler

6

2.4. İmmatür Dişlerde Tedavi Yöntemleri

8

2.4.1. Vital immatür dişlerde tedavi yöntemleri

8

2.4.2. Vital olmayan immatür dişlerde tedavi yöntemleri

10

2.4.2.1. Apeksifikasyon	10
2.4.2.2. Revaskularizasyon	13
2.5. Kırılma Direnci	27
2.5.1. Kırılma direncini değerlendiren yöntemler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Dişlerin Seçilmesi	30
3.2. Dişlerin Hazırlanması ve Kök Kanal Preparasyonu	31
3.3. Kanal İçi Medikamanların Hazırlanması	34
3.4. Koronal Bariyer Materyallerinin Yerleştirilmesi	37
3.5. Kırılma Deneyi	43
3.6. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
4.1. Kırılma Direnci Testi	46
4.2. Kırık Tipleri	49
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	71
KAYNAKLAR	72
EKLER	94
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi	94
ÖZGEÇMİŞ	95

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Kullanılan koronal bariyer materyaller ve kontrol gruplarına göre kırılma direncinin ortalama, standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri (Newton)	46
Tablo 2. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre kırılma direncinin ortalama, standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri (Newton)	48
Tablo 3. Kullanılan koronal bariyer materyal ve kontrol gruplarına göre ayrılan gruplarda kırık tiplerinin sayı ve yüzde (%) dağılımı	52
Tablo 4. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre kırık tiplerinin sayı ve yüzde (%) dağılımı	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Cvek gelişim aşamaları	4
Şekil 2. Kullanılan koronal bariyer materyaller ve kontrol gruplarına göre ortalama kırılma direnci değerlerinin (Newton) gösterimi	47
Şekil 3. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre ortalama kırılma direnci değerlerinin (Newton) gösterimi	49
Şekil 4. Kullanılan koronal bariyer materyal ve kontrol gruplarına göre ayrılan gruplarda kırık tiplerinin yüzde (%) dağılımının gösterimi	52
Şekil 5. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre kırık tiplerinin yüzde (%) dağılımının gösterimi	54

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 1. Bukkolingual yönden alınan radyografi	30
Resim 2. Mezyodistal yönden alınan radyografi	29
Resim 3. Kron ve kök boylarının ölçülerek eşitlenmesi	31
Resim 4. Kanal genişletmede kullanılan Peeso Reamerlar	32
Resim 5. Peeso Reamerlarla açık apeks formu verilmesi	33
Resim 6. İrrigasyonda kullanılan NaOCl solüsyonu	33
Resim 7. Çalışmamızda kullanılan çekilmiş dişler	34
Resim 8. Kanal içi medikaman olarak kullanılan kalsiyum hidroksit	35
Resim 9. Antibiyotikli pat hazırlanmasında kullanılan ilaçlar	36
Resim 10. Örneklerin bekletildiği inkübatör	37
Resim 11. İrrigasyonda kullanılan EDTA solüsyonu	38
Resim 12. Örneklerin apikallerinin paper pointlerle kapatılması	39
Resim 13. Koronal bariyer materyali olarak kullanılan MTA	40
Resim 14. Koronal bariyer materyali olarak MTA yerleştirilmiş bir örneğin kontrol radyografisi	40
Resim 15. Koronal bariyer materyali olarak kullanılan Biodentin	41
Resim 16. Biodentin materyalini hazırlamada kullanılan karıştırma cihazı	42
Resim 17. Koronal bariyer materyali olarak Biodentin yerleştirilmiş bir örneğin kontrol radyografisi	42
Resim 18. Kırılma deneyi için hazır olan örneklerin son hali	43
Resim 19. Kırılma deneyinin yapıldığı Universal Test Cihazı	44
Resim 20. Kırılma testi için hazırlanan deney düzeneği	44
Resim 21. Kırık tiplerinin stereomikroskop altında incelenmesi	45
Resim 22. Akrilik rezin seviyesinin üzerinde tamir edilebilir kırık tipi	50

Resim 23. Akrilik rezin seviyesinin üzerinde tamir edilebilir kırık tipi	50
Resim 24. Akrilik rezin seviyesinin altına uzanan tamir edilemez kırık tipi	51
Resim 25. Akrilik rezin seviyesinin altına uzanan tamir edilemez kırık tipi	51



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ml	Mililitre
mg	Miligram
mm	Milimetre
dk	Dakika
pH	Potansiyel Hidrojen
MPa	Megapaskal
N	Newton
Fmax	Maksimum Kuvvet
MTA	Mineral Trioksit Agregat
GMTA	Gri Mineral Trioksit Agregat
WMTA	Beyaz Mineral Trioksit Agregat
PC	Portland Çimentosu
TAP	Triple Antibiotic Paste (Üçlü Antibiyotikli Pat)
DAP	Double Antibiotic Paste (İkili Antibiyotikli Pat)
mTAP	Modified Triple Antibiotic Paste (Modifiye Üçlü Antibiyotikli Pat)
RET	Rejeneratif Endodontik Tedavi
VPT	Vital Pulpa Tedavisi
IPK	İndirekt Pulpa Kuafajı
DPK	Direkt Pulpa Kuafajı
KP	Koronal Pulpotomi
MP	Minyatür Pulpotomi
IRM	Intermediate Restorative Material

RMGI	Resin Modified Glass Ionomer (Rezin Modifiye Cam İyonomer)
CEM	Calcium-Enriched Mixture (Kalsiyumdan Zengin Karışım)
PDL	Periodontal Ligament
HERS	Hertwig Epitel Kök Kılıfı
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta
PRP	Trombositten Zengin Plazma
PRF	Trombositten Zengin Fibrin
AFM	Otolog Fibrin Matris
CBCT	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
UTC	Universal Test Cihazı
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
AAE	American Association of Endodontists (Amerikan Endodonti Birliği)
ESE	European Society of Endodontology (Avrupa Endodonti Birliği)

Simgeler

>	Büyük
<	Küçük
°C	Santigrat derece
%	Yüzde

Formüller

Ca(OH)₂	Kalsiyum Hidroksit
NaOCl	Sodyum Hipoklorit
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
CaO	Kalsiyum Oksit
SiO₂	Silikon Dioksit

ÖZET

Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Farklı Medikaman Ajanların ve Koronal Bariyer Materyallerinin Yapay İmmatür Dişlerin Kırılma Direnci Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu in-vitro çalışmanın amacı, rejeneratif endodontik tedavide yaygın olarak kullanılan farklı kanal içi medikaman (Ca(OH)_2 , ikili antibiyotikli pat, üçlü antibiyotikli pat) ve koronal bariyer materyallerinin (MTA, Biodentin) yapay immatür dişlerdeki kırılma direnci üzerinde oluşturdıkları etkiyi değerlendirmek ve karşılaştırmalı olarak incelemektir.

Yüz beş adet çekilmiş maksiller santral diş mine-sement birleşiminin 7 mm koronal ve 10 mm apikalinden kesilerek standardize edildi. Pozitif kontrol grubu olarak seçilen 5 diş, immatür dişleri simüle etmek için Peeso Reamer frezler kullanılarak apikalden koronale doğru şekillendirildi. Geriye kalan 100 dişin giriş kavimleri açılarak, kanallar sırasıyla 1-5 numaralı Peeso Reamer frezlerle genişletildi. Rastgele seçilen 10 diş, medikaman uygulaması yapılmadan, negatif kontrol grubu olarak ayrıldı. Uygulanan kanal içi medikamana göre 90 diş aşağıdaki gruplara ayrıldı (n=30/grup): Grup 1. Kalsiyum hidroksit (Jefix WooCal, İstanbul, Türkiye); Grup 2. Metronidazol, siprofloksasin ve doksisisiklin karışımı (Üçlü Antibiyotikli Pat); Grup 3. Metronidazol ve siprofloksasin karışımı (İkili Antibiyotikli Pat). Örnekler 37 °C ve >%95 nemli inkübatörde 4 hafta boyunca bekletildi. İrrigasyon ardından örnekler, uygulanacak olan koronal bariyer materyallerine göre iki alt gruba ayrıldı (n=15/deney grubu, n=5/negatif kontrol grubu): 1. ProRoot MTA (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK, ABD) ve 2. Biodentin (Septodont, Saint-Maur-des Fosses, Fransa). Örnekler 37 °C ve >%95 nemli inkübatörde 1 hafta bekledikten sonra köklerine likit lateks sürüldü ve kendi kendine sertleşen akrilik rezin bloklara gömüldü. Daha sonra her bir örnek, Universal Test Cihazı (UTC) kullanılarak kırılma testine tabi tutuldu. Stereomikroskop altında incelenen örnekler, kırık tiplerine göre tamir edilebilir ve tamir edilemez olarak değerlendirildi. Kırılma direnci deneyine ait veriler Kruskal Wallis, kırık tiplerine ait veriler Ki kare testi ile analiz edildi.

Farklı kanal içi medikaman ve koronal bariyer materyal kullanımına göre ayrılan gruplar arasında, kırılma direnci ve kırık tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızda kullanılan farklı koronal bariyer materyaller ve kanal içi medikamanlar immatür dişlerde kırılma direncine etkisi açısından birbirlerinin yerine alternatif olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: immatür dişler, kırılma direnci, rejeneratif endodonti, kanal içi medikaman, MTA, Biodentin



ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Different Medicament Agents and Coronal Barrier Materials Used in Regenerative Endodontic Treatment on the Fracture Resistance of Simulated Immature Teeth

The aim of this in-vitro study was to evaluate the effects of different intracanal medicaments ($\text{Ca}(\text{OH})_2$, double antibiotic paste, triple antibiotic paste) and coronal barrier materials (MTA, Biodentine) widely used in regenerative endodontic treatment on fracture resistance in simulated immature teeth.

One hundred and five extracted maxillary central teeth were sectioned 7 mm above and 10 mm below the cemento-enamel junction. 5 teeth were the positive control group; they were prepared using Peeso Reamers from apical to coronal to simulate immature teeth without any access cavity preparation. Access cavities of the 100 teeth were prepared, and the canals were instrumented with Peeso Reamers. 10 teeth served as negative control group without medicament application. 90 teeth were randomly assigned into one of the following groups with respect to the intracanal medicament applied (n=30/group): Group 1. Calcium hydroxide (Jefix WooCal, Istanbul, Turkey); Group 2. A mixture of metronidazole, ciprofloxacin, and doxycycline (Triple Antibiotic Paste); Group 3. A mixture of metronidazole and ciprofloxacin (Double Antibiotic Paste). The samples were kept in an incubator at 37 °C and >95% humidity for 4 weeks. Following irrigation, the specimens were divided into two subgroups according to the coronal barrier material applied (n=15/experimental group, n=5/negative control group): 1. ProRoot MTA (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK, USA) and 2. Biodentine (Septodont, Saint-Maur-des-Fosses, France). After 1 week of incubation at 37 °C and >95% humidity, the samples' roots were covered with liquid latex and embedded in self-curing acrylic resin blocks. Each specimen was then subjected to fracture testing using Universal Testing Machine (UTC). The specimens examined under the stereomicroscope were evaluated as favorable and non-favorable according to the fracture modes. The data of fracture resistance test were analyzed by Kruskal Wallis test, the data of fracture modes were analyzed by Chi-square test.

There was no significant difference in the fracture resistance and fracture modes between the groups of different intracanal medicaments and coronal barrier materials ($p > 0.05$).

Different coronal barrier materials and intracanal medicaments used in our study can be used as alternatives to each other in terms of their effect on fracture resistance in immature teeth.

Keywords: immature teeth, fracture resistance, regenerative endodontics, intracanal medicament, MTA, Biodentine



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş travmaları ve derin dentin çürükleri, çocuk ve genç erişkinlerde immatür dişlerin pulpa nekrozuna sebep olabilmektedir. Genç hastalarda tedavisi geciken derin çürük lezyonları, irreversible pulpitis veya daha da ilerleyerek pulpa nekrozuna yol açabilir (1). Dental travma yaralanmaları ise en çok 8 ile 12 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Bu yaralanmalar genellikle pulpa nekrozuna yol açarak gelişen köklerde kök oluşumunun durmasıyla sonuçlanır (2). Ayrıca immatür dişler gelişimsel diş anomalileri nedeniyle de pulpa nekrozu riski altındadır (3).

Kök gelişimi duraklamış immatür dişlerin tedavisi, açık apeks ve kırılğan dentin duvarlarına sahip olmaları nedeniyle özel yaklaşımlar gerektirir (1). İnce ve zayıf kök duvarlarına sahip olan bu dişler, en küçük darbelere karşı kırılmaya duyarlıdır (4). Bu nedenle ideal tedavi seçeneği, dişlerin kırılma direncini ve sağ kalım sürelerini artırmak için apikal kapanmayı ve / veya kök gelişimini desteklemelidir (5). Ek olarak, immatür dişler özellikle servikal üçte birlik kısımda kırılmaya yatkındır (6).

Apeksifikasyon uzun zamandır kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi yöntemi açık apekte kalsifiye doku bariyeri oluşumuna izin vererek endodontik dolun ve periapikal doku onarımı için uygun bir ortam yaratır (7). Geleneksel olarak apeksifikasyonun, uzun süreli kalsiyum hidroksit kullanım prosedürü ile yapılması önerilmektedir. Ancak bu yöntem hem kalsiyum hidroksitin dentin kırılğanlığını arttırması hem de çoklu seanslara ihtiyaç duyulması gibi çeşitli dezavantajlara sahiptir (8).

Bir diğer apeksifikasyon yöntemi olan tek veya az seansta yapılan apikal tıkaç yönteminin birçok vaka serisine göre başarı oranı oldukça yüksektir. Buna rağmen, her iki apeksifikasyon yöntemi de ne kökü güçlendirir ne de daha fazla kök gelişimini destekler. Köklerin ince ve kırılğan kalması dezavantajı bizi başka bir tedavi yöntemi olan ve kök gelişiminin devam etmesini amaçlayan rejeneratif endodontik tedavi (RET) uygulamasına yönlendirmektedir (8).

RET sırasında kırılğan olan immatür dişlerin daha fazla zayıflamasını önlemek için minimal mekanik enstrümantasyon önerilir ancak pulpa dokusu rejenerasyonu için steril bir ortam gereklidir (9). Bu nedenle kök kanallarının

dezenfeksiyonu yalnızca irrigasyon solüsyonları, RET’lerde yaygın olarak kullanılan antibiyotikli patlar ve kalsiyum hidroksit gibi kanal içi medikamanlarla sağlanır (10). Ancak kanal içi medikamanların uzun süre dentin ile temas etmesi halinde yarattıkları etkiler hala tartışma konusudur. Dental sert dokuların asidik antibiyotiklere uzun süre maruz kalması demineralizasyona neden olarak mekanik özelliklerini olumsuz etkilerken, oldukça alkali olan kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) içerikli medikamanlar kırılmaya karşı kök direncini önemli ölçüde azaltmaktadır (11).

RET’de kök hücrelerin kanal boşluğuna göç edebilmesi ve kök gelişiminin devam edebilmesi için mine sement sınırında biyoseramik bir koronal bariyer materyali yerleştirilir ve kanal doldurulmadan bırakılır (12). Her ne kadar RET, kök ve apeks gelişiminin tamamlanmasını amaçlasa da servikal bölgede yeni dentin oluşumunu sağlayamaz. Ayrıca koronal bariyer materyallerinin tam olarak bu alana yerleştirilmesi, tedavi edilen immatür dişlerin mekanik olarak kırılma duyarlılığını büyük ölçüde etkileyebilir. Bu materyaller kullanılarak RET uygulanan immatür dişlerin kırılma direnci hakkında çok az şey bilinmektedir (13).

Çalışmamızın amacı; rejeneratif endodontik tedavide yaygın olarak kullanılan farklı kanal içi medikaman ($\text{Ca}(\text{OH})_2$, ikili antibiyotikli pat, üçlü antibiyotikli pat) ve koronal bariyer materyallerinin (MTA, Biodentin) yapay immatür dişlerin kırılma direnci üzerinde oluştukları etkiyi değerlendirmek ve karşılaştırmalı olarak incelemektir. Çalışmanın sıfır hipotezi çeşitli kanal içi medikaman ajanların ve koronal bariyer materyallerinin yapay immatür dişlerin kırılma direnci üzerine bir fark yaratmadığıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kök Gelişimi

Diş gelişimi tomurcuk, taç ve çan aşamalarını, diş kökü gelişimini ve diş sürmesini içeren karmaşık bir fizyolojik süreçtir. Diş epitelile nöral krest kaynaklı mezenkimal hücreler arasındaki etkileşim diş gelişimi için gereklidir (14). Kron oluşumu tamamlandıktan sonra iç ve dış mine epitelyumu, odontoblastların farklılaşmasında anahtar rol oynayan Hertwig epitel kök kılıfını (HERS) oluşturmak için iki katmanlı bir epitelyal duvar olarak gelişir. İlk dentin tabakası oluştuktan sonra HERS parçalanmaya başlar ve periodontal ligamentte sadece Malassez epitel artıkları kalır. Bu sırada HERS, kök oluşumu tamamlanıncaya kadar apikal yönde ilerlemeye devam eder (15).

HERS, kökün veya köklerin şeklini belirlemekten sorumludur. Epitelyal diyafram, apikal açıklığı pulpaya çevirir ve sonunda apikal foramen ortaya çıkar. İmmatür dişlerin gelişen köklerinde, dişin sürmesinden yaklaşık 3 yıl sonra, apikal kapanma gerçekleşene kadar açık bir apeks bulunur (7).

Diş kök gelişimi sırasında, tüm fonksiyonel sert dokular üç tür hücreden oluşur: HERS, dental papilla mezenkimal hücreleri ve dental folikül hücreleri. Gelişmekte olan apikal kompleksler dişin apikal bölgesinde yer alır ve bir kron olmaksızın, in vitro olarak bütün bir diş kökünü geliştirebilir. Kök, dentin ve sementteki sert dokular, diş mezenşiminden elde edilen odontoblastlar ve sementoblastlardan oluşur (14).

HERS'in bazal zarı hem dental epitel hem de mezenkimal hücreler tarafından salgılanır ve odontoblast farklılaşması için indükleyici görev görür. Laminin 5, HERS tarafından salgılanır ve diş papilla hücresi bağlanmasını, büyümesini, yer değiştirmesini ve farklılaşmasını tetikleyebilir (16). HERS ayrıca dental papilla hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasını indükleyen dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) salgılar (17). HERS'in sürekliliği bozulursa dental papilla hücreleri farklılaşamaz. Bu nedenle HERS kök dentin oluşumu için kritiktir (14).

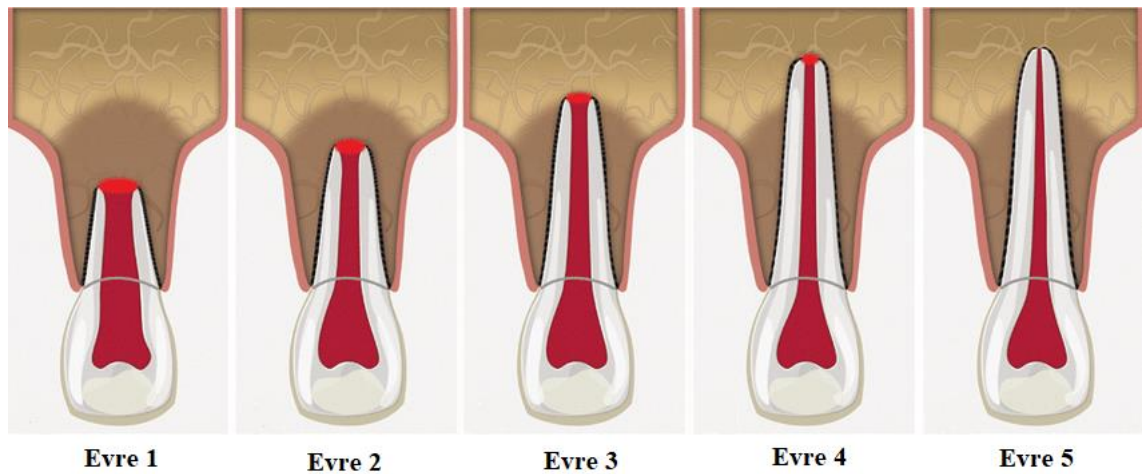
Sement oluşumu, hem HERS epitel hücreleri hem de diş folikülünün mezenkimal hücreleri, gelişmekte olan kök yüzeyine yakın olduğunda başlar. HERS devamlılığının, dejenerasyon veya bağ dokusunun bu bölgeye doğru proliferasyonu

ile bozulması sonucunda, kök dentini ve bağ dokusu arası etkileşim başlar. Bu etkileşimin sonrasında bağ dokusundan farklılaşan sementoblastlar, sement dokusu yapımına başlar (15, 18).

Kök boyu uzadıkça, kron ağız boşluğuna doğru sürmeye başlar ve kök gelişimi için gereken boşluğun oluşumu sağlanır (19). Kök ucu formasyonu, dişin tamamen sürüp oklüzyona gelmesinden sonra da devam eder. Dişin apikal bölgesi apeks oluşumu tamamlanıncaya kadar periapikal dokularla geniş bir alanda ilişki içerisinde (7). Bu dönemde genç hastaların immatür dişlerinde meydana gelen derin çürük lezyonları, travma veya çeşitli etkenler pulpa nekrozuna yol açabilir. Nekrotik immatür dişlerin kök gelişiminin kesintiye uğraması, geniş açık apekse ve kırılkan dentin duvarlarına sahip dişler oluşmasına sebep olur (1).

Cvek tarafından belirlenen sınıflamaya göre immatür dişler kök gelişim evrelerine göre gruplara ayrılmıştır (Şekil 1). Kök boyu ve apikal foramen genişliğine göre belirlenen sınıflama şu şekildedir;

- Evre 1 1/2'den az olduğu tahmin edilen kök uzunluğu
- Evre 2 1/2 kök uzunluğu
- Evre 3 2/3 kök uzunluğu
- Evre 4 geniş açık apikal foramen ve neredeyse tamamı oluşmuş kök uzunluğu
- Evre 5 kapalı apikal foramen ve tamamlanmış kök gelişimi (6)



Şekil 1. Cvek gelişim aşamaları (Plascencia'dan (20))

Cvek evre 5, olgun ve tam olarak şekillenmiş dişleri tanımlarken kalan dört evre, apeksleri açık ve apikal daralıma sahip olmayan ancak önemli morfolojik farklılıklara sahip dişleri tanımlar. Cvek 1, 2 ve 3 evreleri geniş ve farklı apikal açıklıkları gösterir, kök kanalları bukkolingual düzlemde mezyodistal düzleme göre önemli ölçüde daha geniştir, kökün apikal kısmı düzensizdir ve apikal foramen çapı kök kanalının çapından daha büyüktür (20).

2.2. Apikal Foramenin Oluşumu

Kök oluşumu sırasında apikal foramen, apikalde HERS'in devamı olan epitelyal diyafram ile komşu geniş bir açıklıktır. Kök oluşumu sırasında HERS epitelyal artıklara ayrılır ve kök yüzeyine sement döşenir. Bu oluşan sement, matür dişteki apikal foramenin boyutunu ve şeklini etkileyecektir (21).

Epitelyal kök kılıfı çoğaldıkça, sadece bir bazal (apikal) foramen kalana kadar dental papillayı çevreler. Bu foramen, pulpa damarları ve sinirleri için ana giriş ve çıkıştır. Kök oluşumu esnasında apikal foramen genellikle anatomik kökün ucunda yer alır. Ancak diş gelişimi tamamlandığında apikal foramen daha küçük çapa sahip olurken kökün anatomik ucuna göre daha koronalde bulunabilir. Apikal foramen ile anatomik apeks arasındaki mesafe apikal sement oluşumu devam ettikçe artar. Kök apeksinde bir veya birden fazla foramen görülebilir. Çok köklü dişlerde çoklu foramenler daha sık görülür. Birden fazla foramen mevcut olduğunda en büyüğü apikal foramen, küçük olanlar aksesuar kanallar olarak adlandırılır (kombinasyon halinde ise apikal delta). Matür bir dişte apikal foramenlerin çapı genellikle 0,3 ile 0,6 mm arasında değişir. En büyük çapa sahip apikal foramen mandibular molarların distal kanalında ve maksiller molarların palatal kökünde bulunur. Buna rağmen foramen boyutu tam olarak tahmin edilemez ve klinik olarak doğru bir şekilde belirlenmesi mümkün değildir (22).

2.3. İmmatür Dişlerde Pulpa Yaralanması

Kök gelişiminin tamamlanması ve apeksin kapanması, dişin sürmesini takiben 3 yıl içerisinde gerçekleşir. Bu dönemde oluşan pulpa yaralanmasının tedavisi klinisyen için önemli bir zorluk teşkil etmektedir (7). Dental travmalar, derin çürükler ve gelişimsel dental anomaliler genç daimi dişlerde pulpa nekrozuna sebep olan çocuk ve ergenlerde sık görülen sebeplerdendir (1, 3).

2.3.1. Diş çürüğü

Enfeksiyon, pulpa enflamasyonun en yaygın nedenidir ve çürük en temel mikrobiyal kaynaktır (1, 21). Periferik dentin çürükleri pulpa enflamasyonuna neden olur ve kronik inflamatuvar hücreler (makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri) odontoblast tabakasının yakınındaki pulpaya sızacaktır. Bu kronik inflamatuvar reaksiyon, temel olarak bakteriyel toksinlerin dentin tübülleri boyunca hareketinden kaynaklanır. Diş minesini ve dentin çürüğünün devam etmesiyle birlikte kronik inflamasyon alanı boyut olarak artar ancak çürük pulpaya ulaşana kadar lokalize kaldığına inanılır. Çürük pulpaya ulaştıktan sonra bakteri pulpaya girebilir (24).

Çürük nedeniyle oluşan irritasyonun süresi ve şiddeti pulpanın vereceği cevabı etkiler. Sağlıklı durumda olan mineralize bir mine ve dentin, pulpayı doğal olarak korur; bununla birlikte, tedavi edilmeyen çürükler derin lezyonlara dönüşebilir ve inflamatuvar pulpa reaksiyonlarına neden olabilir (25). Polimorfonükleer lökositler baskın hale gelir ve akut enflamasyon pulpanın her tarafına yayılarak pulpa nekrozuna ve ardından periapikal hastalıklara neden olabilir (23).

2.3.2. Dental travmatik yaralanmalar

Travmatik diş yaralanmaları sıklıkla genç veya adolesan yaşta ortaya çıkar ve çoğunlukla maksiller santral dişleri etkiler (4). Travma, kan damarlarının kopmasına veya sıkışmasına sebep olarak travmatize dişin apikal kan beslemesini tamamen veya kısmen etkileyerek tehlikeye atabilir. Bozulan apikal beslenme yeniden sağlanamazsa veya yetersizse, pulpa nekrozu meydana gelir. Daimi dişlerin kök gelişimi devam ettiğinden ve pulpa nekrozu devam eden kök gelişimini engellediğinden 8 ile 10 yaş arasında meydana gelen travma önemlidir (26). Travma almış immatür dişlerin tedavisi, zayıf dentin duvarlarına sahip olmaları ve apikal formasyonun tamamlanmaması nedeniyle klinisyen için zordur (6).

2.3.3. Gelişimsel dental anomaliler

Dişin kök gelişiminin tamamlanmamasının bir nedeni de dens invaginatus ve dens evaginatus gibi gelişimsel dental anomalilerdir (26). Dens in dente olarak da bilinen dens invaginatus, hem maksiller hem de mandibular dişlerde hem süt hem de daimi dişlenmeyi etkileyebilen ve en sık maksiller lateral kesici dişlerde görülen gelişimsel bir anomalidir (27). Bu anomali, diş dokularının kalsifikasyonundan önce mine

organının diş papillasına invajinasyonundan kaynaklanır; daha sonra sert dokular oluşurken, invajinasyona uğramış mine organı gelecekte oluşacak olan pulpa odası içinde küçük bir diş oluşturur (28). Bu anomaliden etkilenen daimi dişlerin prevalansı literatürdeki çeşitli çalışmalarda bildirildiği üzere %0,3 ile %10 ve etkilenen bireylerin yüzdesi %0,25 ile %26,5 arasında değişmektedir (29).

Birkaç farklı sınıflandırma yapılmış olmasına rağmen, Oehler sınıflandırması hala en geçerli ve eksiksiz olanıdır. İnvajinasyonun kapsamına ve koronal veya radiküler konumuna göre üç dens invaginatus sınıflandırması aşağıdaki gibi tanımlanır (30).

- Sınıf I: İnvajinasyon minimal ve mine ile kaplıdır. Dişin kronu ile sınırlı olup mine sement seviyesinin ötesine geçmez.

- Sınıf II: İnvajinasyon mine ile kaplıdır ve pulpa odasına uzanır ancak periodontal ligament ile bağlantı olmaksızın kök kanalı içinde kalır.

- Sınıf III a: İnvajinasyon kök boyunca uzanır ve psödo-foramen yoluyla periodontal ligament aralığı ile lateral olarak birleşir. Kök içinde bulunan pulpa ile genellikle iletişim yoktur.

- Sınıf III b: İnvajinasyon kök boyunca uzanır ve apikal foramende periodontal ligament ile birleşir. Pulpa ile genellikle iletişim yoktur (31).

İnvajinasyon, iritanların pulpa boşluğu veya periradiküler dokularla bağlantılı alanlara sızmasına izin verdiği için tedavi uygulanması gerekebilir. Dens invaginatus tedavisine yönelik klinik yaklaşımlar; restoratif prosedürleri, cerrahi olmayan endodontik tedaviyi, kombine periapikal cerrahiyi ve hatta ekstraksiyonu içerir. İnvajinasyonun kanal sistemi ile bağlantısı olmadığı durumlarda pulpa canlı kalabilir. Fakat dişlerin kök gelişimi tamamlanmadan veya apikal foramen kapanmadan önce iritanların invajinasyon yoluyla pulpa nekrozu ve enfeksiyonuna neden olmasıyla özel bir durum ortaya çıkar (32). Bu durumlarda pulpa nekrozu ve periradiküler patolojisi olan immatür daimi diş için klinik yaklaşım kök gelişiminin devam etmesini sağlamaya yönelik olmalıdır (33).

Dens evaginatus, posterior dişlerin bukkal tüberkülünün oklüzal santral oluğu veya lingual sırtında nadir görülen bir anomalidir (34). Bu gelişimsel sapmalar veya

oklüzalde fazladan çıkıntılar; tüberkül, ekskresans, protuberans ve tümsek gibi birçok tanımlama terminolojisine sahiptir. Bu anomali dentin oluşumu ve pulpa boynuzu da dahil olmak üzere komşu mine yapısı üzerinde çıkıntı yapar (35).

Bu dental anomali için tedavi yöntemleri; pulpa canlılığını koruyucu prosedürler, pulpal geri çekilme meydana gelene kadar tüberkül yüksekliğinin ve tüm karşıt oklüzal interferansların kademeli olarak azaltılmasını veya tüberkülü çevreleyen kompozit restorasyonu içerir (34). Dens evaginatus tüberkülünün oklüzal yüzeydeki yüksekliği nedeniyle bu vakalarda maloklüzyon kaçınılmazdır. Çürük bu anomali için pulpal hastalıklarının ana etiyolojisi olarak kabul edilmemiştir ancak pulpa ekspozuna neden olabilecek kırık bir tüberkül veya aşınmış dentin tabakası, apikal periodontitis ve periodontal dokudaki diğer değişikliklere sebep olduğundan oklüzal interferanslar önerilmektedir (33, 34).

En kritik nokta, etkilenen dişte gelişebilecek patolojileri önlemek için diş okluzyona geldiğinde durumun erken fark edilmesi ve anomalinin iyi zamanlanmış yönetimidir. Özel bir gereksinim olmaksızın normal prosedürlerle tedavi edilebilen matür dişlerin aksine; immatür veya açık apeksli, özellikle periapikal patolojili dişler zaman alıcı, zor ve diş kurtarmaya yönelik kompleks tedavilerle yönetilebilir (34).

2.4. İmmatür Dişlerde Tedavi Yöntemleri

2.4.1. Vital immatür dişlerde tedavi yöntemleri

İmmatür daimi dişlerin tedavisinde uzun süreli prognozu sağlayacak en iyi tedavi seçeneği tercih edilmelidir. Tedavi stratejilerinde, devam eden kök gelişiminin etkilenmemesi için pulpa canlılığını korumak önemlidir (37).

Vital pulpa tedavisi (VPT), immatür daimi dişlerde semptomatik pulpaların korunması için tercih edilen konservatif tedavi yöntemidir. VPT etkilenmemiş koronal pulpa miktarına bağlı olarak stepwise excavation, pulpa kuafajı (direkt veya indirekt) ve pulpotomi (minyatür, kısmi ve tam) tedavilerini içerir. Tüm bu konservatif tedavi yöntemlerin ana amacı, yumuşak doku onarım sürecini teşvik etmek için normal pulpayı korumak veya sadece kontamine pulpa dokusunu çıkarmaktır. Bu nedenle immatür dişler, zayıf ve kırılgan yapıları göz önüne alındığında VPT'den ek fayda sağlar (38).

Daimi dişlerde VPT, diş pulpasının kısmi/minyatür/koronal ekstirpasyonunu ve açık pulpanın biyomateryallerle kapatılmasını veya pulpanın tamamının korunmasını ve biyomateryallerle direkt/indirekt kapatılmasını içerir. Tüm bu tedavi yöntemlerinin nihai amacı, pulpanın sağlıklı kısmının korunması ve dolayısıyla iyileşme yeteneğinin ve kök gelişiminin devam ettirilmesidir (39, 40).

Stepwise excavation ve indirekt pulpa kuafajı (IPK), enfekte/etkilenmiş demineralize dentini koruyarak ve pulpanın çürüklere ve oral bakterilere maruz kalma riskini azaltarak pulpa-dentin kompleksinin fizyolojik reaksiyonunu destekler. Bu tedavinin amacı, bakteri kalıntılarını hapsetmek ve etkisiz hale getirmektir. Böylece pulpal iyileşme süreci için uygun ortam sağlanır (41).

Direkt pulpa kuafajı (DPK), onarıcı dentin oluşumunu kolaylaştırmak ve pulpanın canlılığını korumak için açılan pulpa üzerine doğrudan bir biyomateryal yerleştirilerek kapatılmasını içerir. DPK, açılan pulpa ile ağız boşluğu arasındaki bağlantının uygun biyomateryallerle kapatılmasından dolayı, çürükle perfore olmuş vital pulpaya sahip daimi dişler için mevcut en iyi tedavilerden biri olarak kabul edilebilir (38, 39).

Amerikan Endodontistler Birliği'ne (AAE) göre, parsiyel/Cvek pulpotomi, kalan koronal ve radiküler pulpayı korumak için koronal pulpa dokusunun küçük bir bölümünün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Başka bir deyişle pulpanın enflame bölgesi, sağlıklı doku seviyesinde çıkarılır (42). Minyatür pulpotomi (MP), pulpa dokusunun ~1 mm'yi geçmeyecek şekilde perfore olduğu durumlarda enfekte dentin/hasarlı pulpa dokusunun ve özellikle etkilenmiş odontoblast hücre tabakasının nazikçe/sınırlı bir şekilde çıkarılması prosedürü olarak tanımlanmıştır. Bu tedavi yöntemi ile temiz bir cerrahi yara yüzeyi oluşumu ve pulpa kuafaj maddesinin farklılaşmamış mezenkimal kök hücrelerle daha iyi etkileşime girmesi sağlanır (40). Pulpa dokusu enflamasyonunun koronal pulpanın daha derin seviyelerine yayıldığı varsayıldığında, tüm pulpa dokusu kanal ağızlarına kadar çıkarılır (yani koronal pulpotomi-KP); sonrasında hemostaz sağlanarak kalan pulpa dokusunun üzerine biyomateryal yerleştirilir (42).

2.4.2. Vital olmayan immatür dişlerde tedavi yöntemleri

Geçmişte vital olmayan immatür dişlerin tedavisi için özel güta-perka kon, kısa dolum tekniği ve periapikal cerrahi gibi teknikler kullanılmıştır. Kökün apikal kısmının koronal kısmından genellikle daha geniş olması güta-perkanın uygun kondenzasyonunu imkânsız hale getirebilir. Bu nedenle özel güta-perka konların kullanılması çoğu yazar tarafından tavsiye edilmemiştir. Geçmişte kullanılan bu prosedürlerin sınırlamaları, ilgiyi nekrotik pulpalı açık apeksli bir dişte kalsifiye bariyer oluşturmaya veya kökün devam eden kök gelişimini teşvik etmeyi amaçlayan tedavilere yönlendirmiştir. Bu nedenle artık nekrotik pulpaya sahip immatür dişler için kullanılan tedaviler, kısaca tek veya çok aşamalı apeksifikasyon teknikleri ve rejeneratif endodontik prosedürler olarak kategorize edilebilir (43).

2.4.2.1. Apeksifikasyon

Apeksifikasyon, pulpa nekrozundan sonra kök kanalı ve periapikal dokularda, açık apeks boyunca kalsifiye bir bariyerin oluşmasına izin veren bir ortam oluşturma süreci olarak tanımlanır (44). Bu kalsifiye bariyer, osteosementum veya diğer kemik benzeri dokulardan oluşur (45).

Çok aşamalı geleneksel apeksifikasyon yöntemi, kalsifik bariyerin oluşumu için uygun ortamın yaratılması, debris ve bakterileri uzaklaştırmak için kök kanalının temizlenmesi ve şekillendirilmesinin ardından, kanal içerisine bir medikaman yerleştirilmesini içerir (44). Bu kalsifik bariyer toksinlerin ve bakterilerin periradiküler dokulara girmesini önler. Aynı zamanda kök kanalının sızdırmaz bir şekilde güta-perka ve kanal patı ile doldurulmasını kolaylaştırır (26).

Apikal bariyer oluşumunun uyarılması için çeşitli materyaller önerilmiş olsa da kalsiyum hidroksit en çok kabul gören materyal olmuştur. Materyalin kullanımı ilk olarak 1964'te, kafurlu paraklorofenol ile karıştırılan kalsiyum hidroksitin, apeks boyunca kalsifiye bir bariyer oluşumunu indükleyeceğini öneren Kaiser tarafından tanıtılmıştır (7). Bu prosedür, enstrümantasyon ve kanal içi medikaman kullanımı ile kök kanalı içindeki kontaminasyonu azaltmanın ve rezorbe olabilen bir pat ile kanal boşluğunu geçici olarak doldurmanın önemini vurgulayan Frank tarafından popüler hale getirilmiştir (36). Sitotoksisite potansiyelini azaltmak için salin, steril su veya

distile su ile karıştırılmış kalsiyum hidroksit kullanımının da benzer oranda klinik başarı gösterdiği belirtilmiştir (7).

Frank tarafından sunulan üç vakada 3 ve 6 ay sonraki radyografik muayenede, kök kanallarının doldurulmasının ardından, kök apeksinin kapandığı veya bariyer olduğu gözlenmiştir (36). Apeksifikasyonun bir sonucu olarak gerçek kök gelişimi oluşmaz; ancak kök apeksinde oluşan kalsifiye bir kitlenin radyografik görünümü bu izlenimi verebilir (45). Kalsifiye apikal bariyer oluşumunun olguların %74 ile %100'ünde gerçekleştiği bildirilmiştir (46). Bu bariyer oluşumu genellikle 3-24 ay arasında gerçekleşmektedir (45).

Geleneksel kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon prosedürü güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kabul edilse de birkaç dezavantajı vardır. Bunlar arasında uzun tedavi periyodu, hasta uyumuna bağlı komplikasyonlar ve uzun dönemde kök kırığı riski ile sonuçlanan ince kalan dentin duvarları yer alır (47). Bir diğer dezavantaj ise Ca(OH)_2 'in yüksek pH'ı nedeniyle rejeneratif kapasiteye sahip hücrelere zarar vermesidir (48). Ca(OH)_2 'in kanaldan tam olarak uzaklaştırılmasının çok zor olduğu, kanalda arta kalan Ca(OH)_2 'in apikalde sızıntılara neden olduğu ve kök kanal patı ile bağlanmayı etkilediği de söylenmiştir (49). Ayrıca koronal sızdırmazlığın endodontik başarısızlığı önlemedeki önemi iyi bilinirken, uzun süreli tedavide daimi koronal restorasyonun gecikmesi yeniden enfeksiyona ve tedavinin uzamasına veya başarısız olmasına neden olabilir (7).

Bahsedilen bu dezavantajlardan dolayı mineral trioksit agregat (MTA) ve güta-perka ile apikal tıkaç oluşturulması şu anda klinisyenler tarafından daha çok tercih edilmektedir ve kalsiyum hidroksit ile geleneksel apeksifikasyona göre birçok avantajı vardır (48). Morse ve ark. tek seans apeksifikasyonu, biyouyumlu bir materyalin kök kanalının apikale cerrahi olmayan kondenzasyonu olarak tanımlamaktadır (7, 50). Amaç kök kanalının doldurulmasını sağlayacak bir apikal bariyer oluşturmaktır. Kök ucu kapanmasını sağlama girişimi yoktur. Bunun yerine yapay bir apikal bariyer oluşturulur (7).

Bu amaç için geçmiş yıllarda trikalsiyum fosfat (51, 52), kalsiyum hidroksit (51, 53), dondurularak kurutulmuş kemik (54) ve dondurularak kurutulmuş dentin (55) dahil olmak üzere bir çok materyal önerilmiştir. Son zamanlarda mineral trioksit

agregat (MTA) gibi kalsiyum silikat içerikli ajanlar başarılı sonuçlar göstermiştir (56). MTA; iyi doku biyouyumluluğu, düşük çözünürlük, mineralize doku oluşumunu indüklemeye ve uygun sızdırmazlık yeteneği ile bakteriyostatik etkiyi bir araya getirdiğinden, apikal bariyer tekniğinde kullanımı yaygınlaşmıştır (7, 57, 58).

MTA, hidrofilik partiküller içeren ve trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum aluminat, kalsiyum sülfat dehidrat ve bizmut oksitten oluşan bir tozdur (58, 59). Torabinejad ve ark. yaptıkları çalışmada MTA'nın ana iyonlarının kalsiyum ve fosfor olduğunu göstermiştir. Bu iyonlar aynı zamanda diş sert dokularının temel bileşenleri olduğundan, MTA'nın hücre ve dokularla temasında biyouyumluluk göstereceği belirtilmiştir. Ayrıca MTA'nın, Ca(OH)_2 gibi yüksek bir pH'a sahip olmasının apikal bariyer materyali olarak kullanılmasından sonra sert doku oluşumunu indükleyebileceği söylenmiştir (58). Birçok farklı klinik çalışmada elde edilen sonuçlara göre MTA ile yapılan tek seans apeksifikasyonda başarı %81 ile < %100 arasında değişmektedir (14, 58, 59).

MTA ile apeksifikasyonun en büyük dezavantajı manipülasyonun zor olması nedeniyle geniş apikal alana yerleştirilmesinin zorluğudur (62). Apikal matris kullanımı MTA'nın yerleştirilmesini kolaylaştırarak gereğinden fazla kullanımını ve periradiküler dokulara taşmasını engeller ve iyi bir şekilde kondanase edilebilmesini sağlar. Apikal matris olarak kalsiyum sülfat, hidroksiapatit, emilebilir kollajen ve trombositten zengin fibrin dahil olmak üzere birkaç materyal önerilmiştir (63–65). Zou ve ark. yaptığı çalışmaya göre kalsiyum sülfat kullanımının, MTA'nın taşmasını önlediğini ve sızdırmazlık kabiliyetini önemli ölçüde azalttığını; Collaplug'ın ise MTA'nın taşmasında veya sızdırmazlık yeteneğinde bir fark yaratmadığını bildirmişlerdir (66).

Hem geleneksel (çok seans) hem de tek seans apeksifikasyonun en büyük dezavantajı, kök duvarının kalınlaşmasının veya kök gelişiminin devamının mümkün olmamasıdır (67). Yetersiz kron-kök oranı nedeniyle dişte kök kırığı ve mobilite riski devam etmektedir bu nedenle kısa köklü dişlerde kullanımı tavsiye edilmemektedir (68).

2.4.2.2. Revaskülarizasyon

Açık apeksli immatür dişlerde revaskülarizasyon istenilen iyileşme yanıtıdır çünkü canlılığını yitirmiş diş, güçlü kök dentinini oluşturmak üzere gelişmeye devam edemez (12). Periapikal tutulumu olan enfekte immatür dişlerde, kök kanal boşluğunda bakterilerin varlığı ve pulpa dokusunun proliferasyonu için gerekli olan vital pulpa progenitör hücrelerinin eksikliği nedeniyle pulpa revaskülarizasyonunun imkansız olduğu düşünülmüştür (6). Bu yüzden bu dişlerin tedavisinde yıllarca daha zahmetli olan geleneksel apeksifikasyon tedavisi kullanılmış, son yıllarda ise tek seans apeksifikasyon ile tedaviler daha kısa süreli hale gelmiştir (10). Ancak apikal gelişimin devamını ve radiküler dentin oluşumunu teşvik etmeyen bu tedaviler sonrası ince kök dentini ve geniş kanal lümenine sahip olan dişler kırılmaya eğilim göstermektedir (9, 11).

Rejeneratif endodontik yöntemler, kök gelişiminin devam etmesine izin verme potansiyeline sahiptir ve bu nedenle yapısal bütünlüğü bozulmuş immatür daimi dişlerin yönetiminde alternatif bir terapötik yaklaşım sunar (69). Rejeneratif endodontik prosedürler dişlerin vitalitesini korur veya nekrotik dokuları dezenfekte ederek ve uzaklaştırarak vitalitesini geri kazanmasını sağlar. Rejenerasyon; pulpa, periodonsiyum, vasküler ve immun sistemden gelen hücrelerin aktivitesi ile gerçekleştirilebilir (5).

Pulpa dokusunun rejenerasyonunu sağlamak için ilk girişimler Nygaard Ostby tarafından yapılmıştır (68, 69). Yapılan iki çalışmada da kök kanallarında kanama sağlamak için kasıtlı olarak taşkın çalışılmış ve ardından kök kanal boşluğuna doku büyümesine izin vermek için kök apeksinden daha kısa olacak şekilde güta-perka ve Kloroperka N-O kanal patı ile kök kanalı doldurulmuştur. Ayrıca nekrozun olduğu durumlarda kanalları dezenfekte etmek için %4 formaldehit solüsyonu kullanılmıştır (72). Histolojik incelemeler, kök kanalının doldurulmamış kısmında oluşan kan pıhtısı ile yeni bir doku gelişiminin desteklenebileceğini ve kök kanal duvarları ve bağ dokusu boyunca mineral doku birikimi oluşabileceğini göstermiştir (70, 71).

Revaskülarizasyon tedavisinin başarısı, replantasyon yapılan açık apeksli dişlerde kök gelişiminin devam etmesi ve kök kanalında sert doku birikiminin

oluşmasıyla gösterilebilir (5, 71). Diş avülsiyonunda tedavi başarısı genellikle pulpal ve periapikal yaralanma, replantasyondan önce geçen süre, diş saklama koşulları ve kök yüzeyine yapılan işlem ile doğrudan ilişkilidir (74). Ancak kök kanalının kanal içi medikaman kullanımı ile uygun dezenfeksiyonu sonrası dişin revaskülarizasyonu mümkün olabilir. Kanal içi pansuman ile birlikte uygun dekontaminasyon sonrası yapılan revaskülarizasyon tedavisi, kök gelişimi ve güçlendirilmesi gibi avantajlar sunarak avülse immatür dişler için umut verici bir alternatif olabilir (75).

Iwaya ve ark. (11) tarafından ilk olarak 2001’de ‘revaskülarizasyon’ olarak isimlendiren bu prosedür kronik apikal apseye sahip nekrotik bir immatür mandibular ikinci premolar dişte denenmiştir. Kanal içi medikaman uygulaması ve irrigasyon ile sağlanan dezenfeksiyon sonrası beşinci seansta, kanal ağzının yaklaşık 5 mm apikalinde vital dokunun olduğu görülmüştür. Daha sonra kök kanalındaki yumuşak doku ile temas edecek şekilde ince bir tabaka kalsiyum hidroksit patı yerleştirilmiş ve giriş kavitesi, cam iyonomer siman ve ardından kompozit rezin ile kapatılmıştır. 5 ay sonra alınan bir radyografide apikal kapanmanın ilk belirtileri ve kök kanal duvarlarının kalınlığında hafif bir artış gözlenmiştir. İlk tedaviden 15 ay sonra kanal tekrar açılmış, kanal ağzı seviyesinde dentin köprüsü oluşumu gözlenmiş ve yeni oluşan dentin köprüsü üzerinde yapılan elektrikli pulpa testine pozitif yanıt alınmıştır. İlk tedaviden 30 ay sonra yapılan radyografik muayenede ise apeksin tamamen kapandığı ve pulpa boşluğunun azalması ile kök duvarının kalınlığının arttığı doğrulanmıştır (12).

Bu bulgular ışığında, başka araştırmacılar tarafından sunulan vaka raporlarında da nekrotik pulpaya sahip immatür dişlerde revaskülarizasyon prosedürleri ile pulpa rejenerasyonunun teşvik edilebileceği ve apikal kapanmanın sağlanabileceği belirtilmiştir. Tam olarak öngürebilir bir tedavi olmamasına rağmen tekniğin basit, ucuz ve halihazırda kullanılan materyal ve medikamanlara adapte edilebilir olması sayesinde denemeye değer olduğu vurgulanmıştır (76).

Daha sonra Jeeruphan ve ark. (2012) tarafından yapılan, revaskülarizasyon veya apeksifikasyon yöntemleriyle tedavi edilen immatür dişlerin sağkalım sonuçlarını karşılaştıran çalışmada 61 adet immatür dişin tedavi sonuçları radyografik ve klinik açıdan değerlendirilmiştir. MTA ve kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu grupları (sırasıyla; %0,0, %1,5) ile karşılaştırıldığında

revaskularizasyon grubunda (%28,2) kök genişliğinde önemli ölçüde daha fazla artış bulunmuştur. Ek olarak kök uzunluğundaki artış yüzdesinin, MTA ve kalsiyum hidroksit apeksifikasyon grupları (sırasıyla; %6,1, %0,4) ile karşılaştırıldığında revaskularizasyon grubunda (%14,9) önemli ölçüde daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca revaskularizasyon uygulanmış dişlerin (%100) ve MTA apeksifikasyonu ile tedavi edilen dişlerin (%95) sağkalım oranlarının, kalsiyum hidroksit ile tedavi edilen dişlerde gözlenen sağkalım oranlarından (%77,2) daha yüksek olduğu bulunmuştur (8). Böylelikle revaskularizasyon tedavisi özellikle son on yılda, immatür dişlerin kök gelişiminin devam etmesini sağlamak için kolay uygulanabilir ve başarı şansı yüksek bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (72).

Özetle geleneksel kök kanal tedavisine göre pulpa rejenerasyonunun avantajları şunlardır:

- pulpa canlılığının korunması veya restorasyonu,
- istilacı bakteri ve toksinlere karşı interstisyel doku basıncı ve immun tepki,
- uyarıcı bir sistem olarak ağrının algılaması,
- kırılmaya daha az eğilimli nemli dentin oluşumu,
- pulpayı yaralanma bölgesinden korumak için reaksiyoner veya reperatif dentin oluşumu,
- genç hastalarda ince dentin duvarlarını güçlendirmek ve uzun vadeli komplikasyonları önlemek için kök oluşumunun tamamlanması,
- sağlam periradiküler dokuların oluşumunu sağlamak (77).

2.4.2.2.1. Revaskularizasyon tedavi protokolü

Amerikan Endodontistler Birliği (American Association of Endodontists, AAE) tarafından 2008 yılında yayınlanan rejeneratif endodontik tedavi ile ilgili rehber aşağıdaki gibidir (78):

Vaka Seçimi:

- Nekrotik pulpa ve immatür apekse sahip dişler
- Final restorasyon, post-core için pulpa boşluğu kullanılmayacak olan dişler
- Uyumlu hasta/ebeveyn

- Tedavide kullanılacak ilaçlara ve antibiyotiklere alerjisi olmayan hastalar (ASA 1 veya 2).

Aydınlatılmış Onam:

- İki (veya daha fazla) seans gereksinimi
- Antimikrobiyal(ler)in kullanımı
- Olası yan etkiler: kron/kök renklenmesi, tedaviye yanıt eksikliği, ağrı/enfeksiyon
- Alternatifler: MTA apeksifikasyonu, tedavi yapılmaması, diş çekimi (kurtarılamaz kabul edildiğinde)
- AAE veritabanına bilgi girme izni (isteğe bağlı)

İlk Seans:

- Lokal anestezi, rubber dam izolasyonu ve giriş kavitesi.
- 20ml NaOCl ile irrigasyon solüsyonunun periapikal boşluğa taşma olasılığını en aza indiren bir irrigasyon sistemi kullanılarak yapılan bol, nazik irrigasyon (örn., ucu kapalı ve yandan açılı iğne veya EndoVac). Düşük konsantrasyonlarda NaOCl kullanımı tavsiye edilir (%1,5 NaOCl) (20ml/kanal, 5 dak). Ardından apikal dokulardaki kök hücreler üzerinde sitotoksik etkisini en aza indirmek için irrigasyon iğnesi kök ucundan yaklaşık 1 mm uzaklıkta olacak şekilde salın veya EDTA (20 ml/kanal, 5 dak) ile irrigasyon yapılır.
- Kanal paper pointlerle kurutulur.
- Kalsiyum hidroksit veya düşük konsantrasyonda üçlü antibiyotikli pat kanal içerisine yerleştirilir. Üçlü antibiyotikli pat kullanılıyorsa: 1) pulpa odasını renklenme riskini en aza indirmek için dentin bonding ajanla kaplanır ve 2) 1:1:1 oranında siprofloksasin: metronidazol: minosiklin'i 1-5 mg/ml konsantrasyonda karıştırılır. Üçlü antibiyotikli pat diş renklenmesi ile ilişkilendirilmiştir. İçeriğinde minosiklin olmayan ikili antibiyotikli pat veya minosiklin yerine başka bir antibiyotik (örn., klindamisin; amoksisilin; sefaklor) bulunan kök kanal dezenfektanı alternatif olarak kullanılabilir.
- Medikaman şırınga ile kanal sistemine taşınır.

- Üçlü antibiyotikli pat kullanılıyorsa kron renklenmesini önlemek için mine sement sınırının altında kalmalıdır.
- Cavit, IRM, cam iyonomer gibi geçici restoratif materyalle 3-4 mm giriş kavitesi kapatılır.

İkinci Seans (1-4 hafta sonra):

- İlk tedaviye yanıt değerlendirilir. İnatçı enfeksiyon belirtileri/semptomları varsa, alternatif bir antimikrobiyal kullanımı veya kullanılan antimikrobiyal ile daha uzun tedavi süresi düşünülür.
- Vazokonstriktör içermeyen %3 mepivakain ile anestezi ve rubber dam izolasyonu sağlanır.
- 20 ml %17 EDTA ile bol, nazik irrigasyon yapılır.
- Kanal paper pointlerle kurutulur.
- Taşkın enstürmantasyon ile kanal sisteminde kanama sağlanır (ön eğim verilmiş bir K ege apikal foramenden 2 mm taşkın olacak şekilde döndürülerek tüm kanal mine sement sınırına kadar kanla dolacak şekilde kanama indüklenir). Kan pıhtısı oluşturmaya bir alternatif de, trombositten zengin plazma (PRP), trombositten zengin fibrin (PRF) veya otolog fibrin matrisinin (AFM) kullanılmasıdır.
- 3-4 mm kalınlığında restoratif materyalin yerleştirilmesine izin verecek seviyede kanama durdurulur.

o Gerekirse kan pıhtısı üzerine CollaPlug™, Collacote™, CollaTape™ gibi rezorbe olabilen bir matris ve onun da üzerine koronal bariyer materyali olarak beyaz MTA yerleştirilir.

o 3-4 mm kalınlığında bir cam iyonomer tabakası (örn. Fuji IX™, GC America, Alsip, IL) koronal bariyer materyali üzerine yerleştirilir. MTA renk değişikliğine sebep olacağından estetik kaygıya neden olabilecek dişlerde MTA yerine alternatifler (biyoseramikler veya trikalsiyum silikat simanları [örn. Biodentin, Septodont, Lancasted, PA, USA, EndoSequence® BC RRM-Fast Set Putty, Brasseler, ABD]) düşünülmelidir.

- Anterior ve Premolar dişler - Collatape/Collaplug kullanılarak 3 mm renklenmeyen bir restoratif materyal ile restore edilir ve ardından dolgulu bir kompozit ile mine tabakası tamamlanır.
- Molar veya metal destekli porselen kronlu dişler - Collatape/Collaplug kullanılarak 3 mm MTA ile restore edilir ve ardından rezin modifiye cam iyonomer siman (RMGI), kompozit veya amalgamla restorasyon tamamlanır.

Takip (6, 12, 24. ay):

- Klinik ve radyografik muayene
 - o Ağrı, yumuşak doku şişliği veya sinüs yolu olmaması (sıklıkla birinci ve ikinci randevular arasında görülür).
 - o Apikal radyolüsensinin kaybolması (genellikle tedaviden 6-12 ay sonra gözlenir).
 - o Kök duvarlarının kalınlığının artması (bu genellikle kök uzunluğundaki belirgin artıştan önce gözlenir ve genellikle tedaviden 12-24 ay sonra ortaya çıkar).
 - o Artan kök uzunluğu.
 - o Pozitif vitalite testi yanıtı
 - o İlk 2 yıldan sonra önerilen yıllık takip
 - o CBCT, ilk değerlendirme ve takip ziyaretleri için şiddetle tavsiye edilir.
- Rejeneratif endodontik prosedürlerin başarı derecesi birincil, ikincil ve üçüncül hedeflere ulaşmanın mümkün olup olmaması ile ölçülür:
 - o Birincil hedef: Semptomların ortadan kalkması ve kemik iyileşmesinin kanıtı.
 - o İkincil hedef: Artan kök duvar kalınlığı ve/veya artan kök uzunluğu (istenilen sonuçtur ancak gerekli değildir)
 - o Üçüncül hedef: Vitalite testine pozitif yanıt (eğer elde edilirse daha organize bir vital pulpa dokusunu gösterebilir)

2.4.2.2.2.Revaskülarizasyon tedavisinde kullanılan materyaller

Windley ve ark. (2005) göre, apikal periodontitisli immatür daimi dişlerin başarılı revaskülarizasyonu aşağıdaki kriterlere bağlıdır (79):

- 1) Kanal dezenfeksiyonu: Başarılı bir tedavi için anahtar faktör kanal dezenfeksiyonudur. Dezenfeksiyon için kullanılan materyaller yazarların uygulamalarına göre farklılık gösterirken genellikle metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin içerir. Bu üç antibiyotiğin kombinasyonu ile başarılı klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (76, 80–82). Ancak bazı çalışmalar kalsiyum hidroksit (10, 33, 83, 84) veya formokresol (85) ile dezenfeksiyonunun da revaskülarizasyonda başarılı olduğunu göstermektedir.
- 2) Doku büyümesi için kanala matriks yerleştirme: Kanal dezenfeksiyonu tamamlandıktan sonra iskele görevi görecektir olan pıhtı oluşumunu indüklemek için apeks mekanik olarak irrite edilir (76, 86, 87). Öte yandan bazı yazarlar pulpa boşluğunda pıhtı oluşumu gerçekleşmeden yapılan tedavilerin de başarılı olduğunu bildirmiştir (33, 83, 88).
- 3) Giriş kavitesinin bakteri geçirmez şekilde kapatılması: Giriş kavitesi bakterilere karşı sızdırmaz bir materyal kullanılarak restore edilir. Çoğu çalışmada tercih edilen malzeme mineral trioksit agregattır (MTA)(87, 89, 90). Ancak bazı yazarlar kaviteyi cam iyonomer rezin (79, 85, 88) ile de kapatmıştır.

Yukarıda bahsedildiği gibi başarılı bir revaskülarizasyon tedavisi için kanal dezenfeksiyonu ve koronal sızdırmazlık en önemli faktörlerdendir. Bu nedenle kanal içi medikaman ve koronal bariyer materyallerinin kullanımı ve seçimi önem taşımaktadır.

Revaskülarizasyon tedavisinde kullanılan medikamanlar

Nekrotik pulpa ve apikal patolojiye sahip immatür daimi dişlerin geleneksel kök kanal preparasyonu, çeşitli tedavi zorlukları sunar. Mekanik temizlik dentinin kök duvarlarını zayıflatabileceği ve kanalın apikal bölümünde bulunabilecek vital doku artıklarını kaldırabileceğinden dolayı kontrendikedir (68). Bu nedenle kanal dezenfeksiyonunu sağlamak için irrigasyon solüsyonları ve kanal içi medikamanlar kullanılır.

Revaskularizasyon ile ilgili yayınların çoğu, kanal içi medikaman olarak antibiyotikli patların kullanımını önermektedir (77). Açık apeksli immatür dişlerde kök kanal sisteminin enfeksiyonu ve bunu takiben oluşan periapikal inflamasyon, hem aerobik hem de anaerobik bakteriler içeren bakteri topluluklarının neden olduğu hastalıklardır (91). Bu nedenle kanalı etkili bir şekilde sterilize etmek için antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması daha uygundur (92). Bu kombinasyonun kullanımı, Hoshino ve ark. tarafından siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin karışımının enfekte kök kanal dentininde yaygın olarak bulunan bakterileri etkili bir şekilde ortadan kaldırdığını belirten in vitro ve in vivo çalışmalara dayanmaktadır (80, 81, 93). Bu üç antibiyotik kombinasyonuna üçlü antibiyotikli pat (TAP; triple antibiotic paste) adı verilmiş ve başarılı revaskularizasyon tedavileri için yaygın olarak kullanılmıştır. Minosiklinin neden olduğu renklenmeler nedeniyle, TAP modifiye edilmiş ve minosiklin sefaklor ile değiştirilerek modifiye üçlü antibiyotikli pat (mTAP)(68, 80, 86) veya tamamen çıkarılarak ikili antibiyotikli pat (DAP; double antibiotic paste) olarak kullanılmıştır (12, 94).

Bir nitroimidazol bileşiği olan metronidazol, anaerobik koklara ve Gram-negatif ve Gram-pozitif basillere karşı geniş spektrumlu ve güçlü antibakteriyel etkisi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Metronidazol bakteri hücre zarlarına nüfuz eder, çekirdeğe ulaşarak DNA'ya bağlanır, sarmal yapısını bozar ve hücre ölümüne neden olur (92). Odontojenik apselerden elde edilen izolatlar üzerinde yapılan çalışmada metronidazolün aeroblara karşı hiçbir aktivitesi olmamasına rağmen anaeroblara karşı mükemmel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (95). Ayrıca bakteri direncini indüklediği için de metronidazol kullanımı savunulmaktadır (96).

Minosiklin, bakteriyostatik ve geniş spektrumlu antimikrobiyal olan tetrasiklin grubunun bir üyesidir. Benzer bir spektruma sahip yarı sentetik bir tetrasiklin türevidir olup çoğu spiroket ve birçok anaerobik ve fakültatif bakteriler dahil olmak üzere hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmalara karşı etkilidir. Minosiklin dış zardan pasif difüzyon ve ardından iç zardan aktif taşıma yoluyla bakteri hücrelerini istila ederek ribozomların yüzeylerine ulaşır ve protein sentezini inhibe eder. Minosiklin periodontal tedavide yaygın kullanılmaktadır ve birçok topikal formda mevcuttur (92).

Sentetik florokinolon siprofloksasin, bakteri çekirdeğindeki DNA girazını inhibe ederek, DNA'yı eksonükleazlarla bozar ve bakterisidal bir etkiye neden olur. Siprofloksasin, gram negatif patojenlere karşı çok güçlü bir aktiviteye sahipken gram pozitif bakterilere karşı bu aktivitesi sınırlıdır ve çoğu anaerobik bakteri siprofloksasine karşı dirençlidir. Sonuç olarak siprofloksasin, kombine enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla metronidazol ile birleştirilir. Siprofloksasin yan etkilere sahip olsa da, düşük dozlarda klinik olarak güvenilirdir (97). Siprofloksasin düşük dozlarda kanal içi medikaman olarak uygulandığında önemsiz yan etkiler meydana getirdiği varsayılabilir (92).

Kanal içi antibiyotiklerin kullanıldığı RET sonuçlarını analiz eden son klinik çalışmalar, yüksek başarı oranları ortaya koymuştur (10, 98–100). Nekrotik pulpalı immatür dişler üzerinde sefaklor, siprofloksasin ve metronidazol içeren üçlü antibiyotikli pat kullanılarak yapılan bir klinik çalışmada, periapikal radyolüsensilerde %100 iyileşme ve %93 klinik başarı gözlemlenmiştir (101).

Antibiyotikli patların dezavantajları; dentin renklenmesi, aşırı konsantrasyonlarda kullanıldığında oluşan sitotoksisite (102), uzaklaştırma zorluğu (103) ve özellikle genç hastalarda sorun yaratan direnç gelişimi ve duyarlılaşma riskidir. Bu nedenle güncel öneriler, apikal papilladan alınan kök hücrelerle yapılan testlerde sitotoksisite göstermeyen (102) ve birçok vaka raporu ve vaka serisinde başarıyla kullanılan kalsiyum hidroksitin kullanımına yöneliktir (10, 84, 100). Alternatif olarak antibiyotikli patlar, orijinal pat karışımında belirtilenden 1000 kat daha düşük olarak 0,1–1 mg/ml konsantrasyonlarda kullanılmalıdır (102). Gelecekte kök kanalına geçici olarak yerleştirilen matrislere antibiyotiklerin dahil edilmesi ile biyolojik olarak güvenli antimikrobiyal ilaç kullanım sistemi oluşturulması düşünülebilir (104).

RET'lerde kullanılan antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonlarının biyouyumlu olması ve kök hücreler üzerinde toksik etkisinin olmaması gereklidir (92). Birçok çalışma, vital pulpa dokusunun üç antibiyotiği (siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin) içeren patları iyi tolere ettiğini göstermiştir (105). Ancak Wang ve ark., RET'lerde yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik kullanılmasının canlı dokular için toksik olabileceğini belirtmiştir (106). Sonuç olarak endodontik bakterilere karşı maksimum etkiye sahip ancak kök hücreler de

dahil olmak üzere konakçı hücrelere zararsız olan antibiyotikli pat konsantrasyonu henüz belirlenememiştir (107).

Bir literatür derlemesinde, pulpa revaskülarizasyonunda antibiyotikli patların kullanımı ile tatmin edici sonuçların elde edildiği bildirilirken kalsiyum hidroksit kullanımıyla da benzer sonuçların görüldüğünden bahsedilmiştir (72). Pulpa revaskülarizasyonunda topikal antibiyotik ve kalsiyum hidroksit kullanımını karşılaştıran çalışmalarda ise kalsiyum hidroksit ile kıyaslandığında antibiyotikli pat kullanımının daha iyi apikal iyileşmeye sebep olduğu belirtilmiştir (48). Ancak RET'lere ilişkin ESE'nin (European Society of Endodontology) 2016'da yayınlanan görüş bildirisinde ise, antibiyotiklerin RET'lerde kullanımını destekleyen hiçbir güçlü kanıt bulunmadığı vurgulanarak antibiyotikler yerine, kalsiyum hidroksit kullanımı önerilmiştir (77). Endodontide antibiyotik kullanımına ilişkin ESE'nin 2018'de yayınlanan görüş bildirgesi de aynı sonuca ulaşmıştır (108).

Antibiyotikli patın dezavantajları göz önüne alındığında güncel öneriler, apikal papilladan alınan kök hücrelerle yapılan testlerde sitotoksiste göstermeyen ve bir dizi vaka raporu ve vaka serisinde başarıyla kullanılmış olan kalsiyum hidroksitin kullanımına yöneliktir (10, 84, 100, 102). Ayrıca kalsiyum hidroksit kullanımının, EDTA tarafından dentinden salgılanan büyüme faktörü salınımını arttırırken antibiyotikli pat kullanımının bu salınımı olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (109, 110). Öte yandan dentin hidroksiapatiti içindeki karboksilat ve fosfat gruplarını parçalayarak kök kanal dentinini zayıflatması ve kök kırığı riskini attırması gibi özellikleri nedeniyle kalsiyum hidroksit kullanımına karşı endişeler de dile getirilmiştir (6).

RET'lerle tedavi edilen dişler üzerine yapılan retrospektif bir radyografik çalışmada, kanal içi medikaman olarak kombine antibiyotikli pat yerine kalsiyum hidroksit kullanılan dişlerde kök uzunluğunda önemli ölçüde daha fazla artış olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, kombine antibiyotikli patla tedavi edilen dişlerde ise kök kanal duvar kalınlığında önemli ölçüde daha fazla artış olmuştur. Kalsiyum hidroksit kök kanalının koronal yarısı ile sınırlandırıldığında dentin duvar kalınlığındaki medyan artış %53,8 olarak belirlenmiştir. Bu, kök kanalının apikal yarısında kalsiyum hidroksit bulunduğunda oluşan %3,3'lük artışla çelişmektedir. Kök

uzunluğundaki yüzde değişiklik, bu farklı klinik protokollerin hiçbirinden etkilenmemiştir (89).

Cehreli ve ark. (10), çok köklü immatür nekrotik pulpaya sahip dişlerde kök kanalının koronal üçte birinde $\text{Ca}(\text{OH})_2$ uygulanarak yapılan RET'in geleneksel apeksifikasyon tedavisine uygun bir alternatif olduğunu göstermiştir. Çalışmadaki tüm dişlerde periapikal iyileşmenin radyografik kanıtlarının yanı sıra dentin duvarlarının kalınlığının arttığı, apikal gelişimin devam ettiği ve klinik semptomların iyileştiği görülmüştür.

Yeni hazırlanmış akışkan bir $\text{Ca}(\text{OH})_2$ yaklaşık 12,5 pH'a sahiptir ve bakteri ve insan hücreleri için potansiyel olarak toksiktir. Bununla birlikte klinik kullanımda birkaç yararlı biyolojik özelliğe de sahiptir. Antimikrobiyaldir, kök kanalındaki nekrotik dokuyu çözme özelliğine sahiptir ve sert doku oluşumu ile apikal kapanmayı indükleyebilir (111, 112). Ayrıca artık mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen ve kök kanalının ağız boşluğundan yeniden enfeksiyonunu önleyen fizikokimyasal bir bariyer görevi görür (112). Bu nedenlerle apeksifikasyonda ilk tercih edilen ajan olarak $\text{Ca}(\text{OH})_2$ kullanılmıştır (83). Ancak apeksifikasyon tedavisinden beklenenler revaskülarizasyon prosedürlerinden çok farklıdır (68).

RET canlı dokunun korunmasını ve odontoblast benzeri ve HERS hücrelerinin uyarılmasını gerektirir (83). Bu nedenle $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'in revaskülarizasyonda kullanılması şüphelidir. Bazı yazarlar, yüksek pH'sı nedeniyle onarım süreci için hayati önem taşıyan hücreleri yok edebileceğini iddia etmektedir (12, 113). Diğerleri kanal boşluğunda kontrolsüz bir kalsifikasyona neden olarak odontojenik potansiyele sahip yumuşak dokuların büyümesini engelleyeceğinden korkmaktadır (113). Buna karşılık bazı klinisyenler $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'i kök kanalının sadece koronal üçte birlik kısmında kullanarak olumlu özelliklerinden yararlanırken toksisitesinin sınırlanabileceğine inanmaktadır (68, 83).

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ kullanımının kök kanalının koronal üçte birlik kısmında sınırlı kalması için kanala lentülo ile yerleştirilmemesi gerekmektedir. Bunun yerine şırınga tipi bir taşıyıcı ile kök kanalının koronal kısmına yerleştirilmeli ve daha sonra kökün koronal ve orta üçte birlik kısmının birleşimine kadar nemli bir pamuk pelet ile hafifçe sıkıştırılmalıdır (68).

Revaskülarizasyon tedavisinde kullanılan koronal bariyer materyalleri

Çoğu endodontik başarısızlık iritanların periapikal dokulara sızması sonucu ortaya çıkar (114). İdeal bir ortograd veya retrograd dolgu materyali, kök kanal sistemi ve onu çevreleyen dokular arasında tam sızdırmazlık sağlamalıdır. Aynı zamanda toksik, kanserojen ve genotoksik olmayan, konakçı dokularla biyolojik olarak uyumlu, doku sıvılarında çözünmeyen ve boyutsal olarak stabil olmalıdır (115). Nem varlığı sızdırmazlık kabiliyetini etkilememeli, kullanımı kolay olmalı ve radyografilerde ayırt edilebilmesi için radyopak olmalıdır. Endodontide kullanılan mevcut restoratif materyallerin bu “ideal” özelliklere sahip olmaması nedeniyle başlangıçta kök ucu dolgu materyali olarak kullanılan; daha sonra ise pulpa kuafajı, pulpotomi, apeksogenezis, açık apeksli dişlerde apikal bariyer oluşturulması ve kök perforasyonlarının onarımı gibi birçok amaçla kullanılmaya başlayan mineral trioksit agregat (MTA) geliştirilmiştir (116).

MTA patenti, içeriğinde kalsiyum oksit (CaO) ve silikon dioksit (SiO_2) olduğunu göstermektedir. Çeşitli araştırmalar, MTA'nın ana element bileşenlerinin bizmut oksitin yanı sıra kalsiyum ve silika olduğunu bildirmiştir (117, 118). MTA tozu, nem varlığında sertleşen ince hidrofilik parçacıklar içerir ve MTA tozunu nemlendirmek için çeşitli sıvılar kullanılmıştır (115). MTA şu anda gri (GMTA) ve beyaz (WMTA) olmak üzere 2 biçimde pazarlanmaktadır. MTA gri olarak tanıtılmış ancak GMTA'nın renklendirme potansiyeli nedeniyle WMTA geliştirilmiştir (119). Araştırmalar WMTA'da GMTA'dan daha düşük miktarlarda demir, alüminyum ve magnezyum bulunduğunu göstermiştir (115, 117, 118). MTA'nın Portland çimentosu (PC) türlerinden birincil farkı, içeriğindeki potasyum eksikliği ve bizmut oksitin varlığıdır (120). GMTA ve WMTA'nın kuru tozunun yanı sıra, sıradan ve beyaz PC'sunu değerlendiren bir çalışmada test edilen tüm materyallerin trikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, kalsiyum silikat ve tetrakalsiyum alüminoferrit olmak üzere benzer ana bileşenlere sahip olduğu bulunmuştur (121).

MTA tozunun hidrasyonu, koloidal jelin katılaşarak sert bir yapı oluşturması ile sonuçlanır. Karışımın özellikleri; toz/sıvı oranı, karıştırma yöntemi (yani, hapsedilen hava miktarı), kondenzasyon için kullanılan basınç, ortamın nemi, MTA türü, saklama ortamı, ortamın pH değeri, taşıma aracı tipi, karıştırma ve yerleştirme arası geçen zaman, materyal kalınlığı ve sıcaklıktan etkilenebilir (122, 123).

Hayvan çalışmalarında rejeneratif prosedürlerde MTA kullanıldığında, önceki tekniklere ve geleneksel materyallere kıyasla kök genişliğini, uzunluğunu ve iyileşmesini arttırmada daha yüksek bir başarı oranı sağlandığı görülmüştür (124–129). İnsan çalışmalarında rejeneratif prosedürler için gri ProRoot MTA (100, 130), beyaz ProRoot MTA (131, 132), gri Angelus MTA (130, 133), beyaz Angelus MTA (134), Endosequence Bioceramic Putty (135), Biodentin (136, 137) ve kalsiyumdan zenginleştirilmiş karışım (CEM) (138) koronal tıkaç olarak başarıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte ilgili çalışmaların %85'inden fazlası koronal bariyer materyali olarak MTA kullanmayı tercih etmiştir (139).

MTA'nın tanıtılması malzeme bilimi tarihinde büyük bir atılım olarak kabul edilse de materyalin sınırlamaları dünya çapındaki araştırmacıları yeni alternatifler aramaya zorlamıştır. Bu sınırlamalar materyalin renk bozulmasına neden olmasının yanı sıra zor manipülasyonu, uzun sertleşme süresi ve yüksek maliyetidir. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, 2010 yılında Biodentin adlı yeni bir biyoseramik malzeme piyasaya sürülmüş ve malzeme bilim tarihinde ikinci büyük atılım olduğunu kanıtlamıştır. MTA ile karşılaştırıldığında daha kolay manipülasyona izin vermesi, düşük maliyet ve daha hızlı sertleşme süresine sahip olması malzemenin en büyük avantajlarıdır (140).

Biodentin (Septodont, Saint Maurdes Fosses, Fransa), son yıllarda dikkat çeken ve kök perforasyonu, apeksifikasyon, rezorpsiyon, apikal bariyer materyali, pulpa kuafajı ve dentin replasmanı gibi çeşitli klinik uygulamalarda kullanımı savunulan kalsiyum silikat bazlı bir materyaldir (141). Kalsiyum silikat esaslı materyaller, mineral trioksit agregata (MTA) benzerlikleri ve MTA kullanımının gerekli olduğu durumlarda MTA yerine uygulanabilirlikleri nedeniyle son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Son zamanlarda piyasaya çeşitli kalsiyum silikat bazlı ürünler sunulsa da Biodentin ilgi odağı olarak çeşitli araştırmalara konu olmuştur (142).

Materyal aslında MTA bazlı siman teknolojisi kullanılarak ve bu tip simanların fiziksel nitelik ve kullanımları gibi bazı özelliklerinin iyileştirilmesi hedeflenerek formüle edilmiştir (142, 143). Üretici firma Biodentin'in toz bileşeninin trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat ve oksit doldurucu, demir oksit ve zirkonyum oksitten oluştuğunu belirtir. Trikalsiyum silikat ve dikalsiyum

silikat sırasıyla ana malzemeler olarak belirtilirken, zirkonyum oksit radyoopaklığı sağlama görevi görür. Sıvı ise hızlandırıcı olarak kalsiyum klorür ve su indirgeyici madde olarak işlev gören suda çözünebilen bir polimer içerir (142). Malzemenin sertleşme süresi 9 ile 12 dakika kadar kısadır (141). Ürünün benzersiz özelliklerinden biri olan hızlı sertleşme süresinin; partikül boyutunun arttırılması, sıvı bileşene kalsiyum klorür eklenmesi ve sıvı içeriğinin azaltılmasıyla elde edildiği belirtilmiştir (142, 143).

Basınç dayanımı, hidrolik simanların temel fiziksel özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Grech ve ark. yaptığı çalışmada Biodentin'in test edilen diğer malzemelere kıyasla en yüksek basınç dayanımına sahip olduğunu göstermiştir. Yazarlar bu sonucu Biodentin'de kullanılan düşük su/siman oranı nedeniyle artan mukavemente bağlamışlardır (144). Bir derlemede, çiğneme kuvvetlerine doğrudan maruz kalan ve basınç dayanımı kapasitesinin birincil öneme sahip olduğu vital pulpa terapileri gibi prosedürlerde kullanım için Biodentin'in uygun bir materyal olduğundan bahsedilmektedir (142).

Kalsiyum silikat esaslı materyallerin kullanımı ile ilgili önemli bir konu, kalsiyum silikat bileşenlerinin yüzey hidrolizinde kalsiyum hidroksit salınımıdır (145). Öte yandan kök dentininin kalsiyum hidroksit ve MTA ile uzun süreli temasının kök dentin direnci üzerinde zararlı ve zayıflatıcı etkileri olduğu da belirtilmiştir (146, 147). Bu nedenle özellikle dentinin kalsiyum silikat bazlı materyallerle kalıcı bir temasının olduğu prosedürlerde, salınan kalsiyum hidroksitin dentin kollajeni üzerindeki etkilerini dikkate almak çok önemlidir (142). Sawyer ve ark., dentinin kalsiyum silikat bazlı patlar ile uzun süreli temasının, mekanik özellikleri üzerinde herhangi bir etkisi olup olmayacağını değerlendirmiştir. Biodentin ile MTA Plus'ı karşılaştırdıkları çalışmalarının sonuçlarına göre, her iki materyalin de %100 nemde yaşlanma sonrası dentin dokusunun mukavemetini ve sertliğini değiştirdiğini belirlemişlerdir. Dentinin dış etkilere dayanma yeteneğinin ve dış kuvvetlere karşı direncinin, pulpa kuafaj materyali olarak çok ince tabakalar halinde veya apikal tıkaç olarak kullanımında kritik ölçüde etkilenmeyebileceğini, ancak tüm kök kanalın sistemini doldururken veya dentin replasmanı amacıyla kullanımında dikkatli değerlendirilmeler yapılmasının gerekli olduğunu öne sürmüşlerdir (148).

Biodentin sertleşmesi sırasında, basınç dayanımı ilk saatte 100 MPa, 24. saatte 200 MPa artarak bir ay sonra doğal dentinin basınç dayanımı olan 297 Mpa (149) ile karşılaştırılabilir olan 300 MPa'ya ulaşana kadar zamanla artmaya devam eder (150). Grech ve ark. tarafından yürütülen çalışmada Biodentin'in düşük likit/toz oranı nedeniyle diğer test edilen malzemelerle karşılaştırıldığında en yüksek basınç dayanımına sahip olduğu gösterilmiştir (144). Olcay ve ark. tarafından ProRoot MTA ve Biodentin kullanılarak yapılan çalışmaya göre Biodentin basınç dayanımı açısından daha başarılı bulunmuştur (151). Ayrıca Biodentin grubunda gözlenen yüksek basınç dayanımı değerlerinin, sertleşmiş malzemenin kırılma dayanımını arttırdığına ve zayıflamasına neden olduğuna inanılan alüminanın içeriğinde bulunmamasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (151, 152).

Klinik kullanımda kırılma riskini azalttığı için dental materyalin eğilme mukavemeti önemli bir faktördür. Walker ve ark. 24 saat sertleşme süresinden sonra örnekler iki taraflı olarak neme maruz bırakıldığında MTA'nın eğilme mukavemetinin 14,27 MPa olduğunu bulmuşlardır (153). Ancak iki saat sonra Biodentin'in eğilme mukavemeti 34 MPa olarak bulunmuştur (143). Sawyer ve ark. tarafından dentinin kalsiyum silikat içerikli materyallerle uzun süreli temasının mekanik özelliklerini olumsuz etkileyip etkilemediğini incelemek üzere yapılan çalışmada ise eğilme mukavemeti açısından Biodentin ve MTA Plus arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken, zamana bağlı olarak anlamlı fark bulunmuştur. Biodentin'e maruz kalan dentinin eğilme mukavemeti 2 ve 3 ay sonra önemli ölçüde azalırken, MTA Plus'a maruz kalan dentinin eğilme mukavemetinin 3 aylık süreden sonra önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (148).

2.5. Kırılma Direnci

Rejeneratif endodontik tedavi sonrası özellikle istenilen, servikal bölgenin kırılma direncini arttırabilmek ve kök kırıklarını azaltabilmektir (154). Bu konu ile ilgili farklı materyaller kullanılarak yapılan çalışmalarda kırılma direncini ölçmek amacıyla genellikle Universal Test Cihazı (UTC) kullanılırken (155–157), son zamanlarda sonlu elemanlar analizi ile de yapılan çalışmalar bulunmaktadır (158–160).

2.5.1. Kırılma direncini değerlendiren yöntemler

Universal Test Cihazıyla kırılma direnci testinde, diş örnekleri yerleştirilecekleri yuvanın boyutuna uygun olacak şekilde kendinden sertleşebilen akrilik rezin bloklara gömülür (155, 156). Düzeneğe yerleştirilen örneklere daha önce belirlenen bir eksen ve kontrollü hızda bir uç yardımıyla kuvvet uygulanır. Kuvvetin uygulanmasında kullanılan uçlar farklı şekillere sahip olabilir. Örneklere kuvvet uygulamak için kullanılan uç, dişin koronal üçte birlik kısmına gelen travmatik bir kuvveti taklit etmek amacıyla dişin uzun eksenine 135 açı yapacak şekilde bukkal yönde mine sement birleşiminin 3 mm yukarısında yerleştirilir (161). Kırılma direnci testi sırasında uygulanan kuvvetin hızı genellikle 1 mm/dk'dir (161, 162). Kırığın meydana geldiği an kuvvette oluşan ani bir düşüş ile karakterize edilir ve maksimum kuvvet (Fmax) test cihazındaki yük hücresi aracılığıyla Newton (N) cinsinden ölçülerek kaydedilir (162, 163).

Sonlu elemanlar analizi kullanılarak yapılan kırılma direnci testlerinde CBCT taramasıyla elde edilen görüntüler (159) veya literatür taramasından elde edilen diş boyutları (158) ile bilgisayar tabanlı bir yazılımda üç boyutlu modeller elde edilebilmektedir. Kullanılan materyallerle ilgili değerler de yazılıma eklendikten sonra üç boyutlu modeller üzerine kuvvet uygulanır (159). Uygulanan kuvvet değerleri, kırılma tipleri (159) ve üç boyutlu model üzerindeki stres dağılımı (158) kaydedilip değerlendirilir. Deneysel çalışmalarda uygulanan kuvveti taklit etmek zor olsa da, kuvvetin tüm çalışma gruplarında standardize edilmesi kullanılan materyallerin kırılma direncine etkisinin daha iyi karşılaştırılmasını sağlar (159).

Literatürde yapay immatür dişlerde kırılma direncini inceleyen hem farklı koronal bariyer materyalleri hem de medikamanların kullanıldığı çalışma bulunmazken MTA ve Biodentin (13, 154, 156), farklı kalınlıklarda uygulanan MTA (161), Ca(OH)_2 uygulamasından sonra farklı likitlerle hazırlanan MTA (164), immatür ve matür dişlere uygulanan farklı tedaviler (155), RET'de kullanılan farklı medikamanların (11) kırılma direnci üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.

Bu in-vitro çalışmanın amacı, rejeneratif endodontik tedavide yaygın olarak kullanılan farklı kanal içi medikaman (Ca(OH)_2 , ikili antibiyotikli pat, üçlü

antibiyotikli pat) ve koronal bariyer materyallerinin (MTA, Biodentin), yapay immatür dişlerdeki kırılma direnci üzerinde oluşturdukları etkiyi değerlendirmek ve karşılaştırmalı olarak incelemektir. Sıfır hipotezi, çeşitli kanal içi medikaman ajanların ve koronal bariyer materyallerinin yapay immatür dişlerin kırılma direnci üzerine bir fark yaratmadığıdır.

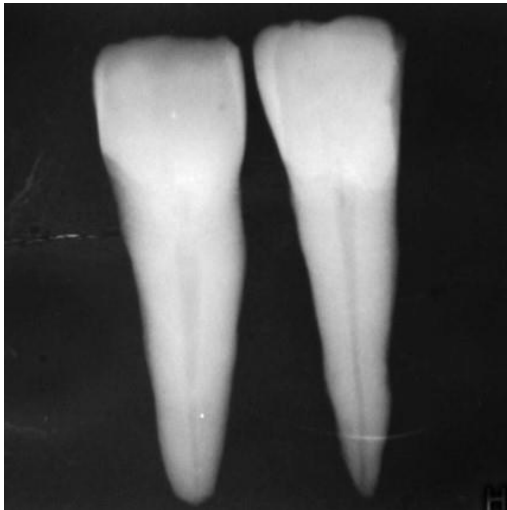


3. GEREÇ VE YÖNTEM

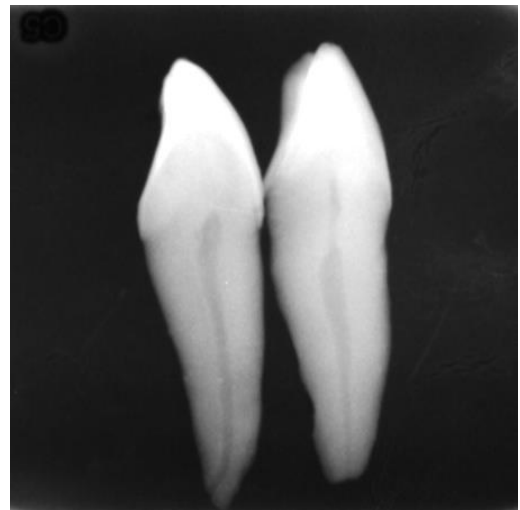
Bu çalışmanın yapılabilmesi için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 07.12.2020 tarihinde 2020/344 protokol numarası ile etik onay alındı (Ek 1). Çalışmanın deney aşamaları Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı ve kırılma direnci testi Karadeniz Teknik Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümünde yapılmış, kırılma tipleri stereomikroskop altında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiştir.

3.1. Dişlerin Seçilmesi

Çalışmada apikal gelişimini tamamlamış, tek köklü ve tek kanallı periodontal nedenlerle çekilmiş yüz beş adet insan daimi maksiller santral diş kullanıldı. Dişler üzerindeki tüm debrisler, diş taşları ve yumuşak dokular uzaklaştırıldı ve çalışma yapılmıncaya kadar %0,1 Timol (TIB-TEK, İstanbul, Türkiye) solüsyonunda bekletildi. Dental loop (Q-Optics, Teksas, ABD) yardımıyla incelenen dişlerde çatlak/kırık, çürük bulunması durumunda çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca bukkolingual ve mezyodistal yönlerde alınan radyografiler sonrası kalsifikasyon, internal/eksternal rezorpsiyon, önceden yapılmış kök kanal dolgusu ve ek kanal bulunan dişler de çalışmadan çıkarıldı (Resim 1 ve 2).



Resim 1. Bukkolingual yönden alınan radyografi



Resim 2. Mezyodistal yönden alınan radyografi

Kron boyu ≥ 7 mm ve kök boyu ≥ 13 mm olacak şekilde toplamda $20 \pm 0,5$ mm boya sahip dişler seçildi. Ek olarak, dişlerin mine sement sınırında mezyodistal ve bukkolingual yöndeki çapları dijital kumpas (Gomax, Hong Kong, Çin) ile ölçüldü ve benzer çapa sahip olan dişler seçildi. Standart değerlere göre boyutlarında %20 sapma gösteren dişler çalışmadan hariç tutuldu. Elenen dişlerin yerine yenileri eklendi.

3.2 Dişlerin Hazırlanması ve Kök Kanal Preparasyonu

Dişlerde standart çalışma boyu elde edilebilmesi için dişlerin kesici kenarları mine sement sınırından insizal sınıra kadar 7 mm olacak şekilde dijital kumpasla ölçülerek su soğutması altında elmas frezlerle kesildi. Açık apeksli immatür dişleri taklit etmek için ise dişlerin apikal kısımları kök boyu 10 mm olacak şekilde dijital kumpasla ölçülerek kesildi ve toplamda 17 mm boyunda örnekler elde edildi (Resim 3).

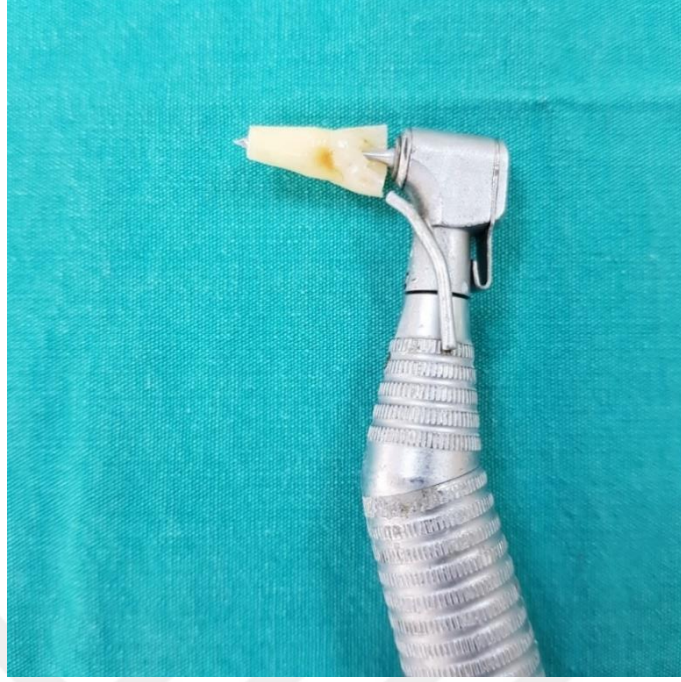


Resim 3. Kron ve kök boylarının ölçülerek eşitlenmesi

Pozitif kontrol grubu olarak seçilen 5 diş, giriş kavitesi açılmadan immatür dişleri taklit edebilmeleri için apikalden koronale doğru sırasıyla 1-5 numaralı Peeso Reamer frezlerle (VDW, Münih, Almanya) (Resim 4) şekillendirildi. Geri kalan 100 diş, #4 nolu elmas rond frez (Sunshine Dental, Langenhagen, Almanya) kullanılarak standart giriş kaviteleri açıldı. Pulpa dokusunu uzaklaştırmak ve kanal yolunu açmak amacıyla 20-40 numaralı el eğeleri (VDW, Münih, Almanya) ile preparasyon yapıldı. Kanallar, sırasıyla 1'den 5'e kadar numaralı Peeso Reamer frezler kullanılarak genişletildi. Daha sonra 5 numaralı Peeso Reamer frez ile apekten 1 mm taşacak şekilde çalışılarak dişlere açık apeks formu verildi (Resim 5). Ek olarak dişlerin Cvek 3 kök gelişim aşamasını taklit edebilmek için mine sement sınırının 3 mm aşağısına kadar 6 numaralı Peeso Reamer kullanıldı. Preparasyon sırasında %1,5 sodyum hipoklorit (NaOCl; Microvem, Altun Medikal, İstanbul, Türkiye) (Resim 6) solüsyonu ile irrigasyon yapıldı. Preparasyon sonrası her bir kanala, Amerikan Endodonti Birliği (AAE)'nin belirlediği rejeneratif endodontik tedavi protokolüne uygun olarak 5 dakika boyunca 20 ml %1,5 NaOCl ile 27-gauge konvansiyonel iğne kullanılarak irrigasyon yapıldı. Daha sonra salin ile irrigasyon tamamlandı ve kanallar paper pointler (Pearl Endo; Beraident, Ankara, Türkiye) ile kurutuldu (Resim 7).



Resim 4. Kanal genişletmede kullanılan Peeso Reamerlar



Resim 5. Peeso Reamerlarla açık apeks formu verilmesi



Resim 6. İrrigasyonda kullanılan NaOCl solüsyonu



Resim 7. Çalışmamızda kullanılan çekilmiş dişler

3.3 Kanal İçi Medikamanların Hazırlanması

Preparasyonu tamamlanan toplam 100 adet diş rastgele seçim yapılarak kullanılacak kanal içi medikamanlara göre 3 ana deney grubu (n=30) ve bir negatif kontrol grubu (n=10) olarak ayrıldı. Uygulanacak antibiyotik patları Hoshino ve ark. tarafından belirlenen adımlara uygun olarak hazırlandı (81). Uygulanan kanal içi medikamanların hazırlanma ve uygulanma prosedürleri şu şekildedir;

Kalsiyum Hidroksit Grubu (Ca(OH)_2 ; Jefix WooCal, İstanbul, Türkiye)(n=30):

Temiz cam üzerinde üretici firmanın talimatlarına uygun olarak hazırlandı ve 40 numara lentülo (VDW, Münih, Almanya) ile kanal içi medikaman olarak uygulandı (Resim 8).



Resim 8. Kanal içi medikaman olarak kullanılan kalsiyum hidroksit

İkili Antibiyotikli Pat Grubu (Metronidazol + Siproflaksasin) (n=30): Metronidazol 500 mg (Flagyl; Sanofi, İstanbul, Türkiye) ve Siprofloksasin 500 mg film tablet (Cipro; Biofarma, İstanbul, Türkiye) üzerindeki kaplamalar cerrahi bisturi ile kazındı ve steril havanda toz haline getirilerek 1:1 oranında karıştırıldı. Parçalanmış tabletlerden kalan büyük parçaların elemine edilebilmesi için steril spançlardan geçirildi. Daha sonra distile su ile 2,5:1 toz/sıvı oranında karıştırılarak krem kıvamında pat elde edildi ve 40 numara lentülo ile kanal içi medikaman olarak uygulandı.

Üçlü Antibiyotikli Pat Grubu (Metronidazol + Siproflaksasin + Doksisiklin) (n=30): Metronidazol 500 mg (Flagyl; Sanofi, İstanbul, Türkiye), siprofloksasin 500 mg film tablet (Cipro; Biofarma, İstanbul, Türkiye) üzerindeki kaplamalar kazındı ve steril havanda toz haline getirilerek 5 adet doksisiklin 100 mg kapsül (Tetradox; Actavis, İstanbul, Türkiye) ile 1:1:1 oranında karıştırıldı (Resim 9). Parçalanmış tabletlerden kalan büyük parçaların elemine edilebilmesi için steril spançlardan geçirildi. Daha sonra distile su ile hacimce 3:1 oranında karıştırılarak krem kıvamında pat elde edildi ve 40 numara lentülo ile kanal içi medikaman olarak uygulandı.

Negatif kontrol grubu (n=10): Kanal içi medikaman uygulanmadı.



Resim 9. Antibiyotikli pat hazırlanmasında kullanılan ilaçlar

Tüm örneklerin kanal ağızlarına pamuk pelet konulduktan sonra giriş kavimleri geçici dolgu malzemesi (Cavit; 3M ESPE, Seefeld, Almanya) ile kapatıldı. Örnekler 37 °C ve >% 95 nemli inkübatörde (Resim 10) 4 hafta boyunca bekletildi. Bu süre boyunca medikamanların kanaldan uzaklaşmasını engellemek için medikaman uygulamasından önce dişlerin apikal bölgeleri modelasyon mumu ile kapatıldı.



Resim 10. Örneklerin bekletildiği inkübatör

3.4. Koronal Bariyer Materyallerinin Yerleştirilmesi

4 hafta sonra etüvden çıkarılan dişlerin geçici dolgu materyalleri ve pamuk peletleri kaldırıldı. AAE'nin belirlediği rejeneratif endodontik tedavi prosedürüne uygun olarak 5 dakika boyunca 20 ml %17 EDTA (Promida, Eskişehir, Türkiye) (Resim 11) solüsyonu 27-gauge konvansiyonel iğne irrigasyonu ile kanal içi medikamanlar uzaklaştırıldı ve kanallar paper pointlerle kurutuldu.

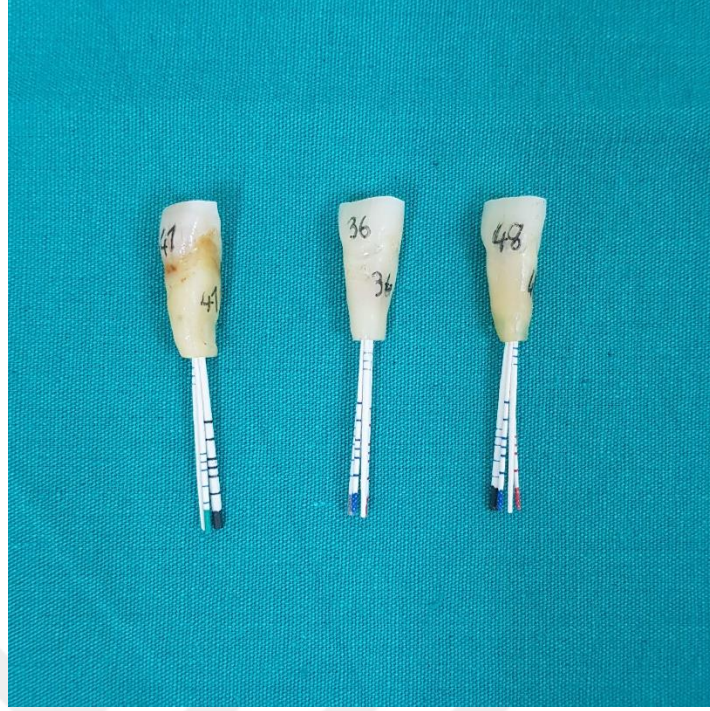


Resim 11. İrrigasyonda kullanılan EDTA solüsyonu

Her bir gruptaki örnekler kullanılacak olan koronal bariyer materyaline göre rastgele iki alt gruplara ayrıldı (ana gruplar için n=15, negatif kontrol grubu için n=5):

(i) MTA veya (ii) Biodentin

Medikaman ve irrigasyon solüsyonlarının taşmasını engellemek için kök uçlarına yerleştirilen modelasyon mumları çıkarıldı. Koronal bariyer materyallerinin apikale taşmasını önlemek, istenilen bölgeye yerleştirilebilmesini kolaylaştırmak ve kan pıhtısını taklit etmesi için kök kanalının orta ve apikal üçlüsü geçici olarak paper pointlerle tıkandı (Resim 12). Kanal içerisinde kalan boşluk el pluggerlarına (Dentsply Sirona, Konstanz, Almanya) yerleştirilen plastik stoper yardımıyla örneklerin kesici kenarları referans alınarak ölçüldü. Stop noktasının, materyal için gerekli olan 3 mm ve 7 mm kron boyu ile toplamda 10 mm apikalde oluşturulduğu doğrulandı.

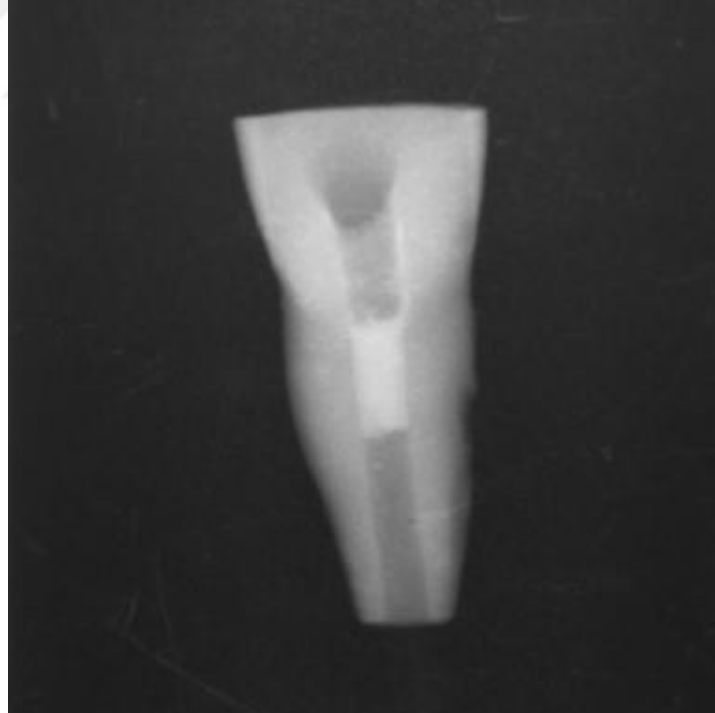


Resim 12. Örneklerin apikallerinin paper pointlerle kapatılması

Koronal bariyer materyali olarak MTA kullanılacak gruplar için; üretici firmanın talimatları doğrultusunda siman camı üzerinde 1:1 oranında ıslak kum kıvamında karıştırılan ProRoot MTA (Dentsply Sirona, Konstanz, Almanya, Lot: likit-190916, toz-260301) (Resim 13) kök kanalına amalgam tabancası (ASA Dental, Lucca, İtalya) ile taşındı. MTA kanala el pluggerları kullanılarak kondanse edildi ve daha önce plugger ile ölçülen 10 mm 7 mm'ye düşene ve 3 mm kalınlıkta koronal bariyer elde edilinceye kadar yerleştirilmeye devam edildi. Son olarak kontrol radyografileri alınan örneklerin (Resim 14) giriş kavitetlerine ıslak pamuk pelet ve geçici dolgu materyali yerleştirildi. Tam sertleşmenin gerçekleşmesi için örnekler 37 °C ve >% 95 nemli inkübatörde 4 saat bekletildi. 4 saat sonunda MTA'nın sertleşmesi kontrol edildi ve apikale yerleştirilen paper pointler çıkarıldı. Daha sonra giriş kavitetleri rezin kompozit materyali (Tokuyama Estelite, Tokyo, Japonya) ile restore edildi.



Resim 13. Koronal bariyer materyali olarak kullanılan MTA



Resim 14. Koronal bariyer materyali olarak MTA yerleştirilmiş bir örneğin kontrol radyografisi

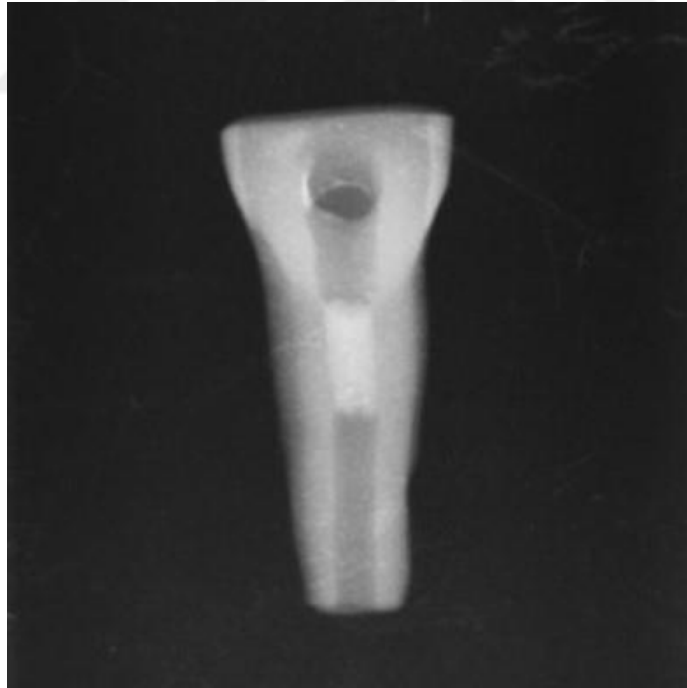
Koronal bariyer materyali olarak Biodentin (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, Fransa, Lot: likit-B24819, toz-B26176) (Resim 15) kullanılacak olan gruplar için; üretici firmanın talimatları doğrultusunda 1 kapsül toza 5 damla likit damlatılarak 30 saniye 4600 Rpm hızıyla karıştırma cihazında (Ultramat 2; Victoria, Avustralya) (Resim 16) karıştırılarak hazırlandı. Biodentin kanala el pluggerları kullanılarak kondanse edildi ve daha önce plugger ile ölçülen 10 mm, 7 mm'ye düşene ve 3 mm kalınlıkta koronal bariyer elde edilinceye kadar yerleştirilmeye devam edildi. Daha sonra kontrol radyografileri alındı (Resim 17) ve üretici firmanın talimatlarına uygun olarak tam sertleşmenin sağlanması için 12 dakika bekletildi. Sertleşme tamamlandıktan sonra apikale yerleştirilen paper pointler çıkarıldı ve giriş kavimleri MTA grubunda olduğu gibi restore edildi. Kırılma testi öncesi örnekler 37 °C ve >% 95 nemli ortamda 1 hafta boyunca bekletildi.



Resim 15. Koronal bariyer materyali olarak kullanılan Biodentin



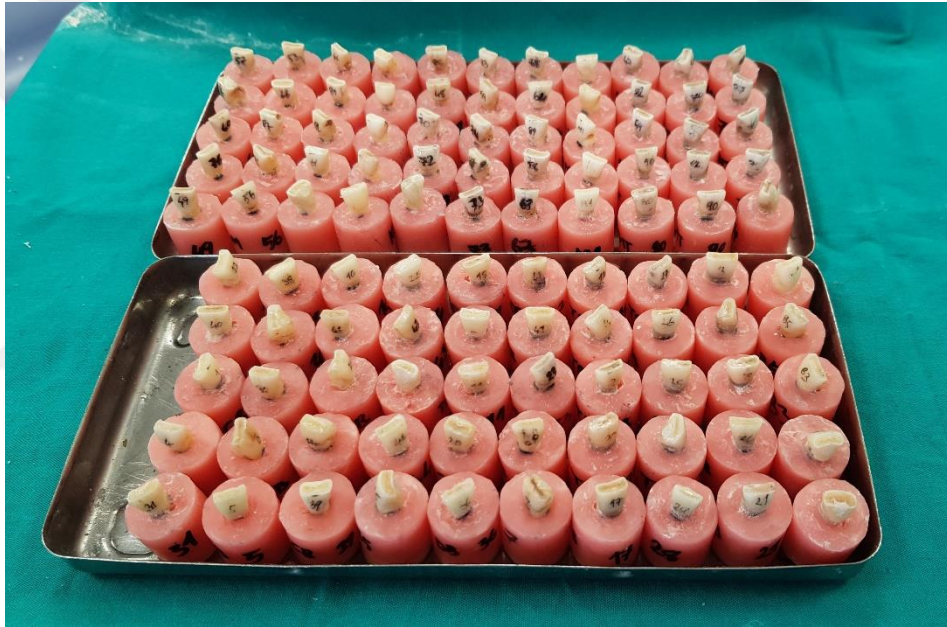
Resim 16. Biodentin materyalini hazırlamada kullanılan karıştırma cihazı



Resim 17. Koronal bariyer materyali olarak Biodentin yerleştirilmiş bir örneğin kontrol radyografisi

3.5. Kırılma Deneyi

105 adet diş kırılma deneyi için 20 mm çapında ve 20 mm yüksekliğinde hazırlanmış plastik silindir kalıplar içerisinde akrilik rezinlere (IMICRYL Dental, Konya, Türkiye) gömüldü. Akrilik rezine gömmeden önce periodontal ligament aralığını taklit etmesi için kök yüzeylerine 0,2 - 0,3 mm kalınlığında sıvı likit lateks (Ben Nye, Kaliforniya, ABD) sürüldü. Dişler alveol kemik seviyesini simüle edebilmesi için dişin mine sement seviyesi ile akrilik rezin arasında 2 mm mesafe bırakılarak gömüldü. Polimerizasyon tamamlandıktan sonra örnekler plastik kalıplardan çıkarıldı (Resim 18).



Resim 18. Kırılma deneyi için hazır olan örneklerin son hali

Kırılma deneyi için KTÜ Makine Mühendisliği Laboratuvarında bulunan Universal test cihazı (UTC) (Instron Corp, MA, ABD) (Resim 19) kullanıldı. Örnekler özel olarak hazırlanmış çelik uç ile dişin uzun aksı arasında 135 derece olacak şekilde özel hazırlanmış test düzeneğine yerleştirildi. Travma kuvvetlerini taklit etmek için çelik uç dişin mine sement sınırından 3 mm yukarıda olacak şekilde, bukkal yüzeyine yerleştirildi (Resim 20) ve 1 mm/dk hızında kuvvet uygulandı. Kırılma meydana geldiği anda ölçülen maksimum kuvvet Newton (N) cinsinden kaydedildi.



Resim 19. Kırılma deneyinin yapıldığı Universal Test Cihazı



Resim 20. Kırılma testi için hazırlanan deney düzeneği

Kırılma testi tamamlandıktan sonra örnekler kırık tiplerine göre değerlendirilmek üzere stereomikroskop altında 10x büyütme ile incelendi (Resim 21). Alveolar kret seviyesini temsil eden akrilik rezinin üzerinde oluşan kırıklar, tamir edilebilir olarak kabul edildi. Akrilik rezin seviyesinin 1 mm altına veya daha apikale ilerleyen kırıklar, tamir edilemez olarak kabul edildi (165–167).



Resim 21. Kırık tiplerinin stereomikroskop altında incelenmesi

3.6. İstatistiksel Analiz

Kırılma direnci testi sonucunda elde edilen verilerin değerlendirmesi yapıp her gruba ait maksimum, minimum, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Çalışmada elde edilen veriler SPSS for Windows 17.0 programı kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Gruplar ve alt grupların kırılma direnci değerlerinin Shapiro Wilk testine göre normal dağılıma uymadıkları tespit edildi. Bu nedenle kırılma direnci gruplarına ait veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kırık tiplerinin değerlendirilmesinde ise Ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan anlamlılık $p < 0,05$ olarak ayarlandı.

4. BULGULAR

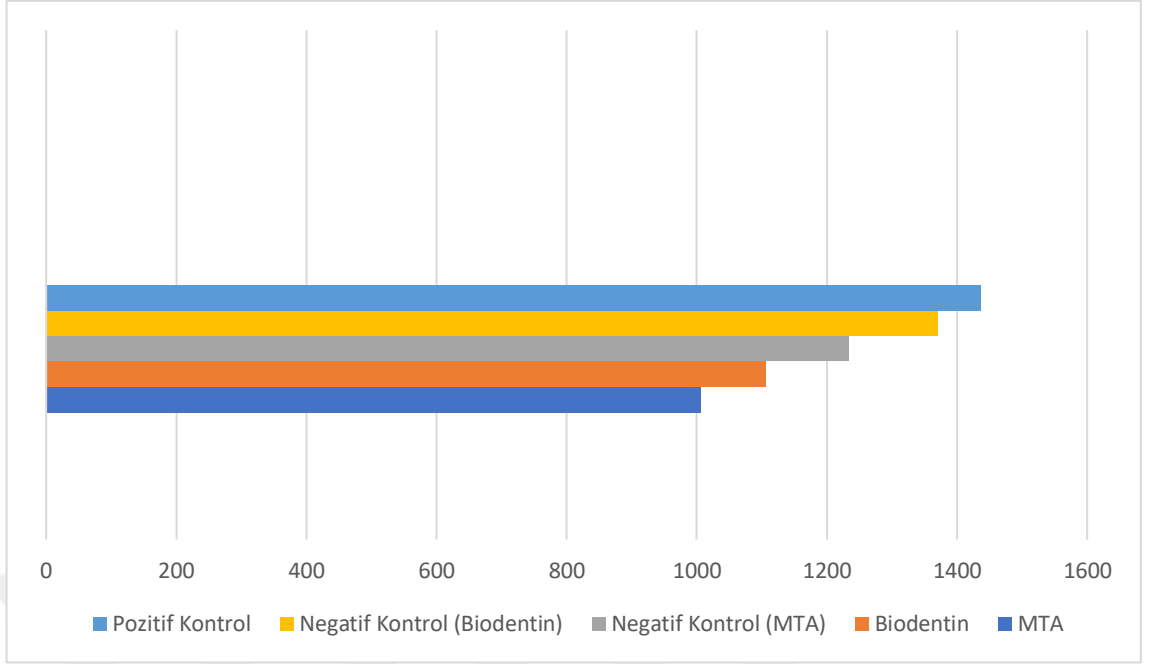
4.1. Kırılma Direnci Testi

Farklı kanal içi medikaman ve koronal bariyer materyalleri kullanılarak oluşturulan grupların kırılma direnci için ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerleri (Newton, N) saptanmıştır. MTA, Biodentin ve kontrol gruplarının ortalama, standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) kırılma direnci değerleri Tablo 1’de, ortalama değerlerin grafiksel gösterimi ise Şekil 2’de gösterilmiştir. Kullanılan koronal bariyer materyallerinin kırılma direnci etkisine göre karşılaştırılan gruplar ($p=0,076$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 1. Kullanılan koronal bariyer materyaller ve kontrol gruplarına göre kırılma direncinin ortalama, standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri (Newton)

Grup (n= örnek sayısı)	Ortalama (N)	Standart Sapma (N)	Ortanca (Minimum–Maksimum) (N)	p değeri
MTA (n=45)	1005,20867	$\pm 360,051206$	951,84 (472,05-1608,09)	0,076
Biodentin (n=45)	1105,61978	$\pm 372,723402$	1058,88 (461,06-1888,08)	
Negatif Kontrol (MTA) (n=5)	1232,93400	$\pm 92,293068$	1207,1 (1123,77-1358,79)	
Negatif Kontrol (Biodentin) (n=5)	1370,72	$\pm 438,396959$	1356,63 (867,99-1901,63)	
Pozitif Kontrol (n=5)	1436,19750	$\pm 180,068639$	1390,44 (1279,78-1684,13)	

N: Newton, MTA: Mineral Trioxide Agregat



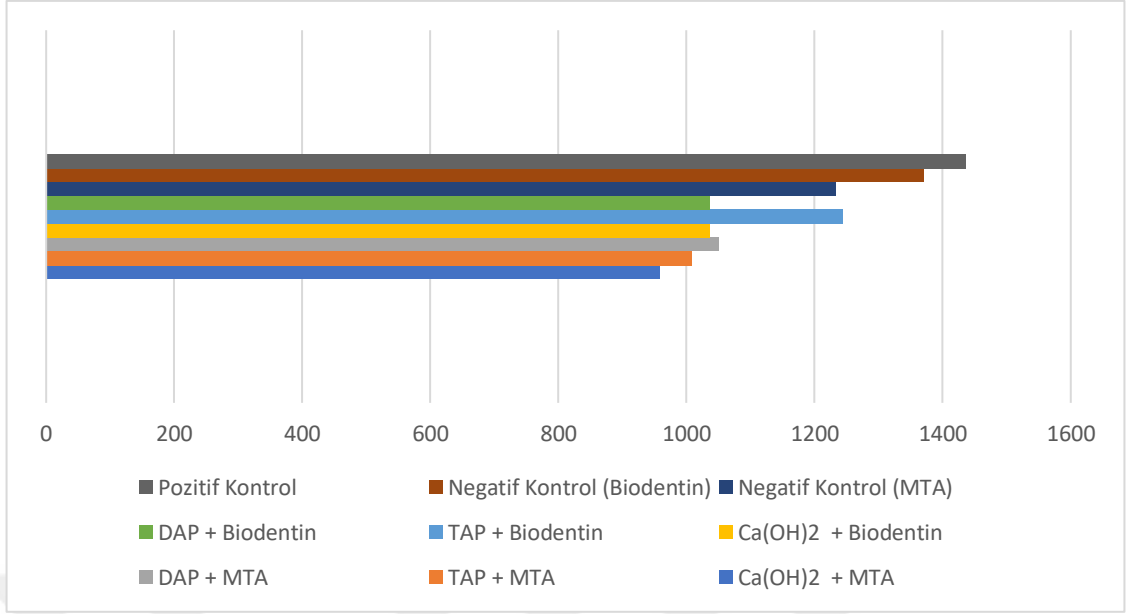
Şekil 2. Kullanılan koronal bariyer materyaller ve kontrol gruplarına göre ortalama kırılma direnci değerlerinin (N) gösterimi

Ca(OH)₂, TAP ve DAP uygulamasına göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre ortalama, standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) kırılma direnci değerleri Tablo 2’de, ortalama değerlerin grafiksel gösterimi ise Şekil 3’de gösterilmiştir. Kullanılan kanal içi medikamanların kırılma direnci etkisine göre karşılaştırılan alt gruplar (p=0,197) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 2. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre kırılma direncinin ortalama, standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri (Newton)

Grup (n= örnek sayısı)	Ortalama (N)	Standart Sapma (N)	Ortanca (Minimum–Maksimum) (N)	p değeri
Ca(OH) ₂ + MTA (n=15)	957,16133	±413,803669	826,25 (472,05-1495,5)	0,197
TAP + MTA (n=15)	1008,01600	±302,168210	989,59 (518,08-1580,95)	
DAP + MTA (n=15)	1050,44867	±374,454709	951,84 (540,52-1608,09)	
Ca(OH) ₂ + Biodentin (n=15)	1036,86933	±349,281945	993,96 (541,97-1783,67)	
TAP + Biodentin (n=15)	1244,60133	±413,067655	1184,33 (628,45-1888,08)	
DAP + Biodentin (n=15)	1035,38867	±336,075888	1037,24 (461,06-1482,29)	
Negatif Kontrol (MTA) (n=5)	1232,93400	±92,293068	1207,1 (1123,77-1358,79)	
Negatif Kontrol (Biodentin) (n=5)	1370,72	±438,396959	1356,63 (867,99-1901,63)	
Pozitif Kontrol (n=5)	1436,19750	±180,068639	1390,44 (1279,78-1684,13)	

N: Newton, Ca(OH)₂: kalsiyum hidroksit, MTA: mineral trioxide agregat, TAP: triple antibiotic paste, DAP: double antibiotic paste



Şekil 3. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre ortalama kırılma direnci değerlerinin (N) gösterimi

4.2. Kırık Tipleri

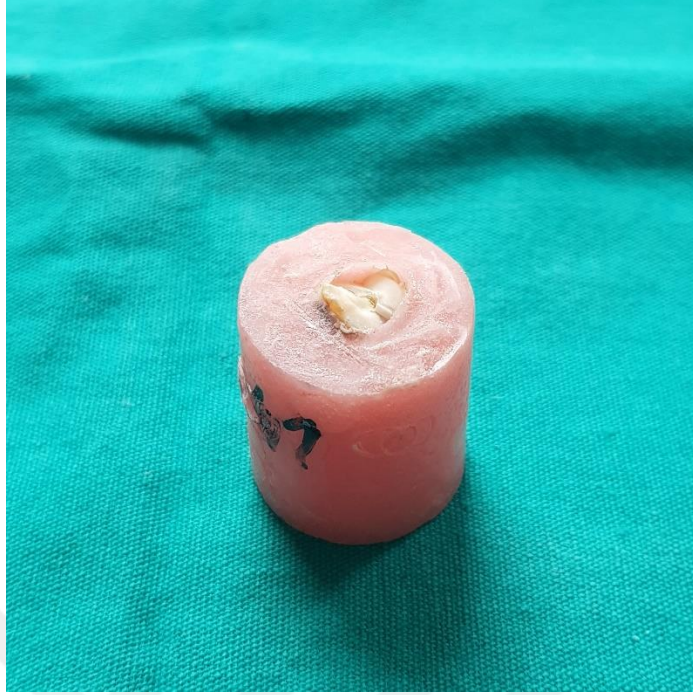
Farklı kanal içi medikaman ve koronal bariyer materyalleri kullanılarak oluşturulan gruplar için örnekler, tamir edilebilir ve tamir edilemez olmak üzere değerlendirilmiştir. Alveolar kret seviyesini temsil eden akrilik rezinin üzerinde oluşan kırıklar, tamir edilebilir olarak kabul edilmiştir (Resim 22 ve 23). Akrilik rezin seviyesinin 1 mm altına veya daha apikale ilerleyen kırıklar, tamir edilemez olarak kabul edilmiştir (Resim 24 ve 25) (165–167).



Resim 22. Akrilik rezin seviyesinin üzerinde tamir edilebilir kırık tipi



Resim 23. Akrilik rezin seviyesinin üzerinde tamir edilebilir kırık tipi



Resim 24. Akrilik rezin seviyesinin altına uzanan tamir edilemez kırık tipi



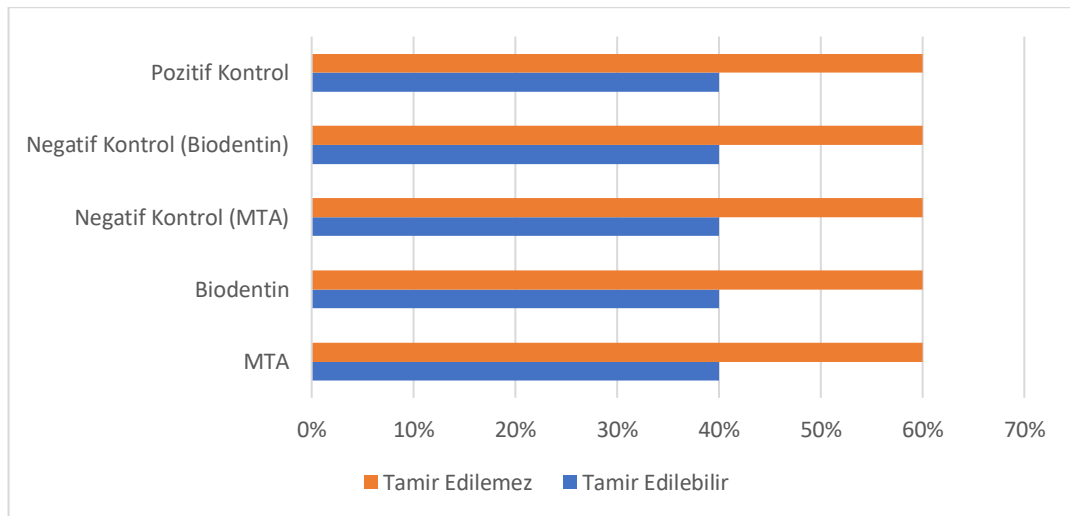
Resim 25. Akrilik rezin seviyesinin altına uzanan tamir edilemez kırık tipi

MTA, Biodentin ve kontrol grupları için kırık tiplerinin sayı ve yüzde (%) dağılımı Tablo 3 ve Şekil 4’de gösterilmiştir. Kullanılan koronal bariyer materyallerine göre ayrılan gruplar ($p=1,0$) arasında oluşan kırık tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 3. Kullanılan koronal bariyer materyal ve kontrol gruplarına göre ayrılan gruplarda kırık tiplerinin sayı ve yüzde (%) dağılımı

Grup (n= örnek sayısı)	Tamir Edilebilir Sayı (%)	Tamir Edilemez Sayı (%)	p değeri
MTA (n=45)	18 (%40)	27 (%60)	1,0
Biodentin (n=45)	18 (%40)	27 (%60)	
Negatif Kontrol (MTA) (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	
Negatif Kontrol (Biodentin) (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	
Pozitif Kontrol (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	

N: Newton, MTA: Mineral Trioxide Agregat



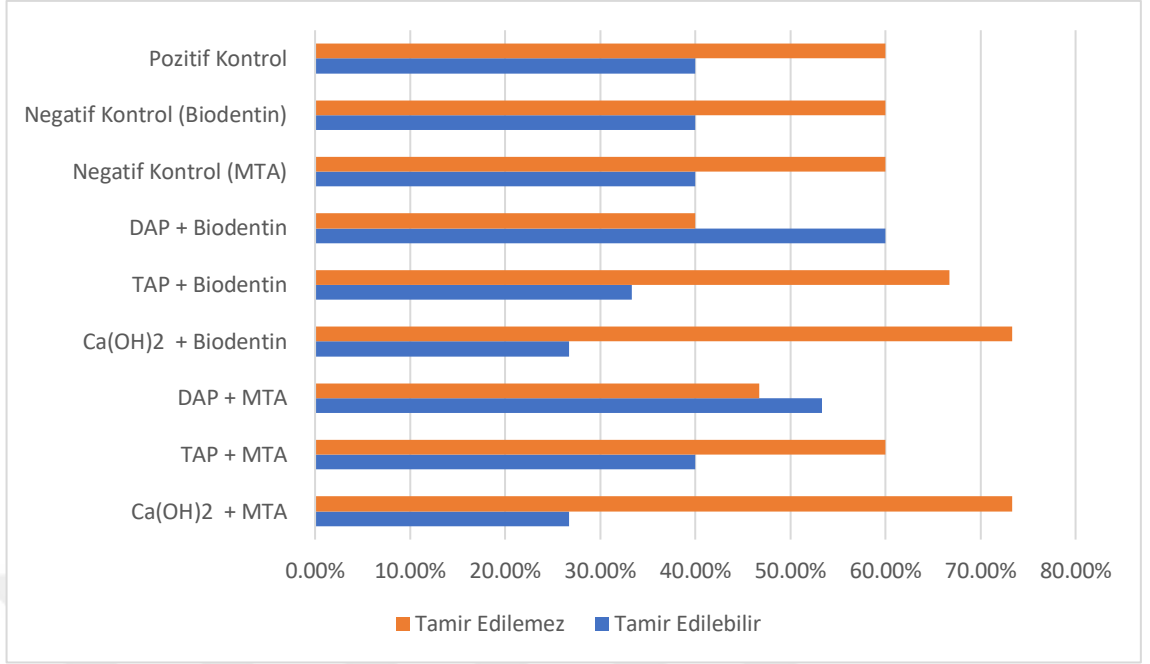
Şekil 4. Kullanılan koronal bariyer materyal ve kontrol gruplarına göre ayrılan gruplarda kırık tiplerinin yüzde (%) dağılımının gösterimi

Ca(OH)₂, TAP ve DAP uygulamasına göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre kırık tiplerinin sayı ve yüzde (%) dağılımı Tablo 4 ve Şekil 5’de gösterilmiştir. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar (p=0,635) arasında oluşan kırık tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre kırık tiplerinin sayı ve yüzde (%) dağılımı

Grup (n= örnek sayısı)	Tamir Edilebilir Sayı (%)	Tamir Edilemez Sayı (%)	p değeri
Ca(OH) ₂ + MTA (n=15)	4 (%26,7)	11 (%73,3)	0,635
TAP + MTA (n=15)	6 (%40)	9 (%60)	
DAP + MTA (n=15)	8 (%53,3)	7 (%46,7)	
Ca(OH) ₂ + Biodentin (n=15)	4 (%26,7)	11 (%73,3)	
TAP + Biodentin (n=15)	5 (%33,3)	10 (%66,7)	
DAP + Biodentin (n=15)	9 (%60)	6 (%40)	
Negatif Kontrol (MTA) (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	
Negatif Kontrol (Biodentin) (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	
Pozitif Kontrol (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	

N: Newton, Ca(OH)₂: kalsiyum hidroksit, MTA: mineral trioxide agregat, TAP: triple antibiotic paste, DAP: double antibiotic paste



Şekil 5. Kullanılan kanal içi medikamanlara göre ayrılan alt gruplar ve kontrol gruplarına göre kırık tiplerinin yüzde (%) dağılımının gösterimi

5. TARTIŞMA

Dentin kalınlığı dişlerin kırılmaya karşı direncini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Dişteki doku kaybı, oklüzal veya travmatik kuvvetlere karşı kırılma direncini azaltır (156). İmmatür dişlerde sıklıkla travma, derin çürükler veya gelişimsel anomaliler pulpa nekrozuna neden olabilir. Bu durumlar gelişmekte olan dişlerde kök gelişiminin durmasıyla sonuçlanabilir (6, 154). İmmatür dişlerin geniş, açık apeks ve ince dentin duvarlarına sahip olması nedeniyle endodontik tedavileri zordur (156). Ek olarak, bu dişler özellikle servikal bölgede kırılmaya karşı hassastır (154). Bu nedenle kalan diş yapısını korumaya ve mümkünse güçlendirmeye yönelik tedaviler önerilir (155).

Geleneksel olarak enfekte kök kanal sistemlerine sahip immatür dişlerin $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ile uzun süreli apeksifikasyon tedavisi, %79 ile %96 arasında değişen başarı oranlarıyla uygulanmıştır (6). Öte yandan uzun süreli $\text{Ca}(\text{OH})_2$ uygulamasının birden fazla randevu, zayıf hasta uyumu ve kök kırığına karşı artan bir duyarlılıktan sorumlu olma potansiyeli gibi sayısız dezavantajı olduğu bildirilmiştir (4). MTA, uzun süreli $\text{Ca}(\text{OH})_2$ tedavisine alternatif bir tedavi yöntemi olarak immatür dişlerde sert apikal doku oluşumunu uyarmak için apikal bariyer olarak kullanılmıştır (154, 168). MTA apeksifikasyonunun $\text{Ca}(\text{OH})_2$ tekniğine göre avantajları; servikal kök kırığı riskini azaltmak, iyileşme oranını arttırmak ve hasta uyumunu kolaylaştırmaktır (8, 169). Öte yandan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ veya MTA ile apeksifikasyon tedavileri, artan kök uzunluğu veya genişliği açısından kök gelişiminin devamlılığını sağlayamaz (8).

Nekrotik pulpaya sahip immatür daimi dişler için fonksiyonel pulpa dokusunun rejenerasyonunu sağlayan RET, apeksifikasyona alternatif bir tedavi yöntemidir (154). RET sırasında mine sement birleşim alanına biyoseramik bir tıkaç yerleştirilir ve kanal doldurulmadan bırakılır. Bu, kök hücrelerin kanal boşluğuna göçünü uyarır. Zamanla kanal duvarlarının kalınlaşması, kökün uzaması ve apikal olgunlaşma yerleştirilen biyoseramik materyalin apikalinde gerçekleşir (12). Ne yazık ki dişin kırılma direncini arttıran bu faktörler, biyoseramik materyalin yerleştirildiği servikal alanda gerçekleşmez.

Teorik olarak, revaskülarize immatür dişler, endodontik tıkaçın apikalindeki dentin duvarlarının kalınlaşması nedeniyle kırılmaya karşı daha dirençli olmalıdır.

İmmatür dişlerde kökün servikal üçte birlik alanını doldurmak için gütta-perka ve patlar, biyoseramik materyaller, kompozit ve postlar gibi çeşitli malzemeler önerilmiştir (155). Bununla birlikte literatürde hangi protokolün bu dişlerde, özellikle de servikal bölgede kırılmaya karşı daha iyi direnç sağladığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır (2, 155).

Rejeneratif endodontik tedavi sırasında kırılabilir olan immatür dişlerin daha fazla zayıflamasını önlemek için minimal mekanik enstrümantasyon önerilir ancak pulpa dokusu rejenerasyonu için steril bir ortam gereklidir (9). Bu nedenle, kök kanallarının dezenfeksiyonu yalnızca irrigasyon solüsyonları ve RET'lerde yaygın olarak kullanılan antibiyotik patlar ve kalsiyum hidroksit gibi kanal içi medikamanlarla sağlanır (10). Ancak kanal içi medikamanlar uzun süre dentin ile temas etmesi halinde, etkileri hala tartışılmaktadır (11).

Bir derlemede en yaygın kullanılan kanal içi medikaman $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin uzun süre kullanımının radiküler dentinin fiziksel özellikleri üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğinden bahsedilmiştir (170). Rosenberg ve ark.'nın uzun süreli $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (7-84 gün) uygulaması üzerine yaptıkları çalışmada, dişlerin mikrotensil kırılma mukavemetinde neredeyse %50 azalma bildirilmiştir (171). Kawamoto ve ark. tarafından da bildirildiği gibi, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ sığır dentininin ortalama elastik modülünü bile büyük ölçüde arttırarak kırılmaya daha yatkın hale getirmiştir (172). Benzer şekilde Sahebi ve ark. yüksek oranda alkali olan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ medikamanların, 1 ay içinde kırılmaya karşı kök direncini önemli ölçüde azalttığını öne sürmüştür (173).

Endodontik rejenerasyonda en yaygın olarak kullanılan kanal içi medikaman Hoshino ve ark. tarafından geliştirilen metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin karışımı olan TAP'dır (81). Ancak minosiklinin renklenme etkisinden kaçınmak için TAP'ın yerine, metronidazol ve siprofloksasinin bir kombinasyonu olan DAP da başarılı bir şekilde kullanılmıştır (12). Asitler; kimyasal stabiliteyi korumak, tonisiteyi kontrol etmek veya fizyolojik uyumluluğu sağlamak için bazı antibiyotiklere yaygın olarak eklenir. Ancak diş sert dokularının asidik antibiyotiklere uzun süre maruz kalması demineralizasyona neden olabilir ve dişin mekanik özelliklerini olumsuz etkileyebilir (11). TAP'ın bir bileşeni olan minosiklinin kalsiyumu şelatladığı ve diş sert dokularını demineralize ettiği bulunmuştur (174, 175). Ayrıca minenin 1 ve 25 saat süreyle sulu tetrasiklin

solüsyonlarına maruz bırakılması, mikrosertlikte dramatik ve sürekli bir azalmaya neden olmuştur (11). Bu nedenle yaptığımız çalışmada, rejeneratif endodontik tedavide yaygın olarak kullanılan farklı kanal içi medikaman (Ca(OH)_2 , TAP ve DAP) ve koronal bariyer materyallerinin (MTA ve Biodentin) immatür dişlerin kırılma direnci üzerinde oluştukları etki karşılaştırılmıştır. Bu çalışmayı, ulaşabildiğimiz veriler dahilinde literatürde hem kanal içi medikaman hem de koronal bariyer materyallerinin kırılma direnci üzerine etkisini değerlendiren başka bir çalışma bulunmadığından tasarladık.

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde immatür dişleri taklit edebilmek için birçok farklı yöntem kullanıldığı görülmüştür. Çekilmiş dişlerde yapılan çalışmalarda genellikle insan daimi dişi (154–156, 161) kullanılırken sığır (13, 176) veya koyun (2) dişi kullanan çalışmalar da vardır. Sığır ve insan dişleri özellikle morfolojileri açısından farklı özelliklere sahip olsa da, birçok çalışma aralarında benzerlikler olduğunu göstermiştir (177–180). İnsan ve sığır dişleri arasında gerilme direnci, elastisite modülü gibi benzerlikler olması ve sığır dişleri standardizasyonunun daha kolay olması birçok çalışmada tercih sebebi olmuştur (178, 181, 182). Ancak sığır dişlerinde kanal boşluğunun geniş olması nedeniyle daha fazla kök kanal malzemesi gerektirmesi ve kalın dentin duvarlarına sahip olması kırılma direncini etkileyebilecek faktörlerdir. Bu nedenle insan dişlerinin klinik koşulları daha iyi yansıtabileceği düşüncesiyle insan dişlerinin kullanımı tercih edilmiştir (181). Yapılan çalışmalarda maksiller santral dişler (154, 161), tek köklü dişler (156), mandibular kesiciler (155), mandibular premolarlar (183) gibi tek kanala sahip dişler kullanıldığı görülmüştür. Ancak travmatik diş yaralanmalarında sıklıkla etkilenen ve kök kanal sistemi daha az karmaşık olan maksiller santral dişlerin kullanımı tercih edilmiştir (4, 161).

Litaratürdeki in-vitro çalışmalarda dişlerin deney aşamalarına kadar çeşitli saklama koşullarında bekletildiği görülmüştür. Bu uygulamalar arasında dehidratasyonu önlemek için distile su (184) veya salin (156), dezenfeksiyonu sağlamak için %0,1 timol solüsyonu (11, 162, 185), %0,5 kloramin-T (2, 176) ve %1 benzalkonyum klorür (13) kullanımı vardır. Antiseptik özelliğe sahip olması ve dentin yapısına olumsuz etkileri olmaması sebebiyle kullanılacak olan dişler deney aşamasına kadar %0,1 timol solüsyonunda saklanmıştır (185). Örneklem boyutu grup

başına 10-15 örnek kullanan benzer çalışmalara dayanarak her deney grubu için 15 olarak belirlenmiştir (154–156, 161, 176).

Çekilmiş dişlerin kullanıldığı in-vitro çalışmalarda sağlıklı sonuçlar elde edebilmek için örneklerin standardizasyonu oldukça önemlidir. Her ne kadar aynı tür dişler kullanılsa da dişlerin boyut ve anatomileri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Örneklerin boyutu kullanılacak olan materyal miktarı ve kırılma direnci ile doğrudan ilişkili olduğundan standardizasyon gereklidir. Çalışmamızda, literatürde en yaygın kullanılan yöntem uygun olarak her dişin bukkolingual ve mezyodistal boyutu, mine sement birleşiminden kumpas yardımı ile ölçülmüş ve belirlenen ortalama değerlerden %20'lik fark gösteren örnekler elenmiştir (154). Örneklerin boylarının standardizasyonu için ise bazı çalışmalarda sadece kök boylarının (2, 154, 156), bazı çalışmalarda ise hem kron hem kök boylarının eşitlendiği görülmüştür (13, 155, 176, 185). Çalışmamızda standardizasyonu tam olarak sağlamak amacıyla ikinci yöntem tercih edilerek mine sement sınırından itibaren 7 mm kron, 10 mm kök boyu kalacak şekilde örnek boyları eşitlenmiştir.

Çalışmalarda sıklıkla kapalı apekse sahip daimi dişler immatür dişleri taklit edecek şekilde hazırlanarak kullanılmıştır. Bunun sebebi çekilmiş immatür diş bulmanın zorluğu, bulunsa dahi aynı kök gelişim aşamasında olmaması ve standardizasyonun zor olmasıdır. Bununla birlikte, bu teknik gelişimini tamamlamamış kökü tam olarak kopyalayamayacağı için potansiyel eksikliklere sahiptir (185). Devital immatür dişlerde kök dentinogenezi durduğu için kök gelişiminin evresine bağlı olarak, ince kök duvarlarının sementte doğru daha yüksek tübüler yoğunluğa sahip, tam olarak gelişmemiş peritübüler ve intertübüler dentine sahip olduğu belirtilmiştir. Matür dişler, immatür dişleri simüle etmek için genişletildiğinde, köklerinin dış kısmı daha düşük tübüler yoğunluk ve daha fazla intertübüler dentine sahip olacaktır (186). Bu durum dişlerin morfolojik olarak immatür dişleri taklit edebilmelerine rağmen, doku bileşimi veya fiziksel özellikler açısından bunu yapamadıkları anlamına gelebilir ve bu tür çalışmaların limitasyonu olarak kabul edilebilir (185, 187). Bununla birlikte deneyde kullanılan tüm dişler immatür dişlerin simülasyonu için aynı prosedürlerden geçmiştir, bu nedenle immatür dişlerin kırılmaya karşı direncini değerlendirmek için göreceli bir karşılaştırmaya izin verdikleri varsayılabilir (187). Çalışmamızda diğer çalışmalara

benzer şekilde immatür dişleri simüle etmek için kök ucunun rezeksiyonu sonrası kanallar apeksin 1 mm ötesinde Peeso Reamer frezlerle enstrümente edilmiştir (154, 155, 161). Peeso Reamer frezlerle yapılan preparasyondan önce pulpa dokusunu uzaklaştırmak amacıyla rezeke edilmiş apikal çapa göre belirlenen farklı boyutlarda (20-40 numaralı) el eğeleri ile preparasyon yapılmıştır (164). Ayrıca kanal preparasyonu, Cvek'in 3. evre kök gelişimini taklit etmek için 6 numara Peeso Reamer frez kullanılarak mine sement birleşiminin 3 mm altında çalışılmıştır. Model olarak Cvek evre 3 kök gelişimi seçilmiştir çünkü bu, mine sement birleşiminde mezyodistal boyutta kök-kanal oranının yaklaşık olarak 1:1 olduğu aşamadır (161, 188).

Pozitif kontrol grubu hazırlanırken benzer bir çalışmada olduğu gibi 5 adet örnek giriş kavileri açılmadan 1-5 numaralı Peeso Reamer frezlerle apikalden koronale genişletilerek immatür diş simülasyonu yapılmıştır (161). Negatif kontrol grupları ise kanal içi medikamanların olası etkilerini elemine edebilmek için medikaman uygulaması yapılmadan koronal bariyer materyaller (MTA veya Biodentin) ve kompozit rezinle restore edilmiştir.

Kullanılan irrigasyon solüsyonları ve yüzdeleri çalışmacıların sıklıkla kullandığı ve AAE tarafından RET için önerilen protokole uygun şekilde belirlenmiştir. Preparasyon sırasında irrigasyon için %1,5 NaOCl solüsyonu kullanılmış, preparasyon sonrası kanallar önce 20 ml %1,5 NaOCl ile son olarak da salin ile yıkanmıştır (154). Medikaman uygulamasından 4 hafta sonrasında ise yine AAE klinik protoküne uygun olarak kullanılan medikamanı ve smear tabakasını uzaklaştırmak için 5 dakika boyunca 20 ml %17 EDTA solüsyonu ile irrigasyon yapılmıştır (154, 161). Yapılan irrigasyon sırasında solüsyonun ve daha sonrasında uygulanan kanal içi medikamanın apikalden taşmasını önlemek, ayrıca inkübatörde geçen süre içerisinde kök kanal sisteminin tamamen izolasyonunu sağlayabilmek için örneklerin apikalleri modelaj mumları ile kapatılmıştır (189).

RET'in en önemli aşamalarından biri kanal içi dezenfeksiyonun sağlanması için kanal içi medikaman kullanımıdır (79). Çalışmamıza klinik prosedürleri tam olarak yansıtabilmesi için RET'de yaygın kullanılan kanal içi medikamanlar dahil edilmiştir. TAP ve DAP'ın hazırlanması Hoshino ve ark. (81) tarafından belirlenen prosedürlere uygun olarak hazırlanmıştır. Ca(OH)₂ ise üretici firmanın talimatlarına

uygun olarak hazırlanarak kullanılmıştır. Medikamanlar kanal içerisine lentülo kullanılarak yerleştirilmiş ve kanal boşluğu tamamen doldurularak kök dentini üzerindeki maksimum etkisi görülmek istenmiştir (11, 190). Kullanılan medikaman miktarı için belli bir standardizasyon yöntemi kullanılmamış olması ise çalışmanın limitasyonlarından biri olarak sayılabilir. Kanal içi medikaman yerleştirildikten sonra klinik kullanıma ve literatürdeki diğer çalışmalara uygun olarak giriş kavitesi geçici dolgu malzemesi Cavit ile kapatılmıştır (11, 13, 154, 176). Daha sonra dişler ağız ortamını taklit etmesi için benzer çalışmalarda görüldüğü gibi 37 °C ve >% 95 nemli ortamda 4 hafta boyunca inkübatörde bekletilmiştir (154, 161).

İnkübasyon süresinin ardından medikamanlar AAE protokolüne uygun olarak EDTA irrigasyonu ile kanaldan uzaklaştırılmış ve koronal bariyer materyalleri uygulamasına geçilmiştir. Koronal bariyer materyalleri RET protokolüne ve benzer çalışmalara uygun olarak, immatür dişlerin en zayıf bölgesi olan servikal üçte birlik bölgeye, mine sement sınırının altında olacak şekilde 3-4 mm kalınlığında uygulanmıştır (155, 184, 191). Kullanılan ProRoot MTA üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirtilen 1:1 toz/likit oranında karıştırılarak, Biodentin ise yüksek hızlı karıştırıcı kullanılarak hazırlanmıştır (184, 185, 192). Materyallerin yerleştirilmesinde ultrasonik kullanımını savunan çalışmalar olsa da (193, 194), kullanılan yöntemler arasında herhangi bir fark olmadığını (195) veya manuel yöntemlerin kanala daha iyi adaptasyon sağladığını (196) söyleyen araştırmacılar da vardır. Bu nedenle çalışmamızda benzer çalışmalardan ve yaygın klinik kullanımdan yola çıkılarak materyaller kanala amalgam tabancası ile taşınmış ve el pluggerları ile yerleştirilmiştir (154, 161, 164). MTA'nın sertleşmesi için ortamda neme ihtiyaç olması sebebiyle sertleşme süresince kaviteye nemli pamuk pelet yerleştirilmiş (197) ve çalışmalarda belirtilen sertleşme süresi olan 4 saat (115, 198) sonunda kompozit ile restorasyonu tamamlanmıştır. Üretici talimatlarına göre ilk sertleşme süresi 12 dakika olan Biodentin için ise bu süre sonunda kompozit restorasyon yapılmıştır (143). Örnekler daha sonra kırılma direncine etki edebilecek olan materyal sertleşmesinin tamamen gerçekleşmesi için benzer çalışmalardan yola çıkarak 37 °C ve >% 95 nemli ortamda 1 hafta boyunca inkübatörde bekletilmiştir (156).

Kırılma testi öncesi örneklerin akrilik rezinlere gömülebilmesi için 20 mm çapında ve 20 mm yüksekliğinde plastik kalıplar hazırlanmıştır. Akrilik rezin

blokların boyutları belirlenirken benzer çalışmalar ve örneklerin boyutları göz önüne alınmıştır (13, 154, 185). Literatürde PDL simülasyonu yapmayan çalışmalar bulunurken (199, 200); polieter ölçü malzemesi (201, 202) gibi elastomerik ölçü malzemeleri, silikon kauçuk malzeme (203, 204), poliüretan elastomerik malzemeler (205, 206) gibi birçok farklı materyal ve yöntem kullanarak PDL simülasyonu yapan çalışmalar da vardır. Elastomerik ölçü maddesi kullanılan yöntemlerde genellikle ilk adım olarak mum veya alüminyum folyo gibi bir materyal kullanılıp boşluk oluşturulmasına ihtiyaç olduğundan örnekler akrilik rezine gömüldükten sonra çıkarılıp tekrar yerleştirilmesi gerekmektedir (13, 154).

Çalışmamız öncesinde yapılan pilot çalışmada örnekler mum ve elastomerik ölçü maddesi yöntemi kullanılarak akrilik rezinlere gömülmüş ancak yapılan kırılma testleri esnasında dişlerin akrilik rezin içerisinde stabil kalmadığı ve uygulanan kuvvetle kırılma gerçekleşmeden akrilik rezinden ayrıldığı görülmüştür. Bu nedenle benzer çalışmalarda uygulandığı görülen başka bir yöntem uygun olarak kök yüzeylerine su bazlı likit lateks ajan sürülerek deney tekrarlanmıştır (155, 207). Bu yöntemde fırça yardımıyla kök yüzeylerine likit lateks sürülmüş ve kuruması beklendikten sonra akrilik rezine gömülmüştür. Sıvı likit lateks ajan ile yapılan PDL simülasyonu sonrası tekrarlanan pilot çalışmada başarılı sonuçlar alınmasıyla çalışmamızda bu yöntemin kullanılmasına karar verilmiştir. Kullandığımız yöntemde dişlerin akrilik rezine gömülüp tekrar çıkarılmasının gerekmemesi ve elastomerik ölçü maddesinin kontrol edilemeyen kalınlığına kıyasla likit lateksin diş ile akrilik rezin arasında daha ince boşluk oluşturması akrilik içerisindeki stabiliteyi olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir.

Ek olarak kemik kreti ve diş arasındaki fizyolojik ilişkiyi simüle etmek için fasiyal ve lingual yönlerde akrilik rezin ile dişlerin mine sement sınırları arasında 2 mm'lik bir boşluk bırakılmıştır (154, 155, 161, 176, 185). Soares ve ark. PDL simülasyonu ve dişlerin gömülme şeklinin, maksimum kırılma yükünü etkilemese de kırığın gerçekleştiği bölgeyi ve tipini etkileyebileceğini söylemiştir (208).

Kırılma direnci testi ile ilgili yapılan çalışmalarda kuvvetin farklı yönlerden ve farklı açılardan verildiği görülmüştür. Kuvveti dişin uzun aksıyla 130°(154, 164), 135° (155, 161), 90° (156, 157, 187), 45° (13, 185) açı yapacak şekilde uygulayan araştırmacılar bulunmaktadır. Araştırmamızda kuvvet, üst anterior dişlere gelen

travmatik bir darbeyi taklit etmek için dişin uzun eksenine 135° yapacak şekilde mine sement birleşiminin 3 mm yukarısında ve kronun orta üçlüsünde bukkal/lingual yönde verilmiştir (161). Kuvvetin iletim hızı, statik yüklemenin çok önemli bir parametresidir. Kuvvet iletim hızları azaldıkça kırılma direnci artar ve 150 mm/dk'ya kadar olan hızlar travmatik etkilere sebep olur (209). Bu yüzden çarpma dayanımı değil, kırılma direncini değerlendirmek için düşük kuvvet iletim hızı kullanılmalıdır. Yüksek hızlı testler, kırık alanına doğru çatlak yayılımına sebep olmanın yanı sıra çatlak oluşumunun başladığı düşük değerleri eşitleme eğilimindedir (177). Bu nedenlerle, klinik koşulları daha iyi yansıtabileceği düşüncesiyle ve benzer çalışmalarda önerilen hız olması sebebiyle örneklere kuvvet iletimi 1mm/dk hızla gerçekteşirilmiştir (161, 184, 185, 209).

Kırılma direnci ile ilgili yapılan çalışmamızda farklı koronal bariyer materyalleri (MTA veya Biodentin) ve kanal içi medikaman (Ca(OH)_2 , TAP veya DAP) kullanılan yapay immatür dişlerde gruplar ve alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Hem farklı medikaman hem de farklı koronal bariyer materyallerinin aynı anda karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmanın olmaması nedeniyle bu çalışmanın sonuçları, koronal bariyer materyallerinin ve kanal içi medikamanların kırılma direncine etkisini araştıran in vitro çalışmalarla tam anlamıyla karşılaştırılamamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sıfır hipotezi kabul edilmiştir çünkü ne koronal bariyer materyallerinin ne de kanal içi medikamanların yapay immatür dişlerin kırılma direnci üzerinde istatistiksel olarak pozitif veya negatif bir etkisi olmadığı görölmüştür.

Elnanghy ve Elsaka (2015) RET için pulpa boşluğu bariyeri olarak MTA ve Biodentin ile doldurulan yapay immatür dişlerde uzun dönem kırılma direncini karşılaştırdıkları çalışmalarında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (154). Başka çalışmalarda MTA immatür dişlerde apikal tıkaç olarak (177) ve kanalın tamamını doldurmada (210) kullanıldığında boş bırakılmış kontrol grubuna göre horizontal kök kırığına karşı direnci arttırdığı bildirilmiştir. Aynı şekilde, El-Ma'aite ve ark. hidroksiapatit benzeri bir tabaka oluşumu nedeniyle MTA dolgulu matür dişlerin vertikal kök kırılmasına karşı direncinin arttığını belirtmişlerdir (154, 211). Bununla birlikte, kök dentininin trikalsiyum silikat içerikli materyallerle uzun süreli temasının etkisi hakkında halen tartışmalar vardır (157, 210, 211). Mineralize

dentinin trikalsiyum silikat içerikli materyallerle uzun süreli temasının, dentin kollajen matrisinin bütünlüğü üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (154). Ca(OH)_2 ve MTA ile uzun süreli temastan sonra kök dentininin kırılma direncinin azaldığı bildirilmiştir (sırasıyla, %32 ve %33) (212). Bu nedenle, Ca(OH)_2 'in kök dentiniyle uzun süreli temasından sonra trikalsiyum silikat içerikli materyaller kullanıldığında immatür köklerin kırılmaya daha az eğilimli olduğu bildirilmiştir (157, 210, 213).

Bayram ve Bayram (2016) yaptığı çalışmada MTA, Bioaggregate veya Biodentin ile apikal foramenden koronale tamamen doldurulan immatür dişlerin kırılma direnci açısından benzer sonuçlar gösterdiğini bildirmiştir (156). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda sadece koronal bölgeye MTA ve Biodentin yerleştirilmiş olmasına rağmen koronal bariyer materyalleri arasındaki sonuçlar benzerlik göstermektedir.

Biodentin, MTA gibi kök ucu dolgu malzemesi olarak üretilmiştir ve sertleştiğinde MTA ile hemen hemen aynı içeriğe sahiptir (144). Dentin tübüllerindeki tag benzeri yapılar, Biodentin'in mikromekanik bağlantı yoluyla dentin tübüllerine adezyonundan sorumlu olabilir (214). Güneşer ve ark. Biodentin'in itme dayanımına MTA'dan daha dirençli olduğunu göstermiştir (215). Buna rağmen, Bayram ve Bayram Biodentin ile MTA veya Bioaggregate arasında böyle bir fark bulmayıp Biodentin'in güçlendirici etkisinin benzer olduğunu söylemiştir (156).

Yasin ve ark. farklı zaman dilimlerinin MTA ve Biodentin kullanılan simüle edilmiş immatür dişler üzerinde kırılma direncine etkisini değerlendirmiştir. Biodentin veya MTA uygulamasından 3 ay sonra yapay immatür dişlerin kırılma direncinde önemli bir fark gözlemlenmemiş, bu nedenle Biodentin'in MTA yerine alternatif bir materyal olabileceğini söylemişlerdir (216). Bu sonuç MTA ve Biodentin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Ali ve ark. koronal bariyer materyali olarak trikalsiyum silikat içerikli simanlar kullanılarak yapılan RET'den sonra yapay immatür dişlerin kırılma direncini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Medikaman olarak TAP, koronal bariyer materyali olarak MTA, TotalFill ve Biodentin uygulanan immatür sığır dişleri

sağlam dişlere kıyasla kırılmaya karşı önemli ölçüde daha düşük direnç göstermiş ancak koronal bariyer materyalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle RET ile tedavi edilen simüle immatür dişlerin, servikal bölgesine uygulanan bariyer materyallerinin kırılma direncini güçlendirmede sonucuna varmışlardır (13).

Ulusoy ve Paltun simüle edilmiş internal rezorpsiyon boşluklarına sahip ve farklı hibrit tekniklerle doldurulmuş köklerin kırılma direncini araştırmış ve Biodentin grubunun diğer deney gruplarına (Bioaggregate, sıcak güta-perka, MTA Fillapex) göre kırılmaya karşı istatistiksel olarak daha yüksek direnç gösterdiğini bildirmişlerdir (217).

Ok ve ark. tarafından yapılan çalışmada MTA, Biodentin ve CEM kullanılarak oluşturulan apikal bariyere sahip yapay immatür dişlerin kırılma direnci karşılaştırılmıştır. MTA, CEM ve Biodentin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ve bu gruplar apikal bariyer uygulanmayan kontrol grubuna göre daha yüksek kırılma direnci göstermiştir (218).

Güven ve ark. tarafından yapılan çalışmada koronal bariyer materyali olarak Biodentin ve MTA kullanımı sonrası yapay immatür dişlerin uzun süreli kırılma direnci karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre MTA ve Biodentin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (219). Birçok çalışma tarafından desteklenen MTA ve Biodentin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması sonucu, materyallerin benzer birleşime ve yapıya sahip olması ile açıklanabilir (140).

Çalışmamızda MTA, Biodentin, negatif ve pozitif kontrol grupları arasında kırılma direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde MTA ve Biodentin'in kırılma direnci üzerine etkileri arasında istatistiksel fark olmadığını söyleyen birçok çalışma varken (13, 156, 216, 218, 219) kontrol grupları ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan bir adet çalışmaya rastlanmıştır (216). Kontrol grupları ve deney grupları arasındaki istatistiksel farkın kullanılan diş tipi, immatür diş simülasyonu için kullanılan preparasyon yöntemi, dişlerin dekorone edilip edilmemesi, giriş kavitesi açılıp açılmaması ve kök kanallarının herhangi bir materyalle doldurulup

doldurulmamasından kaynaklı olabileceği söylenebilir. Bazı çalışmalarda pozitif kontrol grubu hazırlanırken dişlere kök boyu standarizasyonu dışında herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Bu nedenle pozitif kontrol gruplarının kırılma direncinin deney gruplarından yüksek çıkması beklenir bir durumdur (154, 216). Çalışmamızın sonuçları ile çelişen bu durumun, pozitif kontrol grubu için immatür diş simülasyonunun apikalden koronale doğru Peeso Reamer frezler kullanılarak yapılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yine bu çalışmalarda negatif kontrol grubu hazırlanırken yaygın olarak kullanılan yöntem, preparasyondan sonra kök kanallarının tamamen boş bırakılması yöntemi olmuştur (13, 156, 216, 217). Çalışmamızda negatif kontrol grubu hazırlanırken dentinde oluşturabilecekleri yapısal değişiklikler nedeniyle kanal içi medikaman kullanılmamış ancak koronal bariyer materyali uygulaması yapılmıştır. Medikaman uygulamasının etkisinin ortadan kalkması ve koronal bariyer materyalinin güçlendirici etkisi nedeniyle kontrol grupları ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediği düşünülmektedir.

Ek olarak, immatür diş simülasyonu için kullanılan yöntemlerin farklılığı nedeniyle kalan diş yapısının deneyler arasında farklılık göstermesinin de bir etken olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar bizim de kullandığımız yöntem olan Peeso Reamer frezlerle preparasyon yönetimini kullanmışken (154, 155, 161) bazıları elmas frezlerle kanal boşluğunu genişletmiştir (154, 217). Kontrolünün daha zor olması nedeniyle tercih edilmeyen elmas frez yönteminin kanal duvarlarını daha fazla incelterek kırılma direncini azaltmasının mümkün olduğu düşünülmektedir.

İmmatür dişlerin daha yüksek kırılma oranına sahip olduğu görüşünün, bu dişler için mevcut tek tedavi yönteminin uzun süreli Ca(OH)_2 uygulaması ile apeksifikasyon olduğu dönemlere dayandığı söylenebilir. Ca(OH)_2 'in, dentin özelliklerini değiştirdiği ve muhtemelen onu kırılmaya daha yatkın hale getirdiği iyi bilinmektedir (6, 8, 155). Ca(OH)_2 uygulaması kök kırığı riskini artırır ve azalan kök mukavemeti, organik matrikste meydana gelen denatürasyon ve hidroliz sonucunda oluşabilecek zayıflamış dentin ile ilişkilendirilebilir (4, 212). Dentin kuvveti, hidroksiapatit ve kollajenöz fibriller arasındaki bağlantı ile tanımlanır. Sert alkalinitesi nedeniyle Ca(OH)_2 , karboksilat ve fosfat gruplarını denatüre ederek

dentin kompleksinde bir çökmeye neden olabilir (212). Bu proteolitik etki, dentinin mekanik özelliklerini etkileyebilir (4).

Uzun süreli Ca(OH)_2 tedavisi görmüş travmatize immatür dişlerin kırılma direncini araştıran sadece iki klinik çalışma vardır (220, 221). Kök kırığı insidansını sırasıyla %40 ve %32 olarak bildirmişlerdir. Bununla birlikte, önceki travmanın bir sonucu olabilecek çatlaklar ve kırıklar, kök gelişim aşaması, kök rezorpsiyonu varlığı, apeksifikasyon tekniği ve yapılan restorasyon tipi gibi kafa karıştırıcı faktörler dikkate alınmamıştır. Ca(OH)_2 ile tedavi edilen dişlerin kırılma direnci, çoğunlukla sığır dişleri kullanılarak araştırılmıştır (4, 210, 213). Hayvan dişlerinin morfolojisi, kimyasal bileşimi ve fiziksel özellikleri sonuçları etkileyebileceğinden, bu çalışmaların sonuçları dikkatle değerlendirilmelidir (222). Sadece iki çalışmada insan dişleri kullanıldığına rastlanmıştır (171, 223). Rosenberg ve ark. matür dişlerle yaptıkları testte farklı bir yöntem kullanarak kronun servikal yüzeyine, dişin uzun eksenine dik olarak kuvvet uygulamıştır. Ayrıca dolum yapılmamış dişler yerine kanal patı ve güta-perka ile doldurulmuş dişler kontrol olarak kullanılmıştır. Kalsiyum hidroksit uygulaması yapılan dişler arasında 7 ile 28 gün arasında ve 7 ile 84 gün arasında anlamlı fark varken 28 ile 84 gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (171). Zarei ve ark. ise ortalama maksimum kırılma kuvvetinin kontrol grubunda, Ca(OH)_2 uygulanmış dişlerin 1, 3 ve 6. aylardaki kırılma kuvvetlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Buna rağmen, 1 ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (223). Grajewska ve ark. tarafından yapılan çalışma ise kök kanal dezenfeksiyonu için sertleşmeyen Ca(OH)_2 kullanımının, insan dişlerinin kırılma direncini olumsuz yönde etkilemeden 12 haftaya kadar kullanılabileceğini göstermektedir (164). Bu nedenle Ca(OH)_2 uygulamasının kırılma direncine etkisinin zamana bağlı olduğu söylenebilir.

Yassen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada RET’de kullanılan kanal içi medikamanların (Ca(OH)_2 , TAP, DAP) kök kırılma direnci ve radiküler dentinin mikrosertliği üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre zaman faktörünün kök kırılma direnci üzerinde önemli bir etkisi olduğu, TAP ve DAP için 3 aylık grubun 1 haftalık gruba, Ca(OH)_2 için 3 aylık grubun 1 haftalık ve 1 aylık gruplara göre anlamlı olarak daha düşük kırılma direncine sahip olduğu bildirilmiştir.

Bunun yanısıra kullanılan medikaman tipinin kırılma direnci üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. 1 hafta veya 1 aylık tüm gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken 3 aylık grupta kontrol grubuna kıyasla $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ve DAP gruplarının kırılma direncinde önemli ölçüde düşüş görülmüştür (11). Medikaman grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmaması ve medikamanların zamana bağlı etkileri açısından 1 ay altındaki uygulamaların kırılma direncini etkilememesi sonucunun çalışmamızın sonuçlarını desteklediği görülmektedir.

Yapılan sistematik bir derlemede, 1 ay veya daha kısa süreyle $\text{Ca}(\text{OH})_2$ maruziyetinin radiküler dentinin mekanik özellikleri üzerindeki etkisine ilişkin yetersiz veriler bulunmuştur (224). TAP ve DAP uygulamasından sonra da zaman geçtikçe kırılma direnci ve mikrosertlik değerlerindeki önemli azalma, bu asidik patların radiküler dentin üzerindeki demineralizasyon etkisi ile açıklanabilir. Yapılan in-vitro çalışmalara kıyasla, in vivo şartlarda kanal duvarında yüzey alanı başına daha yüksek miktarda medikamanla temas edebilecek geniş immatür dişlerde kanal içi medikamanların kök kırığı üzerindeki etkisinin daha büyük olabileceği söylenebilir (11).

Yassen ve ark. yaptığı çalışma dışında $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ve TAP'ı kırılma direnci açısından karşılaştıran sadece bir adet çalışma daha bulunmuştur. Amonkar ve ark. tarafından yapılan bu çalışmanın farkı immatür diş simülasyonu yapılmaması ve medikaman uygulanan köklerin sadece 5 mm'lik kesitlerinin deneye tabi tutulmasıdır (225). Sonuçlara bakıldığında $\text{Ca}(\text{OH})_2$, TAP ve Ledermix'in kanal içi medikaman olarak üç aylık uygulamasının, 1 haftalık uygulamaya kıyasla radiküler dentinin kırılma direncini ve mikrosertliğini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Bu da bize literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarına uygun olarak kanal içi medikamanların uzun süre kullanılmasının, kök kanal dentininin kimyasal ve mekanik özellikleri üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Araştırmamızda kanal içi medikaman uygulamasının 4 hafta yapılmış olması ve literatürdeki verilere uygun olarak kullanılan medikaman tipinin uygulama süresinin nispeten kısa olması nedeniyle, ne kontrol grubu ne de deney grupları arasında kırılma direnci açısından istatistiksel bir fark bulunmadığı düşünülmüştür.

Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda MTA kullanımından önce Ca(OH)_2 uygulamasının kırılma direncini etkileyebileceği söylenmiştir. Elnanghy ve Elsaka su ile karıştırılmış MTA'nın, öncesinde 2 veya 12 hafta boyunca Ca(OH)_2 uygulaması yapılmışsa yapay immatür diş köklerinin kırılma direncini iyileştirmediğini bulmuştur (154). Ca(OH)_2 kaynaklı Ca^{+2} ve OH^- iyonları dentin tübüllerinden difüze olabilir, katı Ca(OH)_2 olarak çökebilir ve Ca^{+2} iyonlarının havadaki karbondioksit iyonları veya doku sıvısındaki karbonat iyonları ile temasıyla biyolojik özelliği olmayan kalsiyum karbonat oluşabilir (226). Bu sebeple kök kanal duvarında oluşan kalsiyum karbonat ile katı Ca(OH)_2 kalıntıların MTA'ya kimyasal ve mekanik bir engel teşkil edebileceği söylenmiştir (227). Ayrıca Ca(OH)_2 kullanımından sonra suyla karıştırılmış MTA kullanıldığında, bir miktar MTA hidratlanmamış olarak kalabilir (228). Elnanghy ve Elsaka MTA uygulamasından önce 12 hafta boyunca Ca(OH)_2 yerleştirilmiş köklerin kırılma direnci üzerinde zayıflatıcı bir etkisi olabileceğini bulmuştur. Bu, MTA'nın hidrasyonu sırasında üretilen ve uzun süreler boyunca salınan OH^- iyonlarına daha fazla maruz kalan kollajen fibrilleri üzerindeki şiddetli denatüre edici etkisinden kaynaklanabilir. Sonuçlar, Ca(OH)_2 kullanımının su ile karıştırılan MTA'nın özelliklerini etkilediğini göstermektedir. Ancak klinik uygulamada Ca(OH)_2 tedavisi gerekiyorsa, kısa süreli (2 hafta) kullanılması önerilmiştir (154). Bu sonuçlarla benzer olarak çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da Ca(OH)_2 ve MTA grubunun kırılma direnci değerleri diğer gruplara göre düşük bulunmuştur.

Prado ve ark. tarafından, farklı kanal içi medikamanlar (TAP, DAP, distile su ile karıştırılmış Ca(OH)_2 , %2 klorheksidin jel ile Ca(OH)_2) ile kullanılan MTA'nın itme dayanımı üzerine yapılan çalışmada, kanal içi medikamanların zamandan bağımsız olarak, kalsiyum silikat bazlı materyallerin itme dayanımı değerlerini etkilemediği görülmüştür (229). Nagas ve ark. tarafından yapılan ProRoot MTA ve Biodentin'in itme dayanımı üzerine farklı kanal içi medikamanların (TAP, amoksisilin ve klavulanik asit ile hazırlanan antibiyotikli pat, Ca(OH)_2 , Ledermix) etkisini değerlendiren çalışmanın sonuçlarına göre kanal içi medikamanların itme dayanımı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmasına rağmen, bu etkinin MTA veya Biodentin'in itme dayanımı üzerinde önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (230).

Bahsedilen bu çalışmaların sonuçları da araştırmamızın sonucunu destekler niteliktedir.

Kırık tiplerinin değerlendirilmesi için farklı araştırmacılar farklı sınıflandırmalar kullanmıştır. Genellikle sınıflandırmalar tamir edilebilir ve tamir edilemez olarak yapılırken, kırık hattının sonlanması gereken sınır arasında farklılıklar görülmüştür. Bazı araştırmacılar akrilik rezin seviyesini (165–167) bazıları mine sement sınırını (231, 232) baz alarak sınırın üzerinde kalan kırıkları tamir edilebilir, altına ilerleyen kırıkları ise tamir edilemez olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda da klinik koşulları daha iyi yansıttığı düşünülerek kırık hattı akrilik rezinin üzerinde (yani simüle edilmiş kemik seviyesi) sonlandığında “tamir edilebilir” ve akrilik rezin seviyesinin altına uzandığında “tamir edilemez” olarak sınıflandırılmıştır.

Kırık tipinin sınıflandırılması etkilenen dişin prognozunun değerlendirilmesi için kritiktir çünkü simüle edilmiş kemik seviyesinin üzerindeki kuron veya kök kırıkları, etkilenen dişin hem restorasyonuna hem de korunmasına izin verir. Ancak kemik seviyesinin altında yer alan kırıklar, restoratif prosedürleri tehlikeye atabilir ve dişin çekimini gerektirebilir. Laboratuvar çalışmalarında köklerin gömülmesi için akrilik rezin gibi sert malzemelerin kullanılması, yük değerlerinde bozulmalara neden olabilir ve sonuç olarak mekanik testlere tabi tutulduğunda örneklerin kırılma tipini etkileyebilmektedir (233). Bu nedenle bu çalışmada periodontal ligamenti simüle etmek ve klinik koşulları daha iyi temsil etmek amacıyla köklerin likit lateks formunda elastik modülü yüksek bir malzeme ile kaplanmasına karar verildi. Çalışmanın sonuçlarına göre ne deney grupları ne de kontrol grupları arasında kırık tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Mello ve ark. tarafından immatür dişlere yapılan farklı restoratif prosedürlerin kırılma direncine olan etkisini araştıran çalışmada kırıkların olduğu bölgeler (kron veya mine-sement sınırı/kök) değerlendirilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (155). Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucuyla benzerlik göstermektedir.

Kırık tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da deney grupları kendi içlerinde kıyaslandığında sadece DAP kullanılan MTA ve Biodentin gruplarında “tamir edilebilir” yüzdelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu

sonuç ile ilgili ulaşabildiğimiz veriler dahilinde karşılaştırma yapılabilecek bir çalışma bulunmamıştır.

İmmatür diş simülasyonu matür dişler kullanılarak yapılmıştır ve sonuçlar klinik duruma göre değişiklik gösterebilir. İmmatür dişlerin yapısının matür dişlerden farklı olması bu çalışmanın uygulanabilirliğini sınırlayabilir. Bununla birlikte, böyle bir çalışma için immatür dişlerin toplanmasının neredeyse mümkün olmaması sebebiyle diğer çalışmalarda da immatür dişlerin anatomisini simüle etmek için matür dişler kullanılmıştır (2, 155).

Literatürde kırılma direnci çalışmalarında kullanılan yöntemler içinde kuvveti iletmede kullanılan metal ucun şekli, kuvveti yükleme açısı, yüklemenin uygulandığı diş bölgesi, çalışmada kullanılan dişlerin tipi, kuvvetin devamlılığı ve saklanma koşulları gibi büyük farklılıklar mevcuttur. Protokollerdeki bu standardizasyon eksikliği ve kullanılan farklı test parametreleri, sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırır ve çelişkili sonuçlara neden olabilir. Ek olarak, bu çalışmanın bir diğer sınırlaması simüle edilmiş immatür dişlerin kırılma direncinin, döngüsel yük testi yerine tek aşamalı yükleme kullanılarak yapılmış olmasıdır. İmmatür dişler için servikal kök kırıklarının yüksek prevalansının ikinci bir akut travma ile değil, yorulma çatlağı büyümesine bağlı olduğu söylenmiştir (234). Sonuç olarak normal yükleme koşullarını simüle etmek için döngüsel stres altında immatür dişin performansını araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Endodontistler için güvenilir öneriler sağlamak amacıyla RET'lerle tedavi edilen nekrotik pulpalı immatür dişler için koronal bariyer materyali olarak Biodentin ve MTA'nın, kök kanal medikamanı olarak Ca(OH)_2 , TAP ve DAP'ın klinik performansını değerlendirmek için gelecekte yapılacak klinik deneylere, ayrıca medikamanların 3 ile 6 ay gibi uzun süreli kullanımının kırılma direncine etkisini araştırarak in vivo ve in-vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda RET’de kullanılan farklı koronal bariyer materyelleri (MTA ve Biodentin) ve kanal içi medikamanların (Ca(OH)₂, TAP ve DAP) yapay immatür dişlerin kırılma direnci üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sınırları dahilinde elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

- Farklı koronal bariyer materyelleri ve kanal içi medikamanların kırılma direnci üzerine etkisi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- Farklı koronal bariyer materyelleri ve kanal içi medikamanların oluşan kırık tipleri üzerine etkisi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
- RET uygulanmış yapay immatür dişlerin kırılma direnci üzerine yapılacak in-vitro ve in-vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre sıfır hipotezi kabul edilmiştir. Çalışmamızda kullanılan farklı koronal bariyer materyelleri ve kanal içi medikamanlar immatür dişlerde kırılma direnci açısından birbirlerinin yerine alternatif olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Nicoloso GF, Pötter IG, Rocha R de O, Montagner F, Casagrande L (2017). A comparative evaluation of endodontic treatments for immature necrotic permanent teeth based on clinical and radiographic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Paediatric Dentistry* 27: 217–227.
2. Wilkinson KL, Beeson TJ, Kirkpatrick TC (2007). Fracture resistance of simulated immature teeth filled with resilon, gutta-percha, or composite. *Journal of Endodontics* 33: 480–483.
3. Hargreaves K, Berman L (2021). *Cohen's Pathways of the Pulp*, 12th Ed.
4. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology* 18: 134–137.
5. Garcia-Godoy F, Murray PE (2012). Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dental Traumatology* 28: 33–41.
6. Cvek M (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Dental Traumatology* 8: 45-55.
7. Rafter M (2005). Apexification : a review. *Dental Traumatology* 1: 1–8.
8. Jeeruphan T, Jantararat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P, Hargreaves KM (2012). Mahidol Study 1 : Comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods. *Journal of Endodontics* 38: 1330–1336.
9. Fouad AF, Verma P (2014). Healing after regenerative procedures with and without pulpal infection. *Journal of Endodontics* 40: S58–S64.
10. Cehreli ZC, Isbitiren B, Sara S, Erbas G (2011). Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: A case series. *Journal of Endodontics* 37: 1327–1330.
11. Yassen GH, Vail MM, Chu TG, Platt JA (2013). The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. *International Endodontic Journal* 46: 688–695.

12. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental Traumatology* 17: 185–187.
13. Ali MRW, Mustafa M, Bårdsen A, Bletsa A (2019). Fracture resistance of simulated immature teeth treated with a regenerative endodontic protocol. *Acta Biomaterialia Odontologica Scandinavica* 5: 30–37.
14. Huang X-F, Chai Y (2012). Molecular regulatory mechanism of tooth root development. *International Journal of Oral Science* 4: 177–181.
15. Simon S, Rilliard F, Berdal A, Machtou P (2007). The use of mineral trioxide aggregate in one-visit apexification treatment: A prospective study. *International Endodontic Journal* 40: 186–197.
16. Mullen LM, Richards DW, Quaranta V (1999). Evidence that laminin-5 is a component of the tooth surface internal basal lamina, supporting epithelial cell adhesion. *Journal of Periodontal Research* 34: 16–24.
17. Ruch J V, Lesot H, Bègue-Kirn C (1995). Odontoblast differentiation. *The International Journal of Developmental Biology* 39: 51–68.
18. Diekwisch TG (2001). The developmental biology of cementum. *The International Journal of Developmental Biology* 45: 695–706.
19. Avery JK, Steele PF, Avery N (2002). *Oral Development and Histology*, 3th Ed.
20. Plascencia H, Díaz M, Gascón G, Garduño S, Guerrero-Bobadilla C, Márquez-De Alba S, González-Barba G (2017). Management of permanent teeth with necrotic pulps and open apices according to the stage of root development. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 9: e1329–e1339.
21. Balint Orban (1944). *Orban's Oral Histology & Embryology*, 14th Ed.
22. Walton RE, Torabinejad M (2015). *Endodontics: Principles and Practice*, 5th Ed.
23. Banerjee A, Watson T (2011). *Pickard's Manual of Operative Dentistry*, 9th Ed.
24. Bergenholtz G, Hörsted-Bindslev P, Reit C, NetLibrary I (2003). *Textbook of Endodontology*, 2nd Ed.
25. Bjørndal L, Simon S, Tomson PL, Duncan HF (2019). Management of deep caries and the exposed pulp. *International Endodontic Journal* 52: 949–973.

26. Flanagan TA (2014). What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Australian Endodontic Journal* 40: 95–100.
27. Hülsmann M (1997). Dens invaginatus: aetiology, classification, prevalence, diagnosis, and treatment considerations. *International Endodontic Journal* 30: 79–90.
28. Fayazi S, Bayat-Movahed S, White SN (2013). Rapid endodontic management of type II dens invaginatus using an MTA plug: a case report. *Special Care in Dentistry* 33: 96–100.
29. Thakur S, Thakur N, Bramta M, Gupta M (2014). Dens invagination: A review of literature and report of two cases. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine* 5: 218–221.
30. Melilli D, Russo R, Gallina G, Messina P, Scardina GA (2021). Diagnosis and treatment of dens invaginatus with open apex in a young adult patient by using cone-beam computed tomography and operative microscope. *European Journal of Paediatric Dentistry* 22: 15–18.
31. Oehlers FA (1957). Dens invaginatus (dilated composite odontome). I. Variations of the invagination process and associated anterior crown forms. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 10: 1204–1218.
32. Schmitz MS, Montagner F, Flores CB, Morari VHC, Quesada GAT, Gomes BPFA (2010). Management of dens invaginatus type I and open apex: report of three cases. *Journal of Endodontics* 36: 1079–1085.
33. Chueh L-H, Ho Y-C, Kuo T-C, Lai W-H, Chen Y-HM, Chiang C-P (2009). Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. *Journal of Endodontics* 35: 160–164.
34. Van Pham K, Tran TA (2021). Effectiveness of MTA apical plug in dens evaginatus with open apices. *BMC Oral Health* 21: 566.
35. Levitan ME, Himel VT (2006). Dens evaginatus: literature review, pathophysiology, and comprehensive treatment regimen. *Journal of Endodontics* 32: 1–9.
36. Frank AL (1966). Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *The Journal of the American Dental Association* 72: 87–93.
37. Kvinnsland SR, Bårdsen A, Fristad I (2010). Apexogenesis after initial root

- canal treatment of an immature maxillary incisor – a case report. *International Endodontic Journal* 43: 76–83.
38. Sabbagh S, Sarraf Shirazi A, Eghbal MJ (2016). Vital pulp therapy of a symptomatic immature permanent molar with long-term success. *Iranian Endodontic Journal* 11: 347–349.
 39. Tønder KJ (1983). Vascular reactions in the dental pulp during inflammation. *Acta Odontologica Scandinavica* 41: 247–256.
 40. Asgary S, Fazlyab M, Sabbagh S, Eghbal MJ (2014). Outcomes of different vital pulp therapy techniques on symptomatic permanent teeth: a case series. *Iranian Endodontic Journal* 9: 295–300.
 41. Asgary S, Ahmadyar M (2013). Vital pulp therapy using calcium-enriched mixture: An evidence-based review. *Journal of Conservative Dentistry* 16: 92–98.
 42. Ghoddusi J, Forghani M, Parisay I (2014). New approaches in vital pulp therapy in permanent teeth. *Iranian Endodontic Journal* 9: 15–22.
 43. Jadhav K, Vaidya MJ, Hegde V, Kawle S (2021). Management of non-vital immature teeth-a review. *Dental Traumatology* 20: 35–40.
 44. Goldstein S, Sedaghat-Zandi A, Greenberg M, Friedman S (1999). Apexification & apexogenesis. *The New York state Dental Journal* 65: 23–25.
 45. Farhad A, Mohammadi Z (2005). Calcium hydroxide: a review. *International Dental Journal* 55: 293–301.
 46. Boufdil H, Mtalsi M, El Arabi S, Bousfiha B (2020). Apexification with Calcium Hydroxide vs. Revascularization. *Case Reports in Dentistry* Article ID: 9861609.
 47. Shin SY, Albert JS, Mortman RE (2009). One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *International Endodontic Journal* 42: 1118–1126.
 48. Aggarwal V, Miglani S, Singla M (2012). Conventional apexification and revascularization induced maturogenesis of two non-vital, immature teeth in same patient: 24 months follow up of a case. *Journal of Conservative Dentistry* 15: 68–72.
 49. Margelos J, Eliades G, Verdelis C, Palaghias G (1997). Interaction of calcium hydroxide with zinc oxide-eugenol type sealers: A potential clinical problem.

- Journal of Endodontics* 23: 43–48.
50. Morse DR, O'Larnic J, Yesilsoy C (1990). Apexification: review of the literature. *Quintessence International* 21: 589–598.
 51. Coviello J, Brilliant JD (1979). A preliminary clinical study on the use of tricalcium phosphate as an apical barrier. *Journal of Endodontics* 5: 6–13.
 52. Harbert H (1996). One-step apexification without calcium hydroxide. *Journal of Endodontics* 22: 690–692.
 53. Schumacher JW, Rutledge RE (1993). An alternative to apexification. *Journal of Endodontics* 19: 529–531.
 54. Rossmeisl R, Reader A, Melfi RC, Marquard J (1982). A study of freeze-dried (lyophilized) cortical bone used as an apical barrier in adult monkey teeth. *Journal of Endodontics* 8 5: 219–226.
 55. Rossmeisl R, Reader A, Melfi R, Marquard J (1982). A study of freeze-dried (lyophilized) dentin used as an apical barrier in adult monkey teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 53: 303–310.
 56. Tuloglu N, Bayrak S (2016). Comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and bioaggregate as apical barrier material in traumatized nonvital, immature teeth: A clinical pilot study. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 19: 52–57.
 57. Jyothi M (2012). Management of immature teeth - a paradigm shift from apexification to apexogenesis. *Annals and Essences of Dentistry* 4: 34–38.
 58. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR (1995). Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *Journal of Endodontics* 21: 349–353.
 59. Gaitonde P, Bishop K (2007). Apexification with mineral trioxide aggregate: an overview of the material and technique. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry* 15: 41–45.
 60. Pace R, Giuliani V, Pini Prato L, Baccetti T, Pagavino G (2007). Apical plug technique using mineral trioxide aggregate: results from a case series. *International Endodontic Journal* 40: 478–484.
 61. El-Meligy OAS, Avery DR (2006). Comparison of apexification with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. *Pediatric Dentistry* 28: 248–253.
 62. Purra AR, Ahangar FA, Chadgal S, Farooq R (2016). Mineral trioxide

- aggregate apexification: A novel approach. *Journal of Conservative Dentistry* 19: 377–380.
63. Alhadainy HA, Himel VT, Lee WB, Elbaghdady YM (1998). Use of a hydroxylapatite-based material and calcium sulfate as artificial floors to repair furcal perforations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 86: 723–729.
 64. Bargholz C (2005). Perforation repair with mineral trioxide aggregate: a modified matrix concept. *International Endodontic Journal* 38: 59–69.
 65. Yadav P, Pruthi PJ, Naval RR, Talwar S, Verma M (2015). Novel use of platelet-rich fibrin matrix and MTA as an apical barrier in the management of a failed revascularization case. *Dental Traumatology* 31: 328–331.
 66. Zou L, Liu J, Yin S, Li W, Xie J (2008). In vitro evaluation of the sealing ability of MTA used for the repair of furcation perforations with and without the use of an internal matrix. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 105: e61-65.
 67. Moreno-Hidalgo MC, Caleza-Jimenez C, Mendoza-Mendoza A, Iglesias-Linares A (2014). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis. *International Endodontic Journal* 47: 321–331.
 68. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD (2013). Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *Journal of Endodontics* 39: 319–326.
 69. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of Endodontics* 33: 377–390.
 70. Nygaard-Ostby B, Hjortdal O (1971). Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Scandinavian Journal of Dental Research* 79: 333–349.
 71. Ostby BN (1961). The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontologica Scandinavica* 19: 324–353.
 72. Araújo PR de S, Silva LB, Neto APDS, Almeida de Arruda JA, Álvares PR, Sobral APV, Júnior SA, Leão JC, Braz da Silva R, Sampaio GC (2017). Pulp revascularization: a literature review. *The Open Dentistry Journal* 10: 48–56.
 73. Kling M, Cvek M, Mejare I (1986). Rate and predictability of pulp

- revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Endodontics & Dental Traumatology* 2: 83–89.
74. Donaldson M, Kinirons MJ (2001). Factors affecting the time of onset of resorption in avulsed and replanted incisor teeth in children. *Dental Traumatology* 17: 205–209.
 75. Nagata JY, Rocha-Lima TF, Gomes BP, Ferraz CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ, De Jesus-Soares A (2015). Pulp revascularization for immature replanted teeth: a case report. *Australian Dental Journal* 60: 416–420.
 76. Banchs F, Trope M (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *Journal of Endodontics* 30: 196–200.
 77. Galler KM (2016). Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *International Endodontic Journal* 49: 926–936.
 78. American Association of Endodontists (2018). Clinical Considerations for a Regenerative Procedure. AAE (Accessed on January 2022) Available online: <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf>.
 79. Windley W 3rd, Teixeira F, Levin L, Sigurdsson A, Trope M (2005). Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *Journal of Endodontics* 31: 439–443.
 80. Sato T, Hoshino E, Uematsu H, Noda T (1993). In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs on bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiology and Immunology* 8: 172–176.
 81. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, Iwaku M (1996). In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *International Endodontic Journal* 29: 125–130.
 82. Jung I-Y, Lee S-J, Hargreaves KM (2008). Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *Journal of Endodontics* 34: 876–887.
 83. Chueh LH, Huang GTJ (2006). Immature teeth with periradicular periodontitis

- or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *Journal of Endodontics* 32: 1205–1213.
84. Cotti E, Mereu M, Lusso D (2008). Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: report of a case. *Journal of Endodontics* 34: 611–616.
 85. Shah N, Logani A, Bhaskar U, Aggarwal V (2008). Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *Journal of Endodontics* 34: 919–925.
 86. Thibodeau B, Trope M (2007). Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatric Dentistry* 29: 47–50.
 87. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M (2007). Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *Journal of Endodontics* 33: 680–689.
 88. Das S, Das AK, Murphy RA (1997). Experimental apexogenesis in baboons. *Endodontics & Dental Traumatology* 13: 31–35.
 89. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K (2009). A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *Journal of Endodontics* 35: 1343–1349.
 90. da Silva LAB, Nelson-Filho P, da Silva RAB, Flores DSH, Heilborn C, Johnson JD, Cohenca N (2010). Revascularization and periapical repair after endodontic treatment using apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing in dogs' teeth with apical periodontitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 109: 779–787.
 91. Siqueira JR. JF, Rôças IN (2014). Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endodontic Topics* 30: 3–22.
 92. Montero-Miralles P, Martín-González J, Alonso-Ezpeleta O, Jiménez-Sánchez MC, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ (2018). Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *International Endodontic Journal* 51: 981–988.
 93. Takushige T, Cruz E V, Asgor Moral A, Hoshino E (2004). Endodontic

- treatment of primary teeth using a combination of antibacterial drugs. *International Endodontic Journal* 37: 132–138.
94. Maniglia-Ferreira C, Gurgel Filho ED, Gomes F de A, Reis SA, Pappen FG (2020). 12-year follow-up of regenerative endodontic treatment of immature permanent upper incisors with acute abscess. *Brazilian Dental Journal* 31: 680–684.
 95. Roche Y, Yoshimori RN (1997). In-vitro activity of spiramycin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40: 353–357.
 96. Slots J (2002). Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *Journal of Periodontal Research* 37: 389–398.
 97. Black A, Redmond AO, Steen HJ, Oborska IT (1990). Tolerance and safety of ciprofloxacin in paediatric patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 26: 25–29.
 98. Dabbagh B, Alvaro E, Vu D-D, Rizkallah J, Schwartz S (2012). Clinical complications in the revascularization of immature necrotic permanent teeth. *Pediatric Dentistry* 34: 414–417.
 99. Saoud TMA, Zaazou A, Nabil A, Moussa S, Lin LM, Gibbs JL (2014). Clinical and radiographic outcomes of traumatized immature permanent necrotic teeth after revascularization/revitalization therapy. *Journal of Endodontics* 40: 1946–1952.
 100. Chen MY-H, Chen K-L, Chen C-A, Tayebaty F, Rosenberg PA, Lin LM (2012). Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *International Endodontic Journal* 45: 294–305.
 101. Chan EKM, Desmeules M, Cielecki M, Dabbagh B, Ferraz Dos Santos B (2017). Longitudinal cohort study of regenerative endodontic treatment for immature necrotic permanent teeth. *Journal of Endodontics* 43: 395–400.
 102. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CCR, Diogenes A (2012). Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of Endodontics* 38: 1372–1375.
 103. Berkhoff J, Chen P, Teixeira F, Diogenes A (2014). Evaluation of triple

- antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *Journal of Endodontics* 40: 1172-1177.
104. Bottino MC, Kamocki K, Yassen GH, Platt JA, Vail MM, Ehrlich Y, Spolnik KJ, Gregory RL (2013). Bioactive nanofibrous scaffolds for regenerative endodontics. *Journal of Dental Research* 92: 963–969.
 105. Paryani K, Kim SG (2013). Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. *Journal of Endodontics* 39: 929–934.
 106. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT-J (2010). Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *Journal of Endodontics* 36: 56–63.
 107. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics* 28: 2–23.
 108. Segura-Egea JJ, Gould K, Hakan Şen B, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, Sunay H, Tjäderhane L, Dummer PMH (2018). European society of endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *International Endodontic Journal* 51: 20–25.
 109. Galler KM, Buchalla W, Hiller K-A, Federlin M, Eidt A, Schiefersteiner M, Schmalz G (2015). Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *Journal of Endodontics* 41 3: 363–368.
 110. Galler KM, Widbiller M, Buchalla W, Eidt A, Hiller K-A, Hoffer PC, Schmalz G (2016). EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *International Endodontic Journal* 49: 581–590.
 111. Mohammadi Z, Dummer PMH (2011). Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International Endodontic Journal* 44: 697–730.
 112. Siqueira JFJ, Lopes HP (1999). Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *International Endodontic Journal* 32: 361–369.
 113. Huang GT-J (2008). A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *Journal of Dentistry* 36:

379–386.

114. Hoen MM, Pink FE (2002). Contemporary endodontic retreatments: an analysis based on clinical treatment findings. *Journal of Endodontics* 28: 834–836.
115. Parirokh M, Torabinejad M (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *Journal of Endodontics* 36: 16–27.
116. Ribeiro DA (2008). Do endodontic compounds induce genetic damage? A comprehensive review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 105: 251–256.
117. Camilleri J, Montesin FE, Brady K, Sweeney R, Curtis R V, Ford TRP (2005). The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dental materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials* 21: 297–303.
118. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Brink FJ (2005). Chemical differences between white and gray mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics* 31 2: 101–103.
119. Kratchman SI (2004). Perforation repair and one-step apexification procedures. *Dental Clinics of North America* 48: 291–307.
120. Song J-S, Mante FK, Romanow WJ, Kim S (2006). Chemical analysis of powder and set forms of Portland cement, gray ProRoot MTA, white ProRoot MTA, and gray MTA-Angelus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 102: 809–815.
121. Islam I, Chng HK, Yap AUJ (2006). X-ray diffraction analysis of mineral trioxide aggregate and Portland cement. *International Endodontic Journal* 39: 220–225.
122. Watts JD, Holt DM, Beeson TJ, Kirkpatrick TC, Rutledge RE (2007). Effects of pH and mixing agents on the temporal setting of tooth-colored and gray mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics* 33: 970–973.
123. Coomaraswamy KS, Lumley PJ, Hofmann MP (2007). Effect of bismuth oxide radioopacifier content on the material properties of an endodontic Portland cement-based (MTA-like) system. *Journal of Endodontics* 33: 295–298.
124. Zhu X, Zhang C, Huang GT-J, Cheung GSP, Dissanayaka WL, Zhu W (2012).

- Transplantation of dental pulp stem cells and platelet-rich plasma for pulp regeneration. *Journal of Endodontics* 38: 1604–1609.
125. Torabinejad M, Faras H, Corr R, Wright KR, Shabahang S (2014). Histologic examinations of teeth treated with 2 scaffolds: a pilot animal investigation. *Journal of Endodontics* 40: 515–520.
 126. Rodríguez-Benítez S, Stambolsky C, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D, Segura-Egea JJ (2015). Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using triantibiotic paste and platelet-rich plasma: a radiographic study. *Journal of Endodontics* 41: 1299–1304.
 127. Moradi S, Talati A, Forghani M, Jafarian AH, Naseri M, Shojaeian S (2016). Immunohistological evaluation of revascularized immature permanent necrotic teeth treated by platelet-rich plasma: an animal investigation. *Cell Journal* 18: 389–396.
 128. Altaï M, Cathro P, Broberg M, Richards L (2017). Endodontic regeneration and tooth revitalization in immature infected sheep teeth. *International Endodontic Journal* 50: 480–491.
 129. Dianat O, Mashhadi Abas F, Paymanpour P, Eghbal MJ, Haddadpour S, Bahrololumi N (2017). Endodontic repair in immature dogs' teeth with apical periodontitis: blood clot vs plasma rich in growth factors scaffold. *Dental Traumatology* 33: 84–90.
 130. Torabinejad M, Turman M (2011). Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. *Journal of Endodontics* 37: 265–268.
 131. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM (2013). Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *Journal of Endodontics* 39: 138–144.
 132. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, McClanahan SB (2010). Challenges in regenerative endodontics: a case series. *Journal of Endodontics* 36: 536–541.
 133. Santiago CN, Pinto SS, Sassone LM, Hirata RJ, Fidel SR (2015). Revascularization technique for the treatment of external inflammatory root resorption: a report of 3 cases. *Journal of Endodontics* 41: 1560–1564.
 134. Lenzi R, Trope M (2012). Revitalization procedures in two traumatized

- incisors with different biological outcomes. *Journal of Endodontics* 38: 411–414.
135. Ma J, Shen Y, Stojicic S, Haapasalo M (2011). Biocompatibility of two novel root repair materials. *Journal of Endodontics* 37: 793–798.
 136. Aldakak MMN, Capar ID, Rekab MS, Abboud S (2016). Single-visit pulp revascularization of a nonvital immature permanent tooth using Biodentine. *Iranian Endodontic Journal* 11: 246-249.
 137. Subash D, Shoba K, Aman S, Bharkavi SKI (2016). Revitalization of an immature permanent mandibular molar with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 10: ZD21-ZD23.
 138. Nosrat A, Seifi A, Asgary S (2011). Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. *Journal of Endodontics* 37: 562–567.
 139. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakis GN, Agrafioti A (2015). Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *Journal of Endodontics* 41: 146–154.
 140. Kaur M, Singh H, Dhillon JS, Batra M, Saini M (2017). MTA versus Biodentine: review of literature with a comparative analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 11: ZG01–ZG05.
 141. Topçuoğlu G, Topçuoğlu HS (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: 1344–1346.
 142. Malkondu Ö, Karapinar Kazandağ M, Kazazoğlu E (2014). A review on Biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. *BioMed Research International* Article ID: 160951.
 143. Septodont (2010). Biodentine active biosilicate technology: scientific file. (Accessed in 2020) <https://biodentine.com/wp-content/uploads/2020/08/Biodentine-Scientific-File.pdf>
 144. Grech L, Mallia B, Camilleri J (2013). Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dental*

- Materials : Official Publication of the Academy of Dental Materials* 29: e20-8.
145. Camilleri J (2008). Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate. *International Endodontic Journal* 41: 408–417.
 146. Soares CJ, Santana FR, Silva NR, Preira JC, Pereira CA (2007). Influence of the endodontic treatment on mechanical properties of root dentin. *Journal of Endodontics* 33: 603–606.
 147. Doyon GE, Dumsha T, von Fraunhofer JA (2005). Fracture resistance of human root dentin exposed to intracanal calcium hydroxide. *Journal of Endodontics* 31: 895–897.
 148. Sawyer AN, Nikonov SY, Pancio AK, Niu L, Agee KA, Loushine RJ, Weller RN, Pashley DH, Tay FR (2012). Effects of calcium silicate-based materials on the flexural properties of dentin. *Journal of Endodontics* 38: 680–683.
 149. O'Brien WJ (2008). *Dental Materials and their Selection*, 4th Ed.
 150. Sarkar NK, Caicedo R, Ritwik P, Moiseyeva R, Kawashima I (2005). Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics* 31: 97–100.
 151. Olcay K, Guneser MB, Dincer AN, Uyan HM (2022). Compressive strength, surface roughness, and surface microhardness of principle tricalcium silicate-based endodontic cements after universal adhesive application. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 25: 231–238.
 152. Butt N, Talwar S, Chaudhry S, Nawal RR, Yadav S, Bali A (2014). Comparison of physical and mechanical properties of mineral trioxide aggregate and Biodentine. *Indian journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society For Dental Research* 25: 692–697.
 153. Walker MP, Diliberto A, Lee C (2006). Effect of setting conditions on mineral trioxide aggregate flexural strength. *Journal of Endodontics* 32: 334–336.
 154. Elnaghy A, Elsaka S (2015). Fracture resistance of simulated immature teeth filled with Biodentine and white mineral trioxide aggregate – an in vitro study. *Dental Traumatology* 32: 116-120.
 155. Mello I, Michaud P-L, Butt Z (2020). Fracture resistance of immature teeth submitted to different endodontic procedures and restorative protocols. *Journal of Endodontics* 46: 1465–1469.
 156. Bayram E, Bayram HM (2016). Fracture resistance of immature teeth filled

- with mineral trioxide aggregate, bioaggregate, and biodentine. *European Journal of Dentistry* 10: 220–224.
157. Tuna EB, Dinçol ME, Gençay K, Aktören O (2011). Fracture resistance of immature teeth filled with BioAggregate, mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. *Dental Traumatology* 27: 174–178.
 158. Khadar S, Sapkale K, Patil PG, Abrar S, Ramugade M, Huda F (2022). Fracture resistance and stress distribution pattern of different posts-core systems in immature teeth: an in vitro study and 3D finite element analysis. *International Journal of Dentistry* Article ID: 2610812.
 159. Eram A, Zuber M, Keni LG, Kalburgi S, Naik R, Bhandary S, Amin S, Badruddin IA (2020). Finite element analysis of immature teeth filled with MTA, Biodentine and Bioaggregate. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 190: 105356.
 160. Brito-Júnior M, Pereira RD, Veríssimo C, Soares CJ, Faria-e-Silva AL, Camilo CC, Sousa-Neto MD (2014). Fracture resistance and stress distribution of simulated immature teeth after apexification with mineral trioxide aggregate. *International Endodontic Journal* 47: 958–966.
 161. Çiçek E, Yılmaz N, Koçak MM, Sağlam BC, Koçak S, Bilgin B (2017). Effect of mineral trioxide aggregate apical plug thickness on fracture resistance of immature teeth. *Journal of Endodontics* 43: 1697–1700.
 162. Khoroushi M, Ziaei S, Shirban F, Tavakol F (2018). Effect of intracanal irrigants on coronal fracture resistance of endodontically treated teeth undergoing combined bleaching protocol: an in vitro study. *Journal of Dentistry* 15: 266–274.
 163. Pecora N, Yaman P, Dennison J, Herrero A (2002). Comparison of shear bond strength relative to two testing devices. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 88: 511–515.
 164. Żuk-Grajewska E, Saunders WP, Chadwick RG (2021). Fracture resistance of human roots filled with mineral trioxide aggregate mixed with phosphate-buffered saline, with and without calcium hydroxide pre-medication. *International Endodontic Journal* 54: 439–453.
 165. Veeraganta SK, Samran A, Wille S (n.d.). Influence of post material , post diameter , and substance loss on the fracture resistance of endodontically

- treated teeth : A laboratory study. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 124: 739.e1-739.e7.
166. Pandolfo MT, Rover G, Bortoluzzi EA, Teixeira C da S, Rossetto HL, Fernandes PCDSV, Côte-Real ISG, Carvalho SMF, Garcia L da FR (2021). Fracture resistance of simulated immature teeth reinforced with different mineral aggregate-based materials. *Brazilian Dental Journal* 32: 21–31.
 167. Cormier CJ, Burns DR, Moon P (2001). In vitro comparison of the fracture resistance and failure mode of fiber, ceramic, and conventional post systems at various stages of restoration. *Journal of Prosthodontics* 10: 26–36.
 168. Felipe WT, Felipe MCS, Rocha MJC (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.
 169. Damle S, Bhattal H, Loomba A (2012). Apexification of anterior teeth: a comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide paste. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 36: 263–268.
 170. Desai S, Chandler N (2009). Calcium hydroxide-based root canal sealers: a review. *Journal of Endodontics* 35: 475–480.
 171. Rosenberg B, Murray PE, Namerow K (2007). The effect of calcium hydroxide root filling on dentin fracture strength. *Dental Traumatology* 23: 26–29.
 172. Kawamoto R, Kurokawa H, Takubo C, Shimamura Y, Yoshida T, Miyazaki M (2008). Change in elastic modulus of bovine dentine with exposure to a calcium hydroxide paste. *Journal of Dentistry* 36: 959–964.
 173. Sahebi S, Moazami F, Abbott P (2010). The effects of short-term calcium hydroxide application on the strength of dentine. *Dental Traumatology* 26: 43–46.
 174. Minabe M, Takeuchi K, Kumada H, Umemoto T (1994). The effect of root conditioning with minocycline HCl in removing endotoxin from the roots of periodontally-involved teeth. *Journal of Periodontology* 65: 387–392.
 175. Maruyama H, Aoki A, Sasaki KM, Takasaki AA, Iwasaki K, Ichinose S, Oda S, Ishikawa I, Izumi Y (2008). The effect of chemical and/or mechanical conditioning on the Er:YAG laser-treated root cementum: Analysis of surface morphology and periodontal ligament fibroblast attachment. *Lasers in Surgery*

and Medicine 40: 211-222.

176. Schmoldt SJ, Kirkpatrick TC, Rutledge RE, Yaccino JM (2011). Reinforcement of simulated immature roots restored with composite resin, mineral trioxide aggregate, gutta-percha, or a fiber post after thermocycling. *Journal of Endodontics* 37: 1390–1393.
177. Bortoluzzi EA, Souza EM, Reis JMSN, Esberard RM, Tanomaru-Filho M (2007). Fracture strength of bovine incisors after intra-radicular treatment with MTA in an experimental immature tooth model. *International Endodontic Journal* 40: 684–691.
178. Sano H, Ciucchi B, Matthews W, Pashley D (1994). Tensile properties of mineralized and demineralized human and bovine dentin. *Journal of Dental Research* 73: 1205–1211.
179. Nakamichi I, Iwaku M, Fusayama T (1983). Bovine teeth as possible substitutes in the adhesion test. *Journal of Dental Research* 62: 1076–1081.
180. Saunders WP (1988). The shear impact retentive strengths of four dentine bonding agents to human and bovine dentine. *Journal of Dentistry* 16: 233–238.
181. Karapinar-Kazandag M, Basrani B, Tom-Kun Yamagishi V, Azarpazhooh A, Friedman S (2016). Fracture resistance of simulated immature tooth roots reinforced with MTA or restorative materials. *Dental Traumatology* 32: 146–152.
182. Schilke R, Lisson JA, Bauß O, Geurtsen W (2000). Comparison of the number and diameter of dentinal tubules in human and bovine dentine by scanning electron microscopic investigation. *Archives of Oral Biology* 45: 355–361.
183. Aslan T, Sagsen B, Er Ö, Ustun Y, Cinar F (2018). Evaluation of fracture resistance in root canal-treated teeth restored using different techniques. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 21: 795–800.
184. Ali A, Arslan H (2021). Effectiveness of the static-guided endodontic technique for accessing the root canal through MTA and its effect on fracture strength. *Clinical Oral Investigations* 25: 1989–1995.
185. Topçuoğlu HS, Kesim B, Düzgün S, Tuncay Ö, Demirbuga S, Topçuoğlu G (2015). The effect of various backfilling techniques on the fracture resistance of simulated immature teeth performed apical plug with Biodentine.

International Journal of Paediatric Dentistry 25: 248–254.

186. Desai S, Chandler N (2009). The restoration of permanent immature anterior teeth, root filled using MTA: A review. *Journal of Dentistry* 37: 652–657.
187. Guven Y, Tuna EB, Dincol ME, Ozel E, Yilmaz B, Aktoren O (2016). Long-term fracture resistance of simulated immature teeth filled with various calcium silicate-based materials. *BioMed Research International* Article ID: 2863817.
188. Pene JR, Nicholls JI, Harrington GW (2001). Evaluation of fiber-composite laminate in the restoration of immature, nonvital maxillary central incisors. *Journal of Endodontics* 27: 18–22.
189. de Gregorio C, Paranjpe A, Garcia A, Navarrete N, Estevez R, Esplugues EO, Cohenca N (2012). Efficacy of irrigation systems on penetration of sodium hypochlorite to working length and to simulated uninstrumented areas in oval shaped root canals. *International Endodontic Journal* 45: 475–481.
190. Deveaux E, Dufour D, Boniface B (2000). Five methods of calcium hydroxide intracanal placementAn in vitro evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 89: 349–355.
191. Aktemur Türker S, Olcay K, Kaşıkçı S, Yurdagül FZ (2021). Reinforcement effect of intra-orifice barrier materials in teeth treated with regenerative endodontic procedure: Research article. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects* 15: 111–114.
192. Memiş Özgül B, Bezgin T, Şahin C, Sari Ş (2015). Resistance to leakage of various thicknesses of apical plugs of Bioaggregate using liquid filtration model. *Dental Traumatology* 31: 250–254.
193. Lawley GR, Schindler WG, Walker WA 3rd, Kolodrubetz D (2004). Evaluation of ultrasonically placed MTA and fracture resistance with intracanal composite resin in a model of apexification. *Journal of Endodontics* 30: 167–172.
194. Witherspoon DE, Ham K (2001). One-visit apexification: technique for inducing root-end barrier formation in apical closures. *Practical Procedures & Aesthetic Dentistry* 13: 455–460.
195. Küçükaya Eren S, Aksel H, Askerbeyli Örs S, Serper A, Koçak Y, Ocak M, Çelik HH (2019). Obturation quality of calcium silicate-based cements placed

- with different techniques in teeth with perforating internal root resorption: a micro-computed tomographic study. *Clinical Oral Investigations* 23: 805–811.
196. Aminoshariae A, Hartwell GR, Moon PC (2003). Placement of mineral trioxide aggregate using two different techniques. *Journal of Endodontics* 29: 679–682.
 197. Torabinejad M, Chivian N (1999). Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics* 25: 197–205.
 198. Torabinejad M, Hong CU, Lee SJ, Monsef M, Pitt Ford TR (1995). Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. *Journal of Endodontics* 21: 603–608.
 199. Brunton PA, Cattell P, Burke FJ, Wilson NH (1999). Fracture resistance of teeth restored with onlays of three contemporary tooth-colored resin-bonded restorative materials. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 82: 167–171.
 200. Ausiello P, De Gee AJ, Rengo S, Davidson CL (1997). Fracture resistance of endodontically-treated premolars adhesively restored. *American Journal of Dentistry* 10: 237–241.
 201. Soares CJ, Martins LRM, Pfeifer JMGA, Giannini M (2004). Fracture resistance of teeth restored with indirect-composite and ceramic inlay systems. *Quintessence International* 35: 281–286.
 202. Rosentritt M, Fürer C, Behr M, Lang R, Handel G (2000). Comparison of in vitro fracture strength of metallic and tooth-coloured posts and cores. *Journal of Oral Rehabilitation* 27: 595–601.
 203. Salis SG, Hood JA, Kirk EE, Stokes AN (1987). Impact-fracture energy of human premolar teeth. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 58: 43–48.
 204. Isidor F, Odman P, Brøndum K (1996). Intermittent loading of teeth restored using prefabricated carbon fiber posts. *The International Journal of Prosthodontics* 9: 131–136.
 205. Dias de Souza GM, Pereira GDS, Dias CTS, Paulillo LAMS (2002). Fracture resistance of premolars with bonded class II amalgams. *Operative Dentistry* 27: 349–353.
 206. Dias de Souza GM, Pereira GD, Dias CT, Paulillo LA (2001). Fracture resistance of teeth restored with the bonded amalgam technique. *Operative Dentistry* 26: 511–515.

207. Serin Kalay T, Yildirim T, Ulker M (2016). Effects of different cusp coverage restorations on the fracture resistance of endodontically treated maxillary premolars. *Journal of Prosthetic Dentistry* 116: 404–410.
208. Soares CJ, Pizi ECG, Fonseca RB, Martins LRM (2005). Influence of root embedment material and periodontal ligament simulation on fracture resistance tests. *Brazilian Oral Research* 19: 11–16.
209. Naumann M, Metzdorf G, Fokkinga W, Watzke R, Sterzenbach G, Bayne S, Rosentritt M (2009). Influence of test parameters on in vitro fracture resistance of post-endodontic restorations: a structured review. *Journal of Oral Rehabilitation* 36: 299–312.
210. Hatibović-Kofman S, Raimundo L, Zheng L, Chong L, Friedman M, Andreasen JO (2008). Fracture resistance and histological findings of immature teeth treated with mineral trioxide aggregate. *Dental Traumatology* 24: 272–276.
211. EL-Ma'aita AM, Qualtrough AJE, Watts DC (2014). Resistance to vertical fracture of MTA-filled roots. *Dental Traumatology* 30: 36–42.
212. White JD, Lacefield WR, Chavers LS, Eleazer PD (2002). The effect of three commonly used endodontic materials on the strength and hardness of root dentin. *Journal of Endodontics* 28: 828–830.
213. Andreasen JO, Munksgaard EC, Bakland LK (2006). Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after filling with calcium hydroxide or MTA. *Dental Traumatology* 22: 154–156.
214. Atmeh AR, Chong EZ, Richard G, Festy F, Watson TF (2012). Dentin-cement interfacial interaction: calcium silicates and polyalkenoates. *Journal of Dental Research* 91: 454–459.
215. Guneser MB, Akbulut MB, Eldeniz AU (2013). Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials. *Journal of Endodontics* 39: 380–384.
216. Yasin R, Al-Jundi S, Khader Y (2021). Effect of mineral trioxide aggregate and biodentine™ on fracture resistance of immature teeth dentine over time: in vitro study. *European Archives of Paediatric Dentistry : Official Journal of the European Academy of Paediatric Dentistry* 22: 603–609.
217. Ulusoy Öİ, Paltun YN (2017). Fracture resistance of roots with simulated

- internal resorption defects and obturated using different hybrid techniques. *Journal of Dental Sciences* 12: 121–125.
218. Ok E, Altunsoy M, Tanriver M, Capar ID, Kalkan A, Gok T (2016). Fracture resistance of simulated immature teeth after apexification with calcium silicate-based materials. *European Journal of Dentistry* 10: 188–192.
 219. Güven Y, Aladağ H, Arslan H (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: 39–45.
 220. Cvek M (1972). Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. I. Follow-up of periapical repair and apical closure of immature roots. *Odontologisk Revy* 23: 27–44.
 221. Al-Jundi SH (2004). Type of treatment, prognosis, and estimation of time spent to manage dental trauma in late presentation cases at a dental teaching hospital: a longitudinal and retrospective study. *Dental Traumatology* 20: 1–5.
 222. Yassen GH, Platt JA, Hara AT (2011). Bovine teeth as substitute for human teeth in dental research: a review of literature. *Journal of Oral Science* 53: 273–282.
 223. Zarei M, Afkhami F, Malek Poor Z (2013). Fracture resistance of human root dentin exposed to calcium hydroxide intervisit medication at various time periods: an in vitro study. *Dental Traumatology* 29: 156–160.
 224. Yassen GH, Platt JA (2013). The effect of nonsetting calcium hydroxide on root fracture and mechanical properties of radicular dentine: a systematic review. *International Endodontic Journal* 46: 112–118.
 225. Amonkar AD, Dhaded NS, Doddwad PK, Patil AC, Hugar SM, Bhandi S, Raj AT, Patil S, Zanza A, Testarelli L (2021). Evaluation of the effect of long-term use of three intracanal medicaments on the radicular dentin microhardness and fracture resistance: an in vitro study. *Acta Stomatologica Croatica* 55: 291–301.
 226. Estrela C, Pécora JD (2018). Effect of vehicle on antimicrobial properties of calcium hydroxide pastes. *Brazilian Dental Journal* 10: 1–7.
 227. Stefopoulos S, Tsatsas D V, Kerezoudis NP, Eliades G (2008). Comparative in

- vitro study of the sealing efficiency of white vs grey ProRoot mineral trioxide aggregate formulas as apical barriers. *Dental Traumatology* 24: 207–213.
228. Saghiri MA, Lotfi M, Saghiri AM, Vosoughhosseini S, Aeinehchi M, Ranjkesh B (2009). Scanning electron micrograph and surface hardness of mineral trioxide aggregate in the presence of alkaline pH. *Journal of Endodontics* 35: 706–710.
 229. Prado MC, Martiniano K, Pereira AC, Cortellazzi KL, Marciano MA, Abuna G, de-Jesus-Soares A (2021). Do intracanal medications used in regenerative endodontics affect the bond strength of powder-to-liquid and ready-to-use cervical sealing materials? *Journal of Conservative Dentistry* 24: 464–469.
 230. Nagas E, Cehreli ZC, Uyanik MO, Vallittu PK, Lassila LVJ (2016). Effect of several intracanal medicaments on the push-out bond strength of ProRoot MTA and Biodentine. *International Endodontic Journal* 49: 184–188.
 231. Ramesh P, Mathew S, Murthy SB V, George J V, Hegde S, Premkumar R (2016). Efficacy of Ribbond and a fibre post on the fracture resistance of reattached maxillary central incisors with two fracture patterns: a comparative in vitro study. *Dental Traumatology* 32: 110–115.
 232. Eliguzeloglu Dalkılıç E, Kazak M, Hisarbeyli D, Fildisi MA, Donmez N, Deniz Arısu H (2019). Can fiber application affect the fracture strength of endodontically treated teeth restored with a low viscosity bulk-fill composite? *BioMed Research International* Article ID: 3126931.
 233. Tey KC, Lui JL (2014). The effect of glass fiber-reinforced epoxy resin dowel diameter on the fracture resistance of endodontically treated teeth. *Journal of Prosthodontics* 23: 572–581.
 234. Seghi RR, Nasrin S, Draney J, Katsube N (2013). Root fortification. *Journal of Endodontics* 39: S57-62.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi

	T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
Sayı : 24237859-45	11.01.2021
Konu: Etik Kurul onay belgesi	
 Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOŞAR Endodonti ABD.	
“Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Farklı Medikaman Ajanların ve Koronal Bariyer Materyallerinin Yapay İmmatür Dişlerin Kırılma Direnci Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı etik kurul 2020/344 protokol numaralı çalışma önerisi raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.	
Bilginizi ve gereğini rica ederim.	
	Prof. Dr. Faruk AYDIN Etik kurul Başkanı
Ek: 1 adet onay belgesi	
61080 – Trabzon / TÜRKİYE	
Tel: +90 (462) 377 5403	Faks: +90(462)325 2270
Elektronik Ağ: www.ktu.edu.tr	
Ayrıntılı Bilgi İçin İrtibat Şerafettin YILMAZ e posta: serafettinyilmaz@ktu.edu.tr	

