



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**



**REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİNDE DEĞİŞİK
SEVİYELERDE UYGULANAN KALSİYUM SİLİKAT
İÇERİKLİ AJANIN NANOSİZİNTİ VE KIRILMA DİRENCİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Esin GÜNAL

**PEDODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Tuğba BEZGİN**

**ANKARA
2020**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİNDE DEĞİŞİK
SEVİYELERDE UYGULANAN KALSİYUM SİLİKAT
İÇERİKLİ AJANIN NANOSİZINTI VE KIRILMA DİRENCİ
ÜZERİNE ETKİSİ

Esin GÜNAL

PEDODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Tuğba BEZGİN

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
20L0234001 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA

2020

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na

Uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Revaskularizasyon Tedavisinde Değişik Seviyelerde Uygulanan Kalsiyum Silikat İçerikli Ajanın Nanosızıntı ve Kırılma Direnci Üzerine Etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Uzmanlık Öğrencisinin

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Pedodonti Anabilim Dalı Uzmanlık Programı

çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri üyeleri tarafından

Uzmanlık Tezi olarak oy birliğı ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

26/10/2020

Prof. Dr. Levent ÖZER

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi

Pedodonti A.D.

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Tuğba BEZGİN

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi

Pedodonti A.D.

Danışman

Doç. Dr. Çağdaş ÇINAR

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi

Pedodonti A.D.

Üye

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	iii
Kabul ve Onay	iv
İçindekiler	v
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xii
Çizelgeler	xiv

1. GİRİŞ	1
1.1. Kök Gelişimi	1
1.1.1. Foramen Apikalenin Oluşumu	2
1.2. Apeksi Kapanmamış Genç Sürekli Dişlerde Klinik ve Radyografik Muayene	3
1.3. Açık Apeksli Dişlerde Vital Olmayan Pulpa Tedavisi Teknikleri	7
1.3.1. Kalsiyum Hidroksit Apeksifikasyonu	9
1.3.1.1. Kalsiyum Hidroksit Patı Kullanılan Apeksifikasyon Tekniğinin Dezavantajları	11
1.3.2. Tek Seans Apeksifikasyon	14
1.3.2.1. Tek Seans Apeksifikasyon Tedavisinin Dezavantajları	16
1.3.3. Revaskülarizasyon / Revitalizasyon / Pulpa Rejenerasyonu	16
1.3.3.1. Klinik Protokol	21
1.3.3.2. Revaskülarizasyon Tedavisi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar	26
1.3.3.2.1. Debridman ve Dezenfeksiyon	26
1.3.3.2.1.1. İrrigasyon	27
1.3.3.2.1.1.1. Sodyum Hipoklorit (NaOCl)	27
1.3.3.2.1.1.2. Klorheksidin	28
1.3.3.2.1.1.3. Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA)	29
1.3.3.2.1.1.4. Fotodinamik Terapi	31
1.3.3.2.1.1.5. Ozonlu Su	32
1.3.3.2.1.1.6. Lazer Aktivasyonlu İrrigasyon	33
1.3.3.2.1.2. Antibiyotik Kombinasyonu	34

1.3.3.2.1.3. Kalsiyum Hidroksit	39
1.3.3.2.2. Geçici Restorasyon	41
1.3.3.2.3. İkinci Randevu	41
1.3.3.2.4. Doku İskelesi ve Koronal Tıkama	42
1.3.3.2.5. Koronal Restorasyon	46
1.4. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Sonrası Kırılma Direncinin Önemi	47
1.5. İmmatür Dişlerin Endodontik Tedavilerinde Koronal Restorasyonun Önemi	52
1.6. Mikrosızıntı ve Nanosızıntı	54
1.6.1. Sızıntının Değerlendirilmesi	56
1.6.1.1. Boyar Madde Penetrasyonu	57
1.6.1.2. Bakteriyel Sızıntı Yöntemi	57
1.6.1.3. Mikroskopik İnceleme Yöntemleri	58
1.6.1.3.1. Işık Mikroskobu	58
1.6.1.3.2. Tarama Elektron Mikroskobu (SEM)	59
1.6.1.3.3. Konfokal Lazer Tarama Elektron Mikroskobu (CLSM)	59
1.6.1.4. Mikro-Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT)	60
1.7. Amaç	63
2. GEREÇ VE YÖNTEM	65
2.1. Etik Kurul Onayı	65
2.2. Örneklerin Seçimi ve Standardizasyonu	65
2.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	67
2.4. Örneklerin Hazırlanması	71
2.4.1. Çalışma Grupları	71
2.4.2. Pozitif Kontrol Grubu	75
2.4.3. Negatif Kontrol Grubu	75
2.5. Nanosızıntının Değerlendirilmesi	76
2.6. Kırılma Direnci Testi	78
2.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	80
3. BULGULAR	81
3.1. Grupların Nanosızıntı Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması	81
3.2. Grupların Kırılma Direnci Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması	85
3.3. Grupların Kırık Türü ve Yerleşimi Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması	87

4. TARTIŞMA	89
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	123
ÖZET	125
SUMMARY	126
KAYNAKLAR	127
EKLER	192
Ek-1: Etik Kurul Başvuru Onayı	192
ÖZGEÇMİŞ	193



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren bana her konuda engin bilgisi, tecrübesi ve sabrı ile yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum, her zaman örnek alacağım değerli danışman hocam Doç. Dr. Tuğba Bezgin'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgileri ve deneyimleriyle yol gösteren, üzerimde emeği olan Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyelerine,

Akademik bilgilerini, yardımlarını ve sabırlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Burcu Nihan Çelik ve Dr. Öğr. Üyesi Akif Demirel'e,

Uzmanlık eğitimi sürecimi güzelliklerle hatırlamamı sağlayacak olan, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, dostluklarıyla yanımda olan meslektaşlarım Dt. Pınar Topaloğlu, Dt. Olgu Demirci, Dt. Merve Kapar ve Dt. Şule Nur Acar'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ve kürsü personeline,

Tez çalışmamın örneklerin mikro-BT ile taranması ve incelenmesi aşamasındaki yardım ve desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Mert Ocak'a,

Tez çalışmamın kırılma direnci testi aşamasındaki yardım ve desteklerinden dolayı teknisyen Mustafa Yeşil'e,

Hayat boyu ve eğitim sürecimin her aşamasında yanımda olan, karşılıksız sevgileri ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan, bu zorlu yoldaki en büyük destekçilerim sevgili aileme

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
~	: Yaklaşık
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
#	: Numara
±	: Artı eksi
°	: Derece
°C	: Santigrat derece
µm	: Mikrometre
µg	: Mikrogram
2D	: 2 boyutlu
3D	: 3 boyutlu
AAE	: American Association of Endodontists
AAPD	: American Academy of Pediatric Dentistry
AP	: Aktivatör protein
ark	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
CİS	: Cam iyonomer siman
CLSM	: Konfokal lazer tarama elektron mikroskobu
cm	: Santimetre
Cryo-SEM	: Cryo-Taramalı elektron mikroskobu

dk	: Dakika
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
EPT	: Elektrikli pulpa testi
Er:YAG	: Erbiyum YAG
ErCrYSGG	: Erbiyum, Kromiyum: Yitriyum: Scandium-Gallium-Garnet
ESE	: European Society of Endodontology
GPa	: Gigapascal
gr	: Gram
HEKK	: Hertwig epitelial kök kını
Hz	: Hertz
IRM	: Intermediate restorative material
KH	: Kalsiyum hidroksit
kVp	: Kilovoltaj pik
LED	: Light emitting diode
mA	: Miliamper
maks	: Maksimum
mg	: Miligram
Mikro-BT	: Mikro bilgisayarlı tomografi
min	: Minimum
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mm ³	: Milimetre küp
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPa	: Megapascal

MT	: Membran tip
MTA	: Mineral trioksit agregat
mW	: Megavat
N	: Newton
NaOCl	: Sodyum hipoklorit
NiTi	: Nikel titanyum
nm	: Nanometre
ort	: Ortalama
Örn	: Örneğin
pH	: Power of hydrogen
PRF	: Plateletten zengin fibrin
PRP	: Plateletten zengin plazma
RET	: Rejeneratif endodontik tedavi
RMCİS	: Rezin modifiye cam iyonomer siman
SCAP	: Apikal papillanın kök hücreleri
SEM	: Tarama elektron mikroskobu
SS	: Standart sapma
STF	: Sentetik doku sıvısı
TFT	: Thin film transistor
TIMP	: Metalloproteinaz doku inhibitörü
vb	: ve benzeri
ver	: Versiyon
ZnO	: Çinko oksit
ZOE	: Çinko oksit öjenol

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Çalışmaya ait dişlerin seçilmesi ve periapikal radyografisi	66
Şekil 2.2. Çalışmaya ait örneklerin mesio-distal ve bukko-lingual çaplarının kumpasla ölçülmesi	66
Şekil 2.3. Benzer boyutlara sahip dişlerin seçilmesi	67
Şekil 2.4. Diş köklerinin apeks bölgesinden elmas diskler yardımıyla kesilmesi	67
Şekil 2.5. Grup 1: 2 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan grubu	68
Şekil 2.6. Grup 2: 4 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan grubu	69
Şekil 2.7. Grup 3: 2 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan + 2 mm kalınlığında cam iyonomer siman grubu	69
Şekil 2.8. Pozitif kontrol grubu: Kök kanalının tamamı kalsiyum silikat içerikli ajan ile doldurulmuş dişler	70
Şekil 2.9. Negatif kontrol grubu: Sadece preparasyon işlemi uygulanmış ve koronal restorasyonu yapılmış dişler	70
Şekil 2.10. Standart giriş kavitesi açılmış ve prepare edilmiş diş örneği	72
Şekil 2.11. Blunderbuss şeklini doğrulamak için alınan radyograf	72
Şekil 2.12. 1. gruptaki örneklere mine-sement sınırının altında 2 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan yerleştirilmesi ve radyograf ile kontrolü	73
Şekil 2.13. 2. gruptaki örneklere mine-sement sınırının altında 4 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan yerleştirilmesi ve radyograf ile kontrolü	74
Şekil 2.14. 3. gruptaki dişlerde kalsiyum silikat içerikli ajanın kanal içerisine mine-sement sınırının 2 mm altında olacak şekilde 2 mm kalınlığında yerleştirilmesi, ardından RMCİS'in mine-sement sınırının altına 2 mm kalınlığında yerleştirilmesi ve radyografi ile kontrolleri	74

Şekil 2.15. Pozitif kontrol grubundaki örneklerin kök kanalının tamamının mine-sement sınırına kadar kalsiyum silikat içerikli ajan ile doldurulmasının radyografi ile kontrolü	75
Şekil 2.16. Negatif kontrol grubundaki dişlerin kök kanalının tamamına mine-sement sınırına kadar sünger yerleştirilmesi	75
Şekil 2.17. İki tabaka tırnak cilasının restorasyon kenarlarına 1 mm yaklaşacak şekilde tüm diş yüzeylerine uygulanması	78
Şekil 2.18. Mikro-BT cihazı	78
Şekil 2.19. Diş yüzeyinin polivinil siloksan ile kaplanması ve akrilik bloklara gömülmesi	79
Şekil 2.20. Universal test makinesi	79
Şekil 2.21. Örneğin cihaza yerleştirilmesi	80
Şekil 3.1. Grup 1'e ait kesit görüntüsü ve nanosızıntı alanı örneği (siyah oklar)	82
Şekil 3.2. Grup 2'ye ait kesit görüntüsü ve nanosızıntı alanı örneği (siyah oklar)	83
Şekil 3.3. Grup 3'e ait kesit görüntüsü ve nanosızıntı alanı örneği (siyah oklar)	83
Şekil 3.4. Grup 4'e ait kesit görüntüsü örneği (nanosızıntı alanı izlenmemektedir)	84
Şekil 3.5. Grup 5'e ait kesit görüntüsü ve nanosızıntı alanı örneği (siyah oklar)	84
Şekil 3.6. Çalışma ve kontrol gruplarının minimum ve maksimum nanosızıntı değerlerinin dağılımı ve standart sapma (SS)	85
Şekil 3.7. Çalışma ve kontrol gruplarının minimum ve maksimum kırılma direnci değerlerinin dağılımı ve standart sapma (SS)	87

ÇİZELGELER

Çizelge 3.1. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama $\pm$ standart sapma (SS), median (minimum-maksimum) %hacim cinsinden nanosızıntı değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırma	81
Çizelge 3.2. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama, median, minimum ve maksimum kırılma direnci değerleri (Newton/N), standart sapma ve ANOVA tablosu	86
Çizelge 3.3. Grupların kırık türü açısından karşılaştırılması	87
Çizelge 3.4. Grupların kırık yerleşimi açısından karşılaştırılması	88

1. GİRİŞ

Devital genç sürekli dişlerin endodontik tedavisi, çocuk diş hekimliğinde klinisyenleri zorlayan prosedürlerden biridir. Genç sürekli dişler; çürük, dens invaginatus gibi dental anatomik varyasyonlar veya travma sebebiyle nekrotik hale gelebilmektedir (Huang 2008, Estefan ve ark. 2016). Nekrotik dişlerde kök gelişimi durmakta ve bu durum ince kök dentin duvarları ile diverjan, açık bir apeks ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle de endodontik tedaviler sırasında uygun mekanik preparasyon ve ardından hermetik bir dolum sağlanması güçleşmektedir (Feigin ve Shope 2017).

Pulpada meydana gelen hasar sonucu uygulanacak tedavi yöntemi ve kullanılacak materyalin doğru olarak belirlenmesinde klinisyene büyük görev düşmektedir (Dixit ve ark. 2014). Bu nedenlerle, diş hekimleri özellikle genç sürekli dişleri tedavi ederken, bu dişlerin gelişim aşamalarını, çevre doku ve hücrelerin fonksiyonlarını ve bu dişlerin muayenesinde matür dişlere göre olan farklılıkları bilmeli ve tedavi yöntemine karar vermelidir (Huang 2009, Camp ve Fuks 2011).

1.1. Kök Gelişimi

Kök gelişim aşamalarının tam olarak bilinmesi, genç daimi dişlerin pulpayı içeren yaralanmalarında teşhis ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından önemlidir (Fuks 2000, Camp ve Fuks 2011).

Dişlerde kök gelişimi kron oluşumu tamamlandıktan sonra başlar. Kron mine ve dentini, mine-sement sınırına ulaştığında iç ve dış mine epitelleri “Hertwig epitelial kök kını (HEKK)” adı verilen iki katlı bir epitel duvar oluşturur. HEKK’nin iç yüzünde bulunan hücreler, iç mine epiteli hücreleridir. Bu hücreler Hertwig kını, kökü oluşturmak üzere uzadıkça komşu dental

papilla hücrelerinin odontoblastlara dönüşmesini uyarır ve böylece kökte ilk dentin tabakası meydana gelir (Sicher ve Bhaskar 1972, Bayırlı 1998, Berkovitz ve ark. 2002, El Nesr ve Avery 2006). İlk dentin tabakasının oluşmasından sonra HEKK, devamlılığını ve diş yüzeyi ile olan yakın ilişkisini kaybeder. Daha sonra epitelial kının birçok yerinde boşluklar oluşur ve kök dentininden tamamen ayrılarak parçalanır. Kök yüzeyinden ayrılan epitelial kın hücreleri, dental folliküle doğru hareket eder. Follikülün mezenşimal ve ektomezenşimal hücreleri, kının çözülmesi sonunda açıkta kalan kök dentiniyle temas haline gelir. Ektomezenşimal hücreler sementoblastlara diferansiye olup, sement matriksini (sementoid) salgılar ve sonrasında sementi oluşturmak üzere mineralize olurlar (Sicher ve Bhaskar 1972, Bayırlı 1998, El Nesr ve Avery 2006). Kök sementinin oluşmasıyla beraber HEKK'nin artık hücreleri kök yüzeyinden daha da uzağa göç eder. Bu epitel parçaları, diş oluşumu tamamlandıktan sonra bile periodontal aralıkta kalabilir ve bunlara “Malassez Epitel Kalıntıları” adı verilir (Sicher ve Bhaskar 1972, Bayırlı 1998, Berkovitz ve ark. 2002, El Nesr ve Avery 2006). Kök boyu uzadıkça, kron ağız boşluğuna doğru harekete başlar ve açılan boşluk kök gelişimi için gereken yeri sağlar (El Nesr ve Avery 2006).

1.1.1. Foramen Apikalenin Oluşumu

HEKK, krondan köke doğru gelişirken apikal açıklığa gelene kadar dental papillayı içine alır. Bu açıklık, pulpayı besleyen damarlar ve sinirlerin pulpaya giriş kapısıdır. Apikal genişlik; dentin ve sement apozisyonu ile zamanla daralarak olgun dişlerde 0,3–0,6 mm'lik çapa ulaşır. Dental papilla, odontoblastlar tarafından üretilen dentin dokusu ile kaplandıktan sonra dental pulpaya gelişir (Bhasker 1991, D'Souza 2002). Gelişmekte olan insan sürekli dişlerinin apeksinde yer alan dental papilla, apikal papilla olarak tanımlanmıştır (Sonoyama ve ark. 2008). Bu doku, gelişmekte olan köklerin apeksine gevşek biçimde tutunmuştur. Apikal papilla, epitelyal diyaframın tepesindedir ve apikal papilla ile pulpa arasında hücreden zengin

bir bölge bulunmaktadır. Kök/Progenitör hücreler hem dental pulpada hem de apikal papillada mevcuttur ancak farklı özelliklere sahiptirler (Sonoyama ve ark. 2006, Sonoyama ve ark. 2008). Apikal papillanın kök hücreleri (SCAP), gelişimini tamamlamamış dişin apikal papillasında bulunan mezenşimal kök hücre popülasyonudur. Kök dentininin formasyonundan sorumlu olan primer odontoblastların kaynağıdır (Huang 2008). İmmün sistemi baskılanmış fareye subkutanöz olarak yerleştirildiğinde, odontoblastlara farklılaşma ve sonrasında dentin formasyonu göstermişlerdir (Sonoyama ve ark. 2006). Apikal lokasyonundan dolayı apikal papilla kollateral dolaşıma sahiptir ve bu pulpa nekrozu olgularında bile hayatta kalmasını sağlar. Pulpal dokuların rejenerasyonuna katkıda bulundukları düşünülmektedir (Lovelace ve ark. 2011).

Olgunlaşmamış dişlerin gelişmekte olan kökleri; sürme sonrası 2-3 yıl boyunca, apikal kapanma gerçekleşene kadar açık apekslidir. Bu evrede apikal foramen; yuvarlak, oval, asimetric, tırtıklı veya huni şeklinde olabilir. İçerdiği pulpa kron pulpasına oranla daha fibrözdür ve daha az hücre içerir. Kan damarları apikal foramenden girip apikal üçlüde dallanır ve odontoblastik tabakada bir kapiller ağ oluşturarak sonlanırlar. Sinirler de kan damarları ile aynı yolu takip eder ve pulpaya ulaştıklarında miyelinliden miyelinsiz fibrillere dönüşürler (Moodnick 1963, Sicher ve Bhaskar 1972, Bayırlı 1998, Berkovitz ve ark. 2002). Biyolojik olarak; apeks, büyüme, gelişim ve tamir yeteneğine sahip, canlı ve dinamik bir oluşumdur (Moodnick 1963).

1.2. Apeksi Kapanmamış Genç Sürekli Dişlerde Klinik ve Radyografik Muayene

Daimi dişler sürdüklerinde dentin ve kök gelişimlerinin ancak %60-80'ini tamamlayabilmişlerdir. Bu dönem çocukların özellikle travma sonucu oluşan yaralanmalara en sık uğradıkları evreye rastlamaktadır. Bunun yanı sıra, ağız hijyeni iyi olmayan çocuklarda görülen çürükler, sürme sonrası maturasyonun tamamlanmamış olması ve pulpa odalarının

genişliği nedeniyle hızla ilerleyerek pulpada enfeksiyon ve vitalite kaybı sonucu kök gelişiminin durmasına yol açabilir. Gelişimsel anomaliler (Örn; dens invajinatus) de pulpa yaralanmalarına sebep olabilen diğer bir nedendir (Andreasen ve Ravn 1972, Fuks ve Heling 2009).

Genç sürekli dış pulpasının hasar gördüğü durumlarda pulpanın durumuyla ilgili doğru olarak tanı konması çok önemlidir. Doğru bir tanı için; hastadan alınan kapsamlı bir medikal anamnez, mevcut semptomları ve ana şikayeti de içerecek şekilde geçmişteki ve günümüzdeki dental hikayenin ve tedavinin gözden geçirilmesi, objektif bir ekstraoral muayene aynı zamanda da intraoral yumuşak ve sert dokuların muayenesi, palpasyon, perküsyon ve mobilite gibi klinik testler, ilgili diş, furkasyonu, periapikal bölgeyi ve çevreleyen kemiği gösteren radyograf(lar) önem kazanmaktadır (Mackie 1998, Rafter 2005, European Society of Endodontology (ESE) 2006, Camp ve Fuks 2011, AAPD 2014).

Gözle muayene: Baş ve boyun bölgesine ait tüm sert ve yumuşak dokular muayene edilmeli, hastanın yüzünde varolan bir şişliğe bağlı asimetri olup olmadığı incelenmelidir. Hastanın geri dönüşümsüz pulpitisle bağlı bir ağrı hikayesi varsa, bunu açıklayacak derin bir restorasyon, travma hikayesi, diş kırığı veya çürük gibi etyolojik bir faktör mevcuttur. Diş kronundaki gri, gri-pembe veya gri-kahverengi renklenmelerin cansız pulpanın, apikalde gözlenen fistül ağzının ise kronik apikal apsenin göstergesi olduğu unutulmamalıdır. Kök ucundaki lokal şişlikler, enflamatuvar eksudanın çevre dokulara yayılmış olduğunu ve dişin canlılığını yitirdiğini göstermektedir (Ford ve Shabahang 2002, Camp ve Fuks 2011).

Ağrı hikayesi: Ağrının süresi en önemli semptomlardan biridir. Kalıcı ağrı, uyarının ortadan kalkmasına rağmen devam eden uzun süreli ağrıdır. Spontan ağrı ise; belirgin bir uyarı olmadan, kendiliğinden başlayan, zonklama şeklinde süreklilik gösteren ağrı olarak tanımlanmaktadır. Özellikle gece ağrısı şeklinde kendini gösterir. Kalıcı ağrı ve spontan ağrı geri dönüşümsüz (irreversible) pulpitisin göstergesi olmakla beraber pulpitis ve nekrozun ağrı

yapmadan da gelişebileceği göz önüne alınmalıdır (Kennedy ve Kapala 1985, Mackie 1998, Fuks 2000, Ford 2004, Rafter 2005).

Perküsyon: Perküsyon hassasiyeti, pulpal inflamasyonun periodontal ligamenti de içine alacak şekilde yayıldığını gösterir ve dişin bu inflamasyonlu dokuya basınç yapması hastada rahatsızlığa neden olur. Hasta özellikle dikey perküsyonda hassasiyet duyar. Perküsyon duyarlılığının saptanması teşhiste yardımcıdır (Kennedy ve Kapala 1985, Mackie ve Hill 1999, Fuks 2000, Ford ve Shabahang 2002, Trope ve ark. 2006, Camp ve Fuks 2011).

Palpasyon: Teşhiste yardımcı olan diğer bir parametredir. Palpasyon sırasında kök ucu bölgesinde hissedilen fluktuasyon, akut dentoalveoler apsenin dışı açılmadan önceki göstergesi olabilir. Kronik dentoalveoler apsenin ardından oluşan kemik yıkımı da palpasyon ile tespit edilebilir (Fuks 2000, Camp ve Fuks 2011).

Mobilite: Patolojik mobilite, destek dokulardaki enflamatuvar eksudanın bir sonucu olarak ortaya çıkan bir semptomdur. Miller'in (1950) mobilite sınıflamasına göre; 0: kuvvet uygulandığında 0,2 mm'yi geçmeyen hareketi, 1: 1 mm'den daha az hareketi, 2: 1-2 mm arasındaki hareketi ve 3: 2 mm'yi aşan, dikey yönde veya dönme hareketini gösterir. Dişin bulunduğu alveolar kemiğin enfeksiyon nedeniyle yıkımı da mobilitayı artırır. Ancak, diş travmaya uğradıysa bu mobilite geçici olabilir (Mackie ve Hill 1999, Ford ve Shabahang 2002, Trope ve ark. 2006, Camp ve Fuks 2011).

Termal testler: Açık apeksli dişlerde nöral gelişim tamamlanmadığından termal testlerin kullanımı tartışmalıdır. Aynı zamanda, çocuk hasta o andaki korkusundan dolayı aşırı cevap verebilir. Termal testin tekrarlanmasına rağmen cevap alınamaması ve simetrik dişte pozitif cevap olması dişin nekrozuna işaret edebilir ancak bu teşhis diğer testlerle doğrulanmalıdır. Başka bir problem ise, lüksasyon yaralanmasından sonra kan akımının sağlam kalmasına rağmen sinirlerin hasar görmesi nedeniyle sağlıklı pulpada negatif cevap alınabilme riskidir

(Mackie 1998, Mackie ve Hill 1999, Ford ve Shabahang 2002, Rafter 2005, Trope ve ark. 2006, Camp ve Fuks 2011).

Elektrikli pulpa testi (EPT): Açık apeksli genç daimi dişlerde elektrikli pulpa testleri travmaya bağlı olarak ya da nöral gelişim tamamlanmadığı için her zaman güvenilir sonuç vermeyebilir. Bu nedenle elektrikli pulpa testleri sonucunda elde edilen negatif cevapların pulpa nekrozunu göstermeyeceği gibi; pozitif cevapların da çocuğun aşırı reaksiyon göstermesine bağlı olarak dişin canlılığının kesin kanıtı olmadığı bildirilmiştir. Bu sebeple EPT, mutlaka simetrik dişle karşılaştırmalı olarak uygulanmalıdır. Güvenilir olmasa bile EPT değerleri başlangıç ve kontrol randevularında not edilmelidir. Dişin prognozu hakkında bilgi verecektir (Mackie 1998, Mackie ve Hill 1999, Ford ve Shabahang 2002, Rafter 2005, Trope ve ark. 2006, Camp ve Fuks 2011).

Radyografik bulgular: Gelişimi devam eden apekste, radyografide radyolusent bir bölgenin var olması normaldir ve bu yapıyı patolojik radyolusensiden ayırmak zor olmaktadır. Bu ayrımı yaparken patolojik radyolusenside, normal yapıdan farklı olarak apeksin etrafındaki kemiğin sınırlarının düzgün olmadığı göz önüne alınmalıdır. Diğer teşhis yöntemlerinde olduğu gibi radyografik incelemede de simetrik dişin apeksiyle karşılaştırma yapmak teşhiste yardımcı olan diğer bir unsurdur. Bununla birlikte; periodontal aralıkta belirgin genişleme ve/veya lamina dura kaybı gibi bulgular kesin teşhise ulaşılmasını sağlar (Mackie 1998, Ford ve Shabahang 2002, Rafter 2005, Camp ve Fuks 2011).

Rutin bir radyografi ile ancak iki boyutlu bir görüntü, yani dişin sadece meziodistal açısı görülebilir. Bu açıdan alınan radyografilerde apikal açıklık kapanmış gibi görünse de, proksimal açıdan radyografi alma imkanı olsaydı her olguda apikalin kapanmadığı görülürdü. Bu nedenle apikal anatomi hakkında şüphe varsa mümkün olduğunca açılı radyografilerin alınması faydalı olacaktır (Friend 1967, Camp 1984, Ford ve Shabahang 2002, Camp ve Fuks 2011).

Araştırmacılar tarafından, yukarıda anlatılan teşhis yöntemleri ile histolojik değerlendirmelerin sonucunun her zaman birbirini tutmadığı ancak dikkatli bir klinik ve radyografik muayene ile çoğu zaman doğru sonuca ulaşılabildiği belirtilmiştir. Elde edilen bulgulara göre; etkilenmiş açık apeksli dişin pulpasının vitalitesine göre apeksifikasyon veya apeksogenezezin devamını sağlayan vital tedavi yöntemlerinden birine karar verilir (Weine 2004, Rafter 2005, Fuks ve Heling 2009, Shabahang 2013).

Kök gelişimi tamamlanmamış bir dişin derin dentin çürüğü veya travma yaralanmaları nedeniyle canlılığını yitirmesi sonucu kanal tedavisi gereksinimi olduğunda, apikale doğru açılan kök kanal duvarlarının inceliği ve apeksin çok geniş olması kanal dolgusunda zorluklara neden olur. Başarılı bir endodontik tedavi için dişin kök kanallarının üç boyutlu olarak kanal dolgu maddeleriyle hermetik bir şekilde tıkanması gereklidir ve bu durum ancak kök ucunun tamamen kapandığı koşullarda mümkündür. Bu nedenle, gelişimini tamamlamamış apeksi açık dişlerde yapılan kanal tedavilerinde öncelikle apeks oluşumunu stimule eden prosedürler uygulanmalıdır (Friend 1967, Alaçam 2000, Ford ve Shabahang 2002, Weine 2004, Camp ve Fuks 2011, AAPD 2014).

1.3. Açık Apeksli Dişlerde Vital Olmayan Pulpa Tedavisi Teknikleri

Günümüze değin kanal tedavisi gereksinimi olan açık apeksli dişlerin tedavisinde birçok teknik önerilmiştir:

- 1) Kök kanalının künt ve geniş bir gutaperka konla ya da hekim tarafından birkaç konun birleştirilmesiyle hazırlanan gutaperka konla tıkanması (Stewart, 1963).
- 2) Apeksten daha kısa olacak şekilde gutaperka ve kanal dolgu patıyla doldurulması (Moodnick, 1963).

- 3) Kök kanalının gutaperka ile mümkün olduğu kadar doldurulmasından sonra periapikal cerrahi uygulanması (Retrograd dolgu yapılabilir ya da yapılmayabilir) (Maher ve ark. 1992, Torabinejad ve ark. 1993, Torabinejad ve ark. 1995, Wu ve ark. 2004, Maltezos ve ark. 2006, Bernabe ve ark. 2007).
- 4) Enfeksiyon kontrolü yapılarak apikal kapanmanın sağlanması (Bouchon 1966, Chawla ve ark. 1980, Das 1980, Moller ve ark. 1981).
- 5) Apikal bölgenin kapanmasının bir medikaman yardımıyla (Örn; Kalsiyum hidroksit (KH)) sağlanması ve daha sonra daimi kanal dolgusunun yapılması (Apeksifikasyon) (Frank 1966, Heithersay 1970, Cvek 1972, Kerekes ve ark. 1980, Chawla 1986, Ghose ve ark. 1987, Mackie ve ark. 1988, Thater ve Marechaux 1988, Yates 1988, Kleier ve Barr 1991, Morfis ve Siskos 1991, Cvek 1992, Sheehy ve Roberts 1997, Mackie 1998, Mackie ve Hill 1999, Walia ve ark. 2000, Reyes ve ark. 2005, Bezgin ve ark. 2012).
- 6) Kök kanalının apikal bölgesinin “tek seans apeksifikasyon” adı verilen teknikle biyolojik uyumluluğu olan materyallerle (Örn; Kalsiyum silikat içerikli ajanlar) tıkanmasından sonra geri kalan kısmının gutaperka ile doldurulması (Roberts ve Brilliant 1975, Coviello ve Brilliant 1979, Rossmeisl ve ark. 1982a, Rossmeisl ve ark. 1982b, Harbert 1996, Hachmeister ve ark. 2002, El Meligy ve Avery 2006, Tüloğlu ve Bayrak 2016).
- 7) Revaskülarizasyon/Revitalizasyon/Pulpa Rejenerasyonu (Rule ve Winter 1966, Ham ve ark. 1972, Iwaya ve ark. 2001, Shah ve ark. 2008, Huang ve ark. 2008, Çehreli ve ark. 2011, Huang 2012, Bezgin ve ark. 2014, Bezgin ve ark. 2015, Ulusoy ve ark. 2019, Melian ve ark. 2019, Shinde ve ark. 2020).

1.3.1. Kalsiyum Hidroksit Apeksifikasyonu

Canlı olmayan ve kök formasyonu tamamlanmamış dişlerde apeksin mineralize bir doku ile tıkanmasının sağlandığı tedavi yöntemine “apeksifikasyon” denilmektedir (Fuks 2000, Trope ve ark. 2006, AAPD 2014). Kaiser (1964) tarafından ilk tanıtılmasından itibaren, diğer yöntemlerin aksine bu tedaviyle apikalde bir bariyer oluşturma fikri, kanal tedavisi gereksinimi olan kök gelişimi tamamlanmamış dişlerin tedavisinde ön plana çıkmıştır.

Apeksifikasyon tedavisindeki temel amaç; kök kanalının apikalindeki granülasyon dokusu hücrelerinin formatif aktivitelerini korumak ve stimüle etmektir. Bu sayede apikal açıklıkta kalsifiye doku oluşması amaçlanmakta ve sonrasında dişin daimi kanal dolgusu yapılabilir (Frank 1966, Vojinovic 1974, Mackie 1998, Trope ve ark. 2006, Bezgin ve ark. 2012).

1966 yılında Alfred L. Frank devital genç sürekli dişlerde apikal kapanmayı indüklemeyi amaçlayan klinik bir tekniği tarif ettiği bir makale yayınlamıştır. 3 ila 6 aylık bir periyotta tekrarlanan kalsiyum hidroksit (KH) uygulamaları yaparak; apikal lezyonun iyileşmesini sağlamakla birlikte aynı zamanda kalsifiye doku ile kök apeksinin kapanmasını da indüklemenin mümkün olduğunu göstermiştir (apeksifikasyon). Vaka serilerindeki bazı dişlerde devam eden kök gelişimi de meydana gelmiştir. Devamında Torneck ve arkadaşlarının (1970, 1973a,b,c) yayınladığı birçok makalede; bu olayların sadece yeni bir hücre popülasyonunun girişi ile ilgili değil aynı zamanda da pulpal enfeksiyondan sonra bile hayatta kalan rezidüel apikal papilla ve kök kını hücrelerinin stimülasyonu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

KH kullanılarak yapılan apeksifikasyon tedavisinin başarısı, yapılan çalışmalarda %79 ile %100 arasında değişik oranlarda bildirilmiştir (Frank 1966, Heithersay 1970, Cvek 1972, Kerekes ve ark. 1980, Chawla 1986, Ghose ve ark. 1987, Mackie ve ark. 1988, Thater ve

Marechaux 1988, Yates 1988, Kleier ve Barr 1991, Morfis ve Siskos 1991, Cvek 1992, Sheehy ve Roberts 1997, Mackie 1998, Mackie ve Hill 1999, Walia ve ark. 2000, Reyes ve ark. 2005, Bezgin ve ark. 2012).

KH periapikal dokularda;

- 1) Sterilizasyon sağlayarak apikal gelişimi uyarır,
- 2) Diferansiye olmamış mezenşimal hücrelerin sementoblastlara dönüşümünü uyararak apekte sementogenezisi hızlandırır,
- 3) Yüksek pH'sı nedeniyle oluşan nekroz tabakasının altında kalsifikasyon gelişimini uyarır,
- 4) Bu bölgedeki kapiller sızıntıyı azaltıcı etki yaparak sistemik dolaşım ile gelen Ca iyonunun mineralizasyon bölgesinden uzaklaşmasını önler,
- 5) Kanal boşluğunu doldurarak granülasyon dokusunun kanal içine ilerlemesini önler,
- 6) Osteoklastik aktiviteyi inhibe eder (Tronstad ve ark. 1981, Anthony ve ark. 1982, Byström ve ark. 1985, Fava ve Saunders 1999).

Saf KH'in yüksek pH'ı nedeniyle dokuda 2 mm'lik derinliğe kadar yüzeysel bir nekroz tabakası meydana gelir. Bu tabakanın ötesinde sadece hafif bir inflamatuvar cevap görülür ve materyal yerleştirildiğinde operasyon alanının bakterilerden uzak olmasını sağlayarak sert dokunun şekillenmesine yardımcı olur. Kalsiyum hidroksit'in hidroksil grubu, tamiri ve aktif kalsifikasyonu teşvik eden alkali ortamı sağladığı için en önemli komponenttir. Alkalen pH, osteoklastlardan salgılanan laktik asidi nötralize ederek dentinin mineral yapılarının çözünmesini önlemenin yanı sıra, sert doku formasyonunda önemli bir rol oynayan alkalen fosfatazları da aktive eder (Estrela ve ark. 1998). Alkalen fosfataz, fosfat esterlerinden inorganik fosfatazın serbestleşme yolağında rol alan hidrolitik bir enzimdir. Fosforik esterleri ayırabilir, daha sonra organik matrikste kan akımından kaynaklanan kalsiyum iyonlarıyla

reaksiyona girerek bir çökelti (kalsiyum fosfat) oluşturacak olan fosfat iyonlarını serbestleştirebilir. Bu çökelti, mineralizasyon süreciyle yakından ilişkili olduğuna inanılan hidroksiapatitin moleküler birimidir (Seltzer ve Bender 1975). Bağ doku ile direkt temasta olan kalsiyum hidroksit, protein denaturasyonunu belirleyen glikoproteinlerin parçalanmasıyla hücreler arası maddenin fizikokimyasal durumunu değiştiren bir nekroz zonuna neden olur. Kalsiyum hidroksit ve bağ doku arasındaki etkileşimi takiben oluşan mineralize doku uygulamayı takiben 7. ila 10. günlerde gözlenmektedir (Holland 1971). Araştırmacılar, KH'in apekstekteki diferansiye olmamış mezenşimal hücrelerin sementoblastlara diferansiasyonunu stimule ettiğini ve böylece apekte sementogenezisi başlattığını öne sürmüşlerdir (Steiner ve Hassel 1971, Klein ve Levy 1974). Dylewski (1971), apikal bölgede KH nedeniyle oluşan nekroz tabakasının altında konnektif doku proliferasyonu olduğunu ve daha sonra bu dokunun kalsifiye olduğunu belirtmiştir.

1.3.1.1. KH Patı Kullanılan Apeksifikasyon Tekniğinin Dezavantajları

KH patı ile yapılan apeksifikasyon tedavisinin başlıca dezavantajları; tedavinin uzun sürmesi, birçok tedavi seansı gerektirmesi, diş yapısının kırılabilirliğini arttırması ve bariyer oluşumunun tespitinin zor olmasıdır (Weisenseel ve ark. 1987, Huang 2008). KH patının diğer bir dezavantajı ise, geçici kanal dolgu maddesi olarak yüksek başarı göstermesine rağmen daha sonra yapılacak olan daimi kök-kanal dolgusunun üzerinde olumsuz etkileri olmasıdır (Margelos ve ark. 1997, Ricucci ve Langeland 1997, Lambrianidis ve ark. 1999, Sevimay ve ark. 2004).

Çalışmacılar, KH patının güçlü antimikrobiyal etkinliğine rağmen kök kanalına taşınmasının ve tüm kanalda dağılımının sağlanmasının zor olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda kanaldan tam olarak uzaklaştırılmasının da zor olduğunu ve kullanılan yöntemle göre kök kanalının %25-45'inde KH patı artığı kaldığını ileri sürmüşlerdir (Margelos ve ark. 1997,

Ricucci ve Langeland 1997, Lambrianidis ve ark. 1999, Sevimay ve ark. 2004, Eymirli ve ark. 2017, Uygun ve ark. 2017, Uzunoğlu-Özyürek ve ark. 2018, Donnermeyer ve ark. 2019). Kanalda kalan bu artık patın (Kim ve Kim 2002) veya patın lateral kanallara girmesinin (Goldberg ve ark. 2002), daimi kanal dolgusunun başarısını olumsuz etkileyebildiği düşünülmektedir. Kök kanalının apikalinde kalan KH patının, doku sıvılarıyla temas ettiğinde dilüe olarak apikal sızıntıya neden olduğu ve sonrasında kanal dolgusu ile kanal duvarı arasında boşlukların oluşacağı bilinmektedir (Lambrianidis ve ark. 2006).

KH patının uzaklaştırılmasında rutin olarak kullanımı önerilen işlem; kanalın eğelenmesinin ardından sırasıyla NaOCl, EDTA ve salin solüsyonları ile irrike edilmesidir. Bu işlem ne kadar özenli yapılsa da; düzensiz kanallardan KH'in tam olarak uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığını anlamak klinik olarak mümkün değildir. (Lambrianidis ve ark. 1999, Ricucci ve Langeland 1997).

Güncel olarak yapılan çalışmalarda pasif ultrasonik irrigasyon ya da sonik aktivasyon gibi sistemler kullanılmasına rağmen halen kök kanallarında daimi dolum öncesi KH patı artıkları kalmaktadır (Eymirli ve ark. 2017, Uygun ve ark. 2017, Uzunoğlu-Özyürek ve ark. 2018, Donnermeyer ve ark. 2019).

Margelos ve ark. (1997), KH patı ile daimi kanal dolgu patları arasında etkileşim gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Daimi kanal dolgusu yapımı sırasında, artık KH'in birçok daimi kanal dolgu patında bulunan öjenolle etkileşime girerek, oluşması istenen ZnO-eugenol şelat formasyonunu inhibe ettiği ve patın içinde sertleşmemiş artık öjenol kalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. KH'le komşu ZOE'ün normal yapısına göre daha kırılgan ve tanecikli olduğu ve sertleşme reaksiyonunun oldukça kısaldığı görülmüştür. Kim ve Kim (2002), KH patı uygulanan kanalların pat uygulanmayan kanallara göre daha fazla apikal sızıntı gösterdiğini bulmuşlardır. Hosoya ve ark. (2004), kanaldaki artık KH patıyla etkileşime giren kanal dolgu patlarının fiziksel özelliklerinde değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Wanees Amin ve ark.

(2012), KH artıklarının kök kanal dolgu patlarının dentine bağlanma yeteneği üzerinde olumsuz etkilere yol açtığını belirtmişlerdir. Ghabraei ve ark. (2017), kök kanallarının dentin duvarlarında bulunan rezidüel KH'in bazı kanal dolgu patlarının bağlantı kuvvetlerini negatif yönde etkilediğini bildirmişlerdir.

KH'in antibakteriyel etkisinin görülebilmesi için yüksek pH'sının uzun süre korunabilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, Ca iyonları, dokulardaki karbondioksit ya da karbonat iyonları ile temas ettiğinde çözünürlülüğü az ve pH'sı düşük olan "kalsiyum karbonat" oluşmaktadır (Holland ve ark. 1979, Fuss ve ark. 1996). Aynı zamanda bu materyal, kalsiyum hidroksitin aksine biyouyumlu ve antibakteriyel özellikte değildir (Kwon ve ark. 2004).

Dentinin bükülme dayanıklılığı, iki ana komponenti olan hidroksiapatit kristalleri ve kollajen ağı arasındaki özel bir bağla ilgilidir. Organik matriksi, asit proteinlerden ve fosfat ile karboksilat gruplarını içeren proteoglikanlardan meydana gelmektedir. Bu maddeler kollajen ağı ile hidroksiapatit kristalleri arasında bağlanma ajanları gibi davranabilir. Kalsiyum hidroksit alkali doğasına bağlı olarak bağlanma ajanları olarak davranan asidik komponentlerden bazılarını nötralize edebilir, çözebilir veya denatüre edebilir; bu nedenle de dentini zayıflatabilir. KH'in uzun zaman periyotlarında kullanımının dentinin kırılma dayanıklılığının üzerine zararlı etkileri olduğu düşüncesi Cvek'in 1992'de sunduğu rapordan beri kabul görmektedir. Cvek (1992) tarafından yapılan retrospektif klinik çalışmada endodontik tedavi uygulanan 885 adet lükse, devital kesici diş incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, endodontik tedavi uygulanan immatür dişlerin, endodontik tedavi sırasında veya sekonder travma nedeniyle sonrasında servikal kırığa uğradığı tespit edilmiştir. Bu kırıklar zaman içinde minör etkilerle veya spontan olarak meydana gelebilmektedir. Servikal kron-kök kırığı gelişme riski, 5 aşamada sınıflandırılan kök gelişim evresine bağlanmıştır. 1. aşama: geniş diverjan açıklık ve final kök uzunluğunun yarısından daha azı, 2. aşama: final kök uzunluğunun yarısı, 3. aşama: final kök uzunluğunun üçte ikisi, 4. aşama: neredeyse tamamlanmış kök uzunluğu, 5. aşama:

gelişimini tamamlamış olgun diş. Bu aşamalar için kırık riski sırasıyla %77, %53, %43, %28 ve %2 olarak bildirilmiştir. Bu gözlem aynı zamanda Andreasen ve ark.'nın (2002, 2006) kuzuların formasyonunu tamamlamamış kök apekslerine sahip kesici dişleri üzerinde yaptığı araştırmalarla desteklenmiştir. Ancak, son dönemde yayınlanan bir in-vitro araştırmada, Kahler ve ark. (2018), KH'in kuzu dişlerinin kırılma dayanıklılığındaki azalmayla ilişkili olmadığını bildirmişler; zayıf ve kırılğan köklerin servikal kök kırıklarına daha yatkın olduğunu söylemişler; bu nedenle apeksifikasyon tekniklerinde kalsiyum hidroksitin kullanımındansa kök gelişiminin aşamasının kırık insidansı ile daha ilişkili olabileceğini savunmuşlardır. Bu konuyla ilgili literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur. Çekilmiş insan dişleri üzerinde yapılan çalışmalarda KH'in dentin yapısını zayıflattığı ileri sürülmektedir (Rosenberg ve ark. 2007, Tuna ve ark. 2011, Naseri ve ark. 2019). Bu nedenlerle, uzun dönem KH ajanı kullanımını gerektiren apeksifikasyon tedavisi yerine kısa dönemde başarı sağlayacak prosedürlerin arayışı devam etmektedir.

1.3.2. Tek Seans Apeksifikasyon

Bu teknikte, kök apikalı biyolojik bir materyalle kapatılır ve kanal dolgusunun yapılabilmesi için yapay bir bariyer oluşturulur. Böylece daimi kök-kanal dolgusunun hemen yapılabileceği belirtilmiştir. (Morse ve ark. 1990, Alaçam 2000, Tüloğlu ve ark. 2012, Lin ve ark. 2016, Nicoloso ve ark. 2016, Duggal ve ark. 2017, Torabinejad ve ark. 2018, Staffoli ve ark. 2019).

Bu tedavi yönteminde; eski dönemlerde trikalsiyum fosfat (Roberts ve Brilliant 1975, Coviello ve Brilliant 1979, Harbert 1996), dondurulmuş kurutulmuş dentin (Rossmeisl ve ark. 1982a) veya kortikal kemik (Rossmeisl ve ark., 1982b) gibi ajanlar kullanılmıştır. Son yıllarda ise, mineral trioksit agregat (MTA) gibi kalsiyum silikat içerikli ajanlar başarıyla kullanılmaktadır (Tüloğlu ve ark. 2012, Lin ve ark. 2016, Nicoloso ve ark. 2016, Duggal ve

ark. 2017, Torabinejad ve ark. 2018, Staffoli ve ark. 2019). MTA, hidrofilik partiküller içeren ve trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum aluminat, kalsiyum sülfat dehidrat ve bizmut oksitten oluşan bir tozudur. Bu ajanlar genel olarak şu özelliklere sahiptir: 1) Nem varlığında sertleşen ince hidrofilik partiküller içerirler. 2) Materyalin pH'sı yaklaşık olarak 12,5'tir. 3) Biyouyumlu ve antibakteriyel olan bu materyallerin en önemli fiziksel özellikleri sızdırmaz olmalarıdır. 4) Bu özelliklerine ek olarak, sert doku oluşumunda rol alan sitokin sentezini uyardıkları, osteokalsin ve alkalen fosfataz düzeylerinin materyal varlığında arttığı bildirilmiştir. Materyal osteoblastlar için biyolojik bir substrat sunmaktadır. (Gaitonde ve Bishop 2007, Parirokh ve Torabinejad 2010).

Kalsiyum silikat içerikli ajanlar sertleşme reaksiyonu sonucunda ortama kalsiyum hidroksit salımı yaparlar. Ancak, yapılan in vitro araştırmalar, bu ajanların saf KH gibi kök dentinini zayıflatmadığını bulgulamıştır (Sawyer ve ark. 2012). Bunun nedeninin, bu ajanların kollajen yıkımını önleyen matriks metalloproteinaz (MMP)- 2 ve -14'ün inhibitörü TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2) salımı yapmaları olduğu belirtilmiştir (Hatibovic-Kofman ve ark. 2008).

Kalsiyum silikat türevleri kullanılarak yapılan apeksifikasyon tedavileri ile %77-100 arasında değişen oranlarda başarı elde edilebilmektedir (Simon ve ark. 2007, Holden ve ark. 2008, Sarris ve ark. 2008, Witherspoon ve ark. 2008, Tüloğlu ve ark. 2012, Pace ve ark. 2014). İmmatur daimi dişlerin apeksifikasyonunda mineral trioksit agregat ile kalsiyum hidroksiti karşılaştıran bir meta analizde her iki materyalin benzer klinik başarı oranları, radyografik başarı oranları ve apikal bariyer formasyonu oranları sergilediği bulunmuştur. Ancak, MTA apikal bariyer formasyonunun elde edilmesinde kalsiyum hidroksite göre belirgin olarak daha kısa bir zaman gerektirmiştir (Lin ve ark. 2016).

1.3.2.1. Tek Seans Apeksifikasyon Tedavisinin Dezavantajları

Tek seans apeksifikasyon, yeni geliştirilen bu ajanlarla birlikte kısa tedavi zamanı sağlaması nedeniyle klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmakla beraber, bu teknik kök gelişiminin devam etmesini sağlayamamaktadır. Bu nedenle, kısa köklü dişlerde kullanımı uygun görülmemektedir (Wigler ve ark. 2013, Moreno-Hidalgo ve ark. 2014). Kısa raf ömrüne sahip kalsiyum silikat içerikli ajanların pahalı olması ve klinik uygulamada apikal bölgeye yerleştirilmesinin zor olması sahip olduğu diğer dezavantajlarından (Steinig ve ark. 2003, El Meligy ve Avery 2006, Sarris ve ark. 2008, Witherspoon ve ark. 2008, Srinivasan ve ark. 2009, Moore ve ark. 2011, Damle ve ark. 2012, Chang ve ark. 2013, Guerrero ve ark. 2018). Kalsiyum silikat içerikli ajanların açık apeksli dişlerde bariyer oluşturmak için kullanılmasındaki diğer bir dezavantaj ise; kondansasyon basıncının bu işlem sırasında tam olarak sağlanamamasıdır. Materyal iyi kondanase edilmediğinde yapısına istenenden fazla giren su yüzey sertliğini azaltmaktadır. Kondansasyon basıncının fazla artırılması ise, kalsiyum silikat içerikli ajanın periapikal dokulara taşmasına neden olacağı için önerilmemektedir (Erdem ve Sepet 2008). Bu işlemi kolaylaştırmak amacıyla kalsiyum silikat içerikli ajandan önce destek materyallerinin (Örn; kollajen) kullanılması denenmiş olsa da, bu durumun kalsiyum silikat içerikli ajanların tıkama özelliğini olumsuz etkilediği belirtilmiştir (Zou ve ark. 2008, Srinivasan ve ark. 2009). Bu materyalle uygulanan apeksifikasyon tedavisi sonrasında, kalsiyum hidroksit apeksifikasyonuna benzer şekilde, dişlerin ince kanal duvarları nedeniyle artan kırılma riski de diğer önemli bir dezavantajdır (Huang 2008, Kim ve ark. 2018).

1.3.3. Revaskülarizasyon / Revitalizasyon / Pulpa Rejenerasyonu

Devital genç sürekli dişlerin tedavisinde, geleneksel kök kanal tedavisi ile ilgili bir takım zorluklar kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu (Frank 1966) veya mineral trioksit agregat (MTA) ile yapılan apikal tıkaç (Torabinejad ve Chivian 1999) ile üstesinden gelinebilir olsa da,

zayıf kron-kök oranı hala devam edeceğinden kök kırığı riski sürmektedir (Lin ve ark. 2017, Kim ve ark. 2018).

Cvek (1992) tarafından yapılan bir retrospektif klinik çalışmada, servikal kron-kök kırığının sıklığı endodontik tedavi yapılmış immatur dişlerde matur dişlere oranla oldukça yüksek çıkmıştır ve insidansı kök gelişiminin seviyesine bağlı olarak %28-77 arasında değişmektedir. Bu bulgu travma geçirmiş veya derin çürüklü immatur dişlerde pulpa vitalitesinin korunmasının ve kök gelişiminin devam etmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu nedenler klinisyenleri, tedavi sonrasında pulpa rejenerasyonu, dentin formasyonu ve kök gelişiminin devamını sağlayan yeni bir tedavi prosedürü aramaya itmiştir.

Nygaard Ostby, 1960'lı yılların başında rejeneratif endodontik prosedürlerin öncüsü olarak, endodontik tedavi uygulanmış nekrotik pulpalı ve apikal lezyonlu matur dişlerin kök kanallarının apikal üçlüsünde yeni vaskülarize dokunun indüklenebileceğini göstermiştir. Bu, kök kanal dolgusundan hemen önce apekten çıkan bir kök kanal eğesi kullanılarak dezenfekte edilmiş ve temizlenmiş kök kanalının apikal üçlüsünde bir kan pıhtısı yaratılmasıyla başarılmıştır. Bir pıhtının (iskelenin) yaratılmasıyla, damar düzeninin kök kanalının doldurulmamış kısmında yeni bir doku gelişimini destekleyebileceğini ileri sürmüştür. Bu şekilde tedavi ettiği dişlerden histolojik örnek alarak tedavi yönteminin başarısını kanıtlamıştır.

Devam eden kök gelişimi ve kök kanalında sert doku birikimiyle beraber revaskülarizasyonun aynı zamanda kasıtlı olarak veya avulsiyon yaralanmalarından sonra replante edilen immatur dişlerde de meydana geldiği gösterilmiştir (Kling ve ark. 1986, Cvek ve ark. 1990). Ekstraoral zamanın ve kök maturasyonunun derecesinin bu işlemin klinik başarısını etkileyen önemli faktörler olduğu bilinmektedir. Foramen ne kadar genişse, yeni kan desteği ve yeni doku oluşması şansında bir artış meydana geldiği açıktır. Ayrıca ekstraoral zaman kısaldıkça, enfeksiyon riski azalmakta ve dolayısıyla hücrelerin canlılıklarını sürdürme ihtimali de artmaktadır. Damar desteğini kaybetmiş artık pulpa, yeni kan damarlarının ve

dokunun içinde büyüyebileceği bir matriks gibi davranır. Skoglund ve Tronstad (1981) köpeklerde replante ve ototransplante edilmiş immatur dişlerin kök kanallarındaki değişiklikleri incelemiş ve ilk 6 aylık süreçte bütün kök kanalı içerisinde vaskülarize, hücreden zengin bağ dokusunun geliştiğini gözlemişlerdir. 6 aydan sonra çoğu dişte hücrelerin ve kan damarlarının sayısında bariz bir azalma meydana gelmiş ve yeni bir atubuler sert doku oluşmuştur. Bazı dişlerde fonksiyonel odontoblast tabakasıyla beraber bir pulpa mevcut olduğu da tespit edilmiştir.

Bu bulguların ışığında, ilk olarak 2001’de Iwaya ve arkadaşları kronik apikal apseye sahip nekrotik bir immatur mandibuler ikinci premolar dişte denenen ‘revaskülarizasyon’ olarak isimlendirdikleri bir prosedür tanımlamışlardır. Araştırmacılar, giriş kavitesini açtıktan sonra kanlı ve pürülan eksudanın pulpa odasından drene olduğunu görmüşlerdir. Giriş kavitesinin hazırlanması ve düz eğenin kanala yerleştirilmesi sırasında hasta hafif bir ağrı hissetmiştir, bunun üzerine kanalın içerisinde vital doku olabileceğini düşünerek kanalı tam apekse kadar mekanik olarak prepare etmemişlerdir. Kanallardan drenajın olması için sonraki randevuya kadar dişi açık bırakmışlardır. Hasta ikinci randevuya geldiğinde ilk seansta mevcut olan sinüs yolunun iyileştiğini ve eksuda akışının sonlandığını görmüşlerdir. İkinciden beşinciye kadar olan haftalık randevularda kanal ağzlarının üst kısımları %5 sodyum hipoklorit ve %3 hidrojen peroksit ile yıkanmıştır. Antimikrobiyal ajanlar (metronidazol ve siprofloksasin) kök kanalına yerleştirilmiştir. Tedavi periyodu boyunca kök kanalı mekanik olarak temizlenmemiştir. Kanal ağzının yaklaşık 5 mm apikalinde bulunan vital doku doğrulanmıştır. Düz bir eğenin kanala yerleştirilmesi ağırlı cevapla sonuçlanmaktadır. Altıncı randevuda ince bir tabaka kalsiyum hidroksit patı kök kanalının içindeki yumuşak dokuyla temasta olacak şekilde yerleştirilmiş ve giriş kavitesi cam iyonomer simanla örtülerek kompozit rezin ile restorasyon yapılmıştır. Giriş kavitesinin kalıcı olarak kapatılmasından 5 ay sonra alınan radyografıta apikal kapanmanın ilk belirtileri görülmüştür. Kök kanal duvarının

kalınlığında hafif bir artış da fark edilmiştir. İlk tedaviden 15 ay sonra kanal açılmış ve kanal ağzı seviyesinde dolgu materyaline komşu alanda dentin köprüsü formasyonu tespit edilmiştir. İlk tedaviden 30 ay sonra yapılan radyografik muayenede apeksin tamamen kapandığı ve azalmış pulpa boşluğuna bağlı olarak kök duvarlarının kalınlaştığı görülmüştür.

Bu vaka raporunun ardından, Banchs ve Trope (2004) açık apeksli ve geniş apikal lezyonlu nekrotik immatur mandibuler ikinci premolar dişin tedavisinde diğer bir revaskülarizasyon prosedürünü tanımlamışlardır. Çoğu kişinin apikal periodontitisli nekrotik enfekte bir dişte pulpa dokusunun rejenerasyonunun imkansız olduğunu düşündüğünü, ancak reimplante edilen bir dişte rejenerasyonun mümkün olduğu radyografik olarak kanıtlandığı için, aynısı eğer istenen ortam sağlanabilirse enfekte bir dişte de başarılabilir düşüncesiyle yola çıkmışlardır. Olguda, giriş kavitesi açıldıktan sonra pürülan hemorajik drenaj gözlenmiş ve pulpanın nekrotik olduğu doğrulanmıştır. Kanal yavaşça %5,25 20 mL NaOCl ve 10 mL Peridex (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, AZ) ile yıkanmıştır. Kanal kağıt konlarla kurutulmuş ve siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin patı Hoshino ve arkadaşlarının (1996) tarif ettiği şekilde kremi kıvamda hazırlanmış ve lentulo ile kanalın içerisinde 8 mm derinliğe yerleştirilmiştir. Giriş kavitesi 4 mm Cavit (ESPE, Seefeld, Almanya) ile örtülmüştür. Hasta 26 gün sonra geldiğinde giriş kavitesi açılarak kanal 10 mL %5,25 NaOCl ile yıkanmıştır. Kanal temiz ve kuru görünmektedir ve herhangi bir inflamatuvar eksuda belirtisi yoktur. Endodontik bir sond vital doku hissedilene kadar kanalın içerisinde 15 mm derinliğe ilerletilmiştir. Bir sond, kanal boşluğunun içerisine bir miktar kanama yaratmak amacıyla dokuyu nazikçe irrite etmek için kullanılmıştır. Kanama mine-sement birleşiminin 3 mm altında durdurulmuştur ve kanın o seviyede pıhtılaşması için 15 dakika beklenmiştir. 15 dakika sonra mine-sement birleşiminin yaklaşık 3 mm apikalinde kan pıhtısının olduğu doğrulanmıştır. Mineral trioksit agregat (MTA; Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK) kan pıhtısının üzerine dikkatlice yerleştirilmiş, üzerine ıslak pamuk pelet ve Cavit konulmuştur. İki hafta sonra Cavit ve pamuk pelet

uzaklaştırılmış, rezin restorasyon yapılmıştır. 6 ay sonra diş asemptomatiktir ve herhangi bir fistül yolu belirtisi yoktur. Radyograf radyolusensinin tamamen iyileştiğini göstermektedir. Birinci yılda ve 18. aydaki takiplerde hasta asemptomatiktir, fistül yolu belirtisi yoktur ve dişin apeks gelişimi devam etmektedir. Vitalite testi hala sonuçsuzdur. 2. yılda gerçekleştirilen takipte diş asemptomatiktir, apeksin kapanması ve dentin duvarlarının kalınlaşması belirgindir. Diş soğuk testine pozitif yanıt vermektedir. Bu bulgulara dayanarak, devital immatür dişlerde revaskülarizasyon prosedürünün pulpa rejenerasyonunu stimüle edeceğine ve apikal kapanmayı teşvik edeceğine inançlarını belirtmişlerdir. Bu prosedürün öngörülebilirliği ve tedavi sonrasında kök kanallarında gelişen dokunun gerçek doğası bilinmemesine rağmen, başarılı olduğunda bu tedavinin sağladığı yararlar nedeniyle denemeye değer olduğunu savunmuşlardır. Bu düşünceler, prosedürün aynı zamanda teknik olarak basit, ucuz ve şu anda mevcut olan aletlere ve ilaçlara adapte edilebilir olduğunu ekleyen Murray ve arkadaşları (2007) tarafından da desteklenmiştir.

Jeeruphan ve arkadaşları (2012) kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu, MTA apeksifikasyonu veya revaskülarizasyon prosedürüyle tedavi edilen 61 adet immatur dişin tedavi sonuçlarını radyografik ve klinik açıdan değerlendirmişler ve kök genişliği ve uzunluğundaki değişim yüzdesinin MTA apeksifikasyonu grubu (%0,0 ve %6,1) ve kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu grubuna (%1,5 ve %0,4) kıyasla en fazla revaskülarizasyon grubunda (%28,2 ve %14,9) olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, revaskülarizasyon grubundaki (%100) ve MTA apeksifikasyonu grubundaki (%95,5) dişlerin sağkalım oranı kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu grubundakilerden (%77,2) daha yüksektir. Enfekte immatur daimi dişlerin tedavisinde enfeksiyonu çözmede ve kök gelişimini teşvik etmede revaskülarizasyon protokolünün istenen cevaplar verdiği sonucuna varmışlardır.

Tek seans apeksifikasyon ve revaskülarizasyon tedavisini karşılaştıran diğer bir çalışmada ise; revaskülarizasyonun apeksifikasyon tedavisine benzer klinik başarı oranları

sağladığı tespit edilmiştir. Radyografik ölçümlerde çoğu revaskülarizasyon vakasında lateral dentin duvarlarının kalınlığında artış görülmüştür. Kök gelişimin devam oranı da revaskülarizasyon grubunda daha yüksek bulunmuştur (Chisini ve ark. 2018)

Pulpa rejenerasyonunun konvansiyonel kök kanal tedavisine göre avantajları (Galler, 2016):

- Bakterilerin ve toksinlerin invazyonuna karşı immün cevap ve interstisyel doku basıncı sağlanması,
- Bir uyarı sistemi olarak ağrının algılanması,
- Nemli, kırılmaya daha az yatkın dentin sağlanması,
- Pulpayı yaralanma sahasından ayırmak için reaksiyoner veya reperatif dentin formasyonu,
- Genç hastalarda ince dentin duvarlarını güçlendirmek ve uzun dönemdeki komplikasyonları önlemek için kök formasyonunun tamamlanması,
- Sağlam periradiküler dokuların elde edilmesi.

1.3.3.1. Klinik Protokol

Amerikan Endodontistler Derneği (American Association of Endodontists, AAE)'nin rejeneratif işlemler için yayınladığı klinik rehber (Nisan 2018) aşağıda sunulmuştur:

1. Vaka Seçimi Kriterleri:

- Nekrotik pulpalı ve immatur apeksli diş
- Final restorasyonda post-core'a ihtiyaç duymayan pulpa boşluğu
- Uyumlu hasta/ebeveyn

- İşlemi tamamlamak için gerekli antibiyotiklere ve malzemelere alerjisi olmayan hastalar

2. Bilgilendirilmiş Onamda Belirtilmesi Gereken Hususlar:

- İki (veya daha fazla) randevu gereksinimi
- Antimikrobiyal ajanların kullanımının gerekliliği
- Potansiyel yan etkiler: kronun/kökün renklenmesi, tedaviye yanıt alınamaması, ağrı/enfeksiyon
- Alternatifler: MTA apeksifikasyonu, tedavi yapılmaması, çekim (kurtarılabılır olmadığı varsayılırsa)

3. İlk Randevuda Uygulanacak İşlemler:

- Adrenalinli lokal anestezi uygulanması, rubber dam izolasyonu ve endodontik giriş kavitesinin açılması
- Ucu kapalı, yandan açıklığı bulunan iğne veya EndoVac gibi irrigantların periapikal boşluğa taşma ihtimalini azaltacak bir irrigasyon sistemi kullanılarak 20 mL NaOCl ile bol ve nazik irrigasyon. NaOCl'in düşük konsantrasyonları önerilir (%1,5). Apikal dokulardaki kök hücrelere olası sitotoksiteyi azaltmak için irrigasyon iğnesi kök ucundan 1 mm geride konumlandırılarak NaOCl (20 mL/kanal, 5 dakika) ve sonra salin veya %17 EDTA ile (20 mL/kanal, 5 dakika) irrigasyon.
- Kanallar kağıt konlarla kurutulur.
- Kalsiyum hidroksit veya düşük konsantrasyonda üçlü antibiyotik patı yerleştirilir. Eğer üçlü antibiyotik patı kullanılıyorsa: 1. Renklenme riskini azaltmak için pulpa odası bir dentin bonding ajanla örtülür 2. Siprofloksasin: metronidazol: minosiklin final konsantrasyonu 1-5 mg/ml olacak şekilde 1:1:1 oranında karıştırılır. Üçlü antibiyotik patı diş renklenmesiyle

ilişkilidir. Minosiklin içermeyen ikili antibiyotik patı veya minosiklinin başka bir antibiyotikle (klindamisin, amoksisilin, sefaklor) değişimi kök kanal dezenfektanı olarak bir diğer alternatiftir.

- Seçilen ajan şırınga ile kanal sistemi içine uygulanır.
- Eğer üçlü antibiyotik patı kullanılıyorsa mine-sement sınırının altında kalmasına dikkat edilmelidir (kron renklenmesini azaltmak için).
- Kanal ağzı, 3-4 mm Cavit, IRM, cam iyonomer gibi bir geçici restoratif materyal veya başka bir geçici materyal ile örtülür.

4. İkinci Randevu (İlk randevudan 1-4 hafta sonra)

- Başlangıç tedavisine yanıt değerlendirilir. Eğer inatçı enfeksiyonun belirtileri/semptomları varsa ilk seansta kullanılan antimikrobiyal ajan ile ilave tedavi zamanı veya alternatif bir antimikrobiyal düşünülür.
- Vazokonstriktör içermeyen %3 mepivacaine ile anestezi uygulanır, rubber dam izolasyonu yapılır.
- 20 mL salin ve 20 mL %17 EDTA ile bol ve nazik irrigasyon yapılır.
- Kanal/Kanallar kağıt konlar ile kurutulur.
- Taşkın enstrumantasyon ile kanal sistemi içinde kanama sağlanır (Kanama önceden eğilendirilmiş bir K tipi eğenin apikal forameni 2 mm geçmesi ile indüklenir ve bütün kanalın mine-sement birleşimine kadar kan ile dolması sağlanır). Kan pıhtısı yaratmak için bir alternatif de plateletten zengin plazma (PRP), plateletten zengin fibrin (PRF) gibi otolog fibrin matrikslerinin kullanımıdır.

- 3-4 mm restoratif materyale izin verecek bir seviyede (mine-sement sınırından 3 mm apikale doğru) kanama durdurulur.
 - Kan pıhtısının üzerine eğer gerekliyse CollaPlug, Collacote, CollaTape gibi bir rezorbe olabilen matriks gibi bir materyal ve üzerine beyaz MTA kaplama materyali olarak yerleştirilir.
 - Kaplama materyalinin üzerine 3-4 mm cam iyonomer (Örn; Fuji IX, GC America, Alsip, IL gibi) tabakası nazikçe yerleştirilir. MTA renklenmeyle ilişkilidir. Estetik kaygı olan dişler için MTA'nın alternatifleri (Biodentine, Septodont, Lancated, PA, USA, Endosequence BC RRM – Fastset Putty, Brasseler, USA) düşünülmelidir.
- Anterior ve premolar dişler – Collatape/Collaplug ardından, 3 mm rezin modifiye cam iyonomer siman ile kapatılıp, kompozit ile restore edilebilir.
- Molar dişler veya porselen-metal kronlu dişler – Collatape/Collaplug kullanılır ve 3 mm MTA ardından rezin modifiye cam iyonomer siman yerleştirilir ve kompozit rezin veya amalgamla restore edilir.

5. Takip (6., 12., 24. ay)

- Klinik ve radyografik değerlendirme:
 - Ağrı, yumuşak dokuda şişlik veya fistül yolu olmamalı (ilk ve ikinci randevular arasında sıklıkla gözlenmektedir)
 - Apikal radyolusensinin iyileşmesi (genellikle tedaviden 6-12 ay sonra gözlenir)
 - Kök duvarlarının genişliğinde artış (bu durum genellikle kök uzunluğunda bariz artıştan önce gözlenmektedir ve tedaviden 12-24 ay sonra meydana gelmektedir)
 - Kök uzunluğunda artış

- Pulpa vitalite testlerine pozitif yanıt
- İlk iki yıldan sonra yıllık takip önerilir.
- Başlangıç değerlendirmesinde ve takip randevularında mikro-BT kullanımı önerilmektedir.

Rejeneratif endodontik prosedürlerin başarı derecesi primer, sekonder ve tersiyer hedeflere erişmekle ölçülebilir:

- Primer hedef: Semptomların eliminasyonu ve kemik iyileşmesinin kanıtı
- Sekonder hedef: Kök duvarının kalınlığında ve/veya kök uzunluğunda artış (arzu edilir ama muhtemelen gerekli değildir)
- Tersiyer hedef: Vitalite testine pozitif yanıt (eğer başarılırsa daha organize bir vital pulpa dokusunun belirtisidir)

Rejeneratif endodontik prosedürler teknik olarak pratiktir, ucuzdur ve klinikte mevcut olan aletler ve medikamanlarla başarılabılır. Şimdiye kadar, immatur apeksli dişlere sahip genç hastalarda pulpa nekrozundan sonra, aynı zamanda periradiküler lezyonların varlığında da uygulanabilmektedir. Rejeneratif prosedürün endike olduğu durumlar asıl olarak; travma, çürük veya gelişimsel anomalilere (örneğin; dens evaginatus, dens invaginatus) bağlı olarak meydana gelen pulpal enfeksiyonlardır. Hastanın uyumu önemli bir faktördür. Riskli bir sağlık durumu (kalp hastalıkları, immunsupresyon yaratan durumlar gibi) veya tedavi sırasında kullanılacak olan medikaman veya ajanlara karşı alerjiler tedaviden önce araştırılmalıdır (Murray ve ark. 2007, Galler 2016, Kim ve ark. 2018).

Hastaya, ebeveynlere veya yasal koruyucuya; rejeneratif prosedürle ilgili ayrıca tedavi alternatiflerine ilişkin genel ve spesifik bilgiler sağlanmalıdır (Geisler 2012, Galler 2016, AAE 2018):

- Eksfoliasyon, kök gelişimi ve pulpal fonksiyon üzerine genel bilgi
- İmmatur dişlerdeki pulpa nekrozunun sonuçları ve muhtemel komplikasyonları
- Geleneksel tedavi olarak apeksifikasyon, tedavi yapılmaması veya çekim gibi tedavi alternatifleri
- Bunun tamamen standardize edilmiş rehberleri olmayan görece olarak yeni bir tedavi olduğuna ilişkin bilgi
- Avantajlar, riskler, prognoz ve takipleri içerecek şekilde tedavi planının değerlendirilmesi
- Eğer revaskülarizasyon başarısız olursa diğer tedavi seçeneklerinin olduğuna dair bilgi

Klinik uygulama öncesi diş gelişiminin durumu, endodontik enfeksiyonun boyutu, hastanın sistemik durumu ve hasta hikayesi ile kronun restore edilebilirliğini içeren geniş bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu faktörler öngörülebilir bir sonuca ulaşabilmek için önemlidir. Apikal patolojisi olan veya olmayan, nekrotik pulpalı ve 1 mm veya daha fazla ölçülen apikal açıklığa sahip immatur daimi dişler eğer krondaki hasar restore edilebilir durumdaysa tedavi için uygun adaylar olarak düşünülür (Galler 2016, Kim ve ark. 2018).

1.3.3.2. Revaskülarizasyon Tedavisi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

1.3.3.2.1. Debridman ve Dezenfeksiyon

Matür dişlerde uygulanan kanal tedavilerinde kemomekanik dezenfeksiyonun ardından kanalda kalan bakteriler iyi bir kanal dolgusu ve sızdırmaz bir koronal restorasyonla etkisiz hale getirilebilirken, revaskülarizasyon tedavilerinde kanalın içinde oluşan pıhtı rezidüel bakterilerin tekrar proliferasyonu ve biyofilm oluşturması için uygun ortam hazırlanmaktadır. Bu nedenle kök kanalında uzun dönem aseptik koşullar sağlanmalıdır (Fouad ve Verma 2014, Verma ve ark. 2017). Ancak, bu tedavi prosedüründe mekanik preparasyon yapılamaması, sadece

kimyasal dezenfeksiyona bel bağlanması en büyük dezavantajdır. Verma ve ark. (2017), fermetler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, kanalda rezidüel bakteri varlığının revaskülarizasyon tedavisi sonrasında kök maturasyonunu anlamlı şekilde negatif yönde etkilediğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle, ideal bir dezenfeksiyonun kanal ve periradiküler dokulardaki vital hücrelere zarar vermeden gerçekleştirilmesi önemlidir.

Genç sürekli dişlerde, enfekte kök kanallarında bakterilerin dentin tübüllerinin derinliklerine kadar penetre olabildiği bilinmektedir. Ricucci ve ark. (2017), pulpa nekrozu gelişen olgularda, pulpa odası ve kök kanallarında yoğun bakteri kolonizasyonu ve değişik kalınlıklarda biyofilm alanlarının varlığını tespit etmişlerdir. Bu bağlamda, bazı araştırmacılar (Fouad ve Verma 2014, Lin ve ark. 2014, Galler 2016), ince kök kanal duvarlarını zayıflatmayacak, daha sonra kanala yerleştirilecek antimikrobiyal ajanlara yardımcı olacak retantif yollar oluşturmak amacıyla hafif bir mekanik preparasyon yapılmasının biyofilm odaklarının uzaklaştırılmasında yardımcı olacağını savunmaktadır. Ancak, kanal içinde vital doku olduğu düşünülüyorsa kesinlikle mekanik preparasyon yapılmamalıdır.

1.3.3.2.1.1. İrrigasyon

1.3.3.2.1.1.1. Sodyum Hipoklorit (NaOCl)

Sodyum hipoklorit, %0,5'ten %6'ya değişen konsantrasyon aralığıyla kök kanal tedavisi için en yaygın olarak kullanılan irrigasyon solüsyonudur. NaOCl'nin rejenerasyon prosedürlerinde kullanımı açısından bakıldığında, rejenere olan pulpa dokusunun dentin yüzeyine yeniden tutunma kabiliyetini engelleyebileceği (Ring ve ark. 2008) veya doku rejenerasyonunu teşvik edebilen dentin matriks proteinlerini denatüre edebileceği (Casagrande ve ark. 2010) yönünde endişeler ortaya çıkmıştır. NaOCl, apikal papillanın kök hücreleri gibi pulpa rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabilen yüksek düzeyde proliferatif hücrelere toksik

olabilir. Aynı zamanda, sodyum hipoklorit oldukça kararsız bir moleküldür, kök kanal ortamı içerisinde kalıcı bir etkiye sahip değildir ve bu nedenle rejenerasyonun meydana geleceği aseptik bir çevreyi idame ettiremez (Fouad 2011). Ancak, güçlü antimikrobiyal özelliklerinden ötürü vazgeçilemez bir ajandır.

Rejeneratif tedavide, NaOCl ile irrigasyon yaparken iğnenin ucu apikal foramenin 1 mm kısa olacak şekilde kanal içerisinde konumlandırılmalıdır ve periapikal dokulara taşmasını önlemek amacıyla NaOCl şırıngadan yavaşça verilmelidir (Thibodeau ve ark. 2007, Chueh ve Huang 2006, Reynolds ve ark. 2009, Neha ve ark. 2011, Chen ve ark. 2012) . İğnenin pozisyonunun apikal foramenin 1 mm gerisinde tutulmasının sebebi şırınganın pistonuna yavaşça basınç uygulandığı zaman solüsyonun iğnenin ucundan sadece 1 mm uzağa kadar gidebilmesidir. İrrigasyon solüsyonlarının periapikal boşluğa taşmasını engellemek için kapalı uçlu yandan açıklığı bulunan irrigasyon iğnelerinin kullanımı önerilir. Kök kanallarının irrigasyonu sırasında periapikal dokulara taşma riski vardır, bunu azaltmak için da Silva ve arkadaşlarının (2010) da önerdiği gibi negatif basınçlı irrigasyon (örneğin; EndoVac sistemi) kullanılmalıdır. Araştırmacılar, NaOCl ile negatif basınçlı irrigasyonu umut vaat eden bir dezenfeksiyon protokolü olarak rapor etmişler ve kanal içi diğer bir dezenfektan ilaç (antibiyotik patı, KH vb.) kullanımının gerekli olmayabileceğini söylemişlerdir.

1.3.3.2.1.1.2. Klorheksidin

Klorheksidin klinik endodontide yaygın olarak kullanılan bir diğer dezenfektandır. Klinik çalışmalar %1 NaOCl solüsyonuyla birlikte kullanıldığında etkili olduğunu göstermiştir (Zamany ve ark. 2003) ve in vitro çalışmalar kalsiyum hidroksit kullanımı veya kontrollerle kıyaslandığında bakteri sağkalımı açısından üstünlük gösterdiğini bulgulamıştır (Cook ve ark. 2007). Ancak, randevular arasında irrigan veya medikaman olarak etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (Manzur ve ark. 2007, Paquette ve ark. 2007, Tervit ve ark. 2009).

Klorheksidin ayrıca NaOCl ile aynı derecede olmasa da in vitro ortamda dentine hücre ataşmanını engellemektedir (Ring ve ark. 2008). Klorheksidinle yapılan irrigasyonun kök hücrelerin sağkalımlarına zarar verdiği bildirilmiştir (Trevino ve ark. 2011). Bu sebeplerden dolayı klorheksidin irrigasyonu revaskülarizasyon protokolünden çıkartılmıştır.

1.3.3.2.1.1.3. Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA)

EDTA modern klinik endodontide kullanılan bir başka ajandır. Şelasyon ajanı olarak EDTA'nın hipoklorit ile kombinasyonu kök kanal enstrumantasyonu işlemleri sırasında ortaya çıkan smear tabakasının kaldırılmasında etkilidir. Bu da muhtemelen daha iyi temizlemeyle ve irriganlar ile medikamanların dentin tübüllerinin içine daha derine penetre olmasıyla sonuçlanır (Saif ve ark. 2008). EDTA, hipoklorit veya klorheksidine kıyasla daha zayıf antimikrobiyal özelliklere sahiptir (Siqueira ve ark. 1998). Yine de pulpa rejenerasyonu bağlamında belki daha önemli olan, EDTA'nın dentin matriksi içindeki bioaktif büyüme faktörlerinin salımını sağlayarak rejenere olan pulpa dokusunun proliferasyonuna yardım edebilme özelliğidir (Graham ve ark. 2006).

EDTA'nın aynı zamanda bir şelasyon ajanı olarak kök kanal dentininin yüzeyini dekalsifiye edebileceği ve kollajen fibrilleri açığa çıkarabileceği ifade edilmiştir (Galler ve ark. 2011). Dentinin dekalsifikasyonu yeni hücrelerin bağlanabileceği ve odontoblast benzeri özelliklere sahip hücrelere farklılaşmalarını teşvik edebilecek büyüme faktörleri salgılamak, yeni hücrelerin adezyonu için adezyon motiflerine sahiptir (Murray ve ark. 2007, Galler ve ark. 2011).

Yamauchi ve ark. (2011)'ın yaptığı bir hayvan çalışması sonucunda, EDTA'nın son yıkama solüsyonu olarak kullanımının hiçbir negatif etkisinin olmadığı, aksine kök duvarlarının güçlenmesine öncülük eden kalsifiye bir dokunun formasyonuna yardımcı olduğu

gösterilmiştir. Bu protokol, aynı zamanda %17 EDTA ile irrigasyonun veya %17 EDTA ile %6 NaOCl kombinasyonunun kök hücrelerinin yaşamıyla uyumlu olduğu, %2 klorheksidin içeren irrigasyon protokollerinin ise uyumlu olmadığını gösteren Trevino ve arkadaşları (2011) tarafından da önerilmektedir.

Trevino ve ark. (2011), %6 NaOCl ve ardından %17 EDTA'ya maruz kalan apikal papillanın kök hücrelerinin sağkalım oranlarının %74; sadece %17 EDTA'ya maruz kalanların ise %88 olduğunu bulmuştur. Sodyum hipokloritin apikal papillanın kök hücreleri üzerine olan etkisinin araştırıldığı diğer çalışmada (Martin ve ark. 2014), Trevino ve arkadaşlarının (2011) bulgularından farklı olarak, %0,5-3 NaOCl kullanımı apikal papil kök hücrelerinin canlılığını %60'a düşürürken, %6 NaOCl'nin ise %20'nin altına düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak, takiben yapılan bir %17 EDTA irrigasyonunun bu toksik etkileri geri çevirebildiği ve hücre canlılığını kurtarabildiği tespit edilmiştir. %17 EDTA ile yapılan irrigasyon, apikal papil kök hücrelerinin canlılığında %35'lik bir artış ile sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak, rejeneratif tedavilerde irrigasyon ajanlarının seçimi yeterli dezenfeksiyon ve doku korunması arasındaki denge ihtiyacını yansıtmalıdır. Sodyum hipoklorit vazgeçilmezdir ancak düşük konsantrasyonları kullanılmalıdır. EDTA kullanımı, dentin yüzeyinden hücre göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyen büyüme faktörlerinin salımını sağlar ve bu nedenle rejeneratif prosedürler için faydalıdır (Galler ve ark. 2015). Bu nedenle %1,25-2,5'a kadar sodyum hipokloritle yapılan bol miktarda ve uzun süreli irrigasyon, ardından aynı oranda steril salin ile irrigasyonu takiben hem 1. seansın sonunda hem de 2. seansın başında EDTA ile irrigasyon günümüzde en sık önerilen protokoldür (ESE 2016, AAE 2018).

1.3.3.2.1.1.4. Fotodinamik Terapi

Revaskularizasyon tedavilerinde dezenfeksiyon amaçlı kullanılan diğer bir yöntem fotodinamik terapidir. Spesifik dalga boyuna sahip bir ışığın ve bu dalga boyunda oksijen radikalleri salan bir boyanın kullanımını içeren fotodinamik terapi, kök kanal enfeksiyonlarında umut verici etkiler göstermiştir (Fimple ve ark. 2008, Pagonis ve ark. 2010). Düşük enerji ışığı, ışığa duyarlı molekülü oksijen radikalleri ve reaktif oksijen ürünleri üretmesi için tetiklemekte; böylece mikroorganizmaların biyofilmleri bozulmakta, endotoksinleri inaktive olmakta, lipopolisakkaritlerinin biyolojik aktivitesi değişmekte ve elimine olmaktadır (Konopka ve Goslinski 2007, Gianelli ve ark. 2017, Hoedke ve ark. 2018). Fotodinamik terapinin derin dentin tübüllerindeki bakterileri antibiyotik direnci geliştirmeden eradike edebileceği gösterilmiştir (Wang ve Huang 2014, Wang ve ark. 2015). Rejeneratif endodontik tedavilerde fotodinamik terapi, immatür dişlerin kök kanallarının dezenfeksiyonunda başarıyla kullanılmaktadır (Johns ve ark. 2014). Düşük dozda fotodinamik terapiyle rejeneratif endodontik tedavilerde aktivatör protein-1 (AP-1)'in aktivasyonu ile osteoblast farklılaşmasını teşvik edebileceği gösterilmiştir (Kushibiki ve ark. 2015). Kök hücrelerinin çoğalmasını, farklılaşmasını ve dentin duvarına tutunmasını desteklediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Dabkeviciene ve ark. 2012, Arany ve ark. 2014, Li ve ark. 2020). Fimple ve ark. (2008), çekilmiş dişlerin deneysel olarak enfekte edilmiş kök kanallarında metilen mavisinin *Actinomyces israelii*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* üzerindeki fotodinamik etkilerini incelemişlerdir. Kök kanal sistemlerine metilen mavisi (25 µg/mL) yerleştirilip, 665 nm kırmızı ışığa maruz kaldığında koloni oluşturan ünitelerin sayısında %80'lik bir azalma bulmuşlardır.

1.3.3.2.1.1.5. Ozonlu Su

Ozon, diş hekimliğinde bakterilerin eliminasyonunda ve çevrenin oksijenlendirilmesinde kullanılmaktadır (Naik ve ark. 2016). Ozon bakteri, mantar, protozoa ve virüslere karşı g ve güvenilir bir antimikrobiyal ajandır. Antibiyotiklere dirençli olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* dahil gram pozitif ve gram negatif bakterilerin bilinen bütün tiplerini ldrebilme kapasitesine sahiptir (International Scientific Communications Ozonether 2012). Antimikrobiyal etkisini, çift bağların ozonolizisine bağlı olarak hücrelerin sitoplazmik membranına zarar vererek ve ikincil oksidan etkileri dolayısıyla intraselüler içeriklerin modifikasyonunu indükleyerek meydana getirmektedir. Bu etkinlik mikrobiyal hücelere seçicidir; insan hücrelerine zarar vermemektedir (Sujatha ve ark. 2013). Thanomsab ve ark. (2002) ozonun antibiyotiğe dirençli suşlar üzerinde oldukça etkili olduğunu ve antimikrobiyal aktivitesinin sıvı ortamda, özellikle asidik pH'ta arttığını göstermişlerdir. 2003'te ozonun in vivo olarak aktive nötrofillerin oluşumunda rol oynadığı keşfedilmiştir (Babior ve ark. 2003). Bu bulgu ile ozonun sadece antibakteriyel bir ajan olmadığı, aynı zamanda fizyolojik bir rolü de olduğu gösterilmiştir (Wentworth ve ark. 2003).

Ozon selüler ve humoral immün sistemi etkilemektedir. Bağışıklık sistemi hücrelerinin çoğalmasını ve immunoglobulinlerin sentezini stimüle etmektedir (Singh ve ark. 2014). İnflamasyon mediatörlerinin üretimini azaltır. Ağrının metabolik mediatörlerini inaktif eder. Lokal kan mikrosirklasyonunu arttırarak dokulara oksijen sağlanması ve toksinlerin ortamdandan uzaklaşmasını sağlar (International Scientific Communications Ozonether 2012).

Endodontik tedavilerde kimyasal irrigantların yerine ozonlu su irrigasyon amacıyla kullanılabilir. Ozonun kök kanallarının ve dentin tübüllerinin dezenfeksiyonunda *E. faecalis*, *Candida albicans*, *Peptostreptococcus micros* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi endodontik patojen mikroorganizmalara karşı etkili olduğu bulunmuştur (Naik ve ark. 2016). Ozonlu su, %2,5'lik sodyum hipoklorit ile neredeyse benzer antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve ayrıca

ozonlu su ile tedavi uygulandığında fibroblastların metabolik aktivitesi daha yüksektir (Naik ve ark. 2016). Klorheksidin diglukonat, sodyum hipoklorit veya hidrojen peroksit gibi antimikrobiyallerden daha az sitotoksosite göstermiştir (Nagayoshi ve ark. 2004, Huth ve ark. 2009). Bu nedenle ozonlu su, oral uygulamalar için istenen biyouyumluluk özelliklerini karşılamaktadır. Nagayoshi ve ark. (2004) E. Faecalis ve S. Mutans enfeksiyonlarına karşı ozonlu suyun etkisini incelemişler ve dentin tübüllerini istila eden bu organizmalarda bariz azalma gözlemlemişlerdir. Ozon ayrıca apikal foramenden penetre olarak dişi çevreleyen destek kemik dokusuna geçebilir ve kemiğin iyileşmesini ve rejenerasyonunu arttırabilir (Stübinger ve ark. 2006). Bu özellikleri sebebiyle ozonlu su, rejeneratif endodontik tedavilerde alternatif bir irrigasyon ajanı olarak düşünülebilir.

1.3.3.2.1.1.6. Lazer Aktivasyonlu İrrigasyon

Kök kanalındaki irrigantın uyarılması/aktivasyonu için en yeni tekniklerden biri lazer ile aktive edilen irrigasyondur. Bu uygulama irrigantı aktive etmek/uyarmak için lazer enerjisini kullanır. Lazer irrigasyonlu aktivasyon için genellikle kullanılan lazerler ErCrYSGG ve Er:YAG gibi erbiyum lazerlerdir. Bu lazerler, su ve NaOCl'de yüksek oranda absorbe olan orta-kızılötesi bölgede dalga boyuna sahiptirler (2780-2940 nm) (Matsumoto ve ark. 2011). Lazer ışığı, kök kanalının içinde apekse yakın olarak yerleştirmeye uygun konik uçlu veya düz sonlu bir el aletine optik fiber veya eklemlili kol aracılığıyla iletilir. Bütün kök kanalında etkili olabilmesi için, uçların kök kanalının farklı bölümlerine yerleştirildiği değişik lazer aktivasyonlu irrigasyon protokolleri uygulanmıştır. Bu tekniğin bir varyasyonu olarak, fiber uç kök kanal girişinin hemen yukarısına, irrigantla doldurulmuş pulpa odasına yerleştirilmiştir (Gregorcic ve ark. 2012, Jaramillo ve ark. 2012). Böylelikle irrigantın uyarılması/aktivasyonu ile bütün kök kanal sistemine akması sağlanmıştır. Bu özel lazer aktivasyonlu irrigasyon tekniğine foton ile indüklenmiş fotoakustik akış denilmektedir (de Groot ve ark. 2009). Özel

olarak geliştirilmiş eğimli ve düz lazer fiber uçları, düşük enerji ve kısa atım aralıklarıyla kullanılır. Likite atım yapıldığında fotomekanik etki üreten direkt şok dalgası mekanizmasıyla çalışır (Doukas ve Flotte 1996, de Moor ve ark. 2010). Fiber uçta hava baloncuklarının genişlemesi ve patlamasına bağlı artan sıvı dinamiği ve hareketine bağlı bir çalışma mekanizması vardır. Şok dalgaları aynı zamanda temizleme etkinliğine katkıda bulunabilir. Er:YAG lazer kök kanal duvarlarından smear tabakasının kaldırılmasında etkilidir (Takeda ve ark. 1998). Lazer kullanımıyla daha iyi irrigant dinamikleri ve artan reaksiyon oranı gözlenir (Macedo ve ark. 2010).

Lazerlerin kanal içi bakteriyel yükü azalttığı gösterilmiştir (Meire ve ark. 2009). Er:YAG lazer ışınıyla kombine edilen irrigasyon solüsyonlarının kök kanal duvarlarından E. faecalis biyofilmini kaldırmada etkili olduğu bulunmuştur (Sahar-Helft ve ark. 2013). Neelakantan ve ark. (2015) diyet lazerlerin ve Er:YAG lazerlerin geleneksel şırınga irrigasyonundan ve ultrasonik aktivasyondan üstün olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle lazer ışınları, diş dezenfeksiyonu için antibiyotiklerle kombine edilerek veya antibiyotiklerin yerine kullanılabilir.

1.3.3.2.1.2. Antibiyotik Kombinasyonu

Açık apekse sahip immatur daimi dişlerdeki kök kanal sisteminin enfeksiyonuna ve bunu izleyen periapikal inflamasyona hem aerobik hem de anaerobik bakterileri içeren karışık bakteriyel topluluk sebep olur (Siqueira ve Roças 2014). Bu nedenle antibiyotiklerin kombinasyonunun topikal olarak kullanımı kanalı daha etkin bir şekilde dezenfekte eder ve aynı zamanda da antibiyotik rezistansı gelişme ihtimalini azaltır.

Hoshino ve arkadaşları 1996 yılında, enfekte kökün dentininden bakterileri uzaklaştırmak ve apikal dokuların iyileşmesini teşvik etmek için yeterince güçlü olduğunu iddia

ettikleri siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinin üçlü antibiyotik kombinasyonunu tanıtmışlardır. İlaç, üç antibiyotiğin eşit dozlarının steril salinle macun benzeri kıvama gelene kadar karıştırılmasıyla yapılır. Rejeneratif endodontik prosedürlerde antibiyotiklerin kanal içi medikaman olarak kullanımına ilişkin ilk klinik protokolde (Iwaya ve ark. 2001) siprofloksasin ve metronidazol içeren ikili antibiyotik patını kullanmışlardır. Bunu takiben siprofloksasin ve metronidazole ek olarak minosiklin gibi üçüncü bir antibiyotiği içeren üçlü antibiyotik patı (Banchs ve Trope 2004, Petrino 2007, Jung ve ark. 2008, Reynolds ve ark. 2009, Torabinejad ve Turman 2011, Dabbagh ve ark. 2012, Martin ve ark. 2012, Becerra ve ark. 2014), sefaklor (Thibodeau ve Trope 2007, Kim ve ark. 2012, Bezgin ve ark. 2015) veya klindamisin (Kahler ve ark. 2014) gibi diğer antibiyotikler de kullanılmıştır.

Siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinin birleşimini içeren, üçlü antibiyotik patı veya “3mix” olarak bilinen antibiyotik karışımı rejeneratif endodontik tedavilerde bir dönem en yaygın olarak kullanılan kanal içi medikamanıdır (Diogenes ve ark. 2013).

Metronidazol, bir nitroimidazol bileşiğidir. Geniş spektrumu ve anaerobik koklara, aynı zamanda gram pozitif ve gram negatif basillere karşı olan güçlü antibakteriyel aktivitesi nedeniyle yaygın biçimde kullanılmaktadır. Minosiklin, tetrasiklinlerin bakteriyostatik ve geniş spektrumlu antimikrobiyal grubunun bir üyesidir. Benzer etki spektrumu spiroketlerin, anaerobik ve fakültatif bakterilerin çoğunluğunu içerecek şekilde hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmalara karşı etkindir. Siprofloksasinin gram negatif patojenlere karşı çok kuvvetli bir etkisi vardır ancak gram pozitif bakterilere karşı etkisi kısıtlıdır ve anaerobik bakterilerin çoğu siprofloksasine dirençlidir (Montero-Miralles ve ark. 2018).

Yapılan klinik çalışmalar, kanal içi üçlü antibiyotik patların kullanıldığı rejeneratif endodontik prosedürlerin yüksek başarı oranları sergilediğini göstermiştir. Chan ve ark. tarafından (2017) yürütülen nekrotik pulpaya sahip 28 immatur daimi dişi içeren bir klinik çalışmada sefaklor, siprofloksasin ve metronidazol içeren bir üçlü antibiyotik patı kullanılmış

ve periapikal radyolusensilerin %100 çözüldüğü ve %93 klinik başarıya ulaşıldığı bildirilmiştir. Prospektif randomize kontrollü bir çalışma (Lin ve ark. 2017) apikal periodontitisli immatur daimi dişlerde rejeneratif endodonti ve apeksifikasyonun sonuçlarını kıyaslamıştır. Çalışma siprofloksasin, metronidazol ve klindamisin içeren üçlü antibiyotik patı kullanılarak yapılan 69 adet rejeneratif endodontik tedaviyi içermektedir. 12 aylık takipten sonra bütün vakalarda periapikal lezyonlar kaybolmuştur ve dişler asemptomatiktir.

Rejeneratif endodontik tedavilerde antibiyotiklerin kanal içi pansumanında kullanımı yan etkilere neden olabilir. Dentin renklenmesi, üçlü antibiyotik patı intrakoronal olarak kullanıldığında sıklıkla bildirilen bir yan etkidir (Hoshino ve ark. 1996, Sato ve ark. 1996, Kim ve ark. 2010, Miller ve ark. 2012, Rodriguez-Benitez ve ark. 2015). Reynolds ve ark. (2009) minosiklinin renklendirici etkisinin pulpa odasındaki dentin tübüllerinin bir bonding ajan ile kaplanarak minimuma indirilebileceğini söylemişlerdir. Ancak, başka bir çalışmada, üçlü antibiyotik patı yerleştirilmeden önce pulpa odasının örtülmesi rejeneratif endodontik tedaviyi takiben meydana gelen koronal renklenmeyi azaltmış ancak önlememiştir (Shokouhinejad ve ark. 2017). Beyazlatma tedavisinin kronun tonunu en azından kısmen kurtarabildiği bildirilmiştir (Santos ve ark. 2017). Thibodeau ve Trope (2007) bu komplikasyondan kaçınmak için üçlü antibiyotik patı formülündeki minosiklini sefaklor ile değiştirmişlerdir. Miller ve ark. (2012) üçlü antibiyotik patı bileşimindeki minosiklinin sefaklor ile değiştirildiği zaman renklenmenin meydana gelmediğini onaylamışlardır. Kahler ve Rossi-Fedele (2016) tarafından yapılan derlemede tedavi edilmiş 379 diş içeren 80 adet rejeneratif endodontik tedavi çalışmasında diş renklenmesi analiz edilmiştir. Sonuçlar, renklenme ile minosiklin içeren üçlü antibiyotik patının kullanımı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle yazarlar üçlü antibiyotik patının kalsiyum hidroksit veya ikili antibiyotik patı (metronidazol ve siprofloksasin) ile değiştirilmesini önermiştir. Bununla birlikte Chan ve ark. (2017) ve Lin ve ark. (2017) tarafından ikisinde de minosiklin olmadan yürütülen klinik çalışmalarda tedavi

edilen dişlerde sırasıyla yarısından fazlasında ve %44'ünde renklenme gözlenmiştir. Torabinejad ve ark. (2017) tarafından üçlü antibiyotik patının Augmentin veya kalsiyum hidroksit patı ile değiştirildiği çalışmaları da içerecek şekilde yapılan derlemede rejeneratif endodontik tedavi grubundaki çalışmaların %40'ında tedaviden sonra diş renklenmesi bildirildiği tespit edilmiştir.

Göz önüne alınması gereken bir başka problem, antibiyotik içeren kanal içi patlar kullanıldığı zaman endodontik enfeksiyonlardan sorumlu bakterilerin patların içeriğindeki antibiyotiklere karşı direnç geliştirme ihtimalidir (Huang ve ark. 2008, Wigler ve ark. 2013). Antibiyotiklerin yanlış kullanımı ve antibiyotiklere dirençli bakteri soylarının ortaya çıkması dünya çapında bir sorundur (Segura-Egea ve ark. 2017). Kök kanallarındaki farklı bakteri türlerinin arasındaki antibiyotik direncinin horizontal değişimini inceleyen Sedgley ve ark. (2008), eğer endodontik suşlar genlerinde birleşik plazmidler veya transpozonlar içeriyorsa, bu tip özelliklerin kök kanal sistemindeki diğer türlere transfer edilebileceğini ve endodontik tedavi sırasında veya sonrasında virulansı arttırabileceğini göstermişlerdir. Bu nedenlerle, antibiyotik rezistansının endodontik enfeksiyonlardan izole edilen bakterilerde zaten gelişmiş olabileceğini söylemiştir. Enfekte kök kanallarındaki türler arasındaki genetik değişim ihtimali, türlerin sağkalımları için optimal bir genetik profil kazanmasını kolaylaştırabilir.

Rejeneratif endodontik tedavilerde antibiyotiklerin kanal içi pansumanda kullanımındaki bir diğer muhtemel problem, önceden hassasiyeti olan hastalarda alerjik reaksiyonların uyarılması (Jetty ve Sidebottom 2013, Kaufman ve ark. 2014) veya daha önce o antibiyotikle teması olmamış hastaların hassas hale getirilmesi riskidir (Reynolds ve ark. 2009, Wigler ve ark. 2013). Her durumda, rejeneratif endodontik tedaviden önce, tedavi esnasında antibiyotiklerin kullanılacak veya kullanılmayacak olmasına bakılmaksızın hastadan detaylı ve tam bir medikal ve dental öykü alınmalıdır (Wigler ve ark. 2013).

Rejeneratif endodontik tedavinin başarısı rezidüel konak hücrelerinin korunmasına bağlıdır (Diogenes ve ark. 2013). Hipotezde, rejeneratif endodontik tedavide kullanılan herhangi bir antibiyotiğin ya da antibiyotik kombinasyonunun biyouyumlu ve konak kök hücreleri üzerine hiçbir toksik etkisinin olmaması gereklidir. Bazı araştırmacılar vital pulpa dokusunun üçlü antibiyotik (siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin) içeren patları iyi tolere ettiğini savunurken (Ayukawa 1994, Paryani ve Kim 2013), diğer bazı araştırmacılar rejeneratif endodontik tedavide yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik kullanımının canlı dokuya toksik olabileceği konusunda uyarı yapmışlardır (Wang ve ark. 2010, Gomes-Filho ve ark. 2012, Wigler ve ark. 2013).

Alghilan ve ark. (2017) rejeneratif endodontik tedavide bir metilselüloz sistemin içinde dilüe üçlü antibiyotik patının kullanımını önermişlerdir. Metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin tozlarının 1000 mg eşit porsiyonları 1 mL steril su ile karıştırılarak üçlü antibiyotik patı elde edilmektedir. Önerilen karışımı elde etmek için önce 25 mg üçlü antibiyotik patı tozu 25 mL steril su içinde çözülmüştür. Daha sonra 2 gr metilselüloz tozu, homojen, 1 mg mL⁻¹ konsantrasyonda, uygulama uçları ile kök kanalına enjekte edilebilecek şekilde pat kıvamında bir karışım yaratmak için antibiyotik solüsyonuna katılmıştır. Karışım dentine uygulandıktan sonra, inkübasyon periyodunun ardından, dental pulpa kök hücrelerinin dentin üzerindeki proliferasyonu değerlendirilmiş ve bu karışımın dental pulpa kök hücrelerinin proliferasyonunu negatif etkilemediği belirtilmiştir.

Apikal periodontitisli immatur köpek dişlerinde uygulanan rejeneratif endodonti çalışmalarında kanal içi antibiyotiklerin gerekli olmayabileceği sonucuna varılmıştır (Cohenca ve ark. 2010, da Silva ve ark. 2010). da Silva ve ark. (2010), yalnızca EndoVac sistemiyle beraber sodyum hipoklorit irrigasyonu ile tedavi edilen kanalların EndoVac sistemiyle sodyum hipoklorit irrigasyonu ve üçlü antibiyotik patı ile tedavi edilen kanallardan daha bol mineralize oluşumlar, daha iyi yapıda periapikal bağ dokusu ve daha gelişmiş bir tamir süreci gösterdiğini

bildirmişlerdir. Benzer olarak Cohenca ve ark. (2010) pulpa nekrozu ve apikal periodontitise sahip immatur köpek dişlerinin kanallarından toplanan örnekleri analiz etmişler, anaerobik bakteriler için uygun bir kültüre ekmişler ve daha sonra koloni oluşturan üniteleri belirlemişlerdir. Üçlü antibiyotik patı kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında belirgin bir farklılık yoktur. Aynı şekilde apikal periodontitisli immatur köpek dişlerinde gerçekleştirilen rejeneratif endodontik işlemlerde iki haftalık üçlü antibiyotik patı pansumanının sadece bir seansta EndoVac ile yapılan %5,25 sodyum hipoklorit irrigasyonu ile aynı düzeyde dezenfeksiyon sağladığı gösterilmiştir. (Rodriguez-Benitez ve ark. 2014).

Yakın zamanda, Avrupa Endodonti Birliği'nin revitalizasyon prosedürleri üzerine protokolü rejeneratif endodontik prosedürlerde antibiyotiklerin kullanımını destekleyen güçlü herhangi bir kanıt olmadığının altını çizerek (Galler 2016) antibiyotiklerin yerine kalsiyum hidroksitin kullanımını önermiştir. Endodontide antibiyotiklerin kullanımına ilişkin Avrupa Endodonti Birliği durum bildirgesi de aynı sonuca varmıştır (ESE 2018).

1.3.3.2.1.3. Kalsiyum Hidroksit

KH, son dönemde rejeneratif endodontide olumlu etkilerinden dolayı tercih edilir duruma gelmiştir (Galler 2016). Chen ve arkadaşları (2012) tarafından rapor edilen 20 dişlik bir vaka serisinde kök kanalları %5,25'lik NaOCl ile bolca irrig edilmiş ve ikinci randevuya kadar kanal içi medikaman olarak kök kanalının koronal yarısına dilüe bir kalsiyum hidroksit patı yerleştirilmiştir. 20 vakanın tamamında kök duvarlarında kalınlaşma gözlenirken, bunların 15'inde devam eden kök gelişimi gözlenmiştir. Bose ve arkadaşları (2009), rejeneratif endodontik prosedürlerle tedavi edilen nekrotik immatür dişlerin radyograflarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Üçlü antibiyotik patı kullanıldığında kök gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğunu ve ayrıca KH patı kök kanalının koronal yarısına yerleştirildiğinde, dentin duvarı kalınlığındaki ortalama artış yüzdesinin pat koronal yarının

daha apikaline yerleştirildiğinde görülen değerden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, KH patının immatür nekrotik dişlerin rejeneratif tedavilerinde kanal içi dezenfektan olarak kullanıldığında kabul edilebilir klinik sonuçlar elde edilebildiğini bildirmişlerdir.

KH, apeksifikasyonda kullanımı sıklıkla tercih edilen bir ajandır. Ancak, apeksifikasyonda istenen özellikler revaskülarizasyon prosedüründe istenenlerden oldukça farklıdır. Revaskülarizasyon vital dokuların korunmasını ve odontoblast benzeri hücreler ile HEKK hücrelerinin stimülasyonunu gerektirir (Chueh ve Huang 2006). Bu nedenle KH'in revaskülarizasyonda kullanımı eleştirilmektedir. Bazı yazarlar yüksek pH'ı nedeniyle tamir sürecinde hücrelerin vitalitelerine zarar verebileceğini iddia etmektedir (Banchs ve Trope 2004, Huang 2008). Diğerleri, kanal boşluğunda odontojenik potansiyelli yumuşak dokunun büyümesini engelleyecek kontrolsüz bir kalsifikasyonu indüklemesinden korkmaktadır (Huang 2008). Bunun aksine, kullanımını savunan klinisyenler, yerleşiminin kök kanalının koronal üçlüsüyle sınırlandırılmasıyla yararlı özelliklerinin kullanılabileceğini ve toksisitesinin kısıtlanabileceğini düşünmektedirler (Chueh ve Huang 2006, Bose ve ark. 2009, Chen ve ark. 2012).

Kalsiyum hidroksitin osteojenik, dentinojenik, adipojenik, kondrojenik, miyojenik ve nörojenik farklılaşabilme kapasitesinde olan ve bu nedenle doku rejenerasyonunda umut vaat edici bir araç olarak görülen dental pulpa kök hücrelerinin temini, çoğalması, hücre göçü ve mineralizasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Ji ve ark. 2010).

Çehreli ve arkadaşları (2011) çok köklü immatur nekrotik dişlerin rejeneratif endodontik tedavisinde dezenfeksiyon amacıyla kalsiyum hidroksiti kök kanalının koronal üçlüsünde kullanarak; bütün dişlerde devam eden apikal gelişimi göstermişlerdir.

Dikkat edilmesi gereken nokta, kalsiyum hidroksitin kök kanalının içerisine lentülo aracılığıyla yerleştirilmemesi gerekliliğidir. Onun yerine, kanalın koronal kısmına şırınga tipi

bir taşıyıcı ile yerleştirilmeli ve daha sonra kök uzunluğunun koronal ve orta üçlülerinin birleşimine doğru nemli bir pamuk peletle nazıkçe bastırılmalıdır (Wigler ve ark. 2013).

1.3.3.2.2. Geçici Restorasyon

Başarılı revaskülarizasyon için birincil önkoşul temizlenmiş ve ilaç yerleştirilmiş kök kanalına bakterilerin koronal sızıntısını engellemektir. Bu nedenle çift kat koronal geçici restorasyon önerilmektedir (AAE 2018). Kök kanal medikamanının üzerine steril bir pamuk pelet yerleştirilir ve geçici dolgu maddesiyle (Cavit, 3M ESPE, St Paul, MN) örtülür. Ardından Cavit, okluzal kuvvetlere ve randevular arasında meydana gelebilecek uzun aralık esnasındaki aşınmaya karşı yüksek örtücülük sağlayacak cam iyonomer siman ile kaplanır (Geisler 2012).

Öjenol içermeyen geçici simanların kullanımı önerilir. Intermediate restorative material (IRM) gibi öjenol içeren simanlar, dentin dokusunu kontamine edebilir, bu da ardından rezin kompozitler daimi restoratif dolgu materyali olarak kullanıldığında polimerizasyonu inhibe edebilir.

1.3.3.2.3. İkinci Randevu

Tercih edilen ilaçlama veya ilacı kök kanalında bırakmak için optimal periyot hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Farklı klinisyenler yedi günden birkaç haftaya kadar değişen aralıkta farklı periyotlar kullanmaktadır. AAE (2018), 1-4 haftalık bir periyot önermektedir. Bu durumda klinisyenin kök kanalındaki enfeksiyon boyutuna göre karar vermesi gerekmektedir.

Tedavinin bir sonraki aşamasına devam etmeden önce bütün klinik belirtilerin ve semptomların geçtiğinden emin olmak önemlidir. Eğer klinik belirtiler veya semptomlar devam ediyorsa ilk randevuda uygulanan işlemler tekrarlanmalıdır. Birkaç randevudan sonra hala

başarılı olunamadıysa geleneksel apeksifikasyon işlemleri düşünülmelidir (Wigler ve ark. 2013).

İkinci randevu esnasında rubberdam yerleştirilmeden önce dişe anestezi yapılmalıdır. Apikal bölgedeki kan damarlarının büzülmesini ve kanama mekanik olarak indüklendiğinde kan akışının sınırlı düzeyde olmasını önlemek için vazokonstriktörsüz bir anestezik seçilmelidir. Geçici restorasyon dikkatlice uzaklaştırıldıktan sonra kanaldaki medikaman, kanal başına 20 mL %17 EDTA ve 5 mL steril serum ile yapılan irrigasyon yardımıyla uzaklaştırılmalıdır (AAE 2018, Taweewattanapaisan ve ark. 2019).

1.3.3.2.4. Doku İskelesi ve Koronal Tıkama

Rejeneratif prosedürlerde doku iskeleleri, içinde hücrelerin ve damarların büyüyebileceği bir çatı sağlamak için kullanılır. Doku iskeleleri aynı zamanda hücre büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eden çeşitli faktörler eklenmiş olabilir (Yamauchi ve ark. 2011, Jung ve ark. 2008).

Avulse olduktan sonra replante edilen açık apeksli dişlerde yeni pulpa dokusunun gelişmesi için rezidüel avasküler pulpa temel sağlar (Skoglund ve Tronstad 1981, Kling ve ark. 1986, Cvek ve ark. 1990, Abbott 1990). Bu olgularda, replante edilen dişlerde klinik olarak kabul edilebilir seviyede bir başarı elde edilmiş ve kök gelişiminin devam ettiği tespit edilmiştir. Enfekte immatür dişlerin revaskülarizasyonunda ise avulsiyon olgularını taklit edecek şekilde, iskele olarak stabil kan pıhtısının kullanılması bir çok araştırmacı tarafından desteklenmektedir (Ostby 1961, Banchs ve Trope 2004, Thibodeau ve Trope 2007, Jung ve ark. 2008, Reynolds ve ark. 2009, Lovelace ve ark. 2011, Çehreli ve ark. 2011, Nosrat ve ark. 2011, Aggarwal ve ark. 2012, Bezgin ve ark. 2015). Dezenfekte edilmiş kanalın içerisine kanamanın indüklenmesiyle, aynı avulse dişlerde olduğu gibi hem iskele görevi görececek hem de hücrelerin

büyümesini ve odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmasını uyaracak faktörleri sağlayacak stabil bir doku iskelesi oluşturulabileceği varsayılmaktadır.

Bahsedilen protokol; kök kanalının içine kanamanın başlatılması için steril bir #20 K tipi eğenin apikal forameni 2 mm geçerek apikal dokulara ulaştırılmasıyla başlar (Banchs ve Trope 2004, AAE 2018). Eğer kanal içinde vital pulpa kalıntıları teyit edildiyse, apikal bölgeye geçmeden rezidüel doku steril #20 K tipi ege ile irrite edilerek kanama sağlanır (Geisler 2012, Wigler ve ark. 2013). Kanama kontrol edilmeli, sement-mine birleşiminin yaklaşık olarak 3 mm apikalindeki noktadan daha ileri gitmemelidir. Bu, steril salin ile nemlendirilmiş bir pamuk pelet ile bir pıhtı oluşana kadar intrakanal basınç uygulayarak sağlanır. Stabil bir kan pıhtısının oluşması için gereken ortalama süre tahminen 15 dakikadır (Banchs ve Trope 2004, Thibodeau ve Trope 2007, Jung ve ark. 2008, Reynolds ve ark. 2009, AAE 2018). Stabilesini doğrulamak için pıhtıya geniş steril bir kağıt konun ters ucuyla dikkatli bir şekilde dokunulabilir. Stabille doğrulandığında pıhtı, sement-mine birleşimi seviyesine kadar dikkatlice kalsiyum silikat içerikli siman ile örtülmelidir (ortalama 3-4 mm). Ayrıca, kan pıhtısının stabil olmadığı zaman çökebileceğini ve MTA'nın kök kanalından içeriye doğru hareket etmesine neden olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Uygun bir tedavi yanıtını engellemeyecek olsa da, ajanın apikale yer değiştirmesi kök kanalının içinde maturasyonun boyutunu sınırlandıracaktır.

Bazı araştırmacılar, yeni dokunun gelişimini desteklemek için kök kanal boşluğunda bir iskele sağlamak amacıyla yeni metotlar keşfetmek için girişimde bulunmuşlardır. Trombositten (plateletten) zengin plazma (PRP) rejeneratif endodontik tedavi için ideal bir doku iskelesi olarak önerilmiştir (Hargreaves ve ark. 2008, Torabinejad ve Turman 2011). Antikoagülanlı periferik kanın 1 veya 2 aşamalı santrifüjüyle elde edilir (Dohan ve ark. 2006). İstenmeyen yan etkiler ve gereksiz risklere neden olabilen kimyasal olarak üretilen moleküller veya rekombinant proteinlerin aksine, otolog olarak elde edilebilen çeşitli büyüme faktörlerini içeren doğal bir rezervuardır (Sanchez-Gonzalez ve ark. 2012). PRP tam kanla kıyaslandığında en az

beş kat daha fazla sayıda trombosit içerir ve bu nedenle trombositten zengin olarak adlandırılmıştır (Yamada ve ark. 2004). Büyüme faktörleri içerir, kollajen üretimini uyarır, antiinflamatuvar ajanlar üretir, vasküler büyümeyi başlatır, diğer yararlı hücreleri yara bölgesine toplar, hücre farklılaşmasını indükler ve lokal inflamatuvar cevabı kontrol eder (Hiremath ve ark. 2008). Üç boyutlu fibrin ağı şeklindedir ve zamanla rezorbe olur (Anitua ve ark. 2006). Hargreaves ve arkadaşları (2008) PRP'nin rejeneratif endodontide kullanımını savunmuştur. PRP bir rejeneratif endodonti prosedüründe ilk olarak 2011'de nekrotik, devital, immatür açık apeksli bir daimi dişin tedavisinde kullanılmıştır (Torabinejad ve Turman 2011). Üçlü antibiyotik patı ile medikasyonu takiben PRP, mine-sement sınırına kadar kök kanalının içine yerleştirilmiştir. Takiplerde apikal açıklığın kapandığı, periapikal lezyonun iyileştiği, ayrıca hem soğuk testine hem de elektrikli pulpa testine pozitif yanıt alındığı gözlenmiştir.

İkinci jenerasyon bir trombosit konsantrasyonu olan trombositten (plateletten) zengin fibrin (PRF) Choukroun ve arkadaşları (2001) tarafından geliştirilmiştir. Trombosit, büyüme faktörleri ve sitokinlerden zengin fibrin membranlardan oluşmaktadır. Yüksek konsantrasyonlardaki sitokinlerin fibrinlere katılımıyla gerçekleşen kademeli bir polimerizasyon esnasında oluşur. Bu nedenle bu fibrinlere tutunan büyüme faktörleri 7 ila 14 gün içinde daha yavaş bir şekilde salınır, bu da anjiogenezis, hücresel büyüme ve farklılaşmayı kolaylaştırır (He ve ark. 2009). Bu jel formundaki materyal, antikoagülansız kanın tek bir santrifüjüyle elde edilir ve aktivasyon gerektirmez (Ji ve ark. 2015, Woo ve ark. 2016). PRF'de mevcut olan fizyolojik trombin polimerize fibrinde eşkenarlı bağlantılar yaratır ve bu da uzun süreli büyüme faktörü salımı (28 güne kadar) ve hücre göçü için uygun bir mikroçevre olan esnek fibrin ağı oluşumuyla sonuçlanır (Chang ve Zhao 2011, Preeja ve Arun 2014). Bu nedenlerle PRF rejeneratif endodontide tercih edilen bir iskeledir ve doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılır (Sunitha Raja ve ark. 2008). He ve arkadaşları 2015 yılında in vitro ortamda yaptıkları çalışmada fazla miktarda büyüme faktörü salabilen trombosit ve

lökositlerin PRF içinde yüksek oranda bulunduğunu; PRF'nin insan dental papilla kök hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırdığını rapor etmişler ve PRF'nin rejeneratif endodontik tedaviler için uygun bir doku iskelesi olabileceğini söylemişlerdir. Shivashankar ve ark. (2012), Faizuddin ve ark. (2015) ve Subash ve ark. (2016) rejeneratif endodontik tedavi uyguladıkları vakalarında PRF'yi doku iskelesi olarak kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Bu çalışmalardan bir diğeri de, indüklenmiş kan pıhtısı var ya da yokken bir kollajenin kullanılmasıdır (Jung ve ark. 2008, Yamauchi ve ark. 2011). Yamauchi ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan, köpeklerin apikal periodontitisli immatür premolar dişlerinin revaskülarizasyon protokolüyle tedavi edildiği bir çalışmada; birinci grupta sadece kanama indüklenerek kök kanalı içerisinde kan pıhtısı oluşturulmuş; ikinci grupta %17 EDTA irrigasyonunu takiben kanama indüklenerek kan pıhtısı oluşturulmuş; üçüncü grupta çapraz bağlı tip I kollajen doku iskelesi sünger (Nitta Gelatin Inc, Osaka, Japan) kanama indükledikten sonra kanal sisteminin içerisine yerleştirilmiş; dördüncü grupta %17 EDTA irrigasyonu yapılmış, kanama indüklenmiş ve kanal içerisine çapraz bağlı kollajen doku iskelesi yerleştirilmiştir. Beşinci grup negatif kontrol grubudur; bu gruptaki dişlere dokunulmamıştır. Altıncı grup pozitif kontrol grubudur; dişler enfekte edilmiştir ve kapatılmıştır. Sonuç olarak, çapraz bağlı kollajen doku iskelesinin kanamanın indüklenmesiyle kombine edildiği grupta kanal boşluğu içinde mineralize doku formasyonu belirgin ölçüde artmış ve dentin duvarının kısmi demineralizasyonu mineralize dokunun dentin duvarının iç kısımlarına tutunmasına yardım etmiştir.

Birçok çalışma polimer bir yapı iskelesinin kullanımının doku mühendisliği yoluyla dokuların yer değiştirmesinin uyarılmasında en umut vaat eden yol olduğunu öne sürmektedir (Buurma ve ark. 1999, Gotlieb ve ark. 2008). Gotlieb ve arkadaşları (2008) temizlenmiş ve şekillendirilmiş dişlerin içine yerleştirilen doku mühendisliği ile elde edilmiş pulpa yapılarının yapısal görünümünü araştırmıştır. Sonuçları eksfoliye olmuş insan süt dişlerinden elde edilen

kök hücreler gibi doku mühendisliğiyle uygulanan pulpa yapılarının endodontik olarak tedavi edilmiş dişlerin içine yerleştirilmesi konseptini desteklemektedir.

Gelecek endodontik rejeneratif tedaviler, laboratuvar yapımı dokuların/iskelelerin kullanımını içerecek yönde ilerlemektedir. Ancak bu yapılar büyük umut vaat etmesine rağmen, deneysel aşamadadırlar, klinik kullanımları henüz kanıtlanmamıştır.

1.3.3.2.5. Koronal Restorasyon

MTA biyouyumludur, kan varlığında sertleşebilir ve sertleştikten sonra bakteri penetrasyonuna karşı yüksek rezistans gösterir. MTA şu anda iki formda satılmaktadır: gri ve beyaz. Beyaz MTA, gri tipi dişin kronunda kullanıldıktan sonra meydana gelebilen diş renklenmesi problemlerini çözmek için geliştirilmiştir. Ancak pulpa kuafaj ajanı olarak kullanıldığı bir çalışmada beyaz MTA'nın da diş renklenmesine neden olabileceği ortaya çıkmıştır (Belobrov ve Parashos 2011). Şu anda revaskülarizasyonda kullanmak için birçok kalsiyum silikat siman tipi bulunmaktadır (Biodentine, BioAggregate, NeoMTA gibi) ve farklı sertleşme, renklendirme ve biyouyumluluk karakteristiklerine sahiptirler.

Yerleştirilen kalsiyum silikat içerikli ajanın üstüne koronal restorasyon için rezin içerikli cam iyonomer siman ve kompozit rezin önerilmektedir (AAE 2018).

Sonuç olarak; yıllar içinde enfekte immatur kalıcı dişlerin klinik yönetiminde önemli değişiklikler olmuştur. Ostby ve Torneck ile arkadaşlarının enfekte dental pulpanın yaşama ve fonksiyonuna devam etme kapasitesini ilk gösterdikleri 1960'lar ve 1970'lerden beri, bir çok yöntem denenmesine rağmen, ve 2000'lerin başında Iwaya ve arkadaşları ile Banchs ve Trope ilk revaskülarizasyon klinik raporlarını yayınladıklarında, enfekte immatur dişlere klinik yaklaşım değişmiştir. Yeni tedavi yaklaşımı zaman zaman zorlayıcı ve revaskülarizasyon protokolünün sonuçları hala bir miktar tahmin edilemez olmasına rağmen, kökleri kısa ve kök

kanal duvarlarını ince bırakarak kırılmaya yol açan daha eski tedavi protokollerine göre daha iyi bir prognoz sağlamaktadır. Aynı zamanda arzulanan sonuca ulaşmada başarısız olunursa, diğer tedavi seçenekleri için açık kapı bırakmaktadırlar.

1.4. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Sonrası Kırılma Direncinin Önemi

Genç hastalarda dentoalveoler travma, %20-30 prevalansla en çok maksiller kesici dişleri etkilemektedir (Andersson 2013). Ek olarak, endodontik tedavilerden sonra, dentoalveoler travma geçmişine sahip dişler sekonder travmatik yaralanmalara yatkın olabilmekte ve bu durumdan en çok servikal kök yüzeyleri etkilenmektedir (Cvek 1992). İmmatür dişlere uygulanan endodontik tedavilerden sonra sekonder travma sebebiyle gözlenen kök kırığının sıklığı %85 olarak bildirilmiştir (Al-Jundi 2004).

İmmatür apekslerin endodontik tedavileri ile başarılı klinik sonuçlar elde edilebilse de dişlerin kırılma direnci, büyük oranda kalan diş yapısının miktarına bağlıdır (Carvalho ve ark. 2005, Marchi ve ark. 2008, Kahler ve ark. 2018, Kandemir Demirci ve ark. 2020). İnce dentin duvarlarına ve özellikle servikal alanda yetersiz dentin kalınlığına bağlı olarak endodontik tedavi uygulanmış immatür dişlerin sağkalımı bir endişe konusudur (Cvek 1992). İmmatür diş köklerinin apikal üçlüsü gelişemediği için yükleyici kuvvetlere karşı kökün koronal ve orta üçlülerinde kalan dentin asıl dayanıklılığı sağlamaktadır (Talati ve ark. 2007).

Kök gelişiminin evresi, kökün uzunluğu ve apikal foramenin açıklığına göre 5 gruba ayrılmıştır (Cvek ve ark. 2001). 1., 2. ve 3. gruptaki dişler geniş ve diverjan apikal foramene sahiptir ve kök uzunlukları sırasıyla final kök uzunluğunun 1/3'ü, 1/2'si ve 2/3'ü şeklindedir. 4. gruptaki dişler neredeyse tamamlanmış kök ucuna ama açık bir apikal foramene sahiptir. 5. gruptaki dişlerin ise kök gelişimleri tamamlanmıştır ve apikal foramenleri dardır. 1-4. gruptaki dişler immatür olarak düşünülürken, 5. gruptakiler matürdür. 1, 2, 3, 4 ve 5. gruplar için

bildirilen servikal kron-kök kırığı riskleri sırasıyla %77, %53, %43, %28 ve %2'dir (Cvek 1992).

İmmatür dişlere kalsiyum hidroksit veya kalsiyum silikat içerikli ajan kullanılarak uygulanan apeksifikasyon tedavilerinden sonra kök gelişimleri devam etmediği için servikal kron-kök kırıkları bir problem olarak kalmaya devam etmektedir (Trope 2010).

Geleneksel olarak, immatür dişlerin endodontik tedavisi kalsiyum hidroksitin uzun süreli kanal içi uygulanmasıyla gerçekleştirilmektedir (Frank 1966). Nekrotik kök kanallarının dezenfeksiyonu için kısa süreli kalsiyum hidroksit kullanılması kabul edilebilir olsa da, uzun süreli kullanımının (60 günden fazla) immatür dişlerin kırılma dayanıklılığı üzerinde negatif bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (Andreasen ve ark. 2006, Tuna ve ark. 2011, Naseri ve ark. 2019). Kalsiyum hidroksitle tedavi edilmiş kök kanallarında zamanla görülen kök dayanıklılığındaki azalma, organik matrikste gerçekleşen denatürasyon ve hidroliz sebebiyle dentinin zayıflamasıyla açıklanmaktadır (Andreasen ve ark. 2002). Dentin dayanıklılığı hidroksiapatit ve kollajen fibriller arasındaki bağlantıyla belirlenir. Güçlü alkalinitesine bağlı olarak kalsiyum hidroksit, karboksilat ve fosfat gruplarını denatüre ederek dentin yapısında çökmeye yol açar (Rosenberg ve ark. 2007, Cauwels ve ark. 2010). Bu proteolitik reaksiyon dentinin mekanik özelliklerini etkiler (Andreasen ve ark. 2002). Çoğunlukla tip 1 kollajenden meydana gelen dentin matriksi, dentinin mekanik özellikleri üzerinde etkiye sahiptir (Gage 1984, Lukinmaa ve Waltimo 1992). Matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), MMP-14 ve membran tip-1 (MT1) dentinin kollajen matriksinin yıkımında önemli rol oynamaktadır (Aimes ve Quigley 1995, D'Ortho ve ark. 1997, Ohuchi ve ark. 1997). Diğer bir yandan, doku inhibitörü metalloproteinaz (TIMP), MMP'ların aktif formlarını, özellikle TIMP-2 MMP-2'yi, inhibe eder (Kinoshita ve ark. 1998). Kalsiyum hidroksitin kök kanal dentininde MMP'ların veya TIMP-2'nin aktivitelerini etkileyerek dentinin mekanik özelliklerini değiştirebildikleri düşünülmektedir. Andreasen ve ark. (2002)'nin yaptığı çalışmada, uzun süreli kalsiyum

hidroksit tedavisi uygulanan immatür dişlerin kırılma direnci, kontrol grubuna göre 1. yılda %50 azalma göstermiştir. Dentinin organik matriksindeki bu değişimlerden ötürü servikal kök kırığının sıklıkla görüldüğü sonucuna varılmıştır (Cauwels ve ark. 2010). Bu kırıklar zaman içinde minör etkilerle veya spontan olarak meydana gelebilmektedir (Cvek 1992). Belli ve ark. (2018), kalsiyum hidroksit kullanımında kökteki stresin arttığını, giriş kavitesi kompozit rezin ile restore edildiğinde ise kökteki stresin azaldığını bulmuşlardır. Ayrıca kalsiyum hidroksitin elastik özellikleri nedeniyle, tedavi randevuları arasında geçici kanal dolgusu olarak kullanıldığında da diş biyomekanik olarak zayıflatabileceğini belirtmişlerdir. Kompozit rezinin elastik modülüsü dentininkine benzerdir, böylece materyal stres konsantrasyonlarını azaltarak uygulanan kuvvetleri dağıtabilir. (Cabrera ve Macorra 2011). Bu nedenle araştırmacılar, giriş kavitesinin seanslar arasında kompozit rezin ile restorasyonunu önermişlerdir.

Rejeneratif endodontik tedavi (RET) ile apikal kapanma ve kök dentin duvarlarında kalınlaşma sağlanarak immatür dişlerin güçlendirilmesi hedeflenmektedir (Weisleder ve Benitez 2003, Geisler 2012, Galler 2016, AAE 2018, Kim ve ark. 2018). Ancak RET ile %2-40 gibi değişik oranlarda kök maturasyonu elde edilebilmesine rağmen, protokol gereği kökün servikal üçlüsüne kalsiyum silikat içerikli materyal yerleştirildiği için servikal dentin kalınlaşması elde edilememektedir (Bolhari ve ark. 2015). Kök duvarındaki kalınlık artışı orta ve/veya apikal kök yapılarıyla sınırlı olmaktadır (Lenzi ve Trope 2012, Nosrat ve ark. 2012). Genel olarak kök kanal duvarlarının kalınlaşması ve uzaması 6 aydan sonra başlamaktadır ve reperatif ve kalsifiye dokunun bu kırılğan dişleri güçlendirip güçlendirmeyeceği bilinmemektedir (Bose ve ark. 2009). RET'den sonra en az %30 daha ileri bir kök gelişiminin meydana gelmesi 1-3 sene sürmektedir (Bose ve ark. 2009, Flake ve ark. 2014, Bezgin ve ark. 2015, Conde ve ark. 2017, Ulusoy ve ark. 2019). Dişler, bu süre zarfında kırılmaya yatkın kalmaktadır.

RET’de kullanılan kalsiyum silikat içerikli materyallerin de kalsiyum hidroksit salımı yaptığı ve pH artışına neden oldukları göz önüne alındığında, zaman içerisinde bu materyallerin de dentinde kalsiyum hidroksite benzer etkilere yol açarak dişte kırılma direncine katkıda bulunabileceği düşünülebilir. MTA’nın diş yapılarını güçlendirme yeteneğiyle ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. MTA’nın diş yapılarının kırılma direncine katkıda bulunduğunu savunan araştırmalardan; Andreasen ve ark. (2006) MTA ile tedavi edilen dişlerin kırılma direncinin salin veya kalsiyum hidroksit ile doldurulan dişlere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. MTA ile doldurulan immatür dişlerin kırılma dayanıklılığını değerlendiren diğer ex vivo çalışmalar, MTA’nın güçlendirici etkisini göstermişlerdir (Bortoluzzi ve ark. 2007, Tuna ve ark. 2011, Milani ve ark. 2012). Milani ve ark. (2012) bu bulguyu MTA ile dentinin benzer elastik modüle sahip olmasına bağlamıştır. Kök kanalları sadece MTA ile doldurulduğunda, orta koronal bölgeye stres iletildiğinde MTA’nın stresleri kendi bünyesinde tutarak servikal bölgedeki stresleri azalttığı rapor edilmiştir (Belli ve ark. 2011). MTA’nın kırılma direncini azalttığını savunan araştırmalardan ise; White ve ark. (2002), MTA’nın sıgır dentininin kırılmaya yatkınlığını kontrol grubuna kıyasla %33 oranında azalttığını bulmuşlardır. Hatibovic-Kofman ve ark. (2008), kalsiyum hidroksit ile tedavi ettikleri örneklerin kırılma direncinde 2. ayda %8, 1. yılda %20’lik bir azalma saptarken; MTA ile tedavi ettikleri örneklerde 2. ayda %20’lik bir azalma, 1. yılda %18’lik bir artma görmüşler, buna göre 1 senenin sonunda kırılma direncinde %2’lik bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Rafter (2005), MTA’ya 5 haftadan daha uzun süre maruz kaldığında dişin zayıfladığı göstermiştir. Leiendecker ve ark. (2012), mineralize dentinin kalsiyum silikat bazlı materyallerle uzun süreli temasının dentin kollajen matriksinin bütünlüğü üzerinde yıkıcı bir etkisi olabileceğini belirtmiştir.

Günümüze kadar literatürde rejeneratif endodontik tedavilerden sonra ikincil bir travmaya karşı dişlerin direncini ve kullanılan ajanların bu dirence etkisini inceleyen sınırlı

sayıda araştırma bulunmaktadır (Jamshidi ve ark. 2018, Küçükkaya Eren ve ark. 2018, Ali ve ark. 2019). Jamshidi ve ark. (2018), 160 adet maksiller santral kesici dişte immatür kök simülasyonu oluşturarak MTA apikal tıkacı ve fiber post uygulanan grup ile rejeneratif endodontik tedavi uygulanan (revaskülarize olmakta olan) grup ve immatür kök simülasyonu yaratmadan rejeneratif endodontik tedavi basamaklarını uygulayarak revaskülarizasyonunu tamamladığı simüle edilen dişlerin (revaskülarize olmuş grup) kırılma dirençlerini kıyaslamayı amaçlamışlardır. Elde ettikleri bulgulara göre revaskülarize olmakta olan ile revaskülarize olmuş grup arasında kırılma direnci bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır; köklerin orta ve apikal bölgelerindeki kalınlık artışının revaskülarizasyon süreci boyunca servikal kırılma direnci üzerine önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Küçükkaya Eren ve ark. (2018), 65 adet maksiller santral kesici dişte immatür kök simülasyonu oluşturduktan sonra rejeneratif endodontik tedaviyi yansıtabilecek şekilde bir grupta 2-3 mm kalınlığında, diğer grupta ise 5-6 mm kalınlığında Biodentine'i koronal bariyer olarak yerleştirmiş; kontrol gruplarında ise kök kanallarının tamamını kalsiyum hidroksit veya Biodentine ile doldurarak kırılma direnci testi gerçekleştirmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre, kök kanalı tamamen Biodentine ile doldurulduğunda en iyi güçlendirme etkisi oluşmuş; koronal bariyer kalınlığının ise dişlerin kırılma dayanımı üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır. Ali ve ark. (2019), 51 adet sığır mandibuler kesici dişinde immatür diş formu oluşturmuş; rejeneratif endodontik tedaviyi simüle edecek şekilde koronal bariyer olarak bir grupta MTA, diğer grupta ise Biodentine kullanmış; üçüncü gruptaki dişleri Biodentine, dördüncü gruptaki dişleri ise guta-perka ile tamamen doldurmuştur. Kırılma direnci testinin sonuçlarına göre; MTA, tamamen dolum veya Biodentine'in rejeneratif endodontik tedavi süresince immatür dişlerin kırılma direnci üzerine negatif veya pozitif bir etkisinin olmadığı kanısına varmışlardır.

Bu bilgiler ışığında; tedavi edilen dişe ikincil bir travma geldiğinde, kök maturasyonu kadar koronal restorasyon materyallerinin de kırılma direncine etkisi olacağı düşünülmekle

beraber literatürde henüz kanıta dayalı bir bilgi bulunmamaktadır (Belli ve ark. 2018, Sarraf ve ark. 2019, Kandemir Demirci ve ark. 2020).

1.5. İmmatür Dişlerin Endodontik Tedavilerinde Koronal Restorasyonun Önemi

Endodontik tedavilerin sonuçları birçok faktörden etkilenebilmektedir; bunların içinde mikrobiyal kontaminasyon, başarısızlığın en önemli sebeplerinden biridir (Torabinejad ve ark. 1990, Saunders ve Saunders 1994). Bu nedenle kök kanal dolgusu kanal duvarlarını hem apikal hem de lateral olarak örterek mikroorganizmaların ve doku sıvılarının kanal boşluğuna girişini engellemelidir.

Kök kanal sistemi içine sızıntı dört yolla olmaktadır (Limkangwalmongkol ve ark. 1991): 1.'si apikal foramen yoluyla kök dolgu materyali ve kök kanal duvarı arasından; 2.'si apikal foramen yoluyla materyalin içine infüzyonla; 3.'sü açığa çıkmış sement, aksesuar kanallar, sekonder kanallar veya defektler aracılığıyla dış yüzeyden; 4.'sü koronal giriş kavitesinden.

Uzun yıllar boyunca apikal sızıntının, endodontik tedavi başarısızlığının asıl sebebi olduğu düşünülmüştür. Marshall ve Masseler (1961) ise, radyoaktif izotopları kullandıkları çalışmalarında koronal sızıntının etkilerinden bahseden ilk araştırmacılarıdır. Torabinejad ve ark. (1990), kök-kanal dolgusu yapılmış dişte koronal restorasyonun yokluğunda 3 ay sonunda apekte bakteriyel ürünler bulmuştur. Ray ve Trope (1995), endodontik tedavi uygulanmış dişlerde koronal restorasyon ile apikal durumun arasındaki muhtemel ilişkiyi gösteren önemli bir çalışma yayınlamıştır. Periradiküler durumun üzerinde endodontik tedavinin kalitesinden çok koronal restorasyonun kalitesinin daha büyük bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Gillen ve ark. (2011), apikal periodontitisteki iyileşme şansının artması için hem kök kanal tedavisinin hem de restorasyonun uygun olması gerektiğini belirtmişler; endodontik başarısızlığın

muhtemel bir sebebi olarak koronal sızıntının önemine dikkat çekmişlerdir. Potashnick ve ark. (1989), endodontik tedavi görmüş dişlerin çoğunun, endodontik başarısızlıktan daha çok, uygun yapılmayan restorasyonlar sonucu oluşan kırık nedeniyle kaybedildiğini bildirmişlerdir.

Endodontik tedavili dişlerin restorasyonu direkt veya indirekt olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Direkt olarak dişin üzerine cam iyonomer siman, amalgam, kompozit rezin, fiber ile güçlendirilmiş kompozit, kısa fiber ile güçlendirilmiş kompozit, siloran bazlı kompozit, intra-koronal bariyer veya bulk-fill akışkan kaide materyalleri yerleştirilebilmektedir. İndirekt olarak ise; kompozit rezin, döküm metal veya seramik restorasyonlar uygulanabilmektedir (Belli ve ark. 2015).

Direkt kompozit rezin kullanarak yapılan restorasyon, endodontik tedavi uygulanmış dişlerde daha fazla diş dokusunun korunmasını sağladığı için uygun bir tedavi seçeneğidir (Plotino ve ark. 2008, Mannocci ve ark. 2009). Dişe, kırılmaya karşı amalgamdan daha fazla direnç sağlar; ayrıca intra-koronal güçlendirme etkisi yaratır (Soares ve ark. 2008). Kompozit rezinlerde rezin-dentin bağlantı alanı, rezin materyallerdeki stresi rahatlatacak yeterli yüklem kapasitesine sahiptir (Van Meerbeek ve ark. 1993). Kompozit rezinlerin dezavantajları ise materyal gövdesinde veya restorasyon marjinlerinde kırık ve polimerizasyon büzülmesine bağlı sızıntı görülebilmesidir (Ferracane 2005, Plotino ve ark. 2008). Polimerizasyon büzülmesinin minede çatlaklar, dentin ve restorasyon arasında boşluklara neden olabileceği ve bunun sonucunda mikrosızıntının artacağı bildirilmiştir (Erdemir ve ark. 2004).

Cam iyonomer simanlar diş hekimliğinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Daha eski formları mine ve dentine stabil bir fizikokimyasal bağlantı oluştursa da (Glasspoole ve ark. 2002), göreceli olarak kırılganlardır ve sürekli dişlerde daimi restorasyon materyali olmaya uygun değildirler (Mount 1994, Naasan ve Watson 1998). Daha sonra geliştirilen rezin ile modifiye cam iyonomer simanlar (RMCİS) ve poliasit ile modifiye kompozit rezinler (kompomerler) daha iyi mekanik özelliklere sahiptir. Geleneksel cam iyonomer simanlara göre

RMCİS, kırılmaya karşı daha dirençlidir (Ilie ve ark. 2012). Materyalin rezin komponenti onu daha viskoelastik yapmakta ve kompozit rezinlerin altında kaide olarak kullanıldığında büzülme stresini azaltan bir stres tamponlayıcı etki sağlamakta, dentin/rezin adeziv arayüzünde boşluk oluşumunu ve mikrosızıntıyı azaltmaktadır (Nguyen ve ark. 2014). Yine de, RMCİS ve kompomerler kırıklara karşı kompozit rezinler kadar dirençli değildir (Yap ve ark. 2004).

Rejeneratif endodontik tedaviler, aşırı madde kayıplı ve daimi restorasyon olarak post uygulanması gereken dişlerde kontrendikedir (AAE 2018). Bu nedenle, daimi restorasyon olarak sıklıkla direkt restoratif teknikler kullanılmaktadır. Kök kanalında yeni oluşacak dokuların prognozu ise kanal içinde antibakteriyel bir ortam sağlanmasına ve dolayısıyla koronal sızdırmazlığa bağlıdır. Ancak, günümüze kadar literatürde rejeneratif tedavilerde koronal sızıntıyı inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

1.6. Mikrosızıntı ve Nanosızıntı

Mikrosızıntı; bakterilerin, oral sıvıların, iyonların ve moleküllerin diş ve dolgu materyali arayüzünde gelişen 2 ila 30 µm genişliğindeki boşluklara penetrasyonudur (Kidd 1976, Mulyar ve ark. 2014).

Restorasyonun çevresindeki marjinal boşluklar, diş/restorasyon arayüzüne bakteri geçişine izin vermektedir. Bu, mikron düzeyinde görülen bakteriyel mikrosızıntı olarak düşünülür. Karyojenik bakteriler diş/restorasyon arayüzüne bir kez geçiş yaptıkları zaman bu alan boyunca çoğalabilirler ve tekrarlayan çürükler ile pulpa hastalıklarına neden olabilirler. Restorasyonların etrafındaki marjinal boşluk büyüklüğü ile tekrarlayan çürüklerin meydana gelmesi arasındaki ilişki hala sorgulanmaktadır. Marjinal boşluk genişledikçe tekrarlayan çürüklerin önemli ölçüde arttığı bilinmektedir. Smear tabakası içinde hapsolan bakterilerin mikrosızıntı yoluyla çoğalabileceği ve kök kanal sisteminin yeniden kontaminasyonuna yol

açacağına inanılmaktadır. Mikrosızıntının ilerlemesi, materyalin kendi içindeki ve materyal ile çevreleyen ortam arasındaki uzun süreli biyokimyasal reaksiyona bağlıdır (Muliya ve ark. 2014).

Marjinal boşluklara sahip endodontik dolgu materyalleri veya restorasyonların etrafından iyonların ve moleküllerin nanodüzeyde geçişi, submikron düzeyinde sızıntı yani 'nanosızıntı' olarak adlandırılmıştır. Sano ve ark. (1994) adeziv rezinler ile dentin arasındaki mikrosızıntıyı izleyici molekül olarak gümüş nitrati kullanarak incelemek istediklerinde, boşluk formasyonu olmasa dahi rezin-dentin arayüzüne gümüş penetrasyonu olduğunu görmüşlerdir. Çözünürlüğü arttırmak için Cryo-SEM kullanımlarında gümüş izleyicinin yer yer hibrit tabakanın tam kalınlığı boyunca penetre olduğunu, hatta rezin taglarının çevresine nüfuz ettiğini fark etmişlerdir. Boşluk formasyonu olmadığı düşünüldüğü halde hibrit tabakası içinde meydana gelen bu tip bir sızıntıyı, mikrosızıntıdan ayırmak için 'nanosızıntı' olarak tanımlamışlardır (Sano ve ark. 1995). Nanosızıntının mikrosızıntıdan farkı, defektlerin ve marjinal boşlukların da dahil olmasıdır (Sano ve ark. 1995, Yuan ve ark. 2007). Nanosızıntıya izin veren boşluklar 20-100 nm genişliğindeyken, mikrosızıntıya neden olan boşluklar 10-20 µm genişliğindedir.

Nanosızıntının hibrit tabaka ve/veya adeziv rezin boyunca gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu nedenle nanosızıntı, bir adeziv sistemin veya müdahalenin tıkama yeteneği ve bağlanma etkinliğinin önemli bir belirteçidir (Yuan ve ark. 2007). Nanosızıntı, hibrit tabakada ve adeziv tabakada meydana gelmektedir (Li ve ark. 2000). Bu nedenle bağlantı arayüzünde genel bir değerlendirme gereklidir (Pioch ve ark. 2001). Boşluklar bakteriyel penetrasyona izin vermek için çok küçüktür ancak enzimlerin girmesi için yeterli büyüklüktedir. Resin-dentin arayüzündeki defekt bölgelerinde ortaya çıkar ve resin/dentin bağlantısının zaman içinde yıkımı için bir yol oluşturabilir (Sano ve ark. 1995). Dentinden sıvının geçişi; dentin

tübüllerinin hacmi, dentin smear tabakası, dentin kalsifikasyonu ve topikal uygulamalardan etkilenen dentin geçirgenliğine bağlıdır.

Sızıntı klinik olarak tespit edilemeyebilse de kök kanalında patolojinin tekrar etmesine ve tedavinin başarısızlığına yol açan birçok biyolojik etkisi olduğu için endodontik tedavilerin uzun dönem başarısını etkileyen ana faktörlerden biridir (Muliya ve ark. 2014). Apikal sızıntı endodontik başarısızlığın yaygın bir sebebi olarak düşünülür ve farklı dolgu teknikleri, kök kanal dolgu materyallerinin kimyasal ve fiziksel özellikleri ile smear tabakasının varlığı veya yokluğu gibi birçok değişkenden etkilenebilir. Koronal sızıntı sonucunda ise kanal, oral bakteriyel flora ile kök kanal tübül ağızları arasındaki geçiş gibi nedenlerle yeniden kontamine olabilir. En yaygın olarak, geçici dolgu materyalinin kaybı veya koronal restorasyondaki başarısızlıklar sebebiyle meydana gelmektedir (Verissimo ve do Vale 2006, Muliya ve ark. 2014).

1.6.1. Sızıntının Değerlendirilmesi

Sızıntının incelenmesi amacıyla günümüze kadar basınçlı hava (Jung ve ark. 2007), sıvı filtrasyonu (Özkurt-Kayahan ve ark. 2019), elektrokimyasal analiz (Kuştarcı ve ark. 2012), insan serumu sızıntısı (Heikel ve ark. 2000), nötron aktivasyonu (Kim ve Lee 1988), radyoizotop yöntemi (Siadat ve ark. 2016), kimyasal ajanlar (Pedram ve ark. 2018), boyar madde penetrasyonu (Kini ve ark. 2019), bakteriyel sızıntı yöntemi (Lertmalapong ve ark. 2019), protein (Zarenejad ve ark. 2015), metal solüsyon izleyiciler (Hilton 2002) ve glukoz sızıntı yöntemi (Hegde ve Arora 2015) kullanılmış; sonuçlar ise ışık mikroskobu (Lundin ve Noren 1991), taramalı elektron mikroskobu (Rengo ve ark. 2015), konfokal lazer tarama elektron mikroskobu (Stan ve ark. 2018) veya mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) (Elshazly ve ark. 2020) ile değerlendirilmiştir. Bu yöntemlerden en sık kullanılanlar boyar madde penetrasyonu ve bakteriyel sızıntı yöntemidir.

1.6.1.1. Boyar Madde Penetrasyonu

Boyar madde penetrasyonu en eski yöntemlerden olup kolay ve ucuz olduğu için sıklıkla tercih edilmektedir (Mueninghoff ve ark.1990, Taylor ve Lynch 1992). Bu teknik; çekilmiş ve restore edilmiş bir dişin apeksinin tıkanarak restorasyon dışında kalan tüm yüzeyinin cila veya mum ile kaplanmasından sonra belirli bir süre için boya solüsyonu içinde bekletilmesi temeline dayanmaktadır. Daha sonra örneklerin kesitleri alınarak, sızan boya miktarı mikroskop altında incelenir (Heintze 2007, Erdilek ve ark. 2009). Çoğunlukla kullanılan boyalar; %20'lik floresan, %0,25'lik toluidin mavisi, %2'lik eritrosin, %0,05 kristal violet, %0,5-2 bazik fuksin, %2'lik anilin mavisi, %0,2-2 veya %10'luk metilen mavisi, %5'lik eosin ve %50'lik gümüş nitrattır. Bu yöntemin avantajları; kimyasal reaksiyona ve radyasyona gerek duyulmaması, boyaların ucuz ve kolay temin edilebilir olması, hızlı ve direkt ölçüm yapılabilmesidir (Basker ve ark. 2001, Araujo ve ark. 2006). Bu yöntemin dezavantajları ise; üç boyutlu sızıntının yalnızca iki boyutta izlenebilmesi ve sızıntının yoğunluğundaki farklılaşmaların belirlenememesidir. Bu sorunun giderilebilmesi için araştırmacılar genellikle iki farklı bölgeden aldıkları kesitler üzerinde inceleme yaparlar ya da şeffaflaştırma yöntemini kullanırlar. (Douglas ve Zakariasen 1981, Johnson ve Zakariasen 1983). Ayrıca yapılan boya sızıntısı çalışmalarında kök kanalında sıkışan havanın boya penetrasyonunu etkilediği ve bu nedenle de ölçümlerin tam olarak doğru olmayabileceği sonucuna varılmıştır. (Spangberg ve ark. 1989, Pioch ve ark. 2001, Raskin ve ark. 2001).

1.6.1.2. Bakteriyel Sızıntı Yöntemi

Kenar sızıntılarında bakterilerin kullanımı da sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir (Fayyad ve Ball 1987). Bu teknikle yapılan çalışmalarda yapay bakteri ortamı sağlanmaktadır. Ancak bu ortam gerçek bakteriyel geçişi tam olarak göstermemektedir. Yöntem, restorasyon kenarlarından sızan bakteri toksinleri ve diğer bakteri ürünlerinin incelenmesi esasına

dayanmaktadır (Taylor ve Lynch 1992). Belli bir bakteri cinsi ve besiyeri kullanılarak in-vitro olarak kök kanal dolgusunun sızıntısına bakılmaktadır. Bunun için dişler gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri içeren kültür ortamına konulur ve inkübasyon süresinin sonunda besiyerinde bulunan işaretleyici solüsyondaki renk değişikliğine göre sızıntı miktarına bakılır (Cox 1994, Zivkovic ve ark. 2001). Bakteri sızıntısı için kavite duvarlarıyla restorasyon materyali arasındaki açıklığın 0,5-1 µm arasında olması gerekmektedir. Daha küçük aralıklar bakteri toksinlerinin ve diğer bakteri ürünlerinin geçmesine izin vermezler (Taylor ve Lynch 1992). Ayrıca bu yöntemle elde edilen sonuçlar kantitatif değil kalitatifdir (Zivkovic ve ark. 2001).

1.6.1.3. Mikroskopik İnceleme Yöntemleri

Restorasyon materyallerindeki sızıntı farklı metotlarla incelendikten sonra kavite kenarlarında elde edilen bulguları değerlendirmek için mikroskopik analiz yöntemi kullanılabilmektedir.

1.6.1.3.1. Işık Mikroskobu

Ucuz bir yöntemdir. Sızıntı incelemelerinde taramalı elektron mikroskobu kadar başarılı olduğu düşünülmektedir. Ancak, diğer mikroskopik tekniklerde olduğu gibi ışık mikroskobu da sızıntının iki boyutlu ve yarı-kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır, çünkü örneklerin incelenebilmesi için örneklerden kesit alınması gerekmektedir. Bu da, kesit alma işlemi sırasında bazı diş yapılarının kaybolmasına ve arayüzdeki renklemenin kısıtlı sayıda diş kesitinde incelenebilmesine neden olur. Ayrıca, diştten kesit alma işlemi zaman kaybına neden olmakta ve hasar veren bir işlem olduğu için örneklerin başka testlerde kullanılmasını engellemektedir (Ertürk Avunduk ve Bağlar 2019).

1.6.1.3.2. Tarama Elektron Mikroskobu (SEM)

Bu yöntemle, iki yüzey arasında oluşan bağlantıda yüzeyler arasında mevcut bulunan mesafeyi ölçmek mümkündür. Aynı zamanda restoratif materyallerin özellikleri de tanımlanabilmektedir. Diğer sızıntı yöntemleriyle beraber uygulandığında sonuçların karşılaştırılmasında kısmi bir bağlantı kurulabilmektedir (Roulet ve ark. 1989, Taylor ve Lynch 1992, Soares ve ark. 2005). Direkt ve replika teknik olarak iki biçimde incelenebilmektedir. Direkt teknik; in vitro olarak restoratif materyal ile kavite duvarı arasındaki ilişkinin doğrudan incelenebilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak örneklerin elektron mikroskobu için hazırlanması sırasında vakum altında dehidratasyonu ve mikroskop haznesi içerisinde oluşan yüksek vakumun restorasyon-diş ara yüzeyinde bozulmalara yol açabileceği ve mikrosızıntının değerlendirilmesinde yanılgıya neden olabileceği belirtilmiştir (Taylor ve Lynch 1993). Replika teknik ise; ağız içinde hazırlanmış restorasyonlardan elde edilen replikaların mikroskop altında incelenerek kenar aralıklarında oluşabilecek farklılıkların izlenmesine olanak tanıyan bir yöntemdir. Bu şekilde elde edilen replikalar değişik zamanlarda tekrar incelenebilir ve örneklerin hazırlanması sırasında oluşan bozulmalar gözlenmez (Pameijer 1979).

1.6.1.3.3. Konfokal lazer tarama elektron mikroskobu (CLSM)

Floresan boyalar (Rhodamin) kullanılarak işaretleme yapan elektron mikroskop tekniğidir (Watson 1994, Pioch ve ark. 1997). Tarama elektron mikroskobundan farklı olarak lazer tarama elektron mikroskobunda ıslak yapıdaki örneklerin incelenebilmesi de mümkündür (Watson 1994, Pioch ve ark. 2001). Bu teknik ile 100 nanometreden küçük alt yüzey düzlemleri tomografik olarak incelenebilmektedir (Pioch ve ark. 2001). Mikroskobun objektif lensi ile incelenecek yüzey arasında özel bir daldırma (immersion) likiti kullanılır. Konfokal lazer tarama mikroskobu yansıma (reflection) ve floresan (fluorescence) olarak iki ayrı modda inceleme yapar. Tarayıcı lazer ışını 488 nm dalga boyuna sahip Argon-ion lazerdir.

Mikroskobik yapılara odaklanan ışığın tekrar yansmasıyla elektronik olarak saptanan yansıma (reflection) modunda mine, dentin ve restoratif materyal gibi spesifik optik özelliklere sahip yapıların ayrımı yapılabilmektedir (Pioch ve ark. 2001). Floresan modunda ise boyayıcı ajanın dağılımı kaydedilerek penetrasyon yolları incelenebilmektedir (Watson 1994, Pioch ve ark. 1997).

1.6.1.4. Mikro-Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT)

Yukarıda bahsedilen yöntemlerin asıl kısıtlayıcılığı, diş-restorasyon arayüzü hakkında üç boyutlu bilgi sağlayamamaları ve preparasyon sırasında örneklerin harap olmasıdır. Bu kısıtlamaların önüne geçebilmek için mikro-BT görüntüleme önerilmiştir (Zeiger ve ark. 2009, Zhao ve ark. 2014, Rengo ve ark. 2015, Carrera ve ark. 2015).

1895 yılında X-ray ışınlarının Roentgen tarafından keşfinden beri teknoloji, diagnostik tıpta bir devrime öncülük etmiş, vücudun iç sistemini girişimsel olmayan bir şekilde görmeyi mümkün kılmıştır (Dunn 2001). X-ray bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme ilk olarak 1970'lerin başında geliştirilmiştir. O zamandan beri gelişmiş tanısal görüntüleme teknolojileri tıp pratiğinde devrim yapmıştır. Çoklu inceleme açılarından toplanan görüntüler, materyal veya diş gibi dokuların densitelerinin üç boyutlu (3D) alansal yayılan haritalarını üretmek için yenilen yapılandırılmıştır (Hounsfield 1973). Kıyaslanırsa, konvansiyonel radyografi X-ray ışını yolu boyunca materyal atenüasyonunun toplamını temsil eden iki boyutlu (2D) görüntülerle sınırlıdır. Klinik BT tarayıcıları tipik olarak 1 mm³ hacim elementlerinden (voksel) meydana gelen görüntüler üretirken, 1980'lerin başında geliştirilen X-ray mikro bilgisayarlı tomografi (Mikro-BT) sistemleri 5-50 µm aralığında, BT voksellerinden yaklaşık olarak 1,000,000 kez daha küçük hacimde vokseller sağlar ve daha iyi uzaysal çözünürlüğe sahiptir (Feldkamp ve ark. 1989, Kuhn ve ark. 1990).

Diş ve kemik gibi mineralize dokular ve seramikler, polimerler, biyomateryal doku iskeleleri gibi materyalleri içeren geniş bir aralıktaki örnekler Mikro-BT kullanılarak direkt olarak incelenebilmektedir. Mikro-BT görüntüleme aynı zamanda yumuşak dokulara da uygulanabilmektedir (Swain ve Xue 2009).

Mikro-BT sistemi mikro odaklı X-ray kaynakları ve yüksek çözünürlük dedektörleri kullanarak, örneklerin 3 boyutlu yeniden yapılandırılmış görüntülerinin üretilmesi için projeksiyonların çoklu görüntüleme yönleri boyunca rotasyonuna izin verir. Görüntüler, X-ray kaynağının enerjisi ve materyal örneğinin atomik yapısı tarafından belirlenen doğrusal atenüasyon katsayılarının uzaysal dağılım haritalarını temsil eder. Görüntüleme işlemi yıkıcı olmadığından, aynı örneğin iç özellikleri birçok kez incelenebilir ve örnekler ilave biyolojik ve mekanik testler için uygun halde kalır (Swain ve Xue 2009).

Mikro-BT endodontide; kanal dolgusunun kalitesinin, ilave kanalların, çoklu foramenlerin, apikal deltaların, istmusların, C-şekilli kökler ve kanallar ile aksesuar kanalların analizinde kullanılmaktadır (Leoni ve ark. 2014, Boschetti ve ark. 2017, Cui ve ark. 2017). In-vitro çalışmalarda ise kanal preparasyonlarının (de Albuquerque ve ark. 2019), kanal dolgularının kalitesinin (Xu ve ark. 2018), irrigasyon solüsyonlarının debris kaldırma etkinliklerinin (De-Deus ve ark. 2019) ve materyallerin sızıntısının değerlendirilmesinde (Yanpiset ve ark. 2018) sıklıkla tercih edilmektedir.

Diş-restorasyon arayüzündeki bütünlüğün ve sızıntısının mikro-BT ile değerlendirilebilmesi için genellikle radyoopak bir boyaya ihtiyaç duyulmaktadır (Eden ve ark. 2008, Chen ve ark. 2010). Bu amaçla radyoaktif olmayan, renksiz, iki komponentli kimyasal boyayıcılar kullanılır. Her iki komponentin kimyasal olarak reaksiyona girmeleri sonucu diş-restorasyon arayüzüne çökmesi ve çökeltinin ışınlanması ile kenar sızıntısının görüntülenmesi esasına dayanır (Taylor ve Lynch 1992). Kullanılan her iki kimyasal ajanın da penetrasyon yeteneğine sahip olması gerekmektedir. Yalnızca birinin küçük moleküllü olması ve

penetrasyonu ile görüntü elde edilebilmesi, dolayısıyla kenar sızıntısının tespiti olanaksızdır (Taylor ve Lynch 1992). Sızıntının tespit edilmesinde gümüş tuzlarının kullanılması en çok tercih edilen yöntemdir. Bunlardan %50'lik gümüş nitrat tuzları sıklıkla kullanılmaktadır (Alani ve Toh 1997, Jacker-Guhr ve ark. 2016). Gümüş nitrat solüsyonunun penetrasyon kapasitesi dikkate alındığında, gümüş iyonlarının çapının (0,059 nm) bakterilerin ortalama büyüklüğüne göre (0,1-1,0 µm) oldukça küçük olması (Hammesfahr ve ark. 1987) sebebiyle oluşan aralıklara kolayca sızabilmesi kullanımını yaygınlaştırmıştır (Pintado ve Douglas 1988).

Mikro-BT ile gümüş nitrat solüsyonunun birlikte kullanımının duyarlı bir test yöntemi olduğu, objektif ölçüm sağladığı ve kantitatif veriler elde edilebilmesine olanak sağladığı bildirilmiştir (Jacker-Guhr ve ark. 2016). Ayrıca kullanılan kimyasal ajanların radyoaktif olmamaları da bir avantaj olarak nitelendirilmektedir (Alani ve Toh 1997).

Gümüş nitratın asidik pH'ının (~4,2) örnekler üzerinde negatif etkiler yaratabileceği; bu nedenle amonyakla veya fosfatla tamponlanmış gümüş nitrat solüsyonunun (pH: ~9,5) tercih edilmesi gerektiğini bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır (Tay ve Pashley 2003, Li ve ark. 2003).

Gümüş nitrat boyasının radyoopasitesinin mine ile benzer olduğu, bu nedenle boyanın penetrasyon derinliğinin belirlenmesinde güçlük yaşandığı bildirilmiş; bu nedenle mikro-BT'nin dentindeki marjinal sızıntıyı saptamada güvenilir olduğuna işaret edilmiştir. Araştırmacılar bu durumu dentinin mineye kıyasla daha az hidroksiapatit içermesi, bu nedenle hem mineden hem de gümüşten daha az radyoopak olmasıyla açıklamışlardır (Zhao ve ark. 2014).

Gümüş renklenmesinin mekanizması net değildir. Tay ve ark. (1995), dişin demineralizasyonundan sonra gümüş çökeltilerinin hala var olduğunu ve gümüş partiküllerinin serbest dolaşan granüller halinde restorasyon ve diş yapıları arasındaki boşluklara çökeceğini,

bazı gümüş çökeltilerinin dentine bağlanacağını belirtmişlerdir. Adam ve Whittaker (1972) ise, gümüş depozisyonunun büyük oranda kollajen fibrillerine bağlı olduğunu bulmuşlardır. İzleyici moleküller ile restoratif materyaller veya dentin arasında kimyasal reaksiyonlar meydana gelebilir ve bu reaksiyonlar izleyici moleküllerin yayılımını etkileyebilir (Youngson ve ark. 1998). Gümüş nitrat kullanıldığında amalgam restorasyonlarda, gümüş iyonlarının amalgam bileşenleriyle reaksiyona girerek oluşan aralık boyunca yayılamadığı, cam iyonomer restorasyonlarda ise restorasyonun gümüş iyonlarını yapısına alarak kendisinin boyandığı belirtilmiştir (Taylor ve Lynch 1992, Gwinnett ve ark. 1995).

1.7. Amaç

İmmatür dişlere uygulanan geleneksel KH apeksifikasyonu tedavisinin birçok dezavantajı bulunmaktadır. Uzun bir zaman aralığı boyunca birçok randevu gerektirir, tedavinin devamlılığı ebeveynin randevulara uymasına bağlıdır ve kalsiyum hidroksite uzun süreli maruziyet dolayısıyla dentinin mekanik dayanıklılığı azalmaktadır. Tek seans apeksifikasyon, geliştirilen kalsiyum silikat içerikli ajanlarla birlikte kısa tedavi zamanı sağlaması nedeniyle klinisyenler tarafından tercih edilen bir yöntem olmakla beraber, bu teknik de KH apeksifikasyonu gibi kök gelişiminin devam etmesini sağlayamamaktadır. Kalsiyum hidroksit apeksifikasyonu ve tek seans apeksifikasyon tekniklerinin dezavantajları nedeniyle; tedavi sonrasında kanal içinde vital doku oluşturulması, sert doku oluşumu ile beraber kök maturasyonunu sağlayan bir prosedür olan rejeneratif endodontik tedaviler popüler hale gelmiştir.

Rejenerasyon tedavisinde kök kanal duvarlarının kalınlaşması ve uzaması gerçekleşse de bu olay yavaş bir şekilde meydana gelmektedir. Ayrıca reperatif ve kalsifiye dokunun apozisyonunun bu kırılğan dişleri güçlendirip güçlendirmeyeceği bilinmemektedir. Dental travma en çok çocukları etkilemektedir. Minimal kök gelişimine sahip genç dişlerde endodontik

tedavi sırasında veya sonrasında sekonder travma sebebiyle servikal kron-kök kırığı oluşabilmektedir. Rejeneratif endodontik tedavi uygulanmış dişlerin uzun süreli sağ kalımıyla alakalı az sayıda klinik çalışma bulunduğundan, şu sorular yanıtsız kalmıştır:

1. Bu dişler iskeletsel gelişim tamamlanana kadar fonksiyonel kalacak mıdır?
2. İkincil bir travma gerçekleştiğinde kuvvetleri kaldırabilecek midir?

Rejeneratif endodontik tedavi prosedüründe, kalsiyum silikat içerikli ajanın mine-sement sınırının altında 3-4 mm kalınlığında olacak şekilde kökün koronal üçlüsüne yerleştirilmesi, üzerine 2-3 mm kalınlığında cam iyonomer siman tabakası konularak kompozit rezin ile restore edilmesi önerilmiştir. Rejeneratif endodontik tedavilerden sonra gerçekleşen nanosızıntı ve bunun tedavi başarısına etkisiyle alakalı literatürde çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda bu tedavi prosedüründen sonra dişlerde kırılmaya karşı direnci araştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır.

Yukarıda bildirilen nedenler ışığında bu tez çalışmasında; simüle edilmiş immatür dişlerde uygulanan revaskülarizasyon tedavisinde kalsiyum silikat içerikli ajanın kökün değişik seviyelerinde farklı kalınlıklarda kullanımı sonrası, dişlerde görülen nanosızıntının mikro-BT cihazı ile, dişlerin kırılma direncine etkilerinin ise universal test cihazı ile kökün tamamen kalsiyum silikat ajan ile doldurulduğu ve immatür diş olarak simüle edilmiş ama işlem uygulanmamış dişlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmadaki H_0 hipotezimiz; rejeneratif endodontik tedavide koronal restorasyon olarak kullanılan değişik kalınlıklardaki MTA'nın, nanosızıntı ve kırılma direnci üzerinde bir etkisinin olmayacağıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasının 3 çalışma ve 2 kontrol olmak üzere toplam 5 grup oluşturularak yürütülmesi planlanmıştır. Yapılan güç analizi sonrası çalışmaya %95 güven, 0,4 duyarlılık ve %80 teorik power için her grupta 16 adet olmak üzere toplam 80 adet çürük, çatlak, kırık, doku ya da şekil anomalisi olmayan çekilmiş insan daimi üst keser dişi dahil edilmiştir.

2.1. Etik Kurul Onayı

Araştırma için etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır (36290600/42 sayılı, 10.10.2019 tarihli).

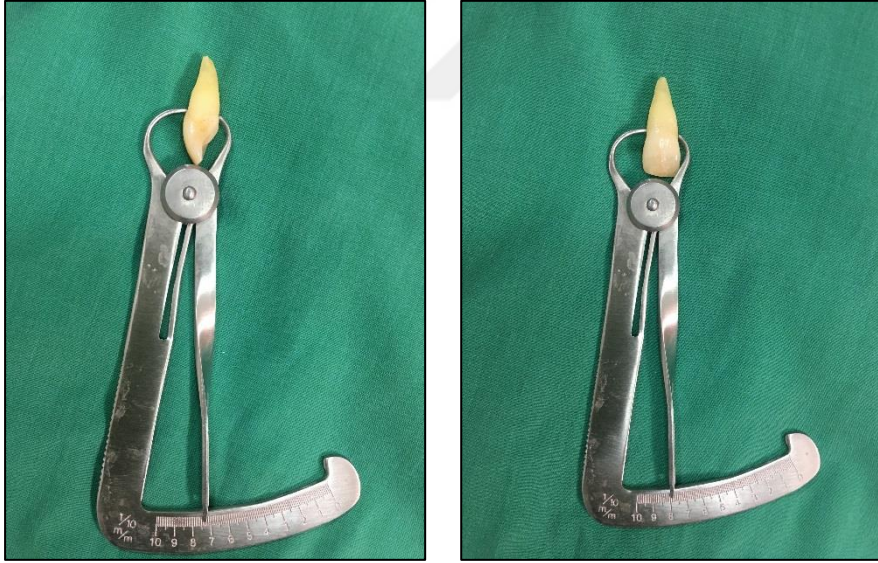
2.2. Örneklerin Seçimi ve Standardizasyonu

Çekimden sonra dezenfeksiyon amacıyla tüm dişler %1,25'lik sodyum hipoklorit solüsyonunda 5 dakika süre ile bekletilmiş, daha sonra deney aşamasına kadar %0,9'luk fizyolojik salin solüsyonunda saklanmıştır. Dişler kullanılmadan önce kök yüzeylerindeki tüm artıklar kretuar yardımıyla temizlenmiştir. Çalışmaya dahil edilecek örnekler seçilirken, radyografi alınarak her dişte tek kanal bulunduğu ve kanal içi kalsifikasyon ya da rezorbsiyon olmadığı teyit edilmiştir (Şekil 2.1). Dişler 10x büyütme ve ışık altında mikroskop yardımıyla incelenerek çürük, çatlak veya kırık hattı olan dişler çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca aday dişlerin köklerinin enine boyutları mine-sement birleşiminden mesio-distal ve bucco-lingual olarak kumpas ile ölçülerek birbirine yakın boyutlarda kökler (BL: $6,37 \pm 0,5\text{mm}$, MD: $6,68 \pm 0,5\text{ mm}$) çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 2.2 ve 2.3). Ortalama boyut değerlerinden %20 daha az veya fazla değer gösteren dişler çalışmadan çıkarılmıştır. Daha sonra seçilen dişlerin kökleri

apeks bölgesinden su soğutması altında elmas diskler yardımıyla kesilerek 12 mm standart uzunluğunda kökler elde edilmiştir (Şekil 2.4).



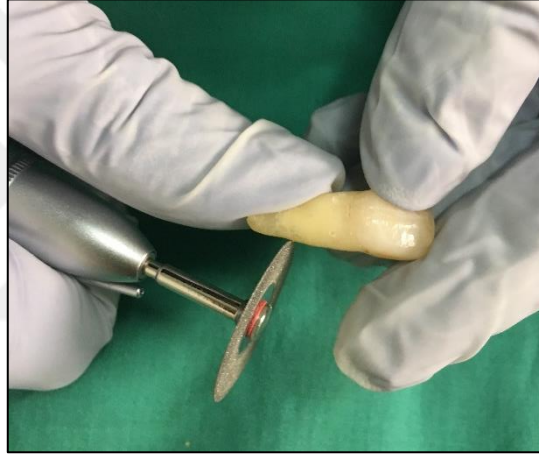
Şekil 2.1. Çalışmaya ait dişlerin seçilmesi ve periapikal radyografisi



Şekil 2.2. Çalışmaya ait örneklerin mesio-distal ve bukko-lingual çaplarının kumpasla ölçülmesi



Şekil 2.3. Benzer boyutlara sahip dişlerin seçilmesi



Şekil 2.4. Diş köklerinin apeks bölgesinden elmas diskler yardımıyla kesilmesi

2.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Hazırlanan örnekler, genç sürekli dişlerde revaskülarizasyon/pulpa rejenerasyonu tedavisini simüle edecek şekilde 3 adet çalışma, 1 pozitif ve 1 negatif kontrol grubu olmak üzere rastgele 5 gruba (n=16) ayrılmıştır.

Çalışma Grupları:

Grup 1: 2 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan grubu (n=16) (Şekil 2.5)

Grup 2: 4 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan grubu (n=16) (Şekil 2.6)

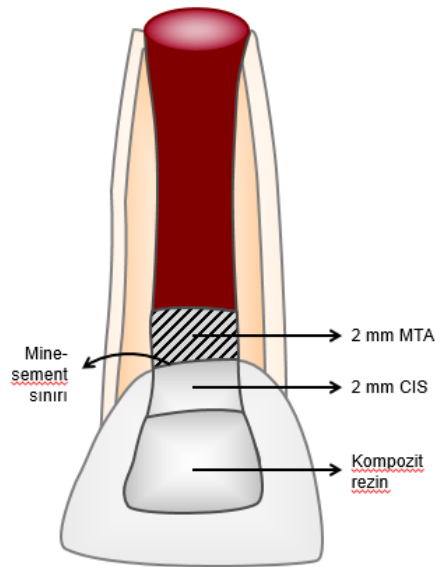
Grup 3: 2 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan + 2 mm kalınlığında cam iyonomer siman grubu (n=16) (Şekil 2.7)

Pozitif Kontrol Grubu:

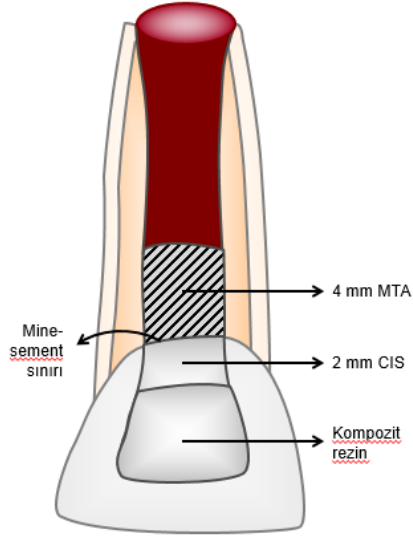
Kök kanalının tamamı kalsiyum silikat içerikli ajan ile doldurulmuş dişler (n=16) (Şekil 2.8)

Negatif Kontrol Grubu:

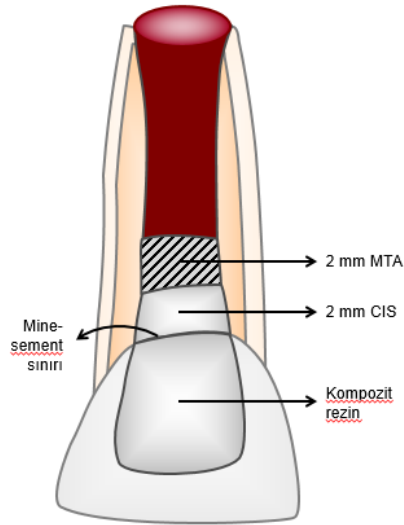
Sadece preparasyon işlemi uygulanmış ve koronal restorasyonu yapılmış dişler (n=16) (Şekil 2.9)



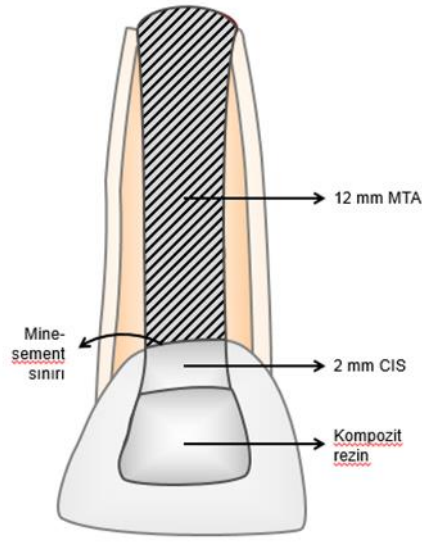
Şekil 2.5. Grup 1: 2 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan grubu



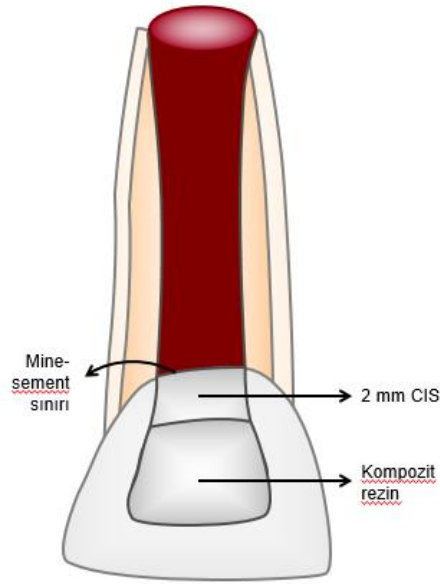
Şekil 2.6. Grup 2: 4 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan grubu



Şekil 2.7. Grup 3: 2 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan + 2 mm kalınlığında cam iyonomer siman grubu



Şekil 2.8. Pozitif kontrol grubu: Kök kanalının tamamı kalsiyum silikat içerikli ajan ile doldurulmuş dişler



Şekil 2.9. Negatif kontrol grubu: Sadece preparasyon işlemi uygulanmış ve koronal restorasyonu yapılmış dişler

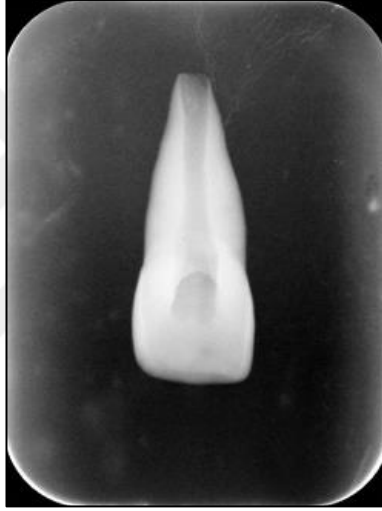
2.4. Örneklerin Hazırlanması

2.4.1. Çalışma Grupları

Dişlere su soğutmalı yüksek devirli alet (aerator) kullanılarak 010 numaralı elmas rond ve fissür frezler (Coltene/Whaledent AG, Altstatten, Switzerland) yardımıyla endodontik giriş kavimleri açılmıştır. Kök pulpalari tirnerfler (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Switzerland) yardımıyla ekstirpe edilmiştir. Örneklerin standardize “blunderbuss” şekillendirilmesini sağlamak amacıyla apikal ve koronal üçlüler (4 mm) yavaş hızlı bir el aletiyle 2-6 numaralı Peesso Reamer frezler (G-Star, Golden Star Medical Co., Shenzen, China) kullanılarak genişletilmiştir. 6 numaralı Peesso Reamer frez preparasyonun içerisinde basınçsız ilerlediğinde preparasyon tamamlanmıştır. Apikal ve koronal üçlülerin (4 mm) preparasyonunun ardından, kanalların orta üçlüler K tipi (G-Star, Golden Star Medical Co., Shenzen, China) el eğesi ile 80 numaralı eğe kökün orta üçlüsünden rahatça geçecek şekilde genişleyene kadar eğelenmiştir (Şekil 2.10). Preparasyon sırasında her alet değişimi öncesi irrigasyon amacıyla 5 mL %2,5’lik NaOCl, 5 mL %17’lik EDTA ve 5 mL steril salin solüsyonu kullanılmıştır. Preparasyon sonunda kanallar 5 mL %2,5’lik NaOCl, 5 mL distile su, 5 mL %17’lik EDTA ve 5 mL distile su ile yıkanmıştır. İrrigasyonda kullanılan %2,5’lik NaOCl solüsyonu, 500 mL %5’lik NaOCl ve 500 mL distile su karıştırılarak elde edilmiştir. İrrigasyon işlemleri 27 gauge iğneyle gerçekleştirilmiş, her bir irrigasyon solüsyonu için ayrı bir dental enjektör iğnesi kullanılmıştır. İğne dişin koronal üçlüsüne yerleştirilmiş ve irrigasyon esnasında hafif basınç uygulanmıştır. Kanallar kağıt konlarla (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Switzerland) kurulanmıştır. Tüm dişler için aynı preparasyon prosedürleri takip edilmesine rağmen, kanal duvarlarının genç sürekli dişlerin gösterdiği konik blunderbuss şeklini taşıdığını doğrulamak için radyograflar alınmıştır (Şekil 2.11).



Şekil 2.10. Standart giriş kavitesi açılmış ve prepare edilmiş diş örneği



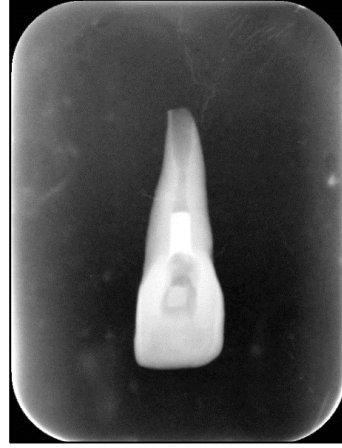
Şekil 2.11. Blunderbuss şekli için alınan radyograf

Kök kanalına belirlenen çalışma boyuna kadar kan pıhtısını simüle etmek, koronal bariyer kalınlığını standardize etmek, materyal kondenzasyonunu kolaylaştırmak ve materyalin apikale hareket etmesini önlemek amacıyla sünger yerleştirilmiştir. Materyal için kalan boşluğun derinliği bir periodontal sond yardımıyla palatinal mine-sement sınırı referans alınarak kontrol edilmiştir. Kalsiyum silikat içerikli ajan (MTA Angelus, Angelus Dental, Londrina, Brezilya) üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda 1:1 oranında karışım kuma benzer bir görünüme ulaşana kadar karıştırılarak hazırlanmış, kanal içerisine mine-sement sınırının altına 1. gruptaki dişlerde 2 mm kalınlığında (Şekil 2.12), 2. gruptaki dişlerde ise 4

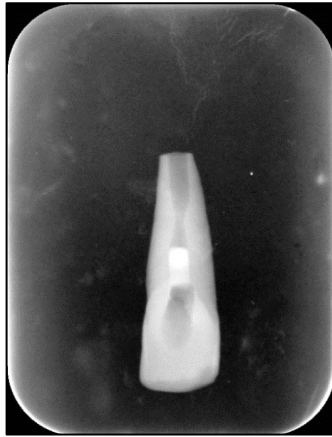
mm kalınlığında (Şekil 2.13) yerleştirilmiştir. Nemli pamuk peletle 15 dakika boyunca ajanın sertleşmesi beklenmiştir. Her iki grupta da mine-sement sınırının üzerinde, kalsiyum silikat içerikli ajanın üzerine kanal ağzını örtecek şekilde 2 mm kalınlığında ışıkla sertleşen rezin modifiye cam iyonomer siman (RMCİS) (Izoline, VladMiVa, Belgorod, Russia) yerleştirilmiş ve 10 saniye süre ile 1500 mW/cm^2 gücünde LED (Light Emitting Diode, Radian plus, SDI, Avustralya) ışık kaynağı kullanılarak polimerize edilmiştir. 3. gruptaki dişlerde kalsiyum silikat içerikli ajan (MTA Angelus, Angelus Dental, Londrina, Brezilya) kanal içerisine mine-sement sınırının 2 mm altında olacak şekilde 2 mm kalınlığında yerleştirilmiştir. Nemli pamuk peletle 15 dakika boyunca ajanın sertleşmesi beklenmiştir. Daha sonra RMCİS (Izoline, VladMiVa, Belgorod, Russia) mine-sement sınırının altına, kalsiyum silikat içerikli ajanın üzerine 2 mm kalınlığında yerleştirilmiştir (Şekil 2.14).



Şekil 2.12. 1. gruptaki örneklere mine-sement sınırının altında 2 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan yerleştirilmesi ve radyograf ile kontrolü



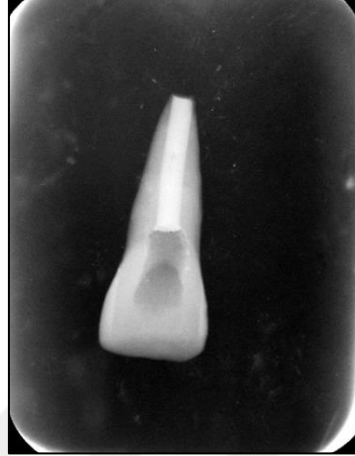
Şekil 2.13. 2. gruptaki örneklere mine-sement sınırının altında 4 mm kalınlığında kalsiyum silikat içerikli ajan yerleştirilmesi ve radyograf ile kontrolü



Şekil 2.14. 3. gruptaki dişlerde kalsiyum silikat içerikli ajanın kanal içerisine mine-sement sınırının 2 mm altında olacak şekilde 2 mm kalınlığında yerleştirilmesi, ardından RMCİS'in mine-sement sınırının altına 2 mm kalınlığında yerleştirilmesi ve radyografi ile kontrolleri

2.4.2. Pozitif Kontrol Grubu

Bu gruptaki dişlere çalışma grubu ile aynı preparasyon işlemleri uygulanmış, daha sonra dişlerin kök kanallarının tamamı mine-sement sınırına kadar kalsiyum silikat içerikli ajan (MTA Angelus, Angelus Dental, Londrina, Brezilya) ile doldurulmuştur (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. Pozitif kontrol grubundaki örneklerin kök kanallarının tamamının mine-sement sınırına kadar kalsiyum silikat içerikli ajan ile doldurulmasının radyografi ile kontrolü

2.4.3. Negatif Kontrol Grubu

Bu gruba dahil edilen örneklere çalışma grupları ile aynı preparasyon işlemleri uygulanmış, kök kanallarının tamamına mine-sement sınırına kadar sünger yerleştirilmiş ve koronal restorasyonları yapılmıştır (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Negatif kontrol grubundaki dişlerin kök kanalının tamamına mine-sement sınırına kadar sünger yerleştirilmesi

Çalışma ve kontrol gruplarındaki dişlerin daimi restorasyonlarında, bir self-etch adeziv (Gluma, Kulzer GmbH, Hanau, Germany) ince bir tabaka halinde 20 saniye boyunca tüm kaviteye sürülmüştür. Hafif hava spreysi ile 5-10 saniye kurutulduktan sonra 10 saniye süre ile 1500 mW/cm² gücünde LED (Light Emitting Diode, Raddi plus, SDI, Avustralya) ışık kaynağı kullanılarak polimerize edilmiştir. Daha sonra kaviteye A1 kompozit rezin (Fantasista V, Sun Medical Co., Shiga, Japan) inkremental teknik kullanılarak 1,5 mm'lik homojen boşluksuz tabakalar halinde yerleştirilmiştir. 20'şer saniye ışınlanarak polimerize edilmiştir.

Örneklerin kök uçları bir self-etch adeziv (Gluma, Kulzer GmbH, Hanau, Germany) ve akıcı bir kompozit rezin (Filtek Ultimate, 3M ESPE, St. Paul MN, ABD) ile kapatılmıştır.

2.5. Nanosızıntının Değerlendirilmesi

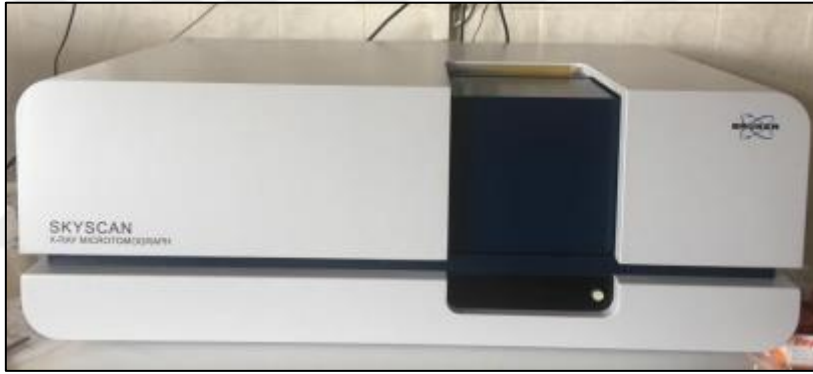
Her bir örneğe, her grup için farklı renkte olacak şekilde, iki tabaka tırnak cilası restorasyon kenarlarına 1 mm yaklaşacak şekilde tüm diş yüzeylerine uygulanmıştır (Şekil 2.17). Tüm örnekler 15 saat süreyle karanlıkta %50'lik gümüş nitrat solüsyonunda bekletilip, ardından 2 dakika süresince akan su altında yıkanmış ve daha sonra fotoğraf geliştirici solüsyon içerisine batırılarak 3 saat ışık altında bekletilmiştir. Yanlış pozitif boyanmaların önüne geçmek için, örneklerin yalnızca koronal kısımları solüsyonlara batırılmıştır. Sonrasında örnekler diş fırçası ve su yardımıyla temizlenmiştir.

Örneklerin taranması için yüksek çözünürlüklü bir masaüstü mikro-BT sistemi (Bruker Skyscan 1172, Kontich, Belgium) kullanılmıştır (Şekil 2.18). Taramalar; 80 kilovoltaj pik (kVp), 125 miliamper/saniye (mA), 1 mm alüminyum filtre, 18 µm piksel büyüklüğü ve her 0,2 adımda rotasyon uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Ring artefaktını minimize etmek için her ışınlama öncesinde sensörün hava kalibrasyonu yapılmıştır. Her bir örnek 45 dakikalık bir birleşme zamanı içinde 360° rotasyona uğratılmıştır.

Örneklerin görüntülenmesi ve kantitatif ölçümlerin yapılması için NRecon (ver. 1.6.10.4, SkyScan) ve CTAn (ver. 1.16.1.0, SkyScan) yazılım programları kullanılmıştır. Rekonstrüksiyon parametreleri için ring artifaktı düzeltimi ve düzleştirme sıfırda sabitlenmiş ve ışın artifakt düzeltimi %40'a ayarlanmıştır. NRecon yazılımı kullanılarak tarayıcıdan elde edilen görüntüler iki boyutlu kesitleri gösterecek şekilde rekonstrükte edilmiştir. Toplamda her bir numune için 1345 adet kesitsel görüntü yeniden yapılandırılmıştır. Daha sonra CTAn yazılımı, üç boyutlu volümetrik görüntüleme ve nanosızıntının hacminin ölçümü için kullanılmıştır. Nanosızıntının varlığı ve miktarı her bir kısım için iki boyutlu kesitlerde, 21,3 inch düz ekran renk aktif matriks TFT medikal görüntüleyicide (NEC MultiSync MD215MG, Munich, Germany), 75 Hz'te 2,048-2,560 çözünürlükle ve 11,9 bit'de kullanılan 0,17 mm nokta aralığında değerlendirilmiştir. Her bir kesit iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Araştırmacılar arasında çelişki yaşandığı durumlarda, ortak bir fikre varılana kadar kesitler tekrar incelenmiştir. Üç boyutlu görüntülerde nanosızıntının hacimce miktarının hesaplanabilmesi için, orijinal gri skalalı görüntüler parazitlerin azaltılması adına Gaussian düşük geçişli filtre ile işlenmiş ve CTAn kullanılarak bir otomatik segmentasyon eşliğinden mine, dentin, kompozit rezin, rezin ile modifiye cam iyonomer siman ve kalsiyum silikat içerikli ajanın sızıntı görüntülerinden ayrılması için yararlanılmıştır. Sadece siyah/beyaz piksellerden meydana gelen bir görüntü elde etmek için gri seviyelerin aralığının işlenmesini gerektiren bir eşikleme işlemi uygulanmıştır. Daha sonra nanosızıntı hacmini hesaplamak için her bir kesit için bütün örneği içeren bir ilgili bölge seçilmiştir.



Şekil 2.17. İki tabaka tırnak cilasının restorasyon kenarlarına 1 mm yaklaşacak şekilde tüm diş yüzeylerine uygulanması



Şekil 2.18. Mikro-BT cihazı

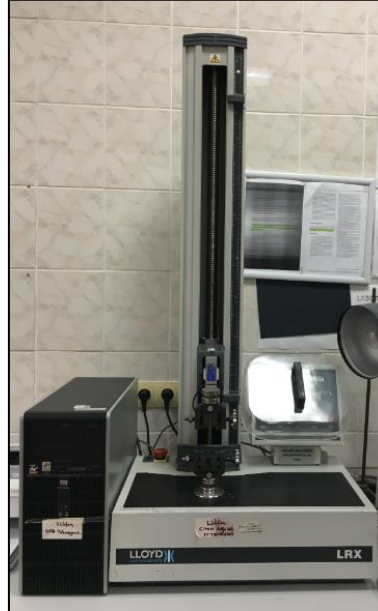
2.6. Kırılma Direnci Testi

Dişlerin kök yüzeyleri periodontal ligamenti taklit edebilmek amacıyla mine-sement sınırının 2 mm apikalinden itibaren yaklaşık 0,2-0,3 mm kalınlığında polivinil siloksan (C-tipi silikon bazlı ölçü materyali) (Coltene/Whaledent AG, Altstatten, Switzerland) ile kaplanmıştır. Daha sonra dişler 15x15 mm boyutlarında akrilik bloklar içine, mine-sement sınırı ile akrilik rezin arasında 2 mm mesafe bırakarak ve dişin uzun aksı ile akril bloğun dış sınırı paralel olacak şekilde gömülmüştür (Şekil 2.19). Fazla ölçü materyali temizlenmiştir. Kırılma direnci testine

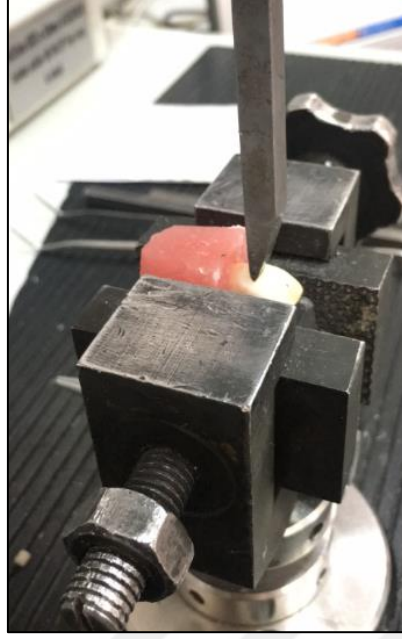
kadar dehidrasyonu önlemek için dişler ıslak bir havlu yardımıyla nemli tutulmuştur. Örnekler kırılma direnci testi için Universal Test Makinesi'ne (Lloyd Instruments LRX, Ametek, West Sussex, UK) (Şekil 2.20), 4 mm çapındaki keski tip uç dişin fasial yüzeyine, fasial mine-sement sınırının 3 mm koroneline, dişin uzun aksı ile 90° açı yapacak şekilde yerleştirilmiş ve dişlere kırılana kadar 1 mm/dk. hızla kuvvet uygulanmıştır (Şekil 2.21). Kırılma anındaki pik makaslama kuvvetleri Newton (N) birimi olarak kaydedilmiştir.



Şekil 2.19. Diş yüzeyinin polivinil siloksan ile kaplanması ve akrilik bloklara gömülmesi



Şekil 2.20. Universal test makinesi



Şekil 2.21. Örneğin cihaza yerleştirilmesi

2.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Nanosızıntıya ait verilerin analizinde SPSS 21 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. Post-hoc testler için ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Kırılma direnci değerlerinin analizinde ise SPSS 21 paket programı kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım olduğu için ANOVA, kategorik veriler arasındaki bağımlılığa ise Montecarlo simülasyon tekniği kullanılarak Ki-Kare analizi ile bakılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Grupların Nanosızıntı Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarındaki dişlere ait nanosızıntı değerleri Çizelge 3.1’de gösterilmiştir. Değerler; kök kanalında sızıntı görülen alanların yüzde cinsinden hacmiyle, MTA-Angelus’un alt sınırı ile apeksin kapatıldığı akışkan kompozitin üst sınırı arasındaki boşluğun yüzde cinsinden hacminin oranlanmasıyla elde edilmiştir. Mikro-BT ile taramalar sonucu elde edilen kesitlere ve nanosızıntıların görünümüne ait örnek görüntüler grup 1, 2, 3 ve pozitif ile negatif kontrol grupları için sırasıyla Şekil 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 ve 3.5’te gösterilmiştir.

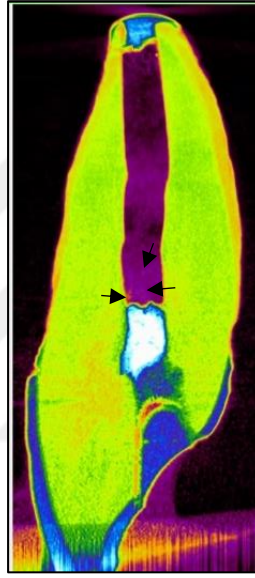
Çizelge 3.1. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama±standart sapma (SS), median (minimum-maksimum) %hacim cinsinden nanosızıntı değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırma

Gruplar	Nanosızıntı Değerleri		Genel p değeri
	Ort.±SS	Median (Min.-Maks.)	
Grup 1 (2 mm MTA)	0,00132±0,00017	0,00131 ^{a,b} (0,00051-0,00418)	<0,001
Grup 2 (4 mm MTA)	0,00037±0,00015	0,00036 ^{a,c,d} (0,00007-0,00062)	
Grup 3 (2 mm MTA + 2 mm RMCİS)	0,00105±0,00037	0,00105 ^{c,e} (0,00023-0,00161)	
Grup 4 (Pozitif kontrol)	0,00006±0,00005	0,00006 ^{b,e,f} (0,00002-0,00015)	
Grup 5 (Negatif kontrol)	0,00211±0,00034	0,00209 ^{d,f} (0,00056-0,00499)	

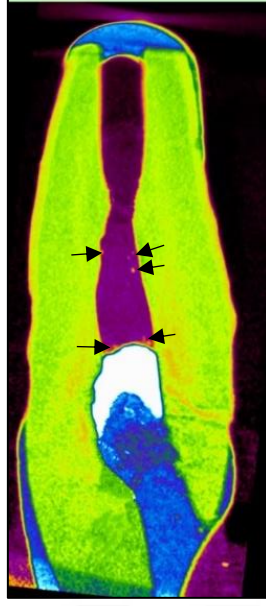
Aynı sütundaki benzer harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir.

Gruplar, gösterdikleri nanosızıntı değerleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Median nanosızıntı yüzdesi değerlerinin çoktan aza doğru negatif kontrol grubu, birinci çalışma grubu, üçüncü çalışma grubu, ikinci çalışma grubu ve pozitif kontrol grubu şeklinde sıralandığı görülmüştür. Grupların gösterdikleri minimum ve maksimum nanosızıntı değerlerinin dağılımı ile standart sapma

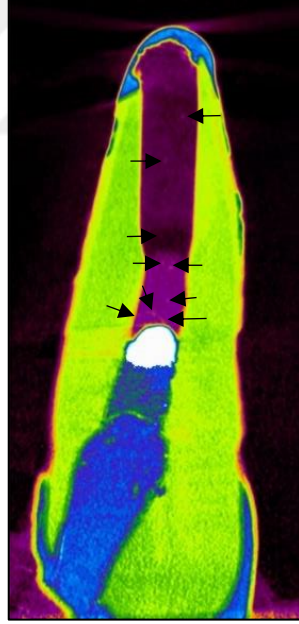
değerleri Şekil 3.6’da gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlenmiştir. Beş grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara bakıldığında ise birinci çalışma grubuyla ikinci çalışma grubu ($p=0,005$), birinci çalışma grubuyla pozitif kontrol grubu ($p<0,001$), ikinci çalışma grubuyla üçüncü çalışma grubu ($p=0,002$), ikinci çalışma grubuyla negatif kontrol grubu ($p<0,001$), üçüncü çalışma grubuyla pozitif kontrol grubu ($p<0,001$) ve pozitif kontrol grubuyla negatif kontrol grubu ($p<0,001$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



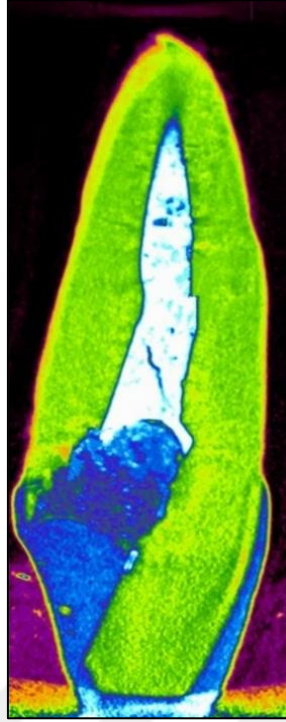
Şekil 3.1. Grup 1’e ait kesit görüntüsü ve nanosızıntı alanı örneği (siyah oklar)



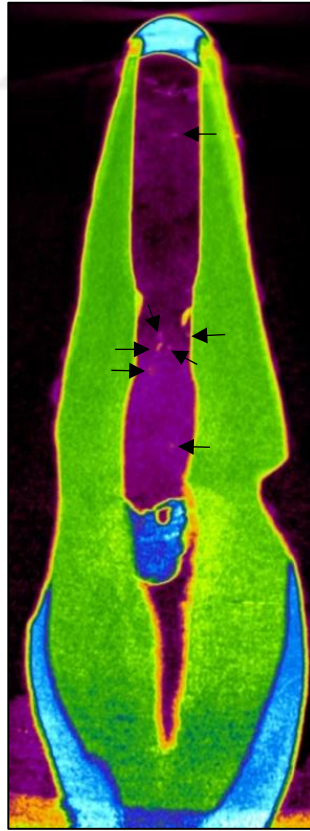
Şekil 3.2. Grup 2'ye ait kesit görüntüsü ve nanosızıntı alanı örneği (siyah oklar)



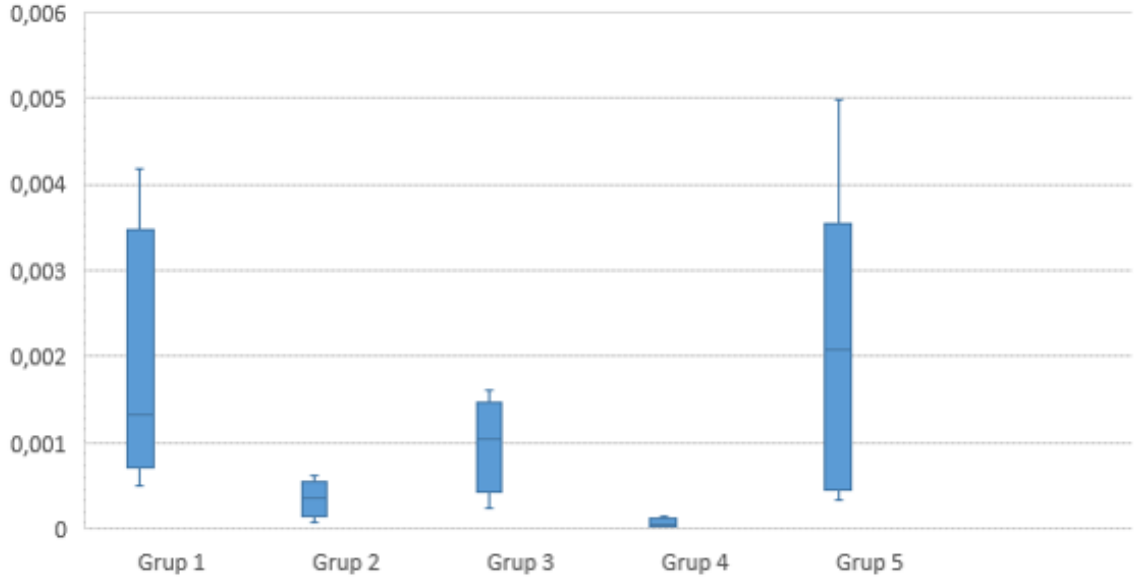
Şekil 3.3. Grup 3'e ait kesit görüntüsü ve nanosızıntı alanı örneği (siyah oklar)



Şekil 3.4. Grup 4'e ait kesit görüntüsü örneği (nanosızıntı alanı izlenmemektedir)



Şekil 3.5. Grup 5'e ait kesit görüntüsü ve nanosızıntı alanı örneği (siyah oklar)



Şekil 3.6. Çalışma ve kontrol gruplarının minimum ve maksimum nanosızıntı değerlerinin dağılımı ve standart sapma (SS)

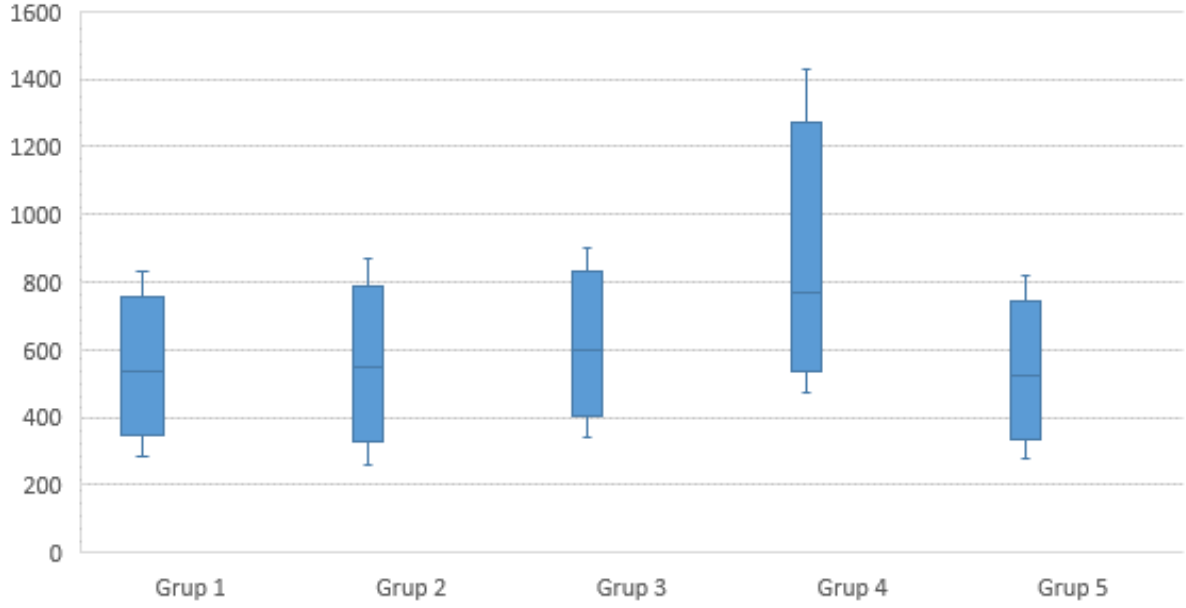
3.2. Grupların Kırılma Direnci Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarındaki dişlere ait kırılma direnci değerleri Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama, median, minimum ve maksimum kırılma direnci değerleri (Newton/N), standart sapma (SS) ve ANOVA tablosu

Grup Numarası								ANOVA		
		n	Ortalama	Median	Minimum	Maksimum	SS	F	p	Bonferonni
Kuvvet Büyüklüğü (N)	Grup 1	16	533,5	533,1	282,4	830,8	163,8	5,451	0,001	4-1 4-2 4-3 4-5
	Grup 2	16	545,2	547,0	257,7	872,1	143,8			
	Grup 3	16	609,3	591,1	340,2	904,0	151,7			
	Grup 4	16	797,5	741,3	470,5	1430,1	265,8			
	Grup 5	16	521,0	521,8	276,5	817,8	177,6			

Gruplar median kırılma dirençleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Pozitif kontrol grubunun (MTA ile tam kanal dolumu) median kırılma direnci değerlerinin, çalışma gruplarına ve negatif kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında ise median kırılma dirençlerinin çoktan aza üçüncü çalışma grubu (2 mm MTA+2 mm RMCİS), ikinci çalışma grubu (4 mm MTA), birinci çalışma grubu (2 mm MTA) ve negatif kontrol grubu (kök-kanal dolgusu yapılmamış dişler) şeklinde sıralandığı görülmüştür. Bu gruplar arasında median kırılma dirençleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol gruplarına ait kırılma direnci değerlerinin dağılımı Şekil 3.7’de gösterilmiştir.



Şekil 3.7. Çalışma ve kontrol gruplarının minimum ve maksimum kırılma direnci değerlerinin dağılımı ve standart sapma (SS)

3.3. Grupların Kırık Türü ve Yerleşimi Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması

Grupların kırık türü açısından karşılaştırılması Çizelge 3.3'te, kırığın yerleşimi açısından karşılaştırılması Çizelge 3.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3. Grupların kırık türü açısından karşılaştırılması

		Grup Numarası												Ki-Kare
		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5		Total		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kırık Türü	Horizontal	2	12,5	3	18,8	6	37,5	6	37,5	2	12,5	19	23,8	0,234
	Oblik	14	87,5	13	81,3	10	62,5	10	62,5	14	87,5	61	76,3	
	Total	16	100,0	16	100,0	16	100,0	16	100,0	16	100,0	80	100,0	

Örneklerde meydana gelen kırıklar horizontal veya oblik olarak gerçekleşmiştir. Bu kırık türlerinin sıklıkları karşılaştırıldığında; Grup 3 ve Grup 4'te horizontal kırık tipi %37,5 olarak görülürken; Grup 1,2 ve 5'te oblik kırık tipi sırasıyla %87,5, %81,3 ve %87,5 olarak

görülmektedir. Tüm gruplar için oblik kırık türünün daha fazla gerçekleştiği belirlenmiştir, ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,234$).

Örneklere görülen kırıkların apikal, orta ve servikal üçlülerde gerçekleştiği saptanmıştır. Kırık yerleşim bölgelerinin sıklığı karşılaştırıldığında; Grup 1’de orta üçlüde %50; Grup 2’de orta üçlüde %50 ve servikal üçlüde %43,8; Grup 3’te orta üçlüde %43,8; Grup 4’te apikal ve servikal üçlülerde %37,5 ve Grup 5’te servikal ve orta üçlülerde %37,5 olduğu belirlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,518$).

Çizelge 3.4. Grupların kırık yerleşimi açısından karşılaştırılması

		Grup Numarası												Ki-Kare
		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		Grup 5		Total		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Bölge	Apikal	5	31,3	1	6,3	5	31,3	6	37,5	4	25,0	21	26,3	0,518
	Orta	8	50,0	8	50,0	7	43,8	4	25,0	6	37,5	33	41,3	
	Servikal	3	18,8	7	43,8	4	25,0	6	37,5	6	37,5	26	32,5	
	Total	16	100,0	16	100,0	16	100,0	16	100,0	16	100,0	80	100,0	

4. TARTIŞMA

İmmatür dişler çürük, gelişimsel anomaliler veya travma nedeniyle nekrotik hale gelebilmektedir. Bu durumda dişlerin kök gelişimlerinin durması nedeniyle endodontik tedavileri; açık apekslerine, olumsuz kron-kök oranlarına ve ince kök kanal duvarlarına bağlı olarak klinisyenler için zorlayıcı olmaktadır (Cvek 2007, Trope 2010).

İnce dentin duvarlarına ve özellikle servikal alanda yetersiz dentin kalınlığına bağlı olarak, endodontik tedavi uygulanmış immatür dişlerin sağkalımı bir endişe konusudur (Cvek 1992, Katebzadeh ve ark. 1998, Goldberg ve ark. 2002). Kök-kanal dolgusu yapılmış dişlerin kırılma direnci, büyük oranda kalan diş yapısının miktarına bağlıdır (Cvek 1992, Marchi ve ark. 2008, Kahler ve ark. 2018). İmmatür diş köklerinin apikal üçlüsü gelişemediği için kökün koronal ve orta üçlülerinde kalan dentin yükleyici kuvvetlere karşı aşırı yük altında kalmaktadır (Talati ve ark. 2007).

İmmatür dişlere kalsiyum hidroksit veya kalsiyum silikat içerikli ajan kullanılarak uygulanan apeksifikasyon tedavilerinden sonra kök gelişimleri devam etmediği için gelişen servikal kron-kök kırıkları klinisyenler için aşılamayan bir problem olarak kalmaya devam etmektedir (Cvek 1992, Al-Jundi 2004, Trope 2010). Geleneksel olarak, immatür dişlerin endodontik tedavisi kalsiyum hidroksitin uzun dönemli kanal içi uygulanmasıyla gerçekleştirilmektedir (Frank 1966). Ancak, kalsiyum hidroksit kullanımının 1 yılın sonunda dişin dayanıklılığını %50 oranında azalttığı bulunmuştur (Andreasen ve ark. 2002). Dentinin organik matriksinde oluşan değişiklikler sonucunda daha kırılgan bir yapı meydana gelmektedir (Cauwels ve ark. 2010). Dentinin bükülme dayanıklılığı, iki ana komponenti olan hidroksiapatit kristalleri ve kollajen ağı arasındaki özel bir bağla ilgilidir. Organik matriks, asit proteinlerden ve fosfat ile karboksilat gruplarını içeren proteoglikanlardan meydana gelmektedir. Bu maddeler kollajen ağı ile hidroksiapatit kristalleri arasında bağlanma ajanları gibi

davranmaktadır. Kalsiyum hidroksit alkali doğasına bağlı olarak bağlanma ajanları olarak davranan asidik komponentlerden bazılarını nötralize edebilir, çözebilir veya denatüre edebilir; bu nedenle de dentini zayıflatabilir. Kalsiyum hidroksitin uzun zaman periyotlarında kullanımının dentinin kırılma dayanıklılığının üzerine zararlı etkileri olduğu düşüncesi Cvek'in 1992'de sunduğu rapordan beri kabul görmektedir. Bu gözlem aynı zamanda Andreasen'in (2002, 2006) kuzuların formasyonunu tamamlamamış kök apekslerine sahip kesici dişleri üzerinde yaptığı araştırmalarla desteklenmiştir. Kalsiyum hidroksit (pH= 12,5) moleküllerinin yüksek derecede alkali inorganik yapıları vardır ve küçük boyutları sayesinde mineralize kollajen fibrillerinin intrafibriller yapısına penetre olabilir ve tropokollajenin 3 boyutlu yapısını değiştirebilirler. Sonuç olarak dentinin elastik modülünü ve mikrosertliğini azaltırlar (Leiendecker ve ark. 2012, Yassen ve ark. 2013a). Yassen ve ark. (2013a), kalsiyum hidroksitin 1 haftalık uygulamasının dahi kollajen yıkımına veya radiküler dentinin demineralizasyonuna yol açtığını, bunun da kırılmalıkta artma ve dayanıklılıkta azalma ile sonuçlandığını göstermişlerdir. Ayrıca, kalsiyum hidroksit patlarının 3 aylık uygulamasının 1 haftalık uygulamaya kıyasla kökün kırılmaya direncini önemli ölçüde daha fazla azalttığını bulmuşlardır (Yassen ve ark. 2013b).

Geleneksel, kalsiyum hidroksit ile yapılan uzun dönem apeksifikasyonun dezavantajları nedeniyle, apikal bir tıkaç yerleştirilerek uygulanan tek seans apeksifikasyon tedavisi önerilmiştir (Tronstad 1978, Holland ve ark. 1980, Holland ve ark. 1983, Holland 1984, Brady ve ark. 1985, Moore ve ark. 2011, Shabahang 2013). MTA, bu tedavi yönteminde apikal tıkaç olarak kullanılabilecek en uygun materyaldir. 1999'da Shabahang ve ark. açık apekse sahip köpek dişlerinde MTA'yı apikal tıkaç olarak kullanmışlar ve sağlam bir bariyer olarak görev yapabildiğini gözlemlemişlerdir. Çeşitli çalışmalar MTA apikal tıkaç ile tedavi edilen immatür dişlerde başarılı klinik sonuçlar bulmuşlardır (Holden ve ark. 2008, Moore ve ark. 2011). Bu tekniğin avantajları tedaviyi tamamlamak için daha az randevu gerekmesi, daha tahmin

edilebilir apikal bariyer formasyonu ve hastanın takip randevularına gereksinimin azalmasıdır. Dezavantajı ise, kalsiyum hidroksit apeksifikasyonuna benzer olarak, bu tekniğin sadece apikal kapanmayı sağlaması, kök gelişiminin devamına izin vermemesi (Shabahang 2013) ve köklerin tedaviyi takip eden yıllarda kırılmaya hassas olarak kalmasıdır (Desai ve Chandler, 2009, Torabinejad ve ark. 2017, Chisini ve ark. 2018). Aynı zamanda; sertleşirken ortama kalsiyum hidroksit salımı yapması, dentin yapısını zayıflatabileceği yönünde soru işaretlerine yol açmıştır (White ve ark. 2002, Andreasen ve ark. 2006).

MTA'nın diş yapılarını güçlendirme yeteneği çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermiştir. White ve ark. (2002) MTA'ya 5 hafta maruz kalan diş yapılarının zayıfladığını göstermiştir. Bu sonuçtan MTA'nın alkalenitesi dolayısıyla protein yapıların yıkımının sorumlu olduğuna inanmışlardır. Sawyer ve ark. (2012), 2-3 aylık temastan sonra dentin dayanıklılığı üzerindeki negatif etkiden bahsetmişlerdir. Schmoldt ve ark. (2011), termosiklus uygulanmasının ardından, boş kök kanalları kullanılan kontrol grubuna kıyasla, MTA'nın zayıflamış köklerin kırılma direncini arttırmadığını bildirmiştir. Ancak Andreasen ve ark. (2006) MTA ile tedavi edilen dişlerin kırılma direncinin salin veya kalsiyum hidroksit ile doldurulan dişlere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. MTA ile doldurulan immatür dişlerin kırılma dayanıklılığını değerlendiren diğer ex vivo çalışmalar, MTA'nın güçlendirici etkisini göstermişlerdir (Bortoluzzi ve ark. 2007, Tuna ve ark. 2011, Milani ve ark. 2012). Milani ve ark. (2012) bu bulguyu MTA ile dentinin benzer elastik modülüne sahip olmasına bağlamıştır. Bir sonlu elemanlar analizinde, elastik modülü dentine yakın olan bir materyalin zayıflamış kökleri güçlendirebileceği gösterilmiştir (Li ve ark. 2006). Bortoluzzi ve ark. (2007), MTA'nın kırılma dayanımının 48 saat sonunda guta perka ile doldurulmuş ve doldurulmamış kanallara kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuştur.

Dentin organik matriksinin yıkımının asıl olarak matriks metalloproteinazları (MMP) tarafından yönlendirildiği bilinmektedir (Tjaderhane ve ark. 1998, Chaussain-Miller ve ark. 2006). Hatibovic-Kofman ve ark. (2008) kalsiyum hidroksit ve MTA ile tedavi edilen dişlerin kırılma direncini incelediklerinde MTA ile tedavi edilen dentinde doku inhibitörü MMP'lerin sentezlendiğini, ancak kalsiyum hidroksit ile tedavi edilen dentinde bunların saptanmadığını tespit etmişlerdir. MTA grubundaki kırılma direncindeki artışın bununla ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Tomson ve ark. (2007) MTA'nın, dentin matriksinde bulunan biyoaktif molekülleri salabileceğini göstermiştir. MTA ve dentin arasındaki biyolojik etkileşimin bir sonucu olarak dentin matriksinde meydana gelen değişikliğin, dentinin organik matriksinin yıkımını engelleyebileceği düşünülmüştür. Moazami ve ark. (2014), 30 gün sonunda MTA'nın sıgır dişi dentininin esneme dayanımını %28 azalttığı bulmuştur. İmmatur koyun kökleri kullanılan bir başka çalışmada (Hatibovic-Kofman ve ark. 2008), kırılma dayanımını değerlendirmek için 2 haftadan 1 yıla kadar değişen çeşitli zaman aralıkları kullanılmış; sonuçlarda 1 yıldan sonra MTA ile doldurulan dişlerin kalsiyum hidroksit veya kontrol gruplarına kıyasla daha fazla kırılma dayanımı gösterdiği görülmüştür. İmmunofloresans görüntülemeyle, araştırmacılar sadece MTA örneklerinde TIMP-2 (metalloproteinaz doku inhibitörü-2) varlığını gözlemlemişlerdir. MTA ile doldurulan dişlerdeki kırılma dayanıklılığını TIMP-2'nin kollajen yıkımını inhibe edici etkisine bağlamışlardır (Hatibovic-Kofman ve ark. 2008).

Minimal kök formasyonuna sahip immatür dişlerin yaklaşık %77'si endodontik tedavi sırasında veya sekonder travma nedeniyle servikal kırığa uğramaktadır (Cvek 1992). Al-Jundi (2004), immatür dişlere uygulanan endodontik tedavilerden sonra sekonder travma sebebiyle gözlenen kök kırığının sıklığını %85 olarak bildirmiştir. Bu kırıklar zaman içinde minör etkilerle veya spontan olarak meydana gelebilmektedir (Cvek 1992, Andreasen ve ark. 2006). Kök gelişimi ne kadar azsa kırık riski o kadar yüksektir (Cvek 1992).

Göreceli olarak daha güncel bir tedavi yöntemi olan “Rejeneratif endodontik tedavi (RET)” ile doğal sert doku oluşumuyla apikal kapanma ve kök dentin duvarlarında kalınlaşma elde edilir (Weisleder ve Benitez 2003). RET ile %10-40 oranında kök maturasyonu elde edilebilmesine rağmen, protokol gereği kökün servikal üçlüsüne koronal dolgu maddesi yerleştirildiği için servikal dentin kalınlaşması elde edilememektedir ve genellikle güçlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır (Bolhari ve ark. 2015).

Post-core uygulamasına izin vermeyen RET’lerden sonra kırılma dayanıklılığını arttırmak için çeşitli şekillerde güçlendirme gerekebilir. Endodontik tedaviler sonrasında diş yapısını desteklemek için günümüze kadar kullanılan koronal restoratif ajanlar; kompozit rezinler (Katebzadeh ve ark. 1998, Lawley ve ark. 2004, Carvalho ve ark. 2005, Wilkinson ve ark. 2007, Schmoldt ve ark. 2011), akışkan kompozitler (Prathibha 2011, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016), rezin modifiye cam iyonomer simanlar (Goldberg ve ark. 2002, Prathibha 2011), cam iyonomer rezin (Goldberg ve ark. 2002), akışkan kompomer (Prathibha 2011), güçlendirici şerit (Pene ve ark. 2001, Gallo ve ark. 2002, Hemalatha ve ark. 2009), endokronlar (Ramirez-Sebastia ve ark. 2014) ve MTA gibi kalsiyum silikat içerikli ajanlar (Belli ve ark. 2011)dir.

MTA adaptasyonu, tıkama yeteneği, yüksek pH’ı, yeterli radyoopasitesi, yüzeyi üzerinde sert doku depozisyonunu sağlaması ve klinik başarıları sebebiyle RET’de koronal tıkaç olarak sıklıkla tercih edilmektedir (Alobaid ve ark. 2014). Dentin ile ilk başta mekanik olup, daha sonra kimyasal hale gelen bir bağlantı kurar ve diş dokusunu destekler (Sarkar ve ark. 2005, Cauwels ve ark. 2010).

Piyasadaki MTA bazlı materyaller kronik inflamatuvar cevabın azalması, kemik iyileşmesi ve doku mineralizasyonu açısından tatmin edici histolojik sonuçlar göstermiştir (Cintra ve ark. 2006, Cintra ve ark. 2010, Gomes-Filho ve ark. 2011, Cintra ve ark. 2013, Gomes-Filho ve ark. 2015) ve klinisyenler tarafından yaygın biçimde kullanılmaktadır (Azim ve ark. 2014, Agrawal ve ark. 2016). Ancak eski MTA ürünlerinin dezavantajları, iyi

manipülasyon ile mekanik ve biyolojik özellikleri kombinleyen yeni formulasyonlara ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır (Parirokh ve Torabinejad 2010, Wongkornchaowalit ve Lertchirakarn 2011). Kalsiyum ve silikat içerikleri nedeniyle bu yeni nesil endodontik biyomateriyallere “kalsiyum silikat esaslı biyomateriyaller” ismi verilmiştir (Parirokh ve Torabinejad 2014, Tawil ve ark. 2015). Bu materyallerin başlıcaları MTA Angelus (Angelus Dental, Londrina, Brezilya), NeoMTA (NuSmile, Houston TX, ABD), Micro-Mega MTA (Micro-Mega SA, Besancon, Fransa), Biodentine (Septodont, Lancaster PA, ABD) ve Bioaggregate (Innovative BioCeramix Inc, Burnaby BC, Kanada)’tır. Trikalsiyum silikat içerikli bu materyallerin de MTA ile benzer şekilde doku sıvıları ile temas ettiklerinde kalsiyum silikat hidrat ve kalsiyum hidroksit üretimi gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Camilleri ve ark. 2015).

Rejeneratif endodontik prosedürler kök gelişiminin devam etmesini ve nihayetinde dişin güçlenmesini amaçlamaktadır. Genel olarak kök kanal duvarlarının kalınlaşması ve uzaması yavaş bir şekilde olmaktadır (Bose ve ark. 2009) ve reperatif ve kalsifiye dokunun bu kırılğan dişleri güçlendirip güçlendirmeyeceği bilinmemektedir. Rejeneratif endodontik tedaviden sonra en az %30 daha ileri bir kök gelişiminin meydana gelmesi 1-3 sene sürmektedir (Bose ve ark. 2009, Flake ve ark. 2014, Bezgin ve ark. 2015). Bildirilen RET olgularında (Bose ve ark. 2009, Hargreaves ve Law 2010, Jeeruphan ve ark. 2012, Lenzi ve Trope 2012, Nosrat ve ark. 2012, Bezgin ve ark. 2015) kök duvar kalınlığındaki artışın orta ve/veya apikal kök yapılarıyla sınırlı olduğu, servikal bölgenin daha fazla gelişmediği söylenmiştir. Ali ve ark. (2019), çalışmalarında biyoseramik materyaller servikal bölgeye yerleştirildiğinde simüle edilmiş immatür dişlerin kırılma direncini yeterince arttıramadıklarını tespit etmişlerdir. Belli ve ark. (2011), kök kanallarına yerleştirilen monoblok materyallerin kırılma direnci üzerine olan etkisini inceledikleri çalışmalarında, MTA ile primer monoblok oluşturulan örneklerde materyalin kök kanalı aracılığıyla köke iletilen ve materyalin bünyesinde oluşan stresi koruduğunu; bu nedenle yükleme altında lingual servikal bölgedeki stresin azaldığını

bildirmişlerdir. Ancak, sadece servikal bölgeye yerleştirilen kalsiyum silikat içerikli ajanların RET uygulanmış immatür dişlerin kırılma dayanıklılığına erken dönem etkisi üzerine çok az bilgi vardır (Küçükkaya Eren ve ark. 2018, Jamshidi ve ark. 2018, Ali ve ark. 2019).

Revaskülarizasyon tedavilerinden sonra gözlenebilen tekrarlayan apikal periodontitisin asıl sebebinin koronal sızıntı olduğu düşünülmüştür (Ricucci ve ark. 2011, Meschi ve ark. 2019). Ancak, bazı araştırmacılar da özellikle revaskülarizasyon olgularının başında kanal içindeki rezidüel bakterilerin tam olarak ortadan kaldırılamadığını savunmaktadır (Vieira ve ark. 2012, Lin ve ark. 2014). Peng ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada, revaskülarizasyon tedavisi uyguladıkları 60 devital immatür diştten 28'inde kanal tıkama materyali olarak MTA, 32'sinde ise cam iyonomer siman kullanmışlardır. Takipler sonucunda başarısız olan 14 diştten 8'inde tekrarlayan apikal periodontitis görülmüştür. Bu 8 diştin 7'sinin cam iyonomer siman grubuna, 1'inin MTA grubuna ait olduğunu saptamışlardır. Bu verilerden hareketle, revaskülarizasyon tedavisinde pıhtının üzerine yerleştirilecek materyalin optimal tıkama sağlamasındaki önemini ve bu durumun uzun dönemdeki prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğunu belirtmişlerdir.

Kanal tıkama materyali final restorasyonların yanında bakteriyel sızıntıya karşı ikincil bir savunma sağlayabilmelidir (Barrieshi-Nusair ve Hammad 2005). Hem boyutsal değişiklik hem de çözünürlük materyalin tıkama yeteneğiyle direkt olarak ilişkili olabilir. Çeşitli çalışmalar bakteriyel sızıntıyı farklı yöntemlerle incelemişler (Orosco ve ark. 2010, Navarro-Escobar ve ark. 2013, Oliveira ve ark. 2013, Prado ve ark. 2014) ve uygun boyutsal stabilite ile çözünmezliğin daha düşük bakteriyel sızıntıya ve sıvı sızıntısına yol açacağını göstermişlerdir. MTA'nın iyi bir tıkama yeteneği olduğu bilinmektedir (Lamb ve ark. 2003, Valois ve Costa 2004, Bortoluzzi ve ark. 2006, De Bruyne ve ark. 2006, Hamad ve ark. 2006). Ancak, MTA'nın uzun dönemde artan çözünürlüğüne bağlı olarak tıkama yeteneğini ve etkin bariyer kalınlığını kaybedebileceği gösterilmiştir (Hachmeister ve ark. 2002, Fridland ve Rosado 2005, Akhavan

ve ark. 2016). Bu durum, rejenerasyon tedavisi gibi başarılı sonuçların optimal tıkama ve sızdırmazlığa bağlı olduğu koşullarda sızıntı sonucu kök kanal sisteminde tekrarlayan enfeksiyonlara ve tedavinin başarısızlığına yol açabilir. Becerra ve ark. (2014)'nın sundukları vaka raporunda, MTA kanal tıkama materyali olarak kullanıldığında, revaskülarizasyon tedavisinin tamamlanmasından 2 sene sonra koronal sızıntının meydana geldiğini ve özellikle revaskülarize dokunun koronal kısmında inflamatuvar hücrelerin gözlendiğini belirtmişlerdir. Yazarlar bu bulguya dayanarak, MTA'nın bakteriyel penetrasyona karşı direnç oluşturma konusundaki tıkama yeteneğini sorgulamışlardır. MTA'da gözlenen çözünürlük, materyal porözitesini arttıran ve uzun ömürlülüğünü değiştiren (Coomaraswamy ve ark. 2007) radyoopasite sağlayıcı (Camilleri 2011) bizmut oksitle ilgili olabilir. Literatür incelendiğinde, rejenerasyon tedavisi uygulanmış dişlerdeki sızıntıyı araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yukarıda belirtilen verilerden hareketle bu tez çalışmasında, günümüzde kullanımı giderek artan biyomateryallerden beyaz MTA-Angelus'un, in-vitro şartlarda simüle edilmiş immatür dişlere uygulanan RET prosedüründe farklı kalınlıkta ve yerleşimlerde kullanımı sonrası dişlerin sızdırmazlıklarına ve kırılabilirliklerine etkisinin, kontrol grubu olarak herhangi bir kanal dolgusu yapılmamış dişlerle ve MTA'nın tüm kanal boyunca blok olarak yerleştirildiği dişlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Daha önce yapılan benzer çalışmalar incelendiğinde, immatür dişlerin simülasyonu ve modellerin preparasyonunun farklı şekillerde yapıldığı görülmektedir (Ulusoy ve ark. 2011). Bu çalışmalarda koyun dişleri (Wilkinson ve ark. 2007, Hatibovic-Kofman ve ark. 2008), sığır dişleri (Bortoluzzi ve ark. 2007, Schmoldt ve ark. 2011), sığır femuru (Cauwels ve ark. 2010), simüle insan dişleri (Topçuoğlu ve ark. 2015, Hemalatha ve ark. 2009, Elnaghy ve Elsaka 2015, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016) veya ortodontik amaçlarla çekilmiş immatür dişler (Tuna ve ark. 2011) kullanılmıştır. İnsan ve sığır dişlerini kıyaslayan çalışmalar benzer dentin gerilme dayanımı (Sano ve ark. 1994), elastisite modülü (Sano ve ark. 1994), dentin Knoop sertliği

(Fonseca ve ark. 2008) ve dentin tübül çaplarına sahip olduklarını (Schilke ve ark. 2000) göstermiştir. Hayvan dişleri yapısal olarak insan dişlerine benzese de, morfolojik olarak insan dişlerinden farklıdır. Özellikle, daha kalın dentin duvarlarına ve daha fazla dolgu materyali gerektiren daha geniş kanal lümenlerine sahiptirler. Bu iki faktör de kırılma dayanıklılığı testinin sonuçlarını etkileyebilir (Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016).  ekilmiş insan matür dişleri immatür dişlerin morfolojisini taklit edebilir ancak, doku bileşimi ve fiziksel karakteristiklerini tam olarak simüle edemez. Pulpasız immatür dişlerde kök dentinogenezisi duracağı için, kök gelişiminin aşamasına bağlı olarak, ince kök duvarı gelişimini tamamlamamış ve semente doğru daha yüksek tübüler densite gösteren peritübüler ve intertübüler dentine sahip olacaktır. Matür dişler immatür dişleri simüle etmek üzere genişletildiklerinde, köklerinin diş kısmı daha düşük tübüler densite ve daha fazla intertübüler dentin gösterecektir (Desai ve Chandler 2009). Bu durum, bu tarzdaki çalışmaların bir limitasyonu olarak düşünülmüştür (Ulusoy ve ark. 2011). Bu nedenlerle aslında ideal olan immatür dişler kullanmaktır, ancak çekilmiş sağlam immatür diş bulmak neredeyse imkansızdır. Ayrıca, ortodontik nedenle çekilen immatür dişler çoğunlukla premolarlardır (Tuna ve ark. 2011); bu nedenle travmadan sıklıkla etkilenen kesici dişlerin maruz kalabileceği klinik koşulların yaratılmasında yetersiz kalınabilir. Ek olarak, çekilen dişlerin tamamının aynı kök gelişim safhasında olmaması nedeniyle bu yolla benzer kanal genişliğine, kök uzunluğuna ve apeks açıklığına sahip standart örnekler hazırlanması oldukça zordur. Bulundukları konumdan dolayı travmaya ve diş darbelere daha yatkın olduklarından çalışmamızda kırık, çatlak, şekil veya doku anomalisi olmayan, çekim endikasyonu bulunan, matür, çürüksüz maksiller daimi santral kesici dişler kullanılmıştır (Topçuoğlu ve ark. 2015, Güven ve ark. 2016).

Literatürde in-vitro çalışmalarda kullanılan dişlerin çalışma zamanına kadar saklandığı ortam ile ilgili farklı uygulamalar mevcuttur. Dişlerin saklandığı koşullar ve

dezenfeksiyon/sterilizasyon işlemleri dentin permeabilitesini değiştirebilir ve test sonuçlarında değişikliğe yol açabilir (Goodis ve ark. 1991, Strawn ve ark. 1996, Soares ve ark. 2011). İnsan dişleri kan yoluyla bulaşan patojenler için potansiyel bir kaynak olarak düşünülmelidir (Dominici ve ark. 2001, Sandhu ve ark. 2012). Bu nedenle taze çekilmiş dişler dezenfekte/sterilize edilmeli ve dehidratasyonun önlenmesi için likit bir ortamda saklanmalıdır (Dominici ve ark. 2001, Sandhu ve ark. 2012). Farklı uygulamalar arasında yalnızca %0,9 steril salin solüsyonunun kullanımı (Andreasen ve ark. 2006, Güven ve ark. 2016, Hada ve Panwar 2019, Farahanny ve ark. 2019, Szabo ve ark. 2019), dişlerin çekimden hemen sonra %5,25'lik NaOCl'de 5 dakika bekletilmesi ve ardından çalışmada kullanılabilecek kadar %0,9 salin solüsyonunda saklanması (Forster ve ark. 2017, Frater ve ark. 2020), %0,1'lik timol (Topçuoğlu ve ark. 2015, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Lertmalapong ve ark. 2017, Jamshidi ve ark. 2018), %2'lik glutraldehit solüsyonunda 15 gün bekletildikten sonra %0,9 salin solüsyonunda saklanması (Sivieri-Araujo ve ark. 2015), deiyonize su (Pereira ve ark. 2019, Palepwad ve Kulkarni 2020), fosfatla tamponlanmış salin (Subashri ve ark. 2020), %0,5 kloramin-T solüsyonu (Jalalian ve ark. 2020, Elnaghy ve Elsaka 2020) kullanımı bulunmaktadır. Bu solüsyonlardan %0,9 steril salinin antiseptik etki göstermemesi ve sodyum hipokloritin ise uzun dönemde dentin yapısını olumsuz etkilemesi gibi dezavantajları vardır. Çalışmamızda örnekler dezenfeksiyon için çekimden sonra sodyum hipokloritin dentin üzerindeki istenmeyen etkilerinden kaçınmak için %1,25'lik düşük konsantrasyonda NaOCl'te 5 dakika süre ile bekletilmiş, daha sonra çalışma zamanına kadar dehidratasyonu önlemek amacıyla %0,9 steril salin solüsyonunda saklanmıştır.

Çekilmiş dişlerin kullanıldığı in-vitro çalışmalarda gerçekçi ve tutarlı sonuçlar elde edebilmek için örneklerin standardizasyonu oldukça önemlidir. Literatür incelendiğinde aynı cins dişlerin seçilmesini standardizasyon olarak kullanan araştırmacılar olsa da (Ulusoy ve ark. 2011, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016), dişlerin boyut ve anatomileri bireyler arasında

farklılık göstermektedir. Bu nedenle daha ayrıntılı bir standardizasyon yönteminin kullanımı daha doğru sonuçlar elde etmek açısından önemlidir. Standardizasyonun sağlanması ayrıca, hem dişlerin kırılma direncinin örnek boyutlarından etkilenebilmesi hem de kök kanalına yerleştirilecek materyallerin miktarının benzer olması açısından önemlidir. Simüle edilmiş immatür dişlerin kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde, dişlerin mezio-distal ve bucco-lingual boyutlarının ölçüldüğü ve benzer boyuttaki dişlerin kullanıldığı, ortalama değerden %20 daha küçük veya %20 daha büyük boyuta sahip dişlerin ise çalışmaya dahil edilmediği görülmektedir (Tanalp ve ark. 2012, Jamshidi ve ark. 2018, Elnaghy ve Elsaka 2020). Araştırmamızda da benzer şekilde tüm dişlerin köklerinin mezio-distal ve bucco-lingual çapları kumpas yardımıyla ölçülerek benzer kök çapına sahip örnekler kullanılmıştır. Ayrıca standardizasyonun sağlanması amacıyla örneklerden çalışma öncesi tek kanal varlığının teyit edilmesi ve kanal içinde kalsifikasyon veya rezorbsiyon olmadığından emin olunması amacıyla radyograflar alınmıştır (Çiçek ve ark. 2017, Delikan ve Aksu 2020, Darak ve ark. 2020). Açık apeksli dişler ile ilgili deneysel çalışmalarda, kök gelişimini tamamlamış dişlere standart ve tekrarlanabilir kök simülasyonu yapılır (Al-Kahtani ve ark. 2005, Rahimi ve ark. 2008). Genişleyerek sonlanan bu kök kanal modeline “blunderbuss” oluşumu da denilmektedir (Erdem ve Sepet 2008). Çalışmamızda da, diğer çalışmalara benzer şekilde kök gelişimini tamamlamış dişlerde “blunderbuss” (Frank, 1966) tipte sonlanan immatür kök simülasyonu oluşturulmuştur (Demiriz ve ark. 2012, Adel ve ark. 2012). Deneysel araştırmalarda el eğeleri ile fazla preparasyon (Weisenseel ve ark. 1987), Peeso reamer frezlerin kullanımı (Memiş Özgül ve ark. 2015, Topçuoğlu ve ark. 2015, Delikan ve Aksu 2020), NiTi döner eğeleri ile retrograd preparasyon (Hachmeister ve ark. 2002), veya %20 sülfürik asit (Srivastava ve ark. 2016) gibi çeşitli yöntemler açık apeks simülasyonu oluşturabilmek için kullanılmaktadır. Kök kanalının preparasyonunda ise K tipi el eğeleri (Memiş Özgül ve ark. 2015, Elnaghy ve Elsaka 2020) , Peeso reamer frezler (Jamshidi ve ark. 2018, Darak ve ark. 2020) ve NiTi döner aletlerin

(Tanalp ve ark. 2012, Topçuoğlu ve ark. 2015, Delikan ve Aksu 2020) kullanımına rastlanmıştır. Dişlerin seçiminin ardından standart uzunluk, kanal genişliği ve apeks açıklığına sahip immatür diş simülasyonu oluşturabilmek için, benzer çalışmalar referans alınarak, tüm dişlerin kök uzunlukları 12 mm olacak şekilde apeks bölgelerinden kısaltılmıştır (Topçuoğlu ve ark. 2015, Nur ve ark. 2015, Jamshidi ve ark. 2018). Köklerin apikal ve koronal üçlülere #2-6 Peeso reamer frezlerle, #6 frez rahatça geçecek şekilde prepare edilmiştir (Memiş Özgül ve ark. 2015). Apikal açıklığın sağlanması amacıyla #5 Peeso reamer frez kullanan araştırmacılar bulunsada (Ulusoy ve ark. 2011, Bolhari ve ark. 2015); bu açıklığın immatür dişlerin apikal açıklığını simüle etmek için yeterli olmadığı savunulmaktadır (Stuart ve ark. 2006). #6 Peeso reamer frez 1,7 mm çapındadır, bu frezin kullanımıyla Cvek'in (1992) tanımladığı üçüncü derecedeki kök gelişimiyle uyumlu olarak mine-sement birleşimindeki kök/kanal oranı meziodistal olarak 1/1 olacaktır. Schmoldt ve ark. (2011) internal kanal genişliği 1,75 mm olduğunda immatür dişin morfolojisinin taklit edilebileceğini belirtmiştir. Ayrıca örneklerimizdeki ortalama bukkolingual kök genişliğinin 6,37 mm olduğu göz önüne alındığında, bu preparasyon sayesinde bukkolingual olarak yaklaşık 2,3 mm bir kanal duvar kalınlığı kalacaktır; bu da Stuart ve ark. (2006)'nın örneklerin yeterince zayıflatılmasını başarmak için önerdiği 2,63 mm değerinin altındadır. Bu nedenlerle araştırmamızda apikal açıklığın hazırlanması amacıyla #6 Peeso reamer frez kullanılmıştır. Literatürde standardize örnekler hazırlanan benzer çalışmalarda kök kanallarının F3'e (Bayram ve Bayram, 2016), F4'e (Ulusoy ve ark. 2011), F5'e (Topçuoğlu ve ark. 2015, Evren ve ark. 2016, Delikan ve Aksu 2020), #60 K tipi el eğesine (Elnaghy ve Elsaka 2020), #80 K tipi el eğesine (Hemalatha ve ark. 2009, Memiş Özgül ve ark. 2015, Ron ve ark. 2017, Sanapala ve ark. 2020, Eram ve ark. 2020) kadar genişletildiği gözlenmektedir. Araştırmamızda immatür dişlerin geniş kök kanallarının daha gerçekçi bir şekilde simüle edilebilmesi amacıyla kanalların orta üçlülere #80 K tipi el eğesi, orta üçlülerden rahatça geçecek şekilde prepare edilmiştir.

Endodontik tedaviler sırasında, preparasyonla beraber, odontoblastik uzantıların parçalarını, mikroorganizmaları ve yan ürünleri ile nekrotik materyalleri içeren, organik ve inorganik maddelerden meydana gelen smear tabakası oluşmaktadır (Saber ve Hashem 2011, Yılmaz ve ark. 2017). Araştırmacılara göre smear tabakasının, bir bariyer oluşturacağı ve bakterilerin dentin tübüllerine girişini teşvik edeceği için kaldırılması önemlidir. Bu nedenle kaldırılması irrigasyon ajanlarının diş dokularıyla temasını ve etkileşimini arttıracak, kanal içi medikamanların daha iyi penetrasyonuna ve etkileşimine izin verecek ve ayrıca dentin ile dolgu materyali arasında daha iyi bir tıkama sağlayacaktır (Oda ve ark. 2016, Prado ve ark. 2016, Urban ve ark. 2017, Yılmaz ve ark. 2017, Schiavotelo ve ark. 2017). Biyomekanik preparasyon sırasında irrigasyon ajanlarının kullanımı smear tabakasının kaldırılması, kök kanalının temizlenmesi ve bakterilerin uzaklaştırılması açısından önemlidir (Frota ve ark. 2020). Sodyum hipoklorit organik doku çözücülüğü ve antimikrobiyal etkileri sebebiyle yıllardır kullanılmaktadır (Gatelli ve Bortolini 2014). EDTA, dentin ve smear tabakasının yalnızca inorganik kısmını kaldırmaktadır, önemli bir bakterisidal veya bakteristatik etkisi bulunmamaktadır (Camara ve ark. 2010, Haapasalo ve ark. 2014). Bonan ve ark. (2011) sodyum hipokloritin smear tabakasının tamamını kaldırmakta başarısız olduğunu, biyomekanik preparasyondan sonra EDTA kullanımının gerekli olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca sodyum hipoklorit ile EDTA'nın birlikte kullanımının sinerjistik etkisi ile kök kanalındaki antimikrobiyal etkinlik artmaktadır (Özdemir ve ark. 2012).

In-vitro çalışmalarda kök kanal tedavisi sırasında irrigasyon amacıyla; sodyum hipoklorit, EDTA, steril salin ve distile su tercih edilirken, kullanılan çözelti yüzdeleri ve miktarları farklılık göstermektedir. Literatürde sodyum hipoklorit %0,5 (Madarati ve ark. 2010), %1 (Sivieri-Araujo ve ark. 2015, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016), %1,5 (Elnaghy ve Elsaka, 2016), %2,5 (Çiçek ve ark. 2017, Linsuwanont ve ark. 2018, Elnaghy ve Elsaka 2020), %3 (Zhabuawala ve ark. 2017), %5 (Memiş Özgül ve ark. 2015, %5,25, Ok ve ark. 2016,

Uzunoglu ve ark. 2017, Jamshidi ve ark. 2018), %6 (Tuna ve ark. 2011, Bolhari ve ark. 2015) derişimde; 2 mL (Memiş Özgöl ve ark. 2015, Jamshidi ve ark. 2018), 3 mL (Ok ve ark. 2016, Çiçek ve ark. 2017), 5 mL (Kahler ve ark. 2018) ve 10 mL (Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Aksel ve ark. 2017) miktarında kullanılmıştır. EDTA; %14,3 (Brito-Junior ve ark. 2014), %15 (Ulusoy ve ark. 2011) ve %17 (Memiş Özgöl ve ark. 2015, Jamshidi ve ark. 2018, Elnaghy ve Elsaka 2020) derişimde ve 2 mL (Ulusoy ve ark. 2011, Bayram ve Bayram 2016), 3 mL (Ok ve ark. 2016), 5 mL (Memiş Özgöl ve ark. 2015, Kahler ve ark. 2018, Jamshidi ve ark. 2018) ve 10 mL (Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016) miktarında tercih edilmiştir. İki doku çözücü irrigasyon materyali arasında ve son irrigasyonda ise 2 mL (Ulusoy ve ark. 2011), 3 mL (Bolhari ve ark. 2015, Elnaghy ve Elsaka 2016), 5 mL (Memiş Özgöl ve ark. 2015, Ok ve ark. 2016, Aksel ve ark. 2017) ve 10 mL (Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016) distile su; 3 mL (Çiçek ve ark. 2017), 5 mL (Güven ve ark. 2016, Kahler ve ark. 2018) steril salin kullanan araştırmacılar bulunmaktadır. Araştırmamızda organik doku çözücü olması (Teixeira ve ark. 2005, Haapasalo ve ark. 2014), lubrikasyon özelliği (Good ve ark. 2012) ve antibakteriyel etkinliği (Soares ve ark. 2010) bulunması sebebiyle sodyum hipoklorit kullanılmıştır. Hem antibakteriyel etkinliğinden yararlanmak hem de rejenerasyon tedavisinde istenilen düşük konsantrasyonla uyumlu olması için sodyum hipokloritin %2,5'lik solüsyonu tercih edilmiştir. Ayrıca inorganik doku çözücü olması, smear tabakasını uzaklaştırması (Teixeira ve ark. 2005), dentin geçirgenliğini arttırması ve kök kanalındaki mikroorganizmaların elimine edilmesini sağlayan diğer ajanlarla sinerjistik etki göstermesi sebebiyle (Zehnder ve ark. 2005) şelasyon ajanı olarak EDTA kullanılmış, smear tabakasını uzaklaştırmada daha etkili olması sebebiyle literatürle uyumlu olacak şekilde bu solüsyonun %17'lik derişimi tercih edilmiştir (Gu ve ark. 2009, Andrabı ve ark. 2012, Elnaghy 2014, Mirseifinejad ve ark. 2017). Bununla birlikte sodyum hipoklorit ve EDTA'nın kök kanalında distile su veya fizyolojik salin kullanılmadan art arda uygulaması sonucunda materyallerin kimyasal reaksiyona girmesiyle aktif klor

oluşumu gözlenmekte, bu nedenle sodyum hipokloritin antibakteriyel etkinliği sınırlanmaktadır (Rutala ve ark. 1998, Clarkson ve ark. 2006). Sodyum hipokloritin antibakteriyel etkinliğini sınırlamaktan kaçınılması ve klinik koşulların tam olarak simüle edilmesi amacıyla %2,5'lik sodyum hipoklorit ve %17'lik EDTA'nın kullanımı arasında kök kanalları ege değişimi sırasında fizyolojik salin, final irrigasyonu aşamasında ise distile su ile irriga edilmiştir.

Sarkar ve ark. (2005), MTA'nın sertleşmesi sırasında doku sıvıları ile temas sonrası yapısındaki kalsiyum ve hidroksitin salımını takiben oluşan hidroksiapatit kristali benzeri yapıların MTA ile dentin duvarları arasındaki mikroskobik boşlukları doldurduğunu ve bu bağlantının mekanik olduğunu belirtmişler; bu bağlantının zamanla apatit tabakası ile dentin arasındaki difüzyon kontrollü bir reaksiyon ile kimyasal bağlantıya yol açtığını, bu sayede kanal duvarları ile materyalin bağlantısının sağlamlaştığı düşüncesiyle, MTA'yı kanal içine yerleştirmeden önce kök kanallarını kurulumamayı tercih etmişlerdir. Ancak, araştırmacıların önemli bir kısmı MTA ve MTA türevi materyallerin kök kanalına yerleştirilmeden önce bakteriyel sızıntı oluşmasını engellemek amacıyla dentin duvarlarının kurulanmasını tercih etmiştir (Tanalp ve ark. 2012, Bayram ve Bayram 2016, Kahler ve ark. 2018, Jamshidi ve ark. 2018). Araştırmamızda da yaygın klinik kullanımın taklit edilebilmesi amacıyla kök kanalları materyaller kanal içine yerleştirilmeden önce kağıt konlarla kurutulmuştur.

Literatürde kalsiyum hidroksit apeksifikasyonuna ve tek seans apeksifikasyona alternatif olarak uygulanan RET'de koronal kanal tıkama materyali olarak kalsiyum hidroksit (Iwaya ve ark. 2001, Chueh ve Huang 2006), MTA ve türevleri (Banchs ve Trope 2004, Bukhari ve ark. 2016, Aldakak ve ark. 2016, Dawood ve ark. 2017, Wongwatanasanti ve ark. 2018, Staffoli ve ark. 2019) ve cam iyonomer siman (Shah ve ark. 2008, Jadhav ve ark. 2012, Yang ve ark. 2013, Peng ve ark. 2017) kullanıldığı görülmektedir. MTA ve türevleri biyoyumlu olmaları, sızdırmazlıklarının iyi olması, antimikrobiyal etkinlik sağlamaları, radyoopasiteleri, boyutsal stabiliteleri, sitotoksitelerinin düşük olması, kan ve nem varlığında sertleşebilmeleri

(Torabinejad ve ark. 1995), periradiküler dokuların rejenerasyonunu teşvik etmesi, apikalde sert doku oluşumunu uyarması (Shabahang ve ark. 1999) ve immatür dişlerin kök kanal tedavisinde kullanıldığında dişi horizontal kök kırıklarına karşı desteklemesi (Bortoluzzi ve ark. 2007, Hatibovic-Kofman ve ark. 2008) gibi avantajları dolayısıyla rejeneratif endodontik tedavilerde sıklıkla tercih edilen materyaller olmuşlardır. MTA-Angelus (Angelus Indústria de Produtos Odontológicos, Londrina, Brazil), MTA'nın ticari bir türevidir. %80 Portland simanı (trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, kalsiyum oksit, alüminyum oksit, silikon dioksit) ve %20 bizmut oksitten meydana gelmektedir. Beyaz MTA-Angelus'ta, griden farklı olarak, tetrakalsiyum alüminoferrit bulunmamaktadır. Distile su ile karıştırıldığında nemli ortamda tutulursa katılaşmaktadır. Başlangıç sertleşme süresi üreticiye firmaya göre yaklaşık 10 dakika ve tamamen sertleşmesi 15 dakikadır. Parirokh ve ark. (2018) başlangıç sertleşme zamanını $8,5 \pm 2,4$ dakika olarak bildirirken; Quintana ve ark. (2018) $34,03 \pm 6,079$ dakika ve final sertleşme zamanını $41,57 \pm 6,83$ dakika olarak bildirmiştir. Tedavi prosedürünün devamı için final sertleşmesini beklemeye gerek yoktur (Bernabe ve Holland 2003). Karıştırıldıktan sonra pH değeri 10 iken, 3 saat içinde yüksek oranda alkalik hale gelerek 12 olur (Torabinejad ve ark. 1995, Parirokh ve Torabinejad 2010a,c). Radyoopasitesi gutaperkaya yakındır. Dentin ve kemikten daha radyoopaktır (Torabinejad ve ark. 1995). Sıkıştırma dayanıklılığı 24 saat sonra 40 MPa ve 21 gün sonra 65 MPa değerine ulaşmaktadır (Torabinejad ve ark. 1995). Olumlu özellikleri ile rejeneratif endodontik tedavilerde sıklıkla tercih edilen (Lenzi ve Trope 2012, Bezgin ve ark. 2014, Nagata ve ark. 2014, Becerra ve ark. 2014, Santiago ve ark. 2015, Al-Tammami ve Al-Nazhan 2017, Leite ve ark. 2020) beyaz MTA-Angelus, çalışmamızda koronal kanal tıkama bariyeri olarak kullandığımız materyal olmuştur.

Literatürdeki RET'in simüle edildiği çalışmalar incelendiğinde; materyallerin sertleşene kadar apikale hareket etmesini önlemek, koronal bariyer kalınlığını kontrol etmek ve materyalin kondanzasyonunu kolaylaştırmak amacıyla uygun boyutta kısaltılmış, kanala uygun bir

gutaperkanın geçici olarak apikal açıklıktan yerleştirildiği ve materyal sertleşmesini tamamlayınca uzaklaştırıldığı (Uzunoğlu ve ark. 2018, Küçükkaya Eren ve ark. 2018) ve kanalın o kısmının boş bırakıldığı (Ali ve ark. 2019) çalışmalara rastlanmıştır. Araştırmamızda aynı sebeplere ek olarak, örneklerin mümkün olduğunca daha gerçekçi bir şekilde rejenerasyon tedavisini simüle etmesi adına kan pıhtısını taklit edeceği düşünülerek kök kanallarına her örnek için uygun boyutta olacak şekilde süngerler yerleştirilmiştir.

Çalışmamızda kanal bariyeri olarak kullandığımız beyaz MTA-Angelus, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda, cam karıştırma tablası ve metal bir spatül ile 1:1 toz:likit oranında, karışım kuma benzer bir görünüme ulaşana kadar karıştırılarak hazırlanmıştır. Materyal, kanal ağzına amalgam taşıyıcısı ile taşınmış, daha sonra amalgam fulvarı ve nemli pamuk peletler yardımıyla kondanse edilmiştir. Materyallerin yerleştirilmesini takiben; yeni hazırlanmış taze simanın üzerine yapılan basıncın yüzey mikrosertliğini ve sıkışma dayanımını etkileyebileceği düşünüldüğünden (Nekoofar ve ark. 2010) ve MTA ve türevi materyallerin sertleşmesi için ortamda nem olması gerektiği bildirildiğinden (Torabinejad ve Chivian, 1999), materyalin sertleşme süresini hızlandırmak adına hafif nemli bir pamuk pelet materyalle temas edecek şekilde yavaşça yerleştirilmiş ve sertleşme süresinin sonunda (15 dakika) rezinle modifiye cam iyonomer siman ve kompozit rezinle restorasyon tamamlanmıştır.

Çeşitli klinik raporlarda farklı kalınlıklarda koronal tıkaç kullanımının pozitif sonuçlarından bahsedilmiş olsa da (Jung ve ark. 2008, Petrino ve ark. 2010, Bakhtiar ve ark. 2017), biyomateryalin yerleştirildiği kökün servikal üçlüsünde yeni sert dokunun gelişmesi mümkün olmayacaktır (Wigler ve ark. 2013). Literatür incelendiğinde, genel olarak rejeneratif endodontik tedavilerde 3-4 mm kalınlığında bir biyomateryal tabakasının yerleştirildiği görülmektedir (Banchs ve Trope 2004, Law 2013, Saoud ve ark. 2016, ESE 2016, Peng ve ark. 2017, AAE 2018). Petrino ve ark. (2010), daha fazla kök gelişimine izin vermek için MTA'nın koronal sınırının mine-sement birleşiminin 1-2 mm altında olması gerektiğinden

bahsetmişlerdir. Küçükkaya Eren ve ark. (2018) immatür dişlerde simüle edilen revaskülarizasyon tedavisinde kullanılan koronal tıkaç materyalinin kalınlığının kırılma direncine olan etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, koronal tıkaçın kalın olmasının ek bir yarar sağlamayacağını belirterek, 2-3 mm kalınlığında bir koronal tıkaç uygulamasının hem biyolojik hem de mekanik olarak rejeneratif endodontik işlemler için yeterli olabileceğini belirtmişlerdir. Koronal kanal tıkaç kalınlığının sızdırmazlığa etkisi konusunda literatür taraması yapıldığında, rejeneratif endodontik tedavi uygulanan dişlerde bu konuyu araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bulgulara dayanarak çalışmamızda farklı koronal tıkaç kalınlıklarının sızdırmazlığa ve kırılma direncine nasıl etki edeceğini araştırmak amacıyla 1. grupta yer alan örneklerde 2 mm MTA-Angelus, 2. grupta yer alan örneklerde ise 4 mm MTA-Angelus koronal tıçama bariyeri olarak köklere yerleştirilmiştir. 3. grupta yer alan örneklerde ise cam iyonomer simanın servikal bölgedeki destekleyici etkisini araştırmak amacıyla 2 mm MTA-Angelus ve 2 mm cam iyonomer siman mine-sement sınırının altına koronal tıkaç olarak yerleştirilmiştir.

Kanalların tamamının kalsiyum silikat içerikli siman ile doldurulmasının immatür dişlerin kırılma dayanıklılığını arttırabileceği bilindiğinden (Belli ve ark. 2011, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Linsuwanont ve ark. 2018, Küçükkaya Eren ve ark. 2018) pozitif çalışma grubundaki örneklerin köklerinin tamamı beyaz MTA-Angelus ile doldurulmuştur. Negatif kontrol grubundaki örneklerde ise immatür diş simülasyonu oluşturulduktan sonra tüm kanal boyunca sünger yerleştirilmiş ve rezin modifiye cam iyonomer siman ve kompozit rezin ile daimi restorasyon yapılmıştır.

Koronal sızıntıyı değerlendiren in-vitro çalışmalar incelendiğinde, örneklerin kök uçlarının ortodontik self-cure rezin (Nahedh ve Sibai, 2017), epoksi siman (Zavattini ve ark. 2018) veya akışkan kompozit (Viapiana ve ark. 2016, Aydın ve ark. 2020) ile kapatıldığı görülmüştür. Çalışmamızda da örneklerin apeksleri, yanlış pozitif sızıntı sonuçlarını

engellemek ve test zamanına kadar sıvı ortamda muhafaza edilen örneklerin içindeki süngerin ıslanmaması için akışkan kompozit ile kapatılmıştır.

In-vitro çalışmalarda test zamanına kadar örneklerin farklı sıcaklık ve saklama koşullarında muhafaza edildiği görülmektedir. Saklama koşullarının sıcaklığı 4°C (Hatibovic-Kofman ve ark. 2006, Hatibovic-Kofman ve ark. 2008, Tuna ve ark. 2011), 6°C (Andreasen ve ark. 2006), 22 °C (Doyon ve ark. 2005), oda sıcaklığı (Andreasen ve ark. 2002) ve 37 °C (Cauwels ve ark. 2010, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Jamshidi ve ark. 2018, Ali ve ark. 2019) olarak değişiklik göstermektedir. Saklanan ortamın içeriği farklı çalışmalarda antibakteriyel etkinlik sağlayan sentetik doku sıvısı (STF) (El-Ma'aita ve ark. 2014), %1 antibiyotik içeren salin solüsyonu (Hatibovic-Kofman ve ark. 2006, Hatibovic-Kofman ve ark. 2008), fosfat içerikli salin (Milani ve ark. 2012, Elnaghy ve Elsaka 2016), distile su (Elnaghy ve Elsaka, 2020) ve steril salin (Andreasen ve ark. 2002, Sahebi ve ark. 2010, Tuna ve ark. 2011, Forster ve ark. 2017, Frater ve ark. 2017, Meng ve ark. 2018, Kahler ve ark. 2018)dir. Araştırmamızda hazırlanan örnekler test zamanına kadar oda sıcaklığında steril salin solüsyonunda saklanmıştır.

Literatürde, sızıntıyı araştıran in-vitro çalışmalar incelendiğinde bu amaçla; basınçlı hava (Pickard ve Geynford 1965, Üşümez ve ark. 2004, Jung ve ark. 2007), sıvı filtrasyonu (Wu ve ark. 1993, Karagenç ve ark. 2006, Moradi ve ark. 2013, Asawaworarit ve ark. 2016, Shetty ve ark. 2018, Özkurt-Kayahan ve ark. 2019), elektrokimyasal analiz (Delivarin ve Chapman 1982, Pradelle-Plasse ve ark. 2004, İnan ve ark. 2007, Kuştarcı ve ark. 2012), insan serumu sızıntısı (Heikel ve ark. 2000), nötron aktivasyonu (Douglas ve ark. 1980, Kim ve Lee 1988), radyoizotop yöntemi (Crim ve ark. 1985, Charlton ve Moore 1992, Saraç ve ark. 2006, Siadat ve ark. 2016), kimyasal ajanların kullanımı (Carrera ve ark. 2015, AlSagob ve ark. 2018, Pedram ve ark. 2018), boyar madde penetrasyonu (Basker ve ark. 2001, Araujo ve ark. 2006, Challenger ve ark. 2015, Hatırlı ve ark. 2018, Reddy ve ark. 2019, Kini ve ark. 2019), protein

(Saghiri ve ark. 2008, Shahi ve ark. 2009, Zarenejad ve ark. 2015), metal solüsyon izleyiciler (Mathew ve ark. 2001, Hilton 2002), glukoz sızıntı yöntemi (Xu ve ark. 2006, El Sayed ve ark. 2013, Hegde ve Arora 2015), taramalı elektron mikroskobu (Ciocchi ve ark. 1990, Awliya ve El-Sahn 2008, Rengo ve ark. 2015), konfokal lazer tarama elektron mikroskobu (Watson 1994, Pioch ve ark. 1997, Pioch ve ark. 2001, Bitter ve ark. 2004, Hwang ve ark. 2015, Stan ve ark. 2018), bakteriyel sızıntı yöntemi (Zivkovic ve ark. 2001, Nair ve ark. 2011, Demirel ve ark. 2018, Mohammadi ve ark. 2019, Lertmalapong ve ark. 2019) ve mikro-bilgisayarlı tomografi (Neves ve ark. 2011, Kwon ve Park 2012, Jacker-Guhr ve ark. 2016, Zavattini ve ark. 2018, He ve ark. 2019, Elshazly ve ark. 2020) kullanıldığı görülmektedir. Bu yöntemlerden boyar madde penetrasyonu en eski yöntemlerden olup kolay ve ucuz olduğu için sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak tekniğin, üç boyutlu sızıntının yalnızca iki boyutta izlenebilmesi, bütün dış-materyal arayüzündeki sızıntının kantitatif olarak değerlendirilememesi, sızıntının yoğunluğundaki farklılaşmaların belirlenememesi, kök kanal tıkama materyali arasındaki boşluklarda hava sıkışmasına bağlı olarak sıvı hareketinin gerçekleşememesi, inceleme için örneklerden kesit alınmasının gerekebilmesi dolayısıyla örneklerin başka bir test için tekrar kullanılamaması, operatörün boya penetrasyonunun miktarına görsel olarak karar vermesine bağlı olarak objektif değerlendirmenin yapılamaması gibi dezavantajları vardır (Zeiger ve ark. 2009, Ayyıldız ve ark. 2009, Erdemir ve Yaman 2011). Sızıntı araştırmalarında bakterilerin kullanımı da sıklıkla tercih edilmektedir. Bakteriyel organizmaların sızıntı değerlendirmesi için kullanılmasının boya penetrasyonu yöntemine göre klinik ve biyolojik olarak daha güvenilir sonuçlar vereceği düşünülmektedir (Jafari ve Jafari, 2017). Ancak bu yöntem; incelemenin kullanılan bakteri çeşidine göre değişiklik göstermesi, eğer araştırılan materyal antibakteriyel özelliğe sahipse yöntemin uygulanamaması (Schafer ve Olthoff 2002, Maltezos ve ark. 2006), kalitatif olması (Verissimo ve do Vale, 2006), bakteri sızıntısının gerçekleşebilmesi için kavite duvarları ile restorasyon materyali arasındaki açıklığın 0,5-1 µm arasında olması gerekliliği çünkü daha

küçük aralıkların bakteri ürünleri ve toksinlerinin geçişine izin vermemesi (Taylor ve Lynch, 1992) gibi dezavantajlara sahiptir (Ayyıldız ve ark. 2009, Erdemir ve Yaman 2011, Jafari ve Jafari 2017). Kimyasal ajanların kullanılması yönteminde gümüş nitrat tuzları sıklıkla tercih edilmektedir. Bir bakteri (0,1-1,0 μm) ile kıyaslandığında gümüş iyonlarının çok daha küçük boyutta (0,059 nm) olması, oluşan aralıklara kolayca sızabilmesini sağlamaktadır. İyonlar, herhangi bir açığa çıkmış kollajen fibrile bağlandıktan sonra yüksek renklenme aktivitesi göstermektedir. Bu nedenle yöntemin duyarlı bir test yöntemi olduğu, objektif ölçüm sağladığı ve kantitatif veriler elde edilebilmesine olanak sağladığı bildirilmiştir (Alani ve Toh, 1997). Bu özellikler gümüş nitratı nanoboşlukları saptamak için en uygun ajan yapmaktadır (Bonilla ve ark. 2012). Gümüş nitrat, yüksek elektron yoğunluğu ve radyoopasitesi sayesinde tarayıcı elektron mikroskobu gibi mikroskobik tekniklerde kullanılabilir (Takatsu ve Hosoda, 1994). Geleneksel yöntemler sızıntıyı, örneklerden kesit aldıktan sonra spesifik işaretleyicinin penetrasyonunu inceleyerek tespit ederler (Pashley 1990). Tarayıcı elektron mikroskobu ile yapılan analizin doğru ve güvenilir bir değerlendirme yöntemi olduğu bildirilmiştir (Manhart ve ark. 2001). Ancak, mikroskobik incelemeler sızıntının iki boyutlu ve yarı-kantitatif değerlendirmesine olanak verirler; çünkü kesit alma sırasında bazı diş yapıları kaçınılmaz olarak kaybolmakta ve arayüzdeki renklenme sınırlı sayıdaki diş kesitinde gözlenebilmektedir (Zeiger ve ark. 2009). Ayrıca, dişlerden kesit alınması zaman kaybı yaratan ve örneklerle hasar veren bir işlemdir. Bundan dolayı, örneklerin başka testlerde kullanılması da engellenmektedir (Ertürk Avunduk ve Bağlar 2019). Son yıllarda mikro-bilgisayarlı tomografi, materyallerin tıkama yeteneklerini üç boyutlu olarak değerlendirmeye imkan veren bir yöntem olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Sampaio ve ark. 2017, Kim ve ark. 2018, Rizzante ve ark. 2020). Örneklerden kesit alma işlemi gerektirmediği için herhangi bir hasar verilmemekte, örnekler tekrar incelenebilmekte ve başka testlerde kullanılabilir. Ayrıca bu sayede arayüz kesintisiz olarak incelenebilmekte, veri kaybı olmamaktadır (Eden ve ark. 2008, Chen ve ark. 2012). Bu

bulgulara dayanarak araştırmamızdaki örneklerde nanosızıntı, gümüş nitrat tuzları ve mikro-BT kullanılarak değerlendirilmiştir.

Literatürdeki in-vitro çalışmalar incelendiğinde, gümüş nitrat solüsyonunu farklı konsantrasyonlarda kullanan araştırmacılar olduğu görölmektedir. %5'ten daha az konsantrasyonlar genellikle histopatolojik boyamalarda kullanılmaktadır (Li ve ark. 2003). Diş hekimliğinde yapılan sızıntı çalışmalarında %25 (Han ve Park 2014, Zanatta ve ark. 2017, Zanatta ve ark. 2019) ve %50 (Yang ve ark. 2015, Bakhsh ve ark. 2019, Al Tuwirqi ve ark. 2019, Gorseta ve ark. 2019, Rizzante ve ark. 2020, Arslan ve ark. 2020) konsantrasyonlarının kullanıldığı fark edilmiştir. Her ne kadar Li ve ark. (2003) çalışmalarında, %50'den daha düşük konsantrasyonlarda kullanılan gümüş nitratın da nanosızıntı çalışmalarında başarılı sonuç verebileceğini göstermiş olsalar da, Pashley ve Matthews (1993)'a göre sıvıların dentine penetrasyonları izleyicinin konsantrasyonuna bağlıdır. Bu nedenle çalışmamızda gümüş nitratın ağırlıkça %50'lik konsantrasyonu tercih edilmiştir.

Literatürde, %50 gümüş nitrat solüsyonunda örneklerin farklı sürelerde bekletildiği görölmektedir: 45 dakika (Gorseta ve ark. 2019), 1 saat (Wong ve ark. 2013, Hamdan ve ark. 2017), 2 saat (von Fraunhofer ve ark. 2000), 3 saat (Al Tuwirqi ve ark. 2019), 4 saat (Llena ve ark. 2006, Eden ve ark. 2008, Cueva-Goig ve ark. 2016), 6 saat (Mosharrafian ve ark. 2017, Pedram ve ark. 2018), 8 saat (Bonifacio ve ark. 2009), 12 saat (Gu ve ark. 2012, Zhao ve ark. 2014, Zanatta ve ark. 2017, Zanatta ve ark. 2019, Rizzante ve ark. 2020), 16 saat (Eden ve ark. 2008), 18 saat (Yuan ve ark. 2007) ve 24 saat (Yang ve ark. 2015, Rengo ve ark. 2015, Köken ve ark. 2018, Nie ve ark. 2018, Bakhsh ve ark. 2019, Arslan ve ark. 2020). Li ve ark. (2003)'a göre %50 gümüş nitrat solüsyonunun asidik pH'ından (3,4-4,5) ötürü örneklerin 24 saat gibi uzun bir süre bekletilmesi dentinde harabiyete ve dolayısıyla sonuçlarda yanılığa sebep olabilmektedir. Eden ve ark. (2008) ve Chen ve ark. (2009), örneklerin gümüş nitrat solüsyonunda genel kullanıma göre daha kısa sürelerde tutulmasının yeterli olduğunu

belirtmişlerdir. Bu nedenlerle çalışmamızda, %50'lik gümüş nitrat solüsyonunda örneklerin 15 saat bekletilmesi uygun görülmüştür.

Geleneksel sızıntı çalışmalarında, gümüş nitrat boya olarak kullanıldığında, değerlendirici tarafından saptanabilmesi için örnekler ışık kaynağı altında fotoğraf geliştirici solüsyonda tutulmalıdır. Literatürdeki çalışmalarda, örneklerin farklı sürelerde bu solüsyonda tutulduğu görülmüştür: 2 saat (von Fraunhofer ve ark. 2000), 3 saat (Nie ve ark. 2018), 6 saat (Yuan ve ark. 2007, Gorseta ve ark. 2019), 8 saat (Zhao ve ark. 2014, Köken ve ark. 2018, Alsagob ve ark. 2018, Bakhsh ve ark. 2019, Arslan ve ark. 2020), 12 saat (Mosharrafian ve ark. 2017, Pedram ve ark. 2018), 16 saat (Bonifacio ve ark. 2004, Gamarra ve ark. 2018) ve 24 saat (Hamdan ve ark. 2017). Araştırmamızda, örnekler 3 saat boyunca ışık altında fotoğraf geliştirici solüsyonda bekletilmiştir.

Literatürde, dişlerin kırılma direnci testinde iki farklı şekilde kullanıldığı gözlenmektedir. Araştırmacıların bir kısmı servikal defektlerin sonuçları etkileyebileceğini savunarak (Cvek 1992) dişleri dekoronize etmeyi ve kuvveti diş uzun aksına paralel bir şekilde uygulamayı tercih etmiştir (Nikhil ve ark. 2015, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Kılınç ve ark. 2016, Girish ve ark. 2017, Pawar ve ark. 2018, Doğanay Yıldız ve ark. 2019). Bazı araştırmacılar ise kron ve kökü bir bütün halinde kullanarak klinik ortamda dişlere gelen kuvveti taklit etmişlerdir (Schmoldt ve ark. 2011, Çiçek ve ark. 2017, Oskoe ve ark. 2018, Elnaghy ve Elsaka 2020). Diş aksına paralel kuvvet uygulanan çalışmalarda genellikle premolar ve molar dişlerin kullanıldığı gözlenmektedir (Garlapati ve ark. 2017, Taha ve ark. 2018, Göktürk ve ark. 2018). Ancak travmadan en çok etkilenen dişlerin anterior dişler olduğu ve gelen kuvvetlerin genellikle yatay doğrultuda ve kron üzerine etki ettiği göz önüne alındığında, kron ve kökü bir bütün halinde kullanarak yapılacak olan çalışmanın klinik koşulları daha iyi yansıtacağı düşünülmektedir (Schmoldt ve ark. 2011). Bu nedenle çalışmamızda kuvvetin krona uygulanması amacıyla örnekler dekoronize edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm

örnekler servikal defekt varlığı açısından kontrol edilmiş ve sağlam dişler çalışmaya dahil edilmiştir.

Kırılma dayanıklılığını test etmek için, stres dağılımı ve kırılma direnci üzerinde önemli etkisi olan periodontal ligament ve kemiğin in-vitro test modellerinde yer alması gerektiği belirtilmiştir (Soares ve ark. 2005). Periodontal ligamentin simülasyonu sadece kırık yükleme değerlerini değil aynı zamanda kırık şekillerini de etkileyebilir (Soares ve ark. 2005). Rees (2001) tarafından yapılan bir sonlu elemanlar analizinde, periodontal ligament ve kemiğin bu tip testlere dahil edilmesinin zorunlu olduğu sonucuna varılmıştır. Bu amaçla in-vitro çalışmalarda çene kemiğini simüle etmek amacıyla akrilik rezin (Santos Pantaleon ve ark. 2018, Haralur ve ark. 2018, Öztürk ve ark. 2019) kullanıldığı görülmektedir. Periodontal ligamenti yansıtmak amacıyla ise; 0,2-0,3 mm kalınlığında polivinil siloksan (Topçuoğlu ve ark. 2015, Göktürk ve ark. 2018, Haralur ve ark. 2018, Ali ve ark. 2019), polieter (Elnaghy ve Elsaka 2016, Çiçek ve ark. 2017, Girish ve ark. 2017, Uzunoğlu ve ark. 2018), poliüretan (Camacho ve ark. 2018), polisülfid (Soares ve ark. 2005), polistiren rezin (Dias de Souza ve ark. 2001, Dias de Souza ve ark. 2002, Soares ve ark. 2004) ve su bazlı likit lateks (Kalay ve ark. 2016) kullanımına rastlanmıştır. Bazı araştırmacılar periodontal ligament simülasyonu yapmadan örnekleri direkt Paris alçısına (Andreasen ve ark. 2006), die alçısına (Hawkins ve ark. 2015, Kahler ve ark. 2018) veya akrilik rezine (Alsamadani ve ark. 2012, Dikbaş ve ark. 2014, Sarraf ve ark. 2019) gömmüşlerdir. Alsamadani ve ark. (2012) periodontal ligament simülasyonu tercih etmemelerinin nedenini, köklerin akrilik rezine gömülmeden önce silikon veya mumla kaplanmasının yükleme sırasında kök hareketine neden olacağını ve bunun da kullanılan restoratif tekniğin kırılma direncinin gerçek anlamıyla ölçülmesine izin vermeyebileceği düşüncesiyle açıklamışlardır. Ayrıca, periodontal ligament simülasyonunda kullanılan materyallerin periodonsiyumdan daha farklı elastisitelere sahip olduklarını ve bu nedenle klinik koşulları temsil etmediklerini savunmuşlardır. Marchionatti ve ark. (2014), yapay periodontal

ligamentin kırılma veya bağlanma dayanıklılığı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Periodontal ligament simülasyonu yapılmadığında yüksek kırılma direnci değerlerinin ölçüldüğü ve ölçülen kırılma direncinin akrilik rezin direncine bağlı olduğu iddia edilmiştir (Soares ve ark. 2005). Andreasen ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada, MTA ile yapılan tedavide kontrol grubuna göre kırılma direncinde artış görülmemesini, örneklerin Paris alçısına gömülmesi ve periodontal ligament simülasyonu yapılmamasıyla ilişkilendirmiştir. Araştırmamızda klinik şartları daha gerçekçi bir şekilde yansıtabilmek amacıyla periodontal ligament simülasyonu yapılmasına karar verilmiş ve bu amaçla insan periodontal ligament elastisite modülüsüne yakın (0,12-0,96 MPa) (Yoshida ve ark. 2011) değerler veren polivinil siloksan (0,25 MPa) (Jamani ve ark. 1989, Re ve ark. 2015) kullanılmıştır. Kemiğin simülasyonu amacıyla ise, çiğneme sırasında kemiğe iletilen sıkışma ve teğetsel kuvvetleri karşılayabilecek yapıda olduğundan (Soares ve ark. 2005) akrilik rezin tercih edilmiştir.

Normal bir diş anatomisinde alveoler kemik ile mine-sement sınırı arasında 2 mm fizyolojik boşluk bulunmaktadır. Hem bu boşluğun simüle edilmesi hem de krona horizontal kuvvet geldiğinde kırılmaya yatkın olan kısmının açığa çıkarılması için araştırmamızda hazırlanan örneklerde akrilin insizal sınırı ile mine-sement sınırı arasında 2 mm boşluk bırakılmıştır (Hemalatha ve ark. 2009, Bayram ve Bayram 2016, Çiçek ve ark. 2017, Haralur ve ark. 2018, Santos Pantaleon ve ark. 2018).

Literatürdeki çalışmalarda kırılmaya direnci ölçmek amacıyla; fotoelastik analiz metodu (Zaparolli ve ark. 2017, Zhang ve ark. 2018, Abrao ve ark. 2018), sonlu elemanlar analizi (Dartora ve ark. 2018, Fu ve ark. 2019, Zhang ve ark. 2019) ve universal test cihazının (Çiçek ve ark. 2017, Göktürk ve ark. 2018, Mergulhao ve ark. 2019, Gerogianni ve ark. 2019) kullanıldığı görülmektedir. Üç boyutlu fotoelastik modeller yapılandırılmalarındaki zorluk ve yüksek maliyetleri nedeniyle az kullanılmaktadır (Loney ve ark. 1990, Al-Omiri ve ark. 2010). Ayrıca fotoelastik materyallerin özellikleri diş yapılarının özelliklerinden farklıdır ve birden

fazla maddeden oluşan (dentin, periodontal ligament, alveoler kemik) materyalin test edilmesi teknik olarak zordur (Fernandes ve Dessai 2001, Yamamoto ve ark. 2009). Sonlu elemanlar analizi dental mekanik süreçleri tam olarak simüle edememektedir. Bütün yükleme periyodu boyunca model bozulmamış olarak kalmakta (Li ve ark. 2004), yıkıcı kuvvetler tam olarak ölçülememekte ve kullanılan yöntem ile materyal özelliklerine göre değerler değişebilmektedir (Ron ve ark. 2017). Bu nedenlerle araştırmamızda dişlere kırık oluşana kadar kademeli olarak artan yükler uygulanması ve kırılma kuvvetinin kaydedilmesi amacıyla universal test cihazı tercih edilmiştir (Corsentino ve ark. 2018, Alsarani ve ark. 2018, Silva ve ark. 2019).

İmmatür dişlerde kırıklar çiğneme, ısırma ya da travmatik kuvvetler sonucunda oluşmaktadır. Bu nedenle araştırmacıların farklı durumları taklit edebilmek amacıyla dişe gelen kuvvetlerin simülasyonunda dişlerin farklı bölgelerine farklı açılar kullanarak kuvvet uyguladığı görülmektedir. Kırma kuvvetini, dişin uzun aksıyla 130° (Hemalatha ve ark. 2009, Elnaghy ve Elsaka 2016, Uzunoğlu ve ark. 2018, Haralur ve ark. 2018), 135° (Maroulakos ve ark. 2015, Nikhil ve ark. 2015, Ok ve ark. 2016, Çiçek ve ark. 2017, Jamshidi ve ark. 2018, Elnaghy ve Elsaka 2020), 90° (Andreasen ve ark. 2006, Tuna ve ark. 2011, Hawkins ve ark. 2015, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Kahler ve ark. 2018), 45° (Tanalp ve ark. 2012, Valera ve ark. 2015, Santos Pantaleon ve ark. 2018, Ali ve ark. 2019, Gerogianni ve ark. 2019), 30° (Cauwels ve ark. 2014), 25° (Alarami ve ark. 2017) ve 15° (Oyar ve Durkan, 2018) açı yapacak şekilde ayarlayan araştırmacılar bulunmaktadır. 135° açı yapacak şekilde ayarlayan araştırmacılar bu şekilde üst anterior dişlerin lingual bölgesinde meydana gelen yüklemeyi (Elnaghy ve Elsaka, 2020); 130° açığı tercih edenler sınıf I okluzyonda maksiller ve mandibuler keserler arasındaki ortalama açığı (Hemalatha ve ark. 2009); 45° açığı kullananlar ise sınıf I okluzyondaki potansiyel okluzal kuvvetleri (Santos Pantaleon ve ark. 2018) simüle ettiklerini düşünmektedir. Araştırmacıların bir kısmı kırma kuvvetini fasial yüzden uygularken (Andreasen ve ark. 2006, Tuna ve ark. 2011, Hawkins ve ark. 2015, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016,

Elnaghy ve Elsaka 2016, Kahler ve ark. 2018, Uzunoğlu ve ark. 2018); bir kısmı da palatinal yüzden uygulamayı (Tanalp ve ark. 2012, Nikhil ve ark. 2015, Haralur ve ark. 2018, Santos Pantaleon ve ark. 2018, Gerogianni ve ark. 2019, Elnaghy ve Elsaka 2020) tercih etmiştir. Palatinal yüzden uygulayan araştırmacılar orta üçlünden (Santos Pantaleon ve ark. 2018, Gerogianni ve ark. 2019) veya singulumdan (Ambica ve ark. 2013, Jamshidi ve ark. 2018, Linsuwanont ve ark. 2018, Elnaghy ve Elsaka 2020) kuvvet vermeyi tercih etmiştir. Fasial yüzü seçen araştırmacılar ise kuvveti mine-sement sınırının 1 mm koronaline (Hawkins ve ark. 2015, Kahler ve ark. 2018), 3 mm koronaline (Schmoldt ve ark. 2011, Elnaghy ve Elsaka 2016, Çiçek ve ark. 2017, Uzunoğlu ve ark. 2018) veya insizal kenarın 2,5 mm uzağına (Andreasen ve ark. 2002, Andreasen ve ark. 2006, Hatibovic-Kofman ve ark. 2008) uygulamıştır. Araştırmamızda, travmatik darbelerin dişlere fasial yönden geleceği göz önüne alınarak kuvvetin fasial yüzden verilmesi; fasial yönden gelen travmatik darbenin dental kronun orta üçlüsündeki etkisini simüle etmek için (Bortoluzzi ve ark. 2007) mine-sement sınırının 3 mm koronalinden uygulanması ve bu tip darbelerin dişe dik açıyla geleceği düşünülerek 90° açı kullanılması tercih edilmiştir.

Universal test cihazında kuvvet, örneklere farklı tipte uçlar kullanılarak iletilmektedir. Literatür incelendiğinde çeşitli boyutlarda; yuvarlak tip uç (Oyar ve Durkan 2018, Taha ve ark. 2018, Gerogianni ve ark. 2019), silindir tip uç (Bortoluzzi ve ark. 2007, Kahler ve ark. 2018, Mergulhao ve ark. 2019), keski tip uç (Hawkins ve ark. 2015, Elnaghy ve Elsaka 2016, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Çiçek ve ark. 2017, Öztürk ve ark. 2019) veya kürek tip uç (Andreasen ve ark. 2002, Andreasen ve ark. 2006, Hatibovic-Kofman ve ark. 2008) kullanıldığı görülmektedir. Yuvarlak tip uç genellikle premolar ve molar dişlerde yapılan testlerde vertikal kırık oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır (El-Ma'aita ve ark. 2014). Kahler ve ark. (2018) anterior dişlerde yaptıkları çalışmalarında, 6 mm çapındaki silindir tip ucu dişin büyük bölümünü kapladığı ve dişe gelen darbenin kuvvet oluşturduğu bölgeyi daha doğru olarak

etkilediği düşüncesiyle kullanmışlardır. Dişlere yatay kuvvet uygulayan araştırmacıların kökte daha tutarlı kuvvet iletimi sağladığı düşüncesiyle 4 mm kalınlığındaki keski tip ucu tercih ettiği görülmektedir (Hemalatha ve ark. 2009, Forghani ve ark. 2013, El-Ma'aite ve ark. 2014). Araştırmamızda da bu sebeple kuvvet iletimi için 4 mm keski tip uç kullanılmıştır.

Literatürde kırılma direnci testinde kuvvetin örneklere iletim hızıyla ilgili farklı görüşler mevcuttur. 0,1 mm/dk (Ding ve ark. 2020), 0,5 mm/dk (Kalay ve ark. 2016, Elnaghy ve Elsaka 2016, Uzunoğlu ve ark. 2018, Taha ve ark. 2018), 1 mm/dk (Andreasen ve ark. 2006, Tuna ve ark. 2011, Hawkins ve ark. 2015, Kahler ve ark. 2018, Mergulhao ve ark. 2019), 2 mm/dk (Sahebi ve ark. 2010), 2,5 mm/dk (Soares ve ark. 2005, Bortoluzzi ve ark. 2007, Arun ve Subhash 2012), 5 mm/dk (Hemalatha ve ark. 2009, Seto ve ark. 2013, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Bayram ve Bayram 2016) ve 60 mm/dk (Cauwels ve ark. 2014) hızla kuvvet uygulayan araştırmacılar bulunmaktadır. Cauwels ve ark. (2014) çalışmalarında, normal çiğneme fonksiyonunun oluşturduğu yüklemeyi değil, yükleme koşullarına mekanik cevapların karşılaştırmasını inceledikleri için 60 mm/dk hızla kuvvet iletimini seçtiklerini söylemişlerdir. Bortoluzzi ve ark. (2007) yüksek hızlı kuvvet uygulamanın, kırık oluşumunun başladığı ve kırık alanına doğru yayıldığı düşük değerleri eşitleme eğiliminde olduğundan yanlış sonuçlar alınabileceği ve düşük hızlı kuvvet uygulamanın daha gerçekçi olduğunu belirtmiştir. ISO 4049-2019'da da örneklere bu amaçla $0,75 \pm 0,25$ mm/dk hızla kuvvet uygulanması önerilmektedir. Bu nedenlerle, klinik koşulları daha iyi yansıtabileceği düşüncesiyle araştırmamızda örneklere kuvvet iletim hızı 1 mm/dk olarak belirlenmiştir.

Literatürde RET'lerde gözlenen sızıntıyı araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte; perforasyon tamir materyali, koronal bariyer veya kanal içi restorasyon materyali olarak kullanıldıklarında kalsiyum silikat içerikli ajanlarda ve cam iyonomer simanlarda görülen sızıntıyı inceleyen çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (Daoudi ve Saunders 2002, Tselnik ve ark. 2004, Barrieshi-Nusair ve Hammad 2005, Yavari ve ark. 2012,

Malik ve ark. 2013, Zare ve ark. 2017). Barrieshi-Nusair ve Hammad (2005), guta perkanın üzerine 4 mm kalınlığında MTA yerleştirilmesinin, kanal içeriğini cam iyonomerden daha iyi bir şekilde tıkadığını ve kök kanal sisteminin yeniden enfekte olmasını engellediğini belirtmişlerdir. Daoudi ve Saunders (2002), furkal perforasyon tamirinde MTA ve cam iyonomer siman kullanımını karşılaştırarak MTA'nın daha az sızıntı gösterdiği sonucunu elde etmiştir. Yavari ve ark. (2012), Malik ve ark. (2013) ve Zare ve ark. (2017) da benzer şekilde MTA'nın cam iyonomer simandan daha az sızıntı gösterdiğini belirtmiştir. Öte yandan, Tselnik ve ark. (2004) ile John ve ark. (2008) kanal içi bariyer olarak kullanıldıklarında MTA ile cam iyonomer siman arasında tıkama yeteneği açısından önemli bir fark olmadığını bildirmişler; RMCİS'in sızıntıyı kontrol etme yeteneğini, materyale su absorpsiyonu olması ve bunun da sertleştikten sonra ekspansiyona ve daha iyi bir tıkamaya yol açmasıyla açıklamışlardır. Jahromi ve ark. (2007), MTA-Angelus'un kendiliğinden sertleşen cam iyonomer simana kıyasla daha fazla sızıntı gösterdiği sonucuna varmışlardır. Sonuçlardaki bu çelişkiler MTA'nın farklı markalarına, bileşimlerine, kimyasal sertleşme reaksiyonlarına ve cam iyonomerin uygulanma amacına bağlı olabilir. Ayrıca, çalışma dizaynlarındaki farklılıklar dolayısıyla da sonuçları karşılaştırmak güçtür.

Çalışmamızda, kanal içi herhangi bir restorasyon materyalinin kullanılmadığı negatif kontrol grubu en yüksek nanosızıntı değerlerini gösterirken; kanalın tamamının MTA-Angelus ile doldurulduğu pozitif kontrol grubu kanalın içerisine sızıntı gerçekleşmesine izin vermemiştir. Çalışma gruplarının arasında 2 mm MTA-Angelus'un kanal içi bariyer olarak kullanıldığı birinci grup en yüksek nanosızıntı değerlerini göstermiştir. Birinci çalışma grubunu, 2 mm MTA-Angelus ile 2 mm RMCİS'in kanal içi bariyer olarak kullanıldığı üçüncü çalışma grubu izlemektedir. Bu grupların gösterdikleri değerler negatif kontrol grubundan daha düşük olsa da, aradaki farklar 4 mm MTA-Angelus'un kullanıldığı ikinci çalışma grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak, birinci çalışma grubu ile üçüncü çalışma grubu

arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olmamıştır. Bu bulgular, MTA'nın RMCİS'e kıyasla daha kondanse edilebilir bir materyal olması nedeniyle daha az pörözite göstermesiyle ve cam iyonomer simanın sertleşme esnasında hava kabarcıkları meydana getirerek bünyesinde boşluklar oluşturma potansiyeli sebebiyle daha fazla sızıntıya sebep olması ile açıklanabilir (Zakizadeh ve ark. 2008). Ayrıca, cam iyonomer simanın dentin tübüllerinin içine doğru MTA kadar genişleme göstermediği de bilinmektedir (Atmeh ve ark. 2012). Materyalin sertleşmesi sırasında gösterdiği büzülmenin siman ile dentin duvarı arasında boşluk oluşumuna yol açarak yine daha zayıf bir tıkama ve daha fazla sızıntı ile sonuçlanacağı da düşünülmektedir (Beckham ve ark. 1993, Zaia ve ark. 2002).

MTA-Angelus'un daha iyi sonuçlar vermesi, diş sert dokularının ana iyonları olan kalsiyum ve fosfatın bu materyalde bulunan asıl iyonlar olmasıyla açıklanabilir. Bu nedenle MTA, hücreler ve dokularla temas halinde kullanıldığında yüksek ölçüde biyouyumludur. MTA ayrıca sert doku bariyerinin yapımını indükleyerek materyal ve konak dokular arasındaki etkileşimi azaltmaktadır (Saini ve ark. 2008, Jain ve ark. 2016). MTA'nın kök kanallarına yerleştirilmesinden sonra hidroksiapatit kristalleri gelişmekte ve MTA ile dentin duvarları arasındaki boşlukları doldurmaktadır. Başlangıçta tıkama mekaniktir, ancak zamanla partiküllerin birikmesi sebebiyle kimyasal bağlantı da meydana gelmektedir (Sarkar ve ark. 2005). MTA'nın, tozunun hidrasyonu sırasında dihidrojen monoksit Emilimi göstererek sertleşme esnasında genişmesi de tıkama yeteneğinin iyi olmasının sebeplerinden biridir (Shipper ve ark. 2004).

Çalışmamızın sonuçlarına göre; MTA-Angelus'un 4 mm kalınlığında kullanıldığı ikinci çalışma grubu, 2 mm kalınlığında kullanıldığı birinci çalışma grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az sızıntı göstermiştir. Bu sonucun sebebi, tıkama için daha büyük hacimde materyal kullanılınca materyalin daha fazla ekspansiyona uğraması ve boşlukların daha çok azalması olabilir (Lertmalapong ve ark. 2019).

Literatürde kalsiyum silikat içerikli ajanların immatür dişlerin kırılma direncini nasıl etkilediğine dair çeşitli ve kimi zaman da birbirleri ile çelişen görüşler olmasına rağmen (Tuna ve ark. 2011, Schmoldt ve ark. 2011, Sawyer ve ark. 2012, El-Ma’aita ve ark. 2014, Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016), bu ajanların RET’lerde kırılma dayanımı üzerine nasıl bir etki yaratacağı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Küçükkaya Eren ve ark. 2018, Jamshidi ve ark. 2018, Ali ve ark. 2019). Küçükkaya Eren ve ark. (2018)’nın RET’i simüle ettikleri in vitro çalışmalarında, kalsiyum silikat içerikli ajanı koronal bariyer olarak farklı kalınlıklarda yerleştirdikleri çalışma grupları arasında kırılma direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kök kanalının tamamen kalsiyum silikat içerikli ajan ile doldurulduğu grup ile negatif kontrol grubu arasında kırılma direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmazken; bu iki grubun diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde kırılmaya karşı daha dirençli oldukları tespit edilmiştir. Jamshidi ve ark. (2018), revaskülarize olmakta olan ve revaskülarizasyonu tamamlanmış durumları simüle ettikleri çalışmalarında kırılma dirençlerini incelediklerinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır. Ali ve ark. (2019) RET’i simüle ederek koronal bariyer olarak farklı türde kalsiyum silikat içerikli ajanlar yerleştirerek bunların kırılma direnci üzerine etkisini incelemiştir; kalsiyum silikat içerikli ajan ile yapılan koronal bariyerin veya tamamen doluların kırılma direnci üzerine negatif veya pozitif bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre; pozitif kontrol grubundaki kök kanalının tamamının MTA-Angelus ile doldurulduğu örneklerin kırılma direnci değerlerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kırılma direnci değerleri açısından çalışma grupları ve negatif kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Küçükkaya Eren ve ark. (2018) da çalışmalarında kök kanalının tamamının doldurulduğu grubun kırılmaya karşı diğer gruplardan

anlamli ölçüde daha dirençli olduğunu bulmuşlardır. Kök kanalının tamamının kalsiyum silikat içerikli ajan ile tıkanmasının kırılma direncini arttırmadığını tespit eden çalışmalar olsa da (White ve ark. 2002, Schmoldt ve ark. 2011, Cauwels ve ark. 2014), bu bulgular immatür dişlerin kırılma direncini arttırabileceğini savunan çeşitli araştırmalarla uyumludur (Karapınar-Kazandağ ve ark. 2016, Linsuwanont ve ark. 2018). Dentine benzer elastik modüle sahip olan materyallerin zayıf kökleri güçlendirebileceği bilinmektedir (Li ve ark. 2006). Dentinin elastik modülünün 14-18,6 GPa (Li ve ark. 2006, Tay ve Pashley 2007) olduğu göz önüne alındığında, MTA'nın güçlendirici etkisi dentine benzer elastik modüle sahip olmasıyla açıklanabilir. Ek olarak, materyal ve dentinin arasındaki biyoaktiviteye bağılı olarak apatit benzeri bir tabakanın oluşması da simüle edilmiş immatür dişlerin kırılma direncini arttırabilmektedir (Elnaghy ve Elsaka, 2016). MTA-Angelus, koronal bariyer olarak kullanıldığında belirgin bir güçlendirme etkisi elde edilememiştir. MTA-Angelus ile kanalın tamamen tıkanması, parsiyel tıkamaya göre dentinle mekanik olarak daha homojen bağlantılar kurmuş ve bu nedenle dişin kırılma direncine daha fazla katkıda bulunmuş olabilir. Tedavi uygulanmış immatür dişlerin servikal bölgelerinin güçlendirilmesi için kompozit rezin sistemlerinin kullanımı önerilmektedir (Katebzadeh ve ark. 1998, Lawley ve ark. 2004, Carvalho ve ark. 2005). Çalışma grupları arasında kırılma dirençleri açısından anlamlı farklılıklar olmaması kompozit restorasyonun endodontik tedavi uygulanmış dişleri güçlendirici etkisine bağlanabilir.

Araştırmamızın sonuçlarına göre üçüncü gruptaki (2 mm MTA+2 mm RMCİS grubu) örnekler, birinci (2 mm MTA) ve ikinci (4 mm MTA) gruptaki örneklere göre daha yüksek kırılma direnci göstermiştir; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine de bu durum cam iyonomer simanın immatür köklerdeki güçlendirici etkisiyle açıklanabilir. İmmatür dişlerin endodontik tedavilerinde cam iyonomer simanı bu amaçla kullanan çeşitli araştırmacılar mevcuttur (Katebzadeh ve ark. 1998, Goldberg ve ark. 2002, Duprez ve ark. 2004). Bir materyalin dişi güçlendirebilmesi için, dentine bağlanması gerekmektedir. Cam

iyonomer simanların düz kök dentinine ve sağlam kanallardaki dentine optimal olarak bağlanabildiği gösterilmiştir (Goldberg ve ark. 2002, Bouillaguet ve ark. 2003, Nagaş ve ark. 2009). Cam iyonomer siman yüksek elastisite modülü ve bükülme dayanımına sahiptir (Xie ve ark. 2000, Plotino ve ark. 2007). Elastisite modülü dentine benzerdir, böylelikle yükü köke iletmeden önce büyük miktarlarda stresi kaldırabilir (Williams ve ark. 2006). Nagaş ve ark. (2010); MTA, RMCİS ve fiber ile güçlendirilmiş kompozitin kanal ağzı bariyeri olarak kullanıldıklarında kökü güçlendirici etkilerini incelemişler; RMCİS ve fiber ile güçlendirilmiş kompozitin kökü belirgin şekilde güçlendirdiğini belirtmişlerdir. Bu verilerden hareketle; kök kanalının içerisine, kalsiyum silikat içerikli ajanın üzerine yerleştirilen cam iyonomer simanın, endodontik tedavi uygulanmış immatür köklerin erken dönemde kırılmaya karşı direncine katkı sağlayabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Birinci (2 mm MTA) ve ikinci (4 mm MTA) çalışma grupları arasında kırılma direnci değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmasa da, ikinci çalışma grubu daha fazla kırılma direnci göstermiştir. Literatürde RET'lerde farklı kalınlıklarda koronal tıkaç kullanarak başarılı sonuçlar elde eden vaka raporları olsa da (Chueh ve Huang 2006, Jung ve ark. 2008, Petrino ve ark. 2010, Bakhtiar ve ark. 2017); biyomateryalin yerleştirildiği alanda yeni doku gelişimi meydana gelmeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tez çalışmasının sonuçlarından ve literatürdeki verilerden yola çıkarak; MTA'nın daha fazla kalınlıkta yerleştirilmesinin nanosızıntıyı önleme açısından olumlu etki yaptığı görülmekle beraber, kırılma direnci üzerinde ek bir katkı sağlamamıştır; yine de elde edilen sonuçlar tatmin edicidir. RMCİS'in kanal içi bariyer olarak MTA'nın koroneline yerleştirilmesi kırılma direncini arttırsa da, nanosızıntı yönünden olumsuz sonuçlar vermiştir. Bu sebeplerle kanal içi bariyer olarak sadece MTA'nın kullanılması, RMCİS'in dişin kron kısmında MTA'nın üzerine kaide materyali olarak yerleştirilmesi; hem nanosızıntı hem de kırılma direnci üzerine

olan olumlu etkilerinden dolayı MTA'nın kanal içi bariyer olarak 4 mm kalınlığında tercih edilmesi önerilmektedir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

- Hem nanosızıntı hem de kırılma direnci açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu için H_0 hipotezi reddedilmiştir.
- Pozitif kontrol grubunun (MTA-Angelus ile tam kanal dolumu), hem nanosızıntı hem de kırılma direnci değerleri açısından diğer gruplar arasında en iyi sonuçları vermesiyle birlikte; MTA'nın dentine benzer elastik modülü ile zayıf immatür kökleri güçlendirebileceği ve diş sert dokularıyla başlangıçta mekanik daha sonra kimyasal bir bağlantı kurarak ve sertleşme esnasında genişerek optimal bir tıkama sağlayacağı doğrulanmıştır.
- Birinci çalışma grubu (2 mm MTA), nanosızıntı açısından üçüncü çalışma grubundan (2 mm MTA+2 mm RMCİS) istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede daha fazla nanosızıntı göstermekle beraber, ikinci çalışma grubundan (4 mm MTA) anlamlı ölçüde daha fazla nanosızıntı göstermiştir. Kırılma direnci yönünden ise hem ikinci hem de üçüncü çalışma gruplarından daha az direnç gösterdiği saptanmıştır; ancak arada bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Araştırmamızda yer alan ikinci çalışma grubu (4 mm MTA), diğer çalışma gruplarından ve negatif kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az nanosızıntı göstermiştir. Bu sonuca dayanarak rejeneratif endodontik tedavilerde MTA'nın artan kalınlıklarının daha büyük bir materyal hacmi oluşturarak daha fazla ekspansiyon ve daha fazla tıkamayla sonuçlanacağı düşünülebilir. Ancak, biyomateryalin kök içerisine yerleştirildiği alanda daha ileri bir doku gelişiminin meydana gelmeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Üçüncü çalışma grubunun (2 mm MTA+2 mm RMCİS), kırılma direnci yönünden diğer çalışma gruplarına ve negatif kontrol grubuna kıyasla daha yüksek değerler gösterdiği belirlenmiştir; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca, RMCİS'in

koronal kısma değil de kök kanalına yerleştirilmesinin nanosızıntı üzerine kırılma direnci kadar olumlu etkisi olmamıştır.

- Örneklerde meydana gelen kırıkların horizontal veya oblik olarak örneklerin servikal, orta ve apikal uçlülerinde gerçekleştiği tespit edilse de, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- RET’de, estetiğin önem kazandığı anterior dişlerde, hem MTA’nın renklenme etkisinin önüne geçmek hem de dişin kırılma direncine olan olumlu etkisi sebebiyle kök kanalında MTA’nın üzerine RMCİS’in kullanımı makul gibi gözükse de, uygun olmayan nanosızıntı değerleri açısından kök kanalında koronal tıkama materyali olarak sadece MTA kullanılması, RMCİS’in kaide materyali olarak dişin kron kısmına yerleştirilmesi önerilmektedir. Hem nanosızıntı hem de kırılma direncine olan olumlu etkilerinden dolayı MTA’nın kök kanalında koronal tıkama materyali olarak 4 mm kalınlıkta yerleştirilmesi uygundur.

ÖZET

Revaskülarizasyon Tedavisinde Değişik Seviyelerde Uygulanan Kalsiyum Silikat İçerikli Ajanın Nanosızıntı Ve Kırılma Direnci Üzerine Etkisi

Bu tez çalışmasında; simüle edilmiş immatür dişlerde uygulanan revaskülarizasyon tedavisinde kalsiyum silikat içerikli ajanın kökün değişik seviyelerinde değişik kalınlıklarda kullanımı sonrası, dişlerde görülen nanosızıntının mikro-BT cihazı ile, dişlerin kırılmalıklarına etkilerinin ise universal test cihazı ile kökün tamamen kalsiyum silikat ajan ile doldurulduğu ve immatür diş olarak simüle edilmiş ama işlem uygulanmamış dişlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 80 adet çürüksüz daimi üst orta keser diş rastgele 3 çalışma, 1 pozitif ve 1 negatif olmak üzere toplam 5 gruba (n=16) ayrılmıştır. Örneklerin immatür dişleri simüle edecek şekilde prepare edilmesinin ardından çalışma gruplarındaki dişlere, rejeneratif endodontik tedaviyi yansıtacak şekilde sırasıyla 2 mm kalınlığında MTA-Angelus, 4 mm kalınlığında MTA-Angelus ve 2 mm kalınlığında MTA-Angelus + 2 mm kalınlığında RMCİS kanal içi tıkama bariyeri olarak yerleştirilmiştir. Pozitif kontrol grubundaki dişlerin kök kanallarının tamamı MTA-Angelus ile doldurulurken; negatif kontrol grubundaki dişlerin kök kanallarına herhangi bir restorasyon materyali yerleştirilmemiş, sadece koronal restorasyonları yapılmıştır. Örnekler, gümüş nitrat ve fotoğraf geliştirici solüsyonlarda bekleme sürelerinin ardından mikro-BT cihazı ile taranmış, elde edilen kesitsel görüntüler yapılandırılarak üç boyutlu görüntüler elde edilmiş ve görüntüler kök kanallarında izlenen nanosızıntı hacimleri açısından incelenmiştir. Daha sonra örnekler akrilik rezin blokların içerisine gömülerek universal test makinesinde kırılma direnci testine tabi tutulmuş, kırılma anındaki pik makaslama kuvvetleri kaydedilmiştir. Gruplar, gösterdikleri nanosızıntı değerleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Median nanosızıntı yüzdesi değerlerinin çoktan aza doğru negatif kontrol grubu, birinci çalışma grubu (2 mm MTA), üçüncü çalışma grubu (2 mm MTA+2 mm RMCİS), ikinci çalışma grubu (4 mm MTA) ve pozitif kontrol grubu şeklinde sıralandığı görülmüştür. Beş grup arasında anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara bakıldığında ise birinci çalışma grubuyla ikinci çalışma grubu ($p=0,005$), birinci çalışma grubuyla pozitif kontrol grubu ($p<0,001$), ikinci çalışma grubuyla üçüncü çalışma grubu ($p=0,002$), ikinci çalışma grubuyla negatif kontrol grubu ($p<0,001$), üçüncü çalışma grubuyla pozitif kontrol grubu ($p<0,001$) ve pozitif kontrol grubuyla negatif kontrol grubu ($p<0,001$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar median kırılma dirençleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Pozitif kontrol grubunun (MTA ile tam kanal dolumu) median kırılma direnci değerlerinin, çalışma gruplarına ve negatif kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında ise median kırılma dirençlerinin çoktan aza üçüncü çalışma grubu (2 mm MTA+2 mm RMCİS), ikinci çalışma grubu (4 mm MTA), birinci çalışma grubu (2 mm MTA) ve negatif kontrol grubu (kök-kanal dolgusu yapılmamış dişler) şeklinde sıralandığı görülmüştür. Bu gruplar arasında median kırılma dirençleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). RET’de, estetiğin önem kazandığı anterior dişlerde, hem MTA’nın renklenme etkisinin önüne geçmek hem de dişin kırılma direncine olan olumlu etkisi sebebiyle kök kanalında MTA’nın üzerine RMCİS’in kullanımı makul gibi gözükse de, uygun olmayan nanosızıntı değerleri açısından kök kanalında koronal tıkama materyali olarak sadece MTA kullanılması, RMCİS’in kaide materyali olarak dişin kron kısmına yerleştirilmesi önerilmektedir. Hem nanosızıntı hem de kırılma direncine olan olumlu etkilerinden dolayı MTA’nın kök kanalında koronal tıkama materyali olarak 4 mm kalınlıkta yerleştirilmesi uygundur.

Anahtar Kelimeler: İmmatür diş, kırılma direnci, MTA, nanosızıntı, rejeneratif endodontik tedavi

SUMMARY

The Effect of Different Levels of Calcium Silicate Agent on Nanoleakage and Fracture Resistance in Revascularization Treatment

In this thesis study; after the use of calcium silicate agent at different levels of the root in different thicknesses in revascularization treatment applied in simulated immature teeth, it was aimed that to evaluate the effect on nanoleakage of teeth with micro-CT device and on the fragility of teeth in comparison with teeth that were simulated as immature teeth but were not treated with a universal test device where the root was completely filled with calcium silicate agent. Eighty extracted sound maxillary central incisors were randomly divided into 5 groups (n=16) such as 3 study, 1 positive control and 1 negative control. After preparation of the specimens to simulate immature teeth, to reflect regenerative endodontic treatment 2 mm of MTA-Angelus, 4 mm of MTA-Angelus and 2 mm of MTA-Angelus + 2 mm of RMGIC were placed as a coronal barrier into the root canals of the teeth in study groups respectively. While the whole root canals of teeth in positive control group were filled with MTA-Angelus; no restoration material was placed in the root canals of teeth in the negative control group, these teeth were only restored coronally. Samples were scanned with a micro-CT device after holding times in silver nitrate and photo-enhancing solutions. The three-dimensional images were obtained by structuring the cross-sectional images obtained and the images were examined in terms of the nanoleakage volumes observed in the root canals. Then, specimens were embedded in acrylic resin and were loaded in an universal testing machine and the peak loads up to fracture were recorded. A statistically significant difference was found when the groups were compared with each other in terms of their nanoleakage values ($p<0,001$). It was observed that the median nanoleakage percentage values ranged from high to low as negative control group, first study group (2 mm MTA), third study group (2 mm MTA+2 mm RMGIC), second study group (4 mm MTA) and positive control group. Considering the pairs that created a significant difference between the five groups, the difference between the first study group and the second study group ($p=0,005$), the first study group and positive control group ($p<0,001$), the second study group and third study group ($p=0,002$), the second study group and negative control group ($p<0,001$), the third study group and positive control group ($p<0,001$) and the positive control group and negative control group ($p<0,001$) was found to be statistically significant. When the groups were compared in terms of their median fracture strength, a statistically significant difference was found ($p=0,001$). It was determined that the median fracture resistance values of the positive control group (full root canal filling with MTA) were statistically significantly higher compared to the study groups and the negative control group ($p<0,05$). Among the other groups, the median fracture resistances were ranked from high to low as the third study group (2 mm MTA+2 mm RMGIC), the second study group (4 mm MTA), the first study group (2 mm MTA) and the negative control group (teeth with no root canal fillings). There was no statistically significant difference between these groups in terms of median fracture strength ($p>0,05$). In regenerative endodontic treatments, although it seems reasonable to use RMGIC on MTA in the root canal due to both preventing the coloring effect of MTA in anterior teeth, where aesthetics are important, and its positive effect on the fracture, in terms of inappropriate nanoleakage values it is recommended that only MTA should be used as a coronal barrier material in the root canal, and RMGIC should be placed on the crown of the tooth as the base material. Due to its positive effects on both nanoleakage and fracture resistance, it is appropriate to place MTA in 4 mm thickness as a coronal obturation material in the root canal.

Key Words: Fracture resistance, immature tooth, MTA, nanoleakage, regenerative endodontic treatment

KAYNAKLAR

- ABBOTT PV (1990). Medicaments: aids to success in endodontics—Part 2: Clinical recommendations. *Aust Dent J*, **35**: 491–496.
- ABRÃO AF, DOMINGOS RG, DE PAIVA JB, LAGANÁ DC, ABRÃO J (2018). Photoelastic analysis of stress distribution in mandibular second molar roots caused by several uprighting mechanics. *American J Orthod Dentofac Orthops: Official Pub American Assoc Orthod, Its Const Soc, American Board Orthod*, **153**: 415–421.
- ADAM D, WHITTAKER DK (1972). Electron microscopy of silver-stained collagen fibres in developing mantle dentine. *J Anatomy*, **111**: 342.
- ADEL M, NIMA MM, SHIVAIE KOJOORI S, NOROOZ OLIAIE H, NAGHAVI N, ASGARY S (2012). Comparison of endodontic biomaterials as apical barriers in simulated open apices. *ISRN Dent*, **2012**: 359873.
- 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. *J Conserv Dent*, **15**: 68–72.
- AGRAWAL PK, WANKHADE J, WARHADPANDE M (2016). A rare case of type III dens invaginatus in a mandibular second premolar and its nonsurgical endodontic management by using cone-beam computed tomography: a case report. *J. Endod*, **42**: 669–672.
- AIMES RT, QUIGLEY JP (1995). Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific $\frac{3}{4}$ - and $\frac{1}{4}$ -length fragments. *J Biol Chem*, **270**: 5872–5876.
- AKHAVAN H, MOHEBBI P, FIROUZI A, NOROOZI M (2016). X-ray Diffraction Analysis of ProRoot Mineral Trioxide Aggregate Hydrated at Different pH Values. *Iran Endod J*, **11(2)**: 111-113.
- AKKAYAN B, GULMEZ T (2002). Resistance to fracture of endodontically treated teeth restored with different post systems. *J. Prosthet. Dent*, **87**: 431–437.
- AKSEL H, ASKERBEYLİ-ÖRS S, DENİZ-SUNGUR D (2017). Vertical root fracture resistance of simulated immature permanent teeth filled with MTA using different vehicles. *J Clin Exp Dent*, **9**: 178–181.

- AL TUWIRQI AA, ALSHAMMARI AM, FELEMBAN OM, FARSI NMA (2019). Comparison of penetration depth and microleakage of resin infiltrant and conventional sealant in pits and fissures of permanent teeth in vitro. *J Contemp Dent Pract*, **20**: 1340.
- ALAÇAM A (2000). Kök ucu kapanmamış genç sürekli dişlerde kök gelişiminin teşviki ve tedavi yöntemleri. In: Endodonti, Ed.: T. Alaçam, İ. Uzel, A. Alaçam, M. Aydın. Ankara: Barış Yayınları, Bölüm 30.
- ALAÇAM T, GÖRGÜL G, ÖMÜRLÜ H (1990). Evaluation of diagnostic radiopaque contrast materials used with calcium hydroxide. *J Endod*, **16**: 365-368.
- ALANI AH, TOH CG (1997). Detection of microleakage around dental restorations: a review. *Oper Dent*, **22**: 173-185.
- ALARAMI N, SULAIMAN E, AL-HADDAD A (2017). Fracture resistance of endodontically-treated mandibular molars restored with different intra-radicular techniques. *American J Dent*, **30**: 197-200.
- ALDAKAK MM, CAPAR ID, REKAB MS, ABBOUD S (2016). Single-visit pulp revascularization of a non vital immature permanent tooth using biodentine. *Iran Endod*, **11**: 246-249.
- ALGHILAN MA, WINDSOR LJ, PALASUK J, YASSEN GH (2017). Attachment and proliferation of dental pulp stem cells on dentine treated with different regenerative endodontic protocols. *Int Endod J*, **50**: 667-675.
- ALI M, MUSTAFA M, BÅRDSSEN A, BLETSA A (2019). Fracture resistance of simulated immature teeth treated with a regenerative endodontic protocol. *Acta Biomater Odontol Scan*, **5**: 30-37.
- 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. *Dent Traumatol*, **20**: 1-5.
- AL-KAHTANI A, SHOSTAD S, SCHIFFERLE R, BHAMBHANI S (2005). In-vitro evaluation of microleakage of an orthograde apical plug of mineral trioxide aggregate in permanent teeth with simulated immature apices. *J Endod*, **31**: 117-119.
- ALMUTAIRI W, YASSEN GH, AMINOSHARIAE A, WILLIAMS KA, MICKEL, A (2019). Regenerative endodontics: A systematic analysis of the failed cases. *J Endod*, **45**: 567-577.
- ALBAID AS, CORTES LM, LO J, NGUYEN TT, ALBERT J, ABU-MELHA AS, GIBBS JL (2014). Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study. *J Endod*, **40**: 1063-1070.

- AL-OMIRI M. K, MAHMOUD AA, RAYYAN MR, ABU-HAMMAD O (2010). Fracture resistance of teeth restored with post-retained restorations: an overview. *J Endod*, **36**: 1439–1449.
- ALSAGOB EI, BARDWELL DN, ALI AO, KHAYAT SG, STARK PC (2018). Comparison of microleakage between bulk-fill flowable and nanofilled resin-based composites. *Int Med App Sci*, **10**: 102–109.
- ALSAMADANI KH, ABD Aziz ESM, GAD ES (2012). Influence of different restorative techniques on the strength of endodontically treated weakened roots. *Int J Dent*, **2012**: 343712.
- ALSARANI M, SOUZA G, RIZKALLA A, EL-MOWAFY O (2018). Influence of crown design and material on chipping-resistance of all-ceramic molar crowns: An in vitro study. *Dent Med Prob*, **55**: 35–42.
- AL-TAMMAMI MF, AL-NAZHAN SA (2017). Retreatment of failed regenerative endodontic of orthodontically treated immature permanent maxillary central incisor: a case report. *Rest Dent Endod*, **42**: 65-71.
- AMBICA K, MAHENDRAN K, TALWAR S, VERMA M, PADMINI G, PERIASAMY R (2013). Comparative evaluation of fracture resistance under static and fatigue loading of endodontically treated teeth restored with carbon fiber posts, glass fiber posts, and an experimental dentin post system: an in vitro study. *J Endod*, **39**: 96-100.
- AMERICAN ACADEMY OF ENDODONTISTS (2018). Clinical considerations for a regenerative procedure. Erişim Adresi: https://f3f142zs0k2w1kg84k5p9i1o-wpengine.netdna-ssl.com/specialty/wpcontent/uploads/sites/2/2018/06/ConsiderationsForRegEndo_AsOfApril2018.pdf. Erişim Tarihi: 17.08.2020.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY (2014). Guideline on pulp therapy for primary and immature permanent teeth. Erişim Adresi: [\[https://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_PulpTherapy.pdf\]](https://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_PulpTherapy.pdf). Erişim Tarihi: 17.08.2020.
- ANDERSSON L (2013). Epidemiology of traumatic dental injuries. *J Endod*, **39**: 2-5.
- ANDRABI SMUN, KUMAR A, TEWARI RK, MISHRA SK, IFTEKHAR H (2012). An in vitro SEM study on the effectiveness of smear layer removal of four different irrigations. *Iran Endod J*, **7**: 171.
- ANDREASEN FM, ANDREASEN JO, BAYER T (1989). Prognosis of root-fractured permanent incisors—prediction of healing modalities. *Dent Traumatol*, **5**: 11-22.

- ANDREASEN JO, FARIK B, MUNKSGAARD EC (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent traumatol: official publication of Int Assoc Dent Traumatol*, **18**: 134–137.
- 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. *Dent Traumatol*, **22**: 154-156.
- ANDREASEN JO, RAVN JJ (1972). Epidemiology of traumatic dental injuries to primary and permanent teeth in a danish population sample. *Int J Oral Surg*, **1**: 235-239.
- ANITUA E, SANCHEZ M, NURDEN AT, NURDEN P, ORIVE G, ANDIA I (2006). New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends in Biotech*, **24**: 227- 234.
- ANTHONY DR, GORDON TM, DEL RIO CE (1982). The effect of three vehicles on the pH of calcium hydroxide. *Oral Surg*, **54**: 560-565.
- ARANY PR, CHO A, HUNT TD, SIDHU G, SHIN K, HAHM E, HAMBLIN MR (2014). Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- β 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. *Sci Trans Med*, **6**: 238ra69.
- ARAUJO CS, SILVA TI, OQUARI FA, MEIRELES SS, PIVAE DEMARCO FF (2006). Microleakage of seven adhesive systems in enamel and dentin. *J Contemp Dent Pract*, **7**: 26-33.
- ARSLAN I, BAYGİN O, TUZUNER T, ERDEMİR F, CANAKCI A, KORKMAZ FM (2020). The effects of cavity disinfection on the nanoleakage of compomer restorations: an in vitro study. *Europ Oral Res*, **54**: 16–24.
- ARUN A, SUBHASH T (2012) Evaluation of fracture resistance of human root dentin when exposed to intra-canal calcium hydroxide, mineral trioxide aggregate and calcium phosphate cement-An in-vitro study. *Endod*, **24**: 18-27.
- ASAWAWORARIT W, YACHOR P, KIJSAMANMITH K, VONGSAVAN N (2016). Comparison of the apical sealing ability of calcium silicate-based sealer and resin-based sealer using the fluid filtration technique. *Med Principles Practice: Int J Kuwait Uni, Health Sci Centre*, **25**: 561-565.
- ATMEH AR, CHONG EZ, RICHARD G, FESTY F, WATSON TF (2012). Dentin-cement interfacial interaction: calcium silicates and polyalkenoates. *J Dent Res*, **91**: 454–459.
- AUSIELLO P, DE GEE AJ, RENGO S, DAVIDSON CL (1997). Fracture resistance of endodontically treated premolars adhesively restored. *Am J Dent*, **10**: 237–41.

- AWLIYA WY, EL-SAHN AM (2008). Leakage pathway of Class V cavities restored with different flowable resin composite restorations. *Oper Dent*, **33**: 31-36.
- AYDEMİR S, ARUKASLAN G, SARIDAĞ S, KAYA-BÜYÜKBAYRAM I, YILDIRAN Y (2018). Comparing fracture resistance and the time required for two different fiber post removal systems. *J Prosthodont: Official J American College Prosthodont*, **27**: 771-774.
- AYDIN F, DEMİREL G, BİLECENOĞLU B, OCAK M, GÜR G (2020). Effect of different artificial aging protocols on marginal sealing ability of self-etch dental adhesives: micro-computed tomography evaluation. *J Adh Sci Tech*, **34**: 388-399.
- AYUKAWA Y (1994). Pulpal response of human teeth to antibacterial biocompatible pulp capping agent-improvement of mixed drugs. *Japanese J Cons Dent*, **37**: 643-651.
- AYYILDIZ S, UYAR HA, YÜZÜGÜLLÜ B (2009). Diş hekimliğinde mikrosızıntı inceleme yöntemleri. *Atatürk Univ Dis Hekim Fak Derg*, **19**: 219-226.
- AZIM AA, LLOYD A, HUANG GT (2014). Management of long standing furcation perforation using a novel approach. *J. Endod*, **40**: 1255-1259.
- BABIOR BM, TAKEUCHI C, RUEDI J, GUTIERREZ A, WENTWORTH P JR (2003). Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA*, **100**: 3031-3034.
- BAKSH TA, ALTOUKI NH, BAEESA LS, BAAMER RA, ALSHEBANY RM, NATTO Z, NASIRA, TURKISTANI A, HASANAIN F, NAGUIB GH (2019). Effect of self-etch adhesives on the internal adaptation of composite restoration: a CP-OCT Study. *Odontol*, **107**: 165-173.
- BAKHTIAR H, ESMAEILI S, FAKHR TABATABAYI S, ELLINI MR, NEKOOFAR MH, DUMMER PM (2017). Second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) as a scaffold in regenerative endodontics: a case series. *J Endod*, **43**: 401-408.
- BANCHS F, TROPE M (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod*, **30**: 196-200.
- BARRIESHI-NUSAIR KM, HAMMAD HM (2005). Intracoronar sealing comparison of mineral trioxide aggregate and glass ionomer. *Quintessence Int*, **36**: 539-545.
- BASKER RM, OGDEN AR, RALPH JP (2001). Complete denture prescription- an audit performance. A literature review. *J Adhes Dent*, **3**: 295-308.

- BAYIRLI G (1998). Ağız boşluğu ve dişlerin oluşumu. In: Diş pulpası ve ağrı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, Bölüm 1.
- BAYRAM E, BAYRAM HM (2016). Fracture resistance of immature teeth filled with mineral trioxide aggregate, bioaggregate, and biodentine. *Europ J Dent*, **10**: 220–224.
- BECERRA P, RICUCCI D, LOGHIN S, GIBBS JL, LIN LM (2014). Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J Endod*, **40**: 133-139.
- BECKHAM BM, ANDERSON RW, MORRIS CF (1993). An evaluation of three materials as barriers to coronal microleakage in endodontically treated teeth. *J Endod*, **19**: 388-391.
- BELLİ S, ERASLAN O, ESKİTASÇIOĞLU G, KARBHARI V (2011). Monoblocks in root canals: a finite elemental stress analysis study. *Int Endod J*, **44**: 817-826.
- BELLİ S, ERASLAN O, ESKİTASÇIOĞLU G (2015). Direct restoration of endodontically treated teeth: a brief summary of materials and techniques. *Cur Oral Health Rep*, **2**: 182-189.
- BELLİ S, ERASLAN O, ESKİTAŞCIOĞLU G (2018). Effect of different treatment options on biomechanics of immature teeth: a finite element stress analysis study. *J Endod*, **44(3)**: 475-479.
- BELOBROV I, PARASHOS P (2011). Treatment of tooth discoloration after the use of white mineral trioxide aggregate. *J Endod*, **37**: 1017–1020.
- BERGENDAL B, EKMAN A, NILSSON P (2008). Implant failure in young children with ectodermal dysplasia: a retrospective evaluation of use and outcome of dental implant treatment in children in Sweden. *Int J Oral Maxillofac Imp*, **23**: 520-524.
- BERKOVITZ BKB, HOLLAND GR, MOXHAM BL (2002). Development of the root and periodontal ligament. In: Oral anatomy, embryology and histology. 3rd. Ed. London: Mosby, Chapter 25.
- BERNABE PFE, GOMES-FILHO JE, ROCHA WC, NERY MJ, OTOBONI-FILHO JA, DEZAN JUNIOR E (2007). Histological evaluation of MTA as a root-end filling material. *Int Endod J*, **40**: 758-765.
- BEZGİN T, SÖNMEZ H, ORHAN K, ÖZALP N (2012). Comparative evaluation of Ca(OH)₂ plus points and Ca(OH)₂ paste in apexification. *Dent Traumatol*, **28**: 488-495.
- BEZGİN T, SÖNMEZ H (2015). Review of current concepts of revascularization/revitalization. *Dent Traumatol*, **31**: 267-273.

- BEZĞİN T, YILMAZ AD, ÇELİK BN, KOLSUZ ME, SÖNMEZ H (2015). Efficacy of platelet-rich plasma as a scaffold in regenerative endodontic treatment. *J Endod*, **41**: 36-44.
- BEZĞİN T, YILMAZ AD, ÇELİK BN, SÖNMEZ H (2014). Concentrated platelet-rich plasma used in root canal revascularization: 2 case reports. *Int Endod J*, **47**: 41–49.
- BHASKER SN (1991). Orban's oral histology and embryology. ed 11 Mosby-Year Book; St. Louis.
- BITTER K, PARIS S, MARTUS P, SCHARTNER R, KIELBASSA AM (2004). A confocal laser scanning microscope investigation of different dental adhesives bonded to root canal dentine. *Int Endod J*, **37**: 840-848.
- BOLHARI B, MOJAZI AMIRI E, KERMANS SHAH H, GHABRAEI S, JAMEI A (2015). Fracture resistance of simulated immature teeth obturated with gutta-percha or resilon and reinforced by composite or post. *J Dent (Tehran, Iran)*, **12**: 125–133.
- BONAN RF, BATISTA AUD, HUSSNE RP (2011). Comparação do uso do hipoclorito de sódio e da clorexidina como solução irrigadora no tratamento endodôntico: revisão de literatura. *Rev Bras de Ciên da Saúd*, **15**: 237-244.
- BONIFACIO CC, NAVARRO RS, SARDENBERG F, IMPARATO JC, DE CARVALHO RC, RAGGIO DP (2009). Microleakage of an adhesive system used as a fissure sealant. *J Contemp Dent Prac*, **10**: 26–33.
- BONILLA E, STEVENSON R, CAPUTO A, WHITE S (2012). Microleakage resistance of minimally invasive Class I flowable composite restorations. *Oper Dent*, **37**: 290–298.
- BORTOLUZZI EA, BROON NJ, BRAMANTE CM, GARCIA RB, DEMORAES IG, BERNARDINELI N (2006). Sealing ability of MTA and radiopaque Portland cement with or without calcium chloride for root-end filling. *J Endod*, **32**: 897–900.
- BORTOLUZZI EA, SOUZA EM, REIS JM, ESBERARD RM, TANO-MARU-FILHO M (2007). Fracture strength of bovine incisors after intraradicular treatment with mta in an experimental immature tooth model. *Int Endod J*, **40**: 684–691.
- BOSCHETTI E, SILVA-SOUSA YT, MAZZI-CHAVES JF, LEONI GB, VERSIANI MA, PÉCORA JD (2017). Micro-CT evaluation of root and canal morphology of mandibular first premolars with radicular grooves. *Braz Dent J*, **28**:597-603.
- 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. *J Endod*, **35**: 1343–1349.

- BOUCHON F (1966). Apex formation following treatment of necrotized immature permanent incisor. *J Dent Child*, **33**: 378-380.
- BOUILLAGUET S, TROESCH S, WATAHA JC, KREJCI I, MEYER JM, PASHLEY DH (2003). Microtensile bond strength between adhesive cements and root canal dentin. *Dent Mater*, **19**: 199-205.
- BRADY JE, HIMEL VT, WEIR JC (1985). Periapical response to an apical plug of dentin filings intentionally placed after root canal over instrumentation. *J Endod*, **11**: 323-329.
- 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. *Int Endod Journal*, **47**: 958-966.
- 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. *J Prosthet Dent*, **82**: 167-171.
- BUKHARI S, KOHLI MR, SETZER F, KARABUCAK B (2016). Outcome of revascularization procedure: A retrospective case series. *J Endod*, **42**: 1752-1759.
- BUURMA B, GU K, RUTHERFORD RB (1999). Transplantation of human pulpal and gingival fibroblasts attached to synthetic scaffolds. *Eur J Oral Sci*, **107**: 282-289.
- BYSTRÖM A, CLAEISSON R, SUNDQVIST G (1985). The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Dent Traumatol*, **1**: 170-175.
- CABRERA E, MACORRA JC (2011). Microtensile bond strength distributions of three composite materials with different polymerization shrinkages bonded to dentin. *J Adhes Dent*, **13**: 39-48.
- CAMACHO MC, GALLARDO YR, STEGUN RC, COSTA B, SESMA N (2018). Behavior of mandibular canines as abutment teeth and indirect retainers in Kennedy class II Removable Partial Denture Prosthesis. *Heliyon*, **4**: 00575.
- CÂMARA AC, ALBUQUERQUE MM, AGUIAR CM (2010). Soluções irrigadoras utilizadas para o preparo biomecânico de canais radiculares. *Pes Brasil em Odontopediatr e Clín Integ*, **10**: 127-133.
- CAMILLERI J (2007). Hydration mechanisms of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J*, **40**: 462-470.

- CAMILLERI J (2008). Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J*, **41**: 408–417.
- CAMILLERI J (2011). Evaluation of the effect of intrinsic material properties and ambient conditions on the dimensional stability of white mineral trioxide aggregate and Portland cement. *J Endod*, **37**: 239-245.
- CAMILLERI J, SORRENTINO F, DAMIDOT D (2015). Characterization of un-hydrated and hydrated BioAggregate™ and MTA Angelus™. *Clin oral Invest*, **19**: 689–698.
- CAMP JH (1984). Pulp therapy for primary and young permanent teeth. *Dent Clin North Am*, **28**: 651-668.
- CAMP JH, FUKS AB (2011). Pediatric endodontics: Endodontic treatment for the primary and young permanent dentition. In: Cohen S, Hargreaves KM, eds. *Pathways of the Pulp*. 10th. ed. St Louis, Mo.; Mosby Elsevier; Chapter 22: 808-857.
- CARRERA CA, LAN C, ESCOBAR-SANABRIA D, LI Y, RUDNEY J, APARICIO C, FOK A (2015). The use of micro-CT with image segmentation to quantify leakage in dental restorations. *Dent Mater*, **31**: 382-390.
- CARVALHO CA, VALERA MC, OLIVEIRA LD, CAMARGO CH (2005). Structural resistance in immature teeth using root reinforcements in vitro. *Dent. Traumatol*, **21**: 155–159.
- CASAGRANDE L, DEMARCO FF, ZHANG Z, ARAUJO FB, SHI S, NOR JE (2010). Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation. *J Dent Res*, **89**: 603-608.
- CAUWELS RG, LASSILA LV, MARTENS LC, VALLITTU PK, VERBEECK RM (2014). Fracture resistance of endodontically restored, weakened incisors. *Dent Traumatol*, **30**: 348-355.
- CAUWELS RG, PIETERS IY, MARTENS LC, VERBEECK RM (2010). Fracture resistance and reinforcement of immature roots with gutta percha, mineral trioxide aggregate and calcium phosphate bone cement: a standardized in vitro model. *Dent Traumatol*, **26**: 137–142.
- CELIBERTI P, LUSSI A (2005). Use of a self-etching adhesive on previously etched intact enamel and its effect on sealant microleakage and tag formation. *J Dent*, **33**: 163-171.
- CHALA S, ABOUQAL R, RIDA S (2011). Apexification of immature teeth with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **112**: 36–42.
- CHALLENGER H, LANE J, BECKER R, NASSIRIPOUR S, TORABINEJAD M (2015). Dye leakage and modification of fast-setting mineral trioxide aggregate. *J California Dent Assoc*, **43**: 82–86.

- CHAN EKM, DESMEULES M, CIELECKI M, DABBAGH D, FERRAZ DOS SANTOS B (2017). Longitudinal cohort study of regenerative endodontic treatment for immature necrotic permanent teeth. *J Endod*, **43**: 395–400.
- CHANG SW, OH TS, LEE W, CHEUNG GS, KIM HC (2013). Long-term observation of the mineral trioxide aggregate extrusion into the periapical lesion: a case series. *Int J Oral Sci*, **5**: 5457.
- CHANG YC, ZHAO JH (2011). Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Aust Dent J*, **56**: 365–371.
- CHARLTON DG, MOORE BK (1992). In vitro evaluation of two microleakage detection test. *J Dent*, **20**: 55-58.
- CHAUSSAIN-MILLER C, FIORETTI F, GOLDBERG M, MENASHI S (2006). The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *J Dent Res*, **85**: 22-32.
- CHAWLA HS (1986). Apical closure in a nonvital permanent tooth using one Ca(OH)₂ dressing. *ASDC J Dent Child*, **53**: 44-47.
- CHAWLA HS, TEWARI A, RAMAKRISHNAN E (1980). A study of apexification without a catalyst paste. *ASDC J Dent Child*, **47**: 431-434.
- CHEN MY, CHEN KL, CHEN CA, TAYEBATY F, ROSENBERG PA, LIN LM (2012). Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *Int Endod J*, **45**: 294–305.
- CHEN X, CUIJPERS VM, FAN M, FRENCKEN JE (2010). Marginal leakage of two newer glass ionomer-based sealant materials assessed using micro-CT. *J Dent*, **38**: 731-735.
- CHEN X, CUIJPERS VM, FAN M, FRENCKEN JE (2012). Validation of micro-CT against the section method regarding the assessment of marginal leakage of sealants. *Austr Dent J*, **57**: 196-199.
- CHEN X, CUIJPERS V, FAN M, FRENCKEN JE (2009). Optimal use of silver nitrate and marginal leakage at the sealant-enamel interface using micro-CT. *American J Dent*, **22**: 269-272.
- CHISINI LA, GRAZIOLI G, FRANCA A, SAN MARTIN AS, DEMARCO FF, CONDE MCM (2018). Revascularization versus apical barrier technique with mineral trioxide aggregate plug: a systematic review. *G Italian Endodon*, **32**: 9-16.
- CHOUKROUN J, ADDA F, SCHOEFLER C, VERVELLE A (2011). Une opportunit  en parodontologie: le PRF. *Implantodon*. **42**: 55–62.

- CHUEH LH, HUANG GTJ (2006). Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod*, **32**: 1205-1213.
- CINTRA L, BENETTI F, DE AZEVEDO QUEIROZ ÍO, DE ARAÚJO LOPES JM, PENHA DE OLIVEIRA SH, SIVIERI ARAÚJO G, GOMES-FILHO JE (2017). Cytotoxicity, biocompatibility, and biomineralization of the new high-plasticity MTA material. *J Endod*, **43**: 774-778.
- CINTRA LTA, BERNABÉ PFE, MORAES IGD, GOMES-FILHO JE, OKAMOTO T, CONSOLARO A, PINHEIRO TN (2010). Evaluation of subcutaneous and alveolar implantation surgical sites in the study of the biological properties of root-end filling endodontic materials. *J App Oral Sci*, **18**: 75-82.
- CINTRA LTA, DE MORAES I, ESTRADA BPF, GOMES-FILHO JE, BRAMANT, CM, GARCIA RB, BERNARDINELLI N (2006). Evaluation of the tissue response to MTA and MBPC: Microscopic analysis of implants in alveolar bone of rats. *J Endod*, **32**: 556-559.
- CINTRA LTA, RIBEIRO TAA, GOMES-FILHO JE, BERNABÉ PFE, WATANABE S, FACUNDO ACDS, DEZAN-JUNIOR E (2013). Biocompatibility and biomineralization assessment of a new root canal sealer and root-end filling material. *Dent Traumatol*, **29**: 145-150.
- CIUCCHI B, BOUILLAQUET S, HOLA J (1990). Proximal adaptation and marginal seal of posterior composite resin restorations placed with direct and indirect techniques. *Quintessence Int*, **21**: 663-669.
- CLARKSON RM, MOULE AJ, PODLICH H, KELLAWAY R, MACFARLANE R, LEWIS D, ROWELL J (2006). Dissolution of porcine incisor pulps in sodium hypochlorite solutions of varying compositions and concentrations. *Aust Dent J*, **51**: 245-251.
- CLAVIJO VGR, REIS JMDSN, KABBACH W, OLIVEIRA JUNIOR OBD, ANDRADE MFD (2009). Fracture strength of flared bovine roots restored with different intraradicular posts. *J App Oral Sci*, **17**: 574-578.
- COHENCA N, HEILBORN C, JOHNSON JD, FLORES DS, ITO IY, DA SILVA LA (2010). Apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing on root canal disinfection in dog teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **109**: 42-46.
- CONDE MCM, CHISINI LA, SARKIS-ONOFRE R, SCHUCH HS, NÖR JE, DEMARCO FF (2017). A scoping review of root canal revascularization: relevant aspects for clinical success and tissue formation. *Int Endod J*, **50**: 860-874.

- COOK J, NANDAKUMAR R, FOUAD AF (2007). Molecular- and culture-based comparison of the effects of antimicrobial agents on bacterial survival in infected dentinal tubules. *J Endod*, **33**: 690-692.
- 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. *J Endod*, **33**: 295-298.
- CORRÊA ACP, CECCHIN D, DE ALMEIDA JFA, DE ALMEIDA GOMES BPF, ZAIA AA, FERRAZ CCR (2016). Sodium thiosulfate for recovery of bond strength to dentin treated with sodium hypochlorite. *J Endod*, **42**: 284-288.
- CORSENTINO G, PEDULLÀ E, CASTELLI L, LIGUORI M, SPICCIARELLI V, MARTIGNONI M, FERRARI M, GRANDINI S (2018). Influence of access cavity preparation and remaining tooth substance on fracture strength of endodontically treated teeth. *J Endod*, **44**: 1416–1421.
- COSTA JF, SIQUEIRA WL, LOGUERCIO AD, REIS A, OLIVEIRA ED, ALVES CMC, GRANDE RHM (2011). Characterization of aqueous silver nitrate solutions for leakage tests. *J App Oral Sci*, **19**: 254-259.
- COUTINHO E, CARDOSO MV, FERNANDES CP, NEVES AA, GOUVEA CV, VAN LANDUYT KL, DE MUNCK J, VANMEERBEEK B (2011). Nanoleakage distribution at adhesive-dentin interfaces in 3D. *J Dent Res*, **90**: 1019-1025.
- COVIELLO J, BRILLIANT JD (1979). A preliminary clinical study on the use of tricalcium phosphate as an apical barrier. *J Endod*, **5**: 6-13.
- COX CF (1994). Evaluation and treatment of bacterial microleakage. *Am J Dent*, **7**: 293-295.
- CRIM AG, SWARTZ ML, PHILIPS RW (1985). Comparison of four thermocycling techniques. *J Prosthet. Dent*, **53**: 50-53.
- CUEVA-GOIG R, FORNER-NAVARRO L, LLENA-PUY MC (2016). Microscopic assessment of the sealing ability of three endodontic filling techniques. *J Clin Exp Dent*. **8**: 27-31.
- CUI JJ, PENG B, LIN W (2017). Effects of combining CBCT technology with visual root canal recurrence in treatment of elderly patients with dental pulp disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **21**: 903-907.
- CVEK M (1972). Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. 1. follow-up of periapical repair and apical closure of immature roots. *Odont. Revy*, **23**: 27-44.
- CVEK M (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Dent Traumatol*, **8**: 45-55.

- CVEK M (2007). Endodontic management and the use of calcium hydroxide in traumatized permanent teeth. In: Andreasen JO, Andreasen FM, editors. *Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth*. 4th ed. Copenhagen, Denmark: Munksgaard; 2007. p. 598–657.
- CVEK M, ANDREASEN JO, BORUM MK (2001). Healing of 208 intra-alveolar root fractures in patients aged 7–17 years. *Dent Traumatol*, **17**: 53–62.
- CVEK M, CLEATON-JONES P, AUSTIN J, LOWNIE J, KLING M, FATTI P (1990). Pulp revascularization in reimplanted immature monkey incisors: predictability and the effect of antibiotic systemic prophylaxis. *Endod Dent Traumatol*, **6**: 157–169.
- CVEK M, TSILINGARIDIS G, ANDREASEN JO (2008). Survival of 534 incisors after intra-alveolar root fracture in patients aged 7–17 years. *Dent Traumatol*, **24**: 379–387.
- ÇEHRELİ ZC, İŞBİTİREN B, SARA S, ERBAŞ G (2011). Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. *J Endod*, **37**: 1327–1330.
- ÇİÇEK E, YILMAZ N, KOÇAK MM, SAĞLAM BC, KOÇAK S, BİLGİN B (2017). Effect of mineral trioxide aggregate apical plug thickness on fracture resistance of immature teeth. *J Endod*, **43**: 1697–1700.
- ÇOBANKARA FK, UNLU N, CETİN AR, OZKAN HB (2008). The effect of different restoration techniques on the fracture resistance of endodontically-treated molars. *Oper Dent*, **33**: 526–533.
- D'ORTHO MP, WILL H, ATKINSON S, BUTLER G, MESSENT A, GAVRILOVIC J (1997). Membrane-type matrix metalloproteinases 1 and 2 exhibit broad spectrum proteolytic capacities comparable to many matrix metalloproteinases. *Eur J Biochem*, **250**: 751–757.
- DA SILVA LA, NELSON-FILHO P, DA SILVA RA, FLORES DS, 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **109**: 779–787.
- DABBAGH B, ALVARO E, VU DD, RIZKALLAH J, SCHWARTZ S (2012). Clinical complications in the revascularization of immature necrotic permanent teeth. *Pediatr Dent*, **34**: 414–417.
- DABKEVICIENE D, SASNAUSKIENE A, LEMAN E, KVIETKAUSKAITE R, DAUGELAVICIENE N, STANKEVICIUS V, KIRVELIENE V (2012). mTHPC-mediated

- Photodynamic treatment up-regulates the cytokines VEGF and IL-1 α . *Photochem and photobiol*, **88**: 432-439.
- DAMLE SG, BHATTAL H, LOOMBA A (2012). Apexification of anterior teeth: a comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide paste. *J Clin Pediatr Dent*, **36**: 263–268.
- DANWITTAYAKORN S, BANOMYONG D, ONGCHAVALIT L., NGOENWIWATKUL Y, PORKAEW P (2019). Comparison of the effects of intraradicular materials on the incidence of fatal root fracture in immature teeth treated with mineral trioxide aggregate apexification: a retrospective study. *J Endod*, **45**: 977–984.
- DAOUDI MF, SAUNDERS WP (2002). In vitro evaluation of furcal perforation repair using mineral trioxide aggregate or resin modified glass ionomer cement with and without the use of the operating microscope. *J Endod*, **28**: 512-515.
- DARAK P, LIKHITKAR M, GOENKA S, KUMAR A, MADALE P, KELODE A (2020). Comparative evaluation of fracture resistance of simulated immature teeth and its effect on single visit apexification versus complete obturation using MTA and biodentine. *J Family Med Prim Care*, **9**: 2011.
- DARTORA NR, DE CONTO FERREIRA MB, MORIS I, BRAZÃO EH, SPAZIN AO, SOUSA-NETO MD, SILVA-SOUSA YT, GOMES EA (2018). Effect of intracoronal depth of teeth restored with endocrowns on fracture resistance: in vitro and 3-dimensional finite element analysis. *J Endod*, **44**: 1179–1185.
- DAS S (1980). Apexification in a nonvital tooth by control of infection. *J Am Dent Assoc*, **100**: 880-883.
- DAWOOD AE, PARASHOS P, WONG RHK, REYNOLDS EC, MANTON DJ (2017). Calcium silicate-based cements: Composition, properties, and clinical applications. *J Investig Clin Dent*, **8**: 12195.
- DE ALBUQUERQUE MS, NASCIMENTO AS, GIALAIN IO, DE LIMA EA, NERY JA, DE SOUZA ARAUJO PR, DE MENEZES RF, KATO AS, BRAZ R (2019). Canal transportation, centering ability, and dentin removal after instrumentation: A micro-CT evaluation. *J Contemp Dent Prac*, **20**: 806–811.
- DE BRUYNE MA, DE BRUYNE RJ, DE MOOR RJ (2006). Capillary flowporometry to assess the seal provided by root-end filling materials in a standardized and reproducible way. *J Endod*, **32**: 206–209.

- DE GROOT SD, VERHAAGEN B, VERSLUIS M, WU MK, WESSELINK PR, VAN DER SLUIS LWM (2009). Laser-activated irrigation within root canals: cleaning efficacy and flow visualization. *Int Endod J*, **42**: 1077-1083.
- DE MOOR RJG, BLANKEN J, MEIRE M, VERDAASDONK R (2009). Laser induced explosive vapour and cavitation resulting in effective irrigation of the root canal. Part 2: evaluation of the efficacy. *Lasers in Surg Med*, **41**: 520–523.
- DE MOOR RJG, MEIRE M, GOKHARKEY K, MORITZ A, VANNOBBER-GEN J (2010). Efficacy of ultrasonic versus laser-activated irrigation to remove artificially placed dentin debris plugs. *J Endod*, **36**: 1580–1583.
- DE SANTIS R, MOLLICA F, PRISCO D, RENGO S, AMBROSIO L, NICOLAIS L (2005). A 3D analysis of mechanically stressed dentin-adhesive-composite interfaces using x-ray micro-CT. *Biomater*, **26**: 257-270.
- DELIVANIS PD, CHAPMAN KA (1982). Comparison and reliability of techniques for measuring leakage and marginal penetration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **53**: 410-416.
- DELİKAN E, AKSU S (2020). Comparison of the sealing ability of apical plug materials in simulated open apices: An in vitro study. *J Oral Res Rev*, **12**: 70.
- DEMİREL G, GÜR G, ERYILMAZ M, ALTANLAR N (2018). The effects of self-etch bio-active dental adhesive systems on bacterial microleakage. *J Adh Sci Tech*, **32**: 1044-1054.
- DEMİRİZ L, ARIKAN V, AKÇAY M, SARI S, ÇETİNER S (2012). Evaluation of the effect of MTA fillapex to apical leakage in teeth with open apex. *Turk Klin J Dent Sci-Spec Topics*, **3**: 26-31.
- DERKSON GD, PASHLEY DH (1986). Microleakage measurement of selected restorative materials: A new in vitro method. *J Prosthet Dent*, **56**: 435-440.
- DESAI S, CHANDLER N (2009). The restoration of permanent immature anterior teeth, root filled using MTA: a review. *J Dent*, **37**: 652–657.
- DEUS DG, MURAD FC (2006). Analysis of the sealing ability of different obturation techniques in oval-shaped canals: a study using bacterial leakage model. *Braz Oral Res*, **1**: 64-69.
- DIAS DE SOUZA GM, PEREIRA GD, DIAS CT, PAULILLO LA (2001). Fracture resistance of teeth restored with the bonded amalgam technique. *Oper Dent*, **26**: 511–515.
- DIAS DE SOUZA GM, PEREIRA GD, DIAS CT, PAULILLO LA (2002). Fracture resistance of premolars with bonded class II amalgams. *Oper Dent*, **27**: 349–353.

- DING X, LI J, ZHANG X, YAN X (2020). Effects of 3 different residual root treatments after post and-core restoration: An in vitro fracture resistance experiment and finite element analysis. *J Prosth Dent*, **S0022-3913**: 30223-7. Advance online publication.
- DIOGENES A, HENRY MA, TEIXEIRA FB, HARGREAVES KM (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Top*, **28**: 2–23.
- DIXIT S, DIXIT A, KUMAR P, ARORA S (2014). Root end generation: an unsung characteristic property of MTA-A case report. *J Clin Diagn Res: JCDR*, **8**: 291.
- DİKBAS I, TANALP J, KOKSAL T, YALNIZ A, GÜNGÖR T (2014). Investigation of the effect of different prefabricated intracanal posts on fracture resistance of simulated immature teeth. *Dent Traumatol: official publication of Int Assoc Dent Traumatol*, **30**: 49–54.
- DOĞANAY YILDIZ E, ARSLAN H, AYAZ N, GÜNDOĞDU M, ÖZDOĞAN A, GUNDOĞDU EC (2019). Effect of Super-Bond C&B and self-adhesive dual-cured resin cement on the fracture resistance of roots with vertical root fracture. *J Dental Res, Dent Clin, Dent Prosp*, **13**: 153-157.
- DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJ, MOUHYI J, GOGLY B (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. **101**: 37-44.
- DOMINICI JT, ELEAZER PD, CLARK SJ, STAAT RH, SCHEETZ JP (2001). Disinfection/sterilization of extracted teeth for dental student use. *J Dent. Educ*, **65**: 1278–1280.
- DONNERMEYER D, WYRSCH H, BÜRKLEIN S, SCHÄFER E (2019). Removal of calcium hydroxide from artificial grooves in straight root canals: sonic activation using eddy versus passive ultrasonic irrigation and xpendo finisher. *J Endod*, **45**: 322–326.
- DOUGLAS WH, CHEN CJ, CRAIG RG (1980). Improved neutron activation analysis of microleakage around a hydrophobic composite restoration. *J Dent Res*, **59**: 1507-1510.
- DOUGLAS WH, ZAKARIASEN KL (1981). Volumetric assessment of apical leakage utilizing a spectrophotometric dye recovery method. *J Dent Res*, **60**: 438-443.
- DOUKAS AG, FLOTTE TJ (1996). Physical characteristics and biological effects of laser-induced stress waves. *Ultrasound Med Biol*, **22**: 151–164.
- DOYON GE, DUMSHA T, VON FRAUNHOFER JA (2005). Fracture resistance of human root dentin exposed to intracanal calcium hydroxide. *J Endod*, **31**: 895-897.

- D'SOUZA R (2002). Development of the pulpodentin complex. In: Hargreaves KM, Goodis HE, editors. Seltzer and Bender's dental pulp. Quintessence Publishing Co, Inc; Carol Stream, IL: 13–40.
- DUPREZ JP, BOUVIER D, BITTAR E (2004). Infected immature teeth treated with surgical endodontic treatment and root-reinforcing technique with glass ionomer cement. *Dent Traumatol*, **20**: 233-240.
- DUGGAL M, TONG HJ, AL-ANSARY M, TWATI W, DAY PF, NAZZAL H (2017). Interventions for the endodontic management of non-vital traumatised immature permanent anterior teeth in children and adolescents: a systematic review of the evidence and guidelines of the European Academy of Paediatric Dentistry. *Eur archives paediatr dent: official J Eur Paediatr Dent*, **18(3)**: 139–151.
- DUNN J, OSTERHELD AL, NILSEN J, HUNTER JR, LI Y, FAENOV AY, SHLYAPTSEV VN (2001). Saturated output tabletop x-ray lasers. *J Phys IV*, **11**: Pr2-19.
- DYLEWSKI JJ (1971). Apical closure of nonvital teeth. *Oral Surg*, **32**: 82-89.
- EDEN E, TOPALOGLU-AK V, CUIJPERS V, FRENCKEN JE (2008). Micro-CT for measuring marginal leakage of Class II resin composite restorations in primary molars prepared in vivo. *Am J Dent*, **21**: 393.
- EL MELIGY OMS, AVERY DR (2006). Comparison of apexification with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. *Pediatr Dent*, **28**: 248-253.
- EL NESR NM, AVERY JK (2006). Development of the teeth: root and supporting tissues. In: Oral development and histology, Ed.: J.K. Avery, P.F. Steele. 3rd. Ed. New York: Thime, Chapter 6.
- EL SAYED MAAM, TALEB AAA, BALBAHAITH MSM (2013). Sealing ability of three single-cone obturation systems: An in-vitro glucose leakage study. *J Conserv Dent: JCD*, **16**: 489.
- EL-MA'AITA AM, QUALTROUGH AJ, WATTS DC (2014). Resistance to vertical fracture of MTA filled roots. *Dent Traumatol*, **30**: 36-42.
- ELNAGHY AM (2014). Effect of QM ix irrigant on bond strength of glass fibre posts to root dentine. *Int Endod J*, **47**: 280-289.
- ELNAGHY A, ELSAKA S (2020). Fracture resistance of simulated immature roots using Biodentine and fiber post compared with different canal-filling materials under aging conditions. *Clin Oral Invest*, **24**: 1333-1338.

- ELNAGHY AM, ELSAKA SE (2016). Fracture resistance of simulated immature teeth filled with Biodentine and white mineral trioxide aggregate - an in vitro study. *Dent Traumatol: official publication of Int Assoc Dent Traumatol*, **32**: 116–120.
- ELSHAZLY TM, BOURAUUEL C, SHERIEF DI, EL-KORASHY DI (2020). Evaluation of two resin composites having different matrix compositions. *Dent J*, **8**: 76.
- ERAM A, ZUBER M, KENI LG, KALBURGI S, NAIK R, BHANDARY S, BADRUDDIN IA (2020). Finite element analysis of immature teeth filled with MTA, Biodentine and Bioaggregate. *Comp Meth Programs Biomed*, **190**: 105356.
- ERDEM PA, SEPET L (2008). Mineral trioxide aggregate for obturation of maxillary central incisors with necrotic pulp and open apices. *Dent Traumatol*, **24**: 38-41.
- ERDEMİR A, ELDENİZ AÜ, BELLİ S (2004). Farklı restorasyon materyalleri ile restore edilmiş endodontik tedavili dişlerin kırılma dirençlerinin in vitro incelenmesi. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Derg*, **14**: 41-49.
- ERDEMİR U, YAMAN BC (2011). Diş hekimliğinde mikrosızıntı ve mikrosızıntı araştırma yöntemleri. *İstanbul Univ Dis Hekim Fak Derg*, **45**: 25-35.
- ERDİLEK D, DÖRTER C, KORAY F, KUNZELMANN KH, EFES BG, GOMEÇ Y (2009). Effect of thermo-mechanical load cycling on microleakage in class IIOrmocer restorations. *Eur J Dent*, **3**: 200.
- ERTÜRK AVUNDUK AT, BAĞLAR S (2019). Evaluation of microleakage in class v cavities prepared by different caries removal methods. *Microscop Res Tech*, **82**: 1566–1574.
- ESPIR CG, GUERREIRO-TANOMARU JM, SPIN-NETO R, CHÁVEZ-ANDRADE GM, BERBERT FL, TANOMARU-FILHO M (2016). Solubility and bacterial sealing ability of MTA and root end filling materials. *J App Oral Sci: revista FOB*, **24**: 121–125.
- ESTEFAN BS, EL BATOUTY KM, NAGY MM, DIOGENES A (2016). Influence of age and apical diameter on the success of endodontic regeneration procedures. *J Endod*, **42**: 1620-1625.
- ESTRELA C, PIMENTA FC, ITO IY (1998). In vitro determination of direct antimicrobial effect of calcium hydroxide. *J Endod*, **24**: 15-17.
- EUROPEAN SOCIETY OF ENDODONTOLOGY (2006). Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the european society of endodontology. *Int Endod J*, **39**: 921-930.

- EUROPEAN SOCIETY OF ENDODONTOLOGY (2016). European society of endodontology position statement: revitalization procedures. *Int Endod J*, **49**: 717–723.
- EUROPEAN SOCIETY OF ENDODONTOLOGY (2018). European society of endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *Int Endod J*, **51**: 20–25.
- EYMİRLİ A, NAGAS E, UYANIK MO, CEHRELİ ZC (2017). Effect of laser-activated irrigation with ethylene diaminetetraacetic acid and phytic acid on the removal of calcium hydroxide and triple antibiotic paste from root dentin. *Photomed Laser Surg*, **35**: 43–48.
- FAIZUDDIN U, SOLOMON RV, MATTAPATHI J, GUNIGANTI SS (2015). Revitalization of traumatized immature tooth with platelet-rich fibrin. *Contemp Clin Dent*, **6**: 574–576.
- FARAHANNY W, DENNIS D, SIHOMBING D (2019). Fracture resistance of various bulk-fill composite resins in class II mod cavity on premolars: an in vitro study. *World J Dent*, **2019**: 10.5005.
- FAVA LRG, SAUNDERS WP (1999). Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *Int. Endod J*, **32**: 257-282.
- FAYYAD MA, BALL PC (1987). Bacterial penetration around amalgam restorations. *J Prosthet Dent*, **57**: 571-574.
- FEIGIN K, SHOPE B (2017). Regenerative endodontics. *J Veter Dent*, **34(3)**: 161-178.
- FELDKAMP LA, GOLDSTEIN SA, PARFITT MA, JESION G, KLEEREKOPER M (1989). The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Min Res*, **4**: 3-11.
- FERNANDES A, DESSAI G (2001). Factors affecting the fracture resistance of post-core reconstructed teeth: a review. *Int J Prosthodont*, **14**: 355–363.
- FERNANDO DE GOES M, MONTES MA (2004). Evaluation of silver methenamine method for nanoleakage. *J Dent*, **32**: 391-398.
- FERRACANE JL (2005). Developing a more complete understanding of stresses produced in dental composites during polymerization. *Dent Mater*, **21**: 36–42.
- FIMPLE JL, FONTANA CR, FOSCHI F, RUGGIERO K, SONG X, PAGONIS TC, TANNER AC, KENT R, DOUKAS AG, STASHENKO PP, SOUKOS NS (2008). Photodynamic treatment of endodontic polymicrobial infection in vitro. *J Endod*, **34**: 728-734.

- FLAKE NM, GIBBS JL, DIOGENES A, HARGREAVES KM, KHAN AA (2014). A standardized novel method to measure radiographic root changes after endodontic therapy in immature teeth. *J Endod*, **40**: 46–50.
- FOKKINGA WA, KREULEN CM, BRONKHORST EM, CREUGERS NH (2007). Up to 17-year controlled clinical study on post and cores and covering crowns. *J Dent*, **35**: 778–786.
- FONSECA RB, HAITER-NETO F, CARLO HL, SOARES CJ, SINHORETI MAC, PUPPIN RONTANI RM, CORRER-SOBRINHO L (2008). Radiodensity and hardness of enamel and dentin of human and bovine teeth, varying bovine teeth age. *Arch Oral Bio*, **53**: 1023-1029.
- FORD TR, SHABAHANG S (2002). Management of incompletely formed roots. In: Principles and practice of endodontics, Ed.: R.E. Walton, M. Torabinejad. 3rd. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, Chapter 22.
- FORD TRP (2004). Harty's endodontics in clinical practice. 5th. Ed. Edinburgh: Wright.
- FORGHANI M, BIDAR M, SHAHRAMI F, BAGHERI M, MOHAMMADI M, ATTARAN MASHHADI N (2013). Effect of MTA and Portland Cement on fracture resistance of dentin. *J Dent Res Dent Clin Dent Prosp*, **7**: 81–85.
- FORSTER A, SÁRY T, BRAUNITZER G, FRÁTER M (2017). In vitro fracture resistance of endodontically treated premolar teeth restored with a direct layered fiber-reinforced composite post and core. *J Adh Sci Tech*, **31**: 1454-1466.
- FOUAD AF (2011). The microbial challenge to pulp regeneration. *Adv Dent Res*, **23**: 285-289.
- FOUAD AF, VERMA P (2014). Healing after regenerative procedures with and without pulpal infection. *J Endod*, **40**: 58-64.
- FRANK AL (1966). Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *J Am Dent Assoc*, **72**: 87–93.
- FRÁTER M, FORSTER A, JANTYIK Á, BRAUNITZER G, NAGY K, GRANDINI S (2017). In vitro fracture resistance of premolar teeth restored with fibre-reinforced composite posts using a single or a multi-post technique. *Aust Endod J*, **43**: 16–22.
- FRÁTER M, LASSILA L, BRAUNITZER G, VALLITTU PK, GAROUSHI S (2020). Fracture resistance and marginal gap formation of post-core restorations: influence of different fiber reinforced composites. *Clin Oral Invest*, **24**: 265-276.
- FRIDLAND M, ROSADO R (2005). MTA solubility: a long term study. *J Endod*, **31**: 376-379.

- FRIEND LA (1967). The treatment of immature teeth with non-vital pulps. *J. Br. Endod. Soc.*, **1**: 28-33.
- FROTA DLR, MATIAS TTL, MARQUES EF (2020). Analysis of the effectiveness of different endodontic irrigation techniques in smear layer removal: literature review. *Int J Adv Eng Res Sci (IJAERS)*, **7**: 165-170.
- FU M, HUANG XX, WANG WD, HUANG ZX, HOU BX (2019). Impact of fractured file removal from the middle third root canal on vertical root fracture resistance: three-dimensional finite element analysis. *Chinese J Stom*, **54**: 240–245.
- FUKS AB (2000). Pulp therapy for the primary and young permanent dentitions. *Dent Clin North Am*, **44**: 571-596.
- FUKS AB, HELING I (2009). Erken daimi dişlenme döneminde pulpa tedavisi. In: Çocuk diş hekimliği bebeklikten ergenliğe. Ed.: J.R. Pinkham, P.S. Casamassimo, D.J. McTigue, H.W. Fields, A.J. Nowak. 4. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, Bölüm 33.
- FUSS Z, RAFAELOFF R, TAGGER M, SZAJKIS S (1996). Intracanal pH changes of calcium hydroxide pastes exposed to carbon dioxide in vitro. *J Endod*, **22**: 362-364.
- GAGE JP (1984). Electrophoretic characterization of peptides from normal mature human dentin. *Arch. Oral Biol*, **29**: 575–580.
- GAITONDE P, BISHOP K (2007). Apexification with mineral trioxide aggregate: an overview of the material and technique. *Eur J Prosthodont Rest Dent*, **15**: 41-45.
- GALLER KM (2016). Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *Int Endod J*, **49**: 926–936.
- GALLER KM, BUCHALLA W, HILLER KA, FEDERLIN M, EIDT A, SCHIEFERSTEINER M, SCHMALZ G (2015). Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *J Endod*, **41**: 363–368.
- GALLER KM, D’SOUZA RN, FEDERLIN M, CAVENDER AC, HARTGERINK JD, HECKER S, SCHMALZ G (2011). Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *J Endod*, **37**: 1536–1541.
- GALLO JR 3RD, MILLER T, XU X, BURGESS JO (2002). In vitro evaluation of the retention of composite fiber and stainless steel posts. *J Prosthodont*, **11**: 25–29.

- GAMARRA V, BORGES GA, JÚNIOR L, SPOHR AM (2018). Marginal adaptation and microleakage of a bulk-fill composite resin photopolymerized with different techniques. *Odontol*, **106**: 56–63.
- GARLAPATI TG, KRITHIKADATTA J, NATANASABAPATHY V (2017). Fracture resistance of endodontically treated teeth restored with short fiber composite used as a core material-An in vitro study. *J Prosthodont Res*, **61**: 464–470.
- GATELLI G, BORTOLINI MCT (2014). O uso da clorexidina como solução irrigadora em endodontia. *Rev Uningá Rev*, **20**: 119-122.
- GEISLER TM (2012). Clinical considerations for regenerative endodontic procedures. *Dent Clin North Am*, **56**: 603–626.
- GEROGIANNI P, LIEN W, BOMPOLAKI D, VERRETT R, HANEY S, MATTIE P, JOHNSON R (2019). Fracture resistance of pressed and milled lithium disilicate anterior complete coverage restorations following endodontic access preparation. *J Prosthodont: official J Am College Prosthodont*, **28**: 163–170.
- GHABRAEI S, BOLHARI B, YAGHOOBNEJAD F, MERAJI N (2017). Effect of intra-canal calcium hydroxide remnants on the push-out bond strength of two endodontic sealers. *Iran Endod J*, **12**: 168-172.
- GHOSE LJ, BAGHDADY VS, HIKMAT BYM (1987). Apexification of immature apices of pulpless permanent anterior teeth with calcium hydroxide. *J Endod*, **13**: 285-290.
- GIANNELLI M, LANDINI G, MATERASSI F, CHELLINI F, ANTONELLI A, TANI A, BANI D (2017). Effects of photodynamic laser and violet-blue led irradiation on *Staphylococcus aureus* biofilm and *Escherichia coli* lipopolysaccharide attached to moderately rough titanium surface: in vitro study. *Lasers in Med Sci*, **32**: 857-864.
- GIRISH K, MANDAVA J, CHANDRA RR, RAVIKUMAR K, ANWARULLAH A, ATHALURI M (2017). Effect of obturating materials on fracture resistance of simulated immature teeth. *J Conserv Dent: JCD*, **20**: 115–119.
- GILLEN BM, LOONEY SW, GU LS, LOUSHINE BA, WELLER RN, LOUSHINE RJ, TAY FR (2011). Impact of the quality of coronal restoration versus the quality of root canal fillings on success of root canal treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Endod*, **37**: 895-902.
- GLASSPOOLE EA, ERICKSON RL, DAVIDSON CL (2002). Effect of surface treatments on the bond strength of glass ionomers to enamel. *Dent Mater*, **18**: 454–462.

- GOLDBERG F, ARTAZA LP, DE SILVIO AC (2002). Influence of calcium hydroxide dressing on the obturation of simulated lateral canals. *J Endod*, **28**: 99-101.
- GOLDBERG F, KAPLAN A, ROITMAN M, MANFRÉ S, PICCA M (2002). Reinforcing effect of a resin glass ionomer in the restoration of immature roots in vitro. *Dent Traumatol*, **18**: 7072.
- GOMES-FILHO JE, DE AZEVEDO QUEIROZ IO, WATANABE S, DA SILVA SANTOS LM, LODI CS, OKAMOTO R, CINTRA LTA (2015). Influence of diabetes mellitus on tissue response to MTA and its ability to stimulate mineralization. *Dent Traumatol*, **31**: 67-72.
- GOMES-FILHO JE, DE MORAES COSTA MMT, CINTRA LTA, DUARTE PCT, TAKAMIYA AS, LODI CS, BERNABÉ PFE (2011). Evaluation of rat alveolar bone response to Angelus MTA or experimental light-cured mineral trioxide aggregate using fluorochromes. *J Endod*, **37**: 250-254.
- GOMES-FILHO JE, DUARTE PC, DE OLIVEIRA CB, WATANABE S, LODI CS, CINTRA LT, BERNABÉ PF (2012) Tissue reaction to a triantibiotic paste used for endodontic tissue self regeneration of nonvital immature permanent teeth. *J Endod*, **38**: 91–94.
- GONZALEZ NAG, KASIM NHA, AZIZ RD (1997). Microleakage Testing. *Annals Dent Univ Malaya*, **4**: 31-37.
- GOOD ML, KARIM IE, HUSSEY DL (2012). Endodontic ‘solutions’ part 1: A literature review on the use of endodontic lubricants, irrigants and medicaments. *Dent Up*, **39**: 239-246.
- GOODIS HE, MARSHALL GW JR, WHITE JM (1991). The effects of storage after extraction of the teeth on human dentine permeability in vitro. *Arch Oral Biol*, **36**: 561–566.
- GORSETA K, BORZABADI-FARAHANI A, VRAZIC T, GLAVINA D (2019). An in-vitro analysis of microleakage of self-adhesive fissure sealant vs. conventional and gic fissure sealants. *Dent J*, **7**: 32.
- GOTLIEB EL, MURRAY PE, NAMEROW KN, KUTTLER S, GARCIA-GODOY F (2008). An ultrastructural investigation of tissue engineered pulp constructs implanted within endodontically treated teeth. *J Am Dent Assoc*, **139**: 457–465.
- GÖKTÜRK H, KARAARSLAN EŞ, TEKİN E, HOLOGLU B, SARIKAYA I (2018). The effect of the different restorations on fracture resistance of root-filled premolars. *BMC Oral Health*, **18**: 196.

- GRAHAM L, COOPER PR, CASSIDY N, NÖR JE, SLOAN AJ, SMITH AJ (2006). The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. *Biomater*, **27**: 2865-2873.
- GREGORČIČ P, JEZERŠEK M, MOŽINA J (2012). Optodynamic energy-conversion efficiency during an Er:YAG-laser-pulse delivery into a liquid through different fiber-tip geometries. *J Biomed Opt*, **17**: 075006.
- GU LJ, ZHAO XY, LI SB (2012). Detection of marginal leakage of Class V restorations in vitro by micro-CT. *Chinese J Stom*, **47**: 534–537.
- GU XH, MAO CY, KERN M (2009). Effect of different irrigation on smear layer removal after post space preparation. *J Endod*, **35**: 583-586.
- GUERRERO F, MENDOZA A, RIBAS D, ASPIAZU K (2018). Apexification: A systematic review. *J Conserv Dent : JCD*, **21**: 462–465.
- GURSOY H, OZCAKİR-TOMRUK C, TANALP J, YILMAZ S (2013). Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Invest*, **17**: 1113-1125.
- GUVEN Y, TUNA EB, DİNCOL ME, OZEL E, YILMAZ B, AKTOREN O (2016). Long-term fracture resistance of simulated immature teeth filled with various calcium silicate-based materials. *BioMed Res Int*, **2016**: 2863817.
- GWINNETT JA, TAY FR, PANG KM, WEI SH (1995). Comparison of three methods of critical evaluation of microleakage along restorative interfaces. *J Prosthet Dent*, **74**: 575-585.
- HAAPASALO M, SHEN Y, WANG Z, GAO Y (2014). Irrigation in endodontics. *Brit Dent J*, **216**: 299-303.
- HACHMEISTER DR, SCHINDLER WG, WALKER WA 3RD, THOMAS DD (2002). The sealing ability and retention characteristics of mineral trioxide aggregate in a model of apexification. *J Endod*, **28**: 386-390.
- HADA YS, PANWAR S (2019). Comparison of the fracture resistance of three different recent composite systems in large Class II mesio-occlusal distal cavities: An in vitro study. *J Conserv Dent: JCD*, **22**: 287.
- HAEBKOST LDE V, CAMACHO GB, PINTO MB, DEMARCO FF (2006). Fracture resistance of premolars restored with partial ceramic restorations and submitted to two different loading stresses. *Oper Dent*, **31**: 204–211.

- HAM JW, PATTERSON SS, MITCHELL DF (1972). Induced apical closure of immature pulpless teeth in monkeys. *Oral Surg*, **33**: 438-449.
- HAMAD HA, TORDIK PA, MCCLANAHAN SB (2006). Furcation perforation repair comparing gray and white MTA: a dye extraction study. *J Endod*, **32**: 337–340.
- HAMDAN R, MICHETTI J, DIONNET C, DIEMER F, GEORGELIN-GURGEL M (2017). In-vitro evaluation of apical microleakage of two obturation methods of immature permanent teeth: orthograde apical plug of Mineral Trioxide Aggregate and root canal filling combining custom gutta-percha cone with Calcium Silicate-based sealer. *G Italian Endod*, **31**: 89-95.
- HAMMESFAHR PD, HUANG CT, SHAFFER SE (1987). Microleakage and bond strength of resin restorations with various bonding agents. *Dent Mater*, **3**: 194-199.
- HAN SH, PARK SH (2014). Micro-CT evaluation of internal adaptation in resin fillings with different dentin adhesives. *Rest Dent Endod*, **39**: 24–31.
- HARALUR SB, AL AHMARI MA, ALQARNI SA, ALTHOBATI MK (2018). The effect of intraradicular multiple fiber and cast posts on the fracture resistance of endodontically treated teeth with wide root canals. *BioMed Res Int*, **2018**: 1671498.
- HARBERT H (1996). One-step apexification without calcium hydroxide. *J Endod*, **22**: 690-692.
- HARGREAVES KM, GIESLER T, HENRY M, WANG Y (2008). Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J Endod*, **34**: 51–56.
- HARGREAVES KM, LAW A (2010). Regenerative Endodontics. In: Hargreaves K, Cohen S, eds. *Cohen's Pathways of the Pulp*, 10th edn. Mosby: Elsevier, pp. 602–620.
- HATIBOVIC-KOFMAN S, RAIMUNDO L, CHONG L, MORENO J, ZHENG L (2006). Mineral trioxide aggregate in endodontic treatment for immature teeth. In *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2094-2097.
- HATIBOVIC-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. *Dent Traumatol*, **24**: 272–276.
- HATIRLI H., YASA B, YASA E (2018). Microleakage and penetration depth of different fissure sealant materials after cyclic thermo-mechanic and brushing simulation. *Dent mater J*, **37**: 15-23.

- HE L, LIN Y, HU X, ZHANG Y, WU H (2009). A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **108**: 707–713.
- HE Y, FOK A, APARICIO C, TENG W (2019). Contact analysis of gap formation at dental implant abutment interface under oblique loading: A numerical-experimental study. *Clin Imp Dent Rel Res*, **21**: 741–752.
- HE X, WEI W, CHEN WX (2015). Three-dimensional structure of platelet-rich fibrin gel and its effect on proliferation of human dental pulp cells in vitro. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. **24**: 263-268.
- HEGDE V, ARORA S (2015). Sealing ability of three hydrophilic single-cone obturation systems: An in vitro glucose leakage study. *Contemp Clin Dent*, **6**: 86.
- HEIKEL Y, FREYMAN M, FANTI V, CLAISSE A, POUMIER F, WATSON M (2000). Apikal microleakage of radiolabeled lysozyme over time in three techniques of root canal obturation. *J Endod*, **26**: 148-152.
- HEINTZE SD (2007). Systematic reviews: I. The correlation between laboratory tests on marginal quality and bond strength. II. The correlation between marginal quality and clinical outcome. *J Adhes Dent*, **9**: 77-106.
- HEITHERSAY GS (1970). Stimulation of root formation in incompletely developed pulpless teeth. *Oral Surg*, **29**: 620-630.
- HEMALATHA H, SANDEEP M, KULKARNI S, YAKUB SS (2009). Evaluation of fracture resistance in simulated immature teeth using resilon and ribbond as root reinforcements—an in vitro study. *Dent Traumatol*, **25**: 433–438.
- HEWARD S, SEDGLEY CM (2011). Effects of intracanal mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide during four weeks on pH changes in simulated root surface resorption defects: an in vitro study using matched pairs of human teeth. *J Endod*, **37**: 40-44.
- HEYDECKE G, BUTZ F, STRUB JR (2001). Fracture strength and survival rate of endodontically treated maxillary incisors with approximal cavities after restoration with different post and core systems: an in-vitro study. *J Dent*, **29**: 427–433.
- HILTON TJ (2002). Can modern restorative procedures and materials reliably seal cavities? In vitro investigations. Part 1. *Am J Dent*, **15**: 198-210.
- HIREMATH H, GADA N, KINI Y, KULKARNI S, YAKUB SS, METGUD S (2008). Single-step apical barrier placement in immature teeth using mineral trioxide aggregate and management of

- periapical inflammatory lesion using platelet-rich plasma and hydroxyapatite. *J Endod*, **34**: 1020–1024.
- HOEDKE D, ENSELEIT C, GRUNER D, DOMMISCH H, SCHLAFFER S, DIGE I, BITTER K (2018). Effect of photodynamic therapy in combination with various irrigation protocols on an endodontic multispecies biofilm ex vivo. *Int Endod J*, **51**: 23–34.
- HOHMANN A, KOBER C, YOUNG P, DOROW C, GEIGER M, BORYOR A (2011). Influence of different modeling strategies for the periodontal ligament on finite element simulation results. *Am J Orthod Dentofac. Orthop*, **139**: 775–783.
- HOLDEN DT, SCHWARTZ SA, KIRKPATRICK TC, SCHINDLER WG (2008). Clinical outcomes of artificial root-end barriers with mineral trioxide aggregate in teeth with immature apices. *J Endod*, **34**: 812–817.
- HOLLAND GR (1984). Periapical response to apical plugs of dentin and calcium hydroxide inferret canines. *J Endod*, **10**: 71–74.
- HOLLAND R (1971). Histochemical response of amputated pulps to calcium hydroxide. *Rev Bras Pesq Med Biol*.
- HOLLAND R, DE SOUZA V, NERY MJ, DE MELLO W, BERNABÉ PFE, OTOBONI FILHO JA (1980). Tissue reactions following apical plugging of the root canal with infected dentin chips: a histologic study in dogs' teeth. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol*, **49**: 366–369.
- HOLLAND R, NERY MJ, SOUZA V, BERNABÉ PFE, MELLO W, OTOBONI FILHO JA (1983). The effect of the filling material in the tissue reactions following apical plugging of the root canal with dentin chips: a histologic study in monkeys' teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **55**: 398–401.
- HOLTAN JR, NYSTROM GP, DOUGLAS WH (1990). Microleakage and marginal placement of a glass ionomer liner. *Quintessence Int*. **21**: 117–122.
- 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. *Int Endod J*, **29**: 125–130.
- HOSOYA N, KURAYAMA H, LINO F, ARAI T (2004). Effects of calcium hydroxide on physical and sealing properties of canal sealers. *Int. Endod J*, **37**: 178–184.
- HOUNSFIELD GN. (1973). Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *Brit J Radiol*, **46**: 1016–1022.

- HUANG GTJ (2008). A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *J Dent*, **36**: 379–386.
- HUANG GTJ (2012). Dental pulp and dentin tissue engineering and regeneration – advancement and challenge. *Front Biosci (Elite Ed)*, **3**: 788-800.
- HUANG GTJ, SONOYAMA W, LIU Y, LIU H, WANG S, SHI S (2008). The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J Endod*, **34**: 645-651.
- HUANG Y, CELİK TEN B, DE FARIA VASCONCELOS K, FERREIRA PINHEIRO NICOLIELO L, LIPPIATT N, BUYUKSUNGUR A, JACOBS R, ORHAN K (2017). Micro-CT and nano-CT analysis of filling quality of three different endodontic sealers. *Dento Maxillofac Radiol*, **46**: 20170223.
- HUTH KC, QUIRLING M, MAIER S, KAMERECK K, ALKHAYER M, PASCHOS E, HICKEL R (2009). Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *Int Endod J*, **42**: 3-13.
- HWANG JH, CHUNG J, NA HS, PARK E, KWAK S, KIM HC (2015). Comparison of bacterial leakage resistance of various root canal filling materials and methods: Confocal laser-scanning microscope study. *Scan*, **37**: 422-428.
- ILIE N, HICKEL R, VALCEANU AS, HUTH KC (2012). Fracture toughness of dental restorative materials. *Clin Oral Invest*, **16**: 489-498.
- INAN U, AYDEMİR H, TAŞDEMİR T (2007). Leakage evaluation of three different root canal obturation techniques using electrochemical evaluation and dye penetration evaluation methods. *Aust Endod J: J Aust Soc Endod Inc*, **33**: 18–22.
- IWAYA SI, IKAWA M, KUBOTA M (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol*, **17**: 185–187.
- JACKER-GUHR S, IBARRA G, OPPERMANN L, LÜHRS A-K, RAHMAN A, GEURTSSEN W (2016). Evaluation of microleakage in class V composite restorations using dye penetration and micro-CT. *Clin Oral Invest*, **20**: 709-1718.
- JADHAV G, SHAH N, LOGANI A (2012). Revascularization with and without platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: a pilot clinical study. *J Endod*, **38**: 1581–1587.
- JAFARI F, JAFARI S (2017). Importance and methodologies of endodontic microleakage studies: A systematic review. *J Clin Exper Dent*, **9**: 812–819.

- JAGDISH S, YOGESH BG (1990). Fracture resistance of teeth restored with classII silver amalgam, posterior composite and glass ionomer restoration. *Oper Dent*, **15**: 42-47.
- JAHROMI MZ, FARD MF, MALEKIPOUR MR, KONDORI M (2008). Evaluation of sealing ability of glass ionomer, white MTA, and Super EBA as coronal plug in intra coronal bleaching. *J Isfahan Dent Sch*, **3**: 26-30.
- JAIN A, PONNAPPA KC, YADAV P, RAO Y, RELHAN N, GUPTA P, BHARDWAJ S (2016). Comparison of the root end sealing ability of four different retrograde filling materials in teeth with root apices resected at different angles—An invitro study. *J Clin Diag Res: JCDR*, **10**: 14.
- JALALIAN E, SHARIATI M, SALARI MH, SOLTANZADE SH, BANIFATEMEH AR, HASHEMI E, MOHAMMADI M (2020). In-vitro effect of g-bond and z-prime plus on fracture resistance of prefabricated zirconia posts bonded to root canal walls. *J Res Dent Maxillofac Sci*, **5**: 21-26.
- JAMANI KD, HARRINGTON E, WILSON HJ (1989). Rigidity of elastomeric impression materials. *J Oral Rehabil*, **16**: 241–248.
- JAMSHIDI D, HOMAYOUNI H, MORADI MAJD N, SHAHABI S, ARVIN A, RANJBAR OMIDI B (2018). Impact and fracture strength of simulated immature teeth treated with mineral trioxide aggregate apical plug and fiber post versus revascularization. *J Endod*, **44**: 1878–1882.
- JARAMILLO DE, APRECIO RM, ANGELOV N, DIVITO E, MCCLAMMY TV (2012). Efficacy of photon induced photo-acoustic streaming (PIPS) on root canals infected with *Enterococcus faecalis*: a pilot study. *Endod Prac*, **5**: 28–32.
- JEERUPHAN T, JANTARAT 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: a retrospective study. *J Endod*, **38**: 1330–1336.
- JETTY KR, SIDEBOTTOM A (2013). Informing the patient; Letters. *Brit Dent J*, **214**: 607.
- JI B, SHENG L, CHEN G, GUO S, XIE L, YANG B, GUO W, TIAN W (2015). The combination use of platelet-rich fibrin and treated dentin matrix for tooth root regeneration by cell homing. *Tissue Eng Part A*. **21**: 26–34.
- JI YM, JEON SH, PARK JY, CHUNG JH, CHOUNG YH, CHOUNG PH (2010). Dental stem cell therapy with calcium hydroxide in dental pulp capping. *Tissue Eng Part A*, **16**: 1823–1833.
- JIANG R, XU Y, LIN H (2019). Effects of two disinfection/sterilization methods for dentin specimens on dentin permeability. *Clin Oral Invest*, **23**: 899–904.

- JOHN AD, WEBB TD, IMAMURA G, GOODELL GG (2008). Fluid flow evaluation of Fuji Triage and gray and white ProRoot mineral trioxide aggregate intraorifice barriers. *J Endod*, **34**: 830-832.
- JOHNS DA, SHIVASHANKAR VY, KRISHNAMMA S, JOHNS M (2014). Use of photoactivated disinfection and platelet-rich fibrin in regenerative Endodontics. *J Conserv Dent: JCD*, **17**: 487.
- JOHNSON WT, ZAKARIASEN KL (1983). Spectrophotometric analysis of microleakage in the fine curved canals found in the mesial roots of mandibular molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **56**: 305-309.
- JUNG IY, LEE SJ, HARGREAVES KM (2008). Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *J Endod*, **34**: 876-87.
- JUNG SH, MIN KS, CHANG HS, PARK SD, KWON SN, BAE JM (2007). Microleakage and fracture patterns of teeth restored with different posts under dynamic loading. *J Prosthet Dent*, **98**: 270-276.
- KAHLER B, MISTRY S, MOULE A, RINGSMUTH AK, CASE P, THOMSON A, HOLCOMBE T (2014). Revascularization outcomes: a retrospective analysis of 16 consecutive cases. *J Endod*, **40**: 333-338.
- KAHLER B, ROSSI-FEDELE G (2016). A review of tooth discolouration after regenerative endodontic therapy. *J Endod*, **42**: 563-569.
- KAHLER SL, SHETTY S, ANDREASEN FM, KAHLER B (2018). The effect of long-term dressing with calcium hydroxide on the fracture susceptibility of teeth. *J Endod*, **44(3)**: 464-469.
- KAISER HJ (1964). Management of wide open apex canals with calcium hydroxide. Presented at the 21st Annual Meeting of the American Association of Endodontists, Washington DC April 17.
- KALAY TS, YILDIRIM T, ULKER M (2016). Effects of different cusp coverage restorations on the fracture resistance of endodontically treated maxillary premolars. *J Prosth Dent*, **116**: 404-410.
- KANDEMİR DEMİRCİ G, KAVAT ME, GÜNERİ P, ÇALIŞKAN MK (2020). Treatment of immature teeth with nonvital pulps in adults: a prospective comparative clinical study comparing MTA with Ca (OH) 2. *Int Endod J*, **53**: 5-18.
- KARAGENÇ B, GENÇOĞLU N, ERSOY M, CANSEVER G, KÜLEKÇİ G (2006). A comparison of four different microleakage tests for assessment of leakage of root canal fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **102**: 100-113.

- 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. *Dent Traumatol*, **32**: 146-152.
- KATEBZADEH N, DALTON BC, TROPE M (1998). Strengthening immature teeth during and after apexification. *J. Endod*, **24**: 256–259.
- KAUFMAN AY, SOLOMONOV M, GALIEVA D, ABBOTT PV (2014). Allergic reaction to the tetracycline component of ledermix paste: a case report. *Int Endod J*, **47**: 1090–1097.
- 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. *J Dent*, **36**: 959-964.
- KEMALOGLU H, EMİN KAVAL M, TURKUN M, MİCOOGULLARI KURT S (2015). Effect of novel restoration techniques on the fracture resistance of teeth treated endodontically: an in vitro study. *Dent Mater J*, **34**: 618–622.
- KEMP-SCHOLTE CM, DAVIDSON CL (1990). Marginal integrity related to bond strength and strain capacity of composite resin restorative systems. *J Prosthet Dent*, **64**: 658–664.
- KENNEDY DB, KAPALA JT (1985). The dental pulp: Biological principles of protection and treatment. In: Textbook of Pediatric Dentistry, Ed.: R.L. Braham, M.E. Morris. 2nd. Ed. Baltimore: Williams and Wilkins, Chapter 24.
- KEREKES K, HEIDE S, JACOBSEN I (1980). Follow-up examination of endodontic treatment in traumatized juvenile incisors. *J. Endod*, **6**: 744-748.
- KIDD EA (1976). Microleakage: a review. *J Dent*, **4**: 199-206.
- KIM DS, PARK HJ, YEOM JH, SEO JS, RYU GJ, PARK KH, SHIN SI, KIM SY (2012). Long-term follow ups of revascularized immature necrotic teeth: three case reports. *Int J Oral Sci*, **4**: 109-113.
- KIM JH, KIM Y, SHIN SJ, PARK JW, JUNG IY (2010). Tooth discolouration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *J Endod*, **36**: 1086-1091.
- KIM MJ, LEE MJ (1988). An experimental study on the measurement of marginal leakage using a neutron activation analysis. *Rest Dent Endod*, **13**: 185-190.

- KIM SG, MALEK M, SIGURDSSON A, LIN LM, KAHLER B (2018). Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J*, **51**: 1367-1388.
- KIM SK, KIM YO (2002). Influence of calcium hydroxide intracanal medication on apical seal. *Int Endod J*, **35**: 623-628.
- KIM SY, KIM HC, SHIN SJ, KIM E (2018). Comparison of gap volume after retrofilling using 4 different filling materials: evaluation by micro-computed tomography. *J Endod*, **44**: 635-638.
- KINI A, SHETTY S, BHAT R, SHETTY P (2019). Microleakage evaluation of an alkaline restorative material: an *in vitro* dye penetration study. *J Contemp Dent Prac*, **20**: 1315–1318.
- KINOSHITA T, SATO H, OKADA A, OHUCHI E, IMAI K, OKADA Y (1998). TIMP-2 promotes activation of progelatinase A by membrane-type 1 matrix metalloproteinase immobilized on agarose beads. *J Biol. Chem*, **273**: 16098–16103.
- KLEIER DJ, BARR ES (1991). A study of endodontically apexified teeth. *Endod Dent Traumatol*, **7**: 112-117.
- KLEIN SH, LEVY BA (1974). Histologic evaluation of induced apical closure of a human pulpless tooth. *Oral Surg*, **38**: 954-959.
- KLING M, Cvek M, MEJARE I (1986). Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Endod Dent Traumatol*, **2**: 83–89.
- KONOPKA K, GOSLINSKI T (2007). Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res*, **86**: 694-707.
- KÖKEN S, JULOSKI J, SORRENTINO R, GRANDINI S, FERRARI M (2018). Marginal sealing of relocated cervical margins of mesio-occluso-distal overlays. *J Oral Sci*, **60**: 460–468.
- KUHN JL, GOLDSTEIN SA, FELDKAMP LA, GOULET RW, JESION G (1990). Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J Orthopaed Res*, **8**: 833-842.
- KUSHIBIKI T, TU Y, ABU-YOUSIF AO, HASAN T (2015). Photodynamic activation as a molecular switch to promote osteoblast cell differentiation via AP-1 activation. *Sci Rep*, **5**: 13114.
- KUŞTARCI A, ARSLAN D, KAYA B (2012). Effects of three different irrigating solutions and KTP laser irradiation on apical leakage: an electrochemical study. *Acta Odontol Scandin*, **70**: 377–383.
- KÜÇÜKKAYA EREN S, ÖRS SA, AKSEL H (2018). Effect of coronal barrier thickness on fracture strength of immature teeth. *Cumhuriyet Dent J*, **21**: 256-262.

- KWON TY, FUJISHAMA T, IMAI Y (2004). FT-Raman spectroscopy of calcium hydroxide medicament in root canals. *Int Endod J*, **37**: 489-493.
- LACY AM, WADA C, DU W, WATANABE L (1992). In vitro microleakage at the gingival margin of porcelain and resin veneers. *J Prosthet Dent*, **67**: 7-10.
- LAMB EL, LOUSHINE RJ, WELLER RN, KIMBROUGH WF, PASHLEY DH. Effect of root resection on the apical sealing ability of mineral trioxide aggregate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **95**: 732-735.
- LAMBRIANIDIS T, KOSTI E, BOUTSIUKIS C, MAZINIS M (2006). Removal efficacy of various calcium hydroxide/chlorhexidine medicaments from the root canal. *Int. Endod J*, **39**: 55-61.
- LAMBRIANIDIS T, MARGELOS J, BELTES P (1999). Removal efficiency of calcium hydroxide dressing from the root canal. *J. Endod*, **25**: 85-88.
- LAW AS (2013). Considerations for regeneration procedures. *Pediatr Dent*, **35**: 141-152.
- 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. *J Endod*, **30**: 167-172.
- LEIENDECKER AP, QI YP, SAWYER AN, NIU LN, AGEE KA, LOUSHINE RJ, TAY FR (2012). Effects of calcium silicate-based materials on collagen matrix integrity of mineralized dentin. *J Endod*, **38**: 829-833.
- LEITE MCF, FERREIRA CM, DE ALMEIDA GOMES F, PAPPEN FG, TEDESCO TK, CALVO AFB, IMPARATO JCP (2020). Regenerative endodontic treatment options for immature permanent teeth: a case report with 21-month follow-up. *G Italian Endod*, **34(1)**: 35-40.
- LENZI R, TROPE M (2012). Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. *J Endod*, **38**: 411-414.
- LEONI GB, VERSIANI MA, PÉCORA JD, SOUSA-NETO MD (2014). Micro-computed tomographic analysis of the root canal morphology of mandibular incisors. *J Endod*, **40**: 710-716.
- LERTMALAPONG P, JANTARAT J, SRISATJALUK RL, KOMOLTRI C (2019). Bacterial leakage and marginal adaptation of various bioceramics as apical plug in open apex model. *J Invest Clin Dent*, **10**: 12371.
- LI H, BURROW MF, TYAS MJ (2000). Nanoleakage patterns of four dentin bonding systems. *Dent Mater*, **16**: 48-56.

- LI H, BURROW MF, TYAS MJ (2002). The effect of thermocycling regimens on the nanoleakage of dentin bonding systems. *Dent Mater*, **18**: 189-196.
- LI H, BURROW MF, TYAS MJ (2003). The effect of concentration and pH of silver nitrate solution on nanoleakage. *J Adhes Dent*, **5**: 19-25.
- LI LL, WANG ZY, BAI ZC, YONG M, BO G, XIN HT, BING L (2006). Three-dimensional finite element analysis of weakened roots restored with different cements in combination with titanium alloy posts. *Chinese Med J*, **119**: 305-311.
- LI Y, GE H, WU L, LEI L, WANG Y, JIANG S, HUANG X (2020). Pretreatment of root canal with photodynamic therapy facilitates adhesion, viability and differentiation of stem cells of the apical papilla. *Photochem Photobiol*, **96**: 890-896.
- LI W, SWAIN MV, LI Q, IRONSIDE J, STEVEN GP (2004). Fibre reinforced composite dental bridge. Part II: numerical investigation. *Biomater*, **25**: 4995-5001.
- LIMKANGWALMONGKOL S, BURTSCHER P, ABBOTT PV, SANDLER AB, BISHOP BM (1991). A comparative study of the apical leakage of four root canal sealers and laterally condensed gutta-percha. *J Endod*, **17**: 495-499.
- LIN J, ZENG Q, WEI X, ZHAO W, CUI M, GU J, LU J, YANG M, LING J (2017). Regenerative endodontics versus apexification in immature permanent teeth with apical periodontitis: a prospective randomized controlled study. *J Endod*, **43**: 1821-1827.
- LIN JC, LU JX, ZENG Q, ZHAO W, LI WQ, LING JQ (2016). Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *J Formosan Med Assoc*, **115**: 523-530.
- LIN LM, RICUCCI D, HUANG GT (2014). Regeneration of the dentine-pulp complex with revitalization/revascularization therapy: challenges and hopes. *Int Endod J*, **47**: 713-724.
- LIN LM, SHIMIZU E, GIBBS JL, LOGHIN S, RICUCCI D (2014). Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report. *J Endod*, **40**: 291-295.
- LINSUWANONT P, KULVITIT S, SANTIWONG B (2018). Reinforcement of simulated immature permanent teeth after mineral trioxide aggregate apexification. *J Endod*, **44**: 163-167.
- LINSUWANONT P, SINPITAKSAKUL P, LERTSAKCHAI T (2017). Evaluation of root maturation after revitalization in immature permanent teeth with nonvital pulps by cone beam computed tomography and conventional radiographs. *Int Endod J*, **50**: 836-846.

- LLENA C, AMENGUAL J, FORNER L (2006). Sealing capacity of a photochromatic flowable composite as protective base in nonvital dental bleaching. *Int Endod J*, **39**: 185–189.
- LONEY W (1990). Three-dimensional photoelastic stress analysis of the ferrule effect in cast post and core. *J Prosthet Dent*, **63**: 506–512.
- LOVELACE TW, HENRY MA, HARGREAVES KM, DIOGENES A (2011). Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod*, **37**: 133-138.
- LUKINMAA PL, WALTIMO J (1992). Immunohistochemical localization of type I, V, and VI collagen in human permanent teeth and periodontal ligament. *J Dent Res*, **71**: 391–397.
- LUNDIN SÅ, NOREN JG (1991). Marginal leakage in occlusally loaded, etched, class-II composite resin restorations. *Acta Odontol Scandinav*, **49**: 247-254.
- MACEDO RG, WESSELINK PR, ZACCHEO F, FANALI D, VAN DERSLUIS LW (2010). Reaction rate of NaOCl in contact with bovine dentine: effect of activation, exposure time, concentration and pH. *Int Endod J*, **43**: 1108–1115.
- MACKIE IC (1998). UK national clinical guidelines in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent*, **8**: 289-293.
- MACKIE IC, BENTLEY EM, WORTHINGTON HV (1988). The closure of open apices in non-vital immature incisor teeth. *Br Dent J*, **165**: 169-173.
- MACKIE IC, HILL FJ (1999). A clinical guide to the endodontic treatment of non-vital immature permanent teeth. *Br Dent J*, **186**: 54-58.
- MADARATI AA, QUALTROUGH AJE, WATTS DC (2010). Effect of retained fractured instruments on tooth resistance to vertical fracture with or without attempt at removal. *Int Endod J*, **43**: 1047-1053.
- MAHER WP, JOHNSON RL, HESS J, STEIMAN HR (1992). Biocompatibility of retrograde filling materials in the ferret canine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **73**: 738-745.
- MALIK G, BOGRA P, SINGH S, SAMRA RK (2013). Comparative evaluation of intracanal sealing ability of mineral trioxide aggregate and glass ionomer cement: An in vitro study. *J Conserv Dent: JCD*, **16**: 540.

- MALTEZOS C, GLICKMAN GN, EZZO P, HE J (2006). Comparison of the sealing of Resilon, Pro Root MTA, and Super-EBA as root-end filling materials: a bacterial leakage study. *J Endod*, **32**: 324-327.
- MANHART J, CHEN HY, MEHL A, WEBER K, HICKEL R (2001). Marginal quality and microleakage of adhesive class V restorations. *J Dent*, **29**: 123–130.
- MANNOCCI F, BERTELLI E, SHERRIFF M, WATSON TF, FORD TP (2002). Three-year clinical comparison of survival of endodontically treated teeth restored with either full cast coverage or with direct composite restoration. *J Prosth Dent*, **88**: 297-301.
- MANZUR A, GONZALEZ AM, POZOS A, SILVA-HERZOG D, FRIEDMAN S (2007). Bacterial quantification in teeth with apical periodontitis related to instrumentation and different intracanal medications: a randomized clinical trial. *J Endod*, **33**: 114-118.
- MARCENES W, RYDA U (2007). Socio-psychological aspects of traumatic dental injuries. *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*, **4**.
- MARCHI GM, MITSUI FH, CAVALCANTI AN (2008). Effect of remaining dentine structure and thermal-mechanical aging on the fracture resistance of bovine roots with different post and core systems. *Int Endod J*, **41**: 969–976.
- MARCHIONATTI AM, WANDSCHER VF, BROCH J, BERGOLI CD, MAIER J, VALANDRO RF (2014). Influence of periodontal ligament simulation on bond strength and fracture resistance of roots restored with fiber posts. *J Appl Oral Sci*, **22**: 450–458.
- MARGELOS J, ELIADES G, VERDELIS C, PALAGHIAS G (1997). Interaction of calcium hydroxide with zinc oxide-eugenol type sealers: a potential clinical problem. *J Endod*, **23**: 43-48.
- MAROULAKOS G, NAGY WW, KONTOGIORGOS ED (2015). Fracture resistance of compromised endodontically treated teeth restored with bonded post and cores: An in vitro study. *J Prosth Dent*, **114**: 390-397.
- MARSHALL FS, MASSLER M (1961). The sealing of pulpless teeth evaluated with radioisotopes. *J Dent Med*, **16L**: 172–184.
- MARTIN DE, DE ALMEIDA JF, HENRY MA, KHAING ZZ, SCHMIDT CE, TEIXEIRA FB, DIOGENES A (2014). Concentration- dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod*, **40**: 51–55.

- MARTIN G, RICUCCI D, GIBBS JL, LIN LM (2012). Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet rich plasma. *J Endod*, **39**: 138–144.
- MATHEW M, PARAMESWARAN-NAIR EK, KRISHNAN K (2001). Bonding agent is a decisive factor in determining the marginal leakage of dental composites subjected to thermal cycling: an in vitro study. *J Oral Rehabil*, **28**: 68-77.
- MATSUMOTO H, YOSHIMINE Y, AKAMINE A (2011). Visualization of irrigant flow and cavitation induced by Er:YAG laser within a root canal model. *J Endod*, **37**: 839–843.
- MEIRE MA, DE PRIJCK K, COENYE T, NELIS HJ, DE MOOR RJG (2009). Effectiveness of different laser systems to kill *Enterococcus faecalis* in aqueous suspension and in an infected tooth model. *Int Endod J*, **42**: 351-359.
- MELIAN A, SOLOMON SM, GIUROIU CL, HAMBURDA TP, MELIAN G, SALCEANU M (2019). Dens invaginatus and dens evaginatus in an immature mandibular central incisor with symptomatic apical periodontitis and a successful regeneration procedure. Case report and minireview. *Roman J Oral Rehab*, **11**: 33-39.
- MELLO I, MICHAUD PL, BUTT Z (2020). Fracture resistance of immature teeth submitted to different endodontic procedures and restorative protocols. *J Endod*, 1-5.
- MEMİŞ ÖZGÜL B, BEZGİN T, ŞAHİN C, SARI Ş (2015). Resistance to leakage of various thicknesses of apical plugs of Bioaggregate using liquid filtration model. *Dent Traumatol*, **31**: 250-254.
- MENG Q, MA Q, WANG T, CHEN Y (2018). An in vitro study evaluating the effect of ferrule design on the fracture resistance of endodontically treated mandibular premolars after simulated crown lengthening or forced eruption methods. *BMC Oral Health*, **18**: 83.
- MERGULHÃO VA, DE MENDONÇA LS, DE ALBUQUERQUE MS, BRAZ R (2019). Fracture resistance of endodontically treated maxillary premolars restored with different methods. *Oper Dent*, **44**: 1–11.
- MESCHI N, HILKENS P, VAN GORP G, STRIJOS O, MAVRIDOU A, DE LLANO PERULA MC, LAMBRECHTS P (2019). Regenerative endodontic procedures posttrauma: immunohistologic analysis of a retrospective series of failed cases. *J Endod*, **45**: 427-434.
- METZGER Z, SOLOMONOV M, MASS E (2001). Calcium hydroxide retention in wide root canals with flaring apices. *Dent. Traumatol*, **17**: 86-92.

- MEYER JM, DENNISON JB, CRAG RG (1974). Improved method of neutron activation analysis for microleakage studies. *J. Dent. Res*, **53**: 356-363.
- MILANI AS, RAHIMI S, BORNA Z, JAFARABADI MA, BAHARI M, DELJAVAN AS (2012). Fracture resistance of immature teeth filled with mineral trioxide aggregate or calcium-enriched mixture cement: An ex vivo study. *Dent Res J*, **9**: 299-304.
- MILLER EK, LEE JY, TAWIL PZ, TEIXEIRA FB, VANN WF JR (2012). Emerging therapies for the management of traumatized immature permanent incisors. *Pediatr Dent*, **34**: 66–69.
- MILLER SC (1950). Textbook of Periodontia. 3rd Edition. Blakiston Co. Philadelphia. 101.
- MIRSEIFINEJAD R, TABRIZIZADE M, DAVARI A, MEHRAVAR F (2017). Efficacy of different root canal irrigants on smear layer removal after post space preparation: a scanning electron microscopy evaluation. *Iran Endod J*, **12**: 185.
- MOAZAMI F, SAHEBI S, JAMSHIDI D, ALAVI A (2014). The long-term effect of calcium hydroxide, calcium-enriched mixture cement and mineral trioxide aggregate on dentin strength. *Iran Endod J*, **9**: 185.
- MOHAMMADI F, HAJMOUSAEI M, VAZIRI N, ARSHAD M (2019). Bacterial leakage at implant abutment interface with different intermediate materials. *J Oral Imp*, **45**: 451–455.
- MOHAMMADI Z, KHADEMI A (2006). An evaluation of MTA cements as coronal barrier. *Iran Endod J*, **1**: 106-108.
- MOLLER AJR, FABRICIUS L, DAHLEN G, OHMAN AE, HEYDEN G (1981). Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *J Dent Res*, **89**: 475-484.
- MOLLICA F, DE SANTIS R, AMBROSIO L, NICOLAIS L, PRISCO D, RENGO S (2004). Mechanical and leakage behaviour of the dentin-adhesive interface. *J Mater Sci: Mater Med*, **15**: 485-492.
- MOMOI Y, IWASE H, NAKANO Y, KOHNO A, ASANUMA A, YANAGISAWA K (1990). Gradual increases in marginal leakage of resin composite restorations with thermal stress. *J Dent Res*, **69**: 1659-1663.
- MONTERO-MIRALLES P, MARTIN-GONZALES J, ALONSO-EZPELETA O, JIMENEZ SANCHEZ MC, VELASCO-ORTEGA E, SEGURA-EGEA JJ (2018). Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *Int Endod J*, **51**: 981-988.

- MOODNICK RM (1963). Clinical correlations of the development of the root apex and surrounding structures. *Oral Surg*, **16**: 600-607.
- MOORE A, HOWLEY MF, O'CONNELL AC (2011). Treatment of open apex teeth using two types of white mineral trioxide aggregate after initial dressing with calcium hydroxide in children. *Dent Traumatol*, **27**: 166–173.
- MORADI S, DISFANI R, BAZIAR H, DANESHVAR F, JAFARZADEH H (2013). Use of fluid filtration method to evaluate the effect of master cone size on the apical seal of severely curved root canals. *J Oral Sci*, **55**: 93–98.
- MORADI S, NAGHAVI N, ROHANI E, JAVIDI M (2009). Evaluation of microleakage following application of a dentin bonding agent as root canal sealer in the presence or absence of smear layer. *J Oral Sci*, **51**: 207–213.
- MORENO-HIDALGO MC, CALEZA-JIMENEZ C, MENDOZA-MENDOZA A, IGLESIAS LINARES A (2014). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis. *Int. Endod. J*, **47**: 321-331.
- MORFIS AS, SISKOS G (1991). Apexification with the use of calcium hydroxide: a clinical study. *J. Clin Pediatr Dent*, **16**: 13-19.
- MORSE DR, O'LARNIC J, YEŞİLSOY C (1990). Apexification: review of the literature. *Quintessence Int*, **21**: 589-598.
- MOSHARRAFIAN S, HEIDARI A, RAHBAR P (2017). Microleakage of two bulk fill and one conventional composite in class II restorations of primary posterior teeth. *J Dent (Tehran, Iran)*, **14**: 123–131.
- MOUNT GJ (1994). Buonocore memorial lecture. Glass-ionomer cements: past, present and future. *Oper Dent*, **19**: 82–90.
- MUENINGHOFF LA, DUNN SK, LEINFELDER KF (1990). Comparison of dye and ion microleakage tests. *Am J Dent*, **3**: 192-194.
- MULIYAR S, SHAMEEM KA, THANKACHAN RP, FRANCIS PG, JAYAPALAN CS, HAFIZ KA (2014). Microleakage in endodontics. *J Int Oral Health: JIOH*, **6**: 99.
- MURRAY PE, GARCIA-GODOY F, HARGREAVES KM (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod*, **33**: 377–390.

- NAASAN MA, WATSON TF (1998). Conventional glass ionomers as posterior restorations. A status report for the American Journal of Dentistry. *Am J Dent*, **11**: 36–45.
- NAGAS E, CEHRELİ ZC, DURMAZ V, VALLITTU PK, LASSILA LV (2009). Shear bond strength between a polyester-based root canal filling material and a methacrylate-based sealer with an intermediate layer of fiber-reinforced resin-based material. *J Adhes Dent*, **11**: 325-330.
- NAGATA JY, DE ALMEIDA GOMES BPF, LIMA TFR, MURAKAMI LS, DE FARIA DE, CAMPOS GR, DE JESUS SOARES A (2014). Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization. *J Endod*, **40**: 606-612.
- NAGAYOSHI M, KITAMURA C, FUKUIZUMI T, NISHIHARA T, TERASHITA M (2004). Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *J Endod*, **30**: 778-781.
- NAHEDH HA, SIBAI NS (2017). Evaluation of interfacial gap volume of two low-shrinkage composites using micro-computed tomography. *Oper Dent*, **42**: 658-668.
- NAIK SV, RAJESHWARI K, KOHLI S, ZOHABHASAN S, BHATIA S (2016). Suppl-1, M7: Ozone A Biological Therapy in Dentistry-Reality or Myth?????. *The Open Dent J*, **10**: 196.
- NAIR U, GHATTAS S, SABER M, NATERA M, WALKER C, PILEGGI R (2011). A comparative evaluation of the sealing ability of 2 root-end filling materials: An *in vitro* leakage study using *Enterococcus faecalis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **112**: 74–77.erd
- NAKABAYASHI N, KOJIMA K, MASUHARA E (1982). The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *J Biomed Mater Res*, **16**: 265-273.
- NASERI M, EFTEKHAR L, GHOLAMI F, ATAI M, DIANAT O (2019). The effect of calcium hydroxide and nano-calcium hydroxide on microhardness and superficial chemical structure of root canal dentin: an ex vivo study. *J Endod*, **45**: 1148-1154.
- NATALE LC, RODRIGUES MC, XAVIER TA, SIMÕES A, DE SOUZA DN, BRAGA RR (2015). Ion release and mechanical properties of calcium silicate and calcium hydroxide materials used for pulp capping. *Int Endod J*, **48**: 89-94.
- NAVARRO-ESCOBAR E, BACA P, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ MP, ARIAS-MOLIZ MT, RUIZ M, FERRER-LUQUE CM (2013). Ex vivo microbial leakage after using different final irrigation regimens with chlorhexidine. *J Appl Oral Sci*, **21**: 74-79.

- NEELAKANTAN P, CHENG CQ, MOHANRAJ R, SRIRAMAN P, SUBBARAO C, SHARMA S (2015). Antibiofilm activity of three irrigation protocols activated by ultrasonic, diode laser or Er: YAG laser in vitro. *Int Endod J*, **48**: 602-610.
- NEHA K, KANSAL R, GARG P, JOSHI R, GARG D, GROVER HS (2011). Management of immature teeth by dentin-pulp regeneration: a recent approach. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **16**: 997–1004.
- NEKOOFAR MH, ASEELEY Z, DUMMER PM (2010). The effect of various mixing techniques on the surface microhardness of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J*, **43**: 312–320.
- NEVES ADA, COUTINHO E, DE MUNCK J, VAN MEERBEEK B (2011) Caries removal effectiveness and minimal-invasiveness potential of caries-excavation techniques: a micro-CT investigation. *J Dent*, **39**: 154-162.
- NGUYEN KV, SATHORN C, WONG RH, BURROW MF (2015). Clinical performance of laminate and non-laminate resin composite restorations: a systematic review. *Aus Dent J*, **60**: 520-527.
- NICOLOSO GF, POTTER IG, ROCHA RO, MONTAGNER F, CASAGRANDE L (2016). A comparative evaluation of endodontic treatments for immature necrotic permanent teeth based on clinical and radiographic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J Paediatr Dent*, **27**: 217–227.
- NIE J, YAP AU, WANG XY (2018). Influence of shrinkage and viscosity of flowable composite liners on cervical microleakage of class II restorations: A micro-ct analysis. *Oper Dent*, **43**: 656-664.
- NIKHIL V, JHA P, AGGARWAL A (2015). Comparative evaluation of fracture resistance of simulated immature teeth restored with glass fiber posts, intracanal composite resin, and experimental dentine posts. *Sci World J*, **2015**: 751425.
- NOSRAT A, HOMAYOUNFAR N, OLOOMI K (2012). Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case. *J Endod*, **38**: 1428–1434.
- 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. *J Endod*, **37**: 562-567.
- NUR BG, OK E, ALTUNSOY M, TANRIVER M., KALKAN A (2015). In vitro koşullarda açık apeksli dişlerde mta, cem ve biodentine'in apikal sızıntıya etkisinin değerlendirilmesi. *Türk Klin Dishek Bil Derg*, **21**: 33-39.

- ODA DF, TARTARI T, MAENOSONO RM, DUARTE MAH, MORAES IG, BRAMANTE CM, VIVIAN RR (2016). Smear layer na endodontia, preservar ou remover. *Rev. Salusvita (Online)*, **35**: 119-127.
- OHUCHI E, IMAI K, FUJII Y, SATO H, SEIKI M, OKADA Y (1997). Membrane type I matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules. *J Biol Chem*, **272**: 2446–2451.
- 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. *Eur J Dent*, **10**: 188.
- OLIVEIRA SG, GOMES DJ, COSTA MH, SOUSA ER, LUND RG (2013). Coronal microleakage of endodontically treated teeth with intracanal post exposed to fresh human saliva. *J Appl Oral Sci*, **21**: 403-408.
- OLIVI G, DE MOOR R, DIVITO E, BACKGROUND S (2016). Lasers in endodontics. *USA: Editorial Springer*.
- OROSCO FA, BRAMANTE CM, GARCIA RB, BERNARDINELI N, MORAES IG (2010). Sealing ability, marginal adaptation and their correlation using three root-end filling materials as apical plugs. *J Appl Oral Sci*, **18**: 127-134.
- ORUÇOĞLU H, ÇOBANKARA FK (2008). Effect of unintentionally extruded calcium hydroxide paste including barium sulfate as a radiopaquing agent in treatment of teeth with periapikal lesions: report of a case. *J Endod*, **34**: 888-891.
- OSKOEI SS, BAHARI M, DANESHPOOY M, AJAMI AA, RAHBAR M (2018). Effect of different intraorifice barriers and bleaching agents on the fracture resistance of endodontically treated anterior teeth. *J Endod*, **44**: 1731–1735.
- OSTBY BN (1961). The role of the blood clot in endodontic therapy: an experimental histologic study. *Acta Odontol Scand*, **19**: 324–353.
- OYAR P, DURKAN R (2018). Effect of cavity design on the fracture resistance of zirconia onlay ceramics. *Niger J Clin Prac*, **21**: 687–691.
- OZDEMİR HO, BUZOĞLU HD, ÇALT S, ÇEHRELİ ZC, VAROL E, TEMEL A (2012). Chemical and ultramorphologic effects of ethylenediaminetetraacetic acid and sodium hypochlorite in young and old root canal dentin. *J Endod*, **38**: 204-208.

OZONE THERAPY AND ITS SCIENTIFIC FOUNDATIONS (2012). In: International Scientific Communications Ozonether. Madrid (Spain): ISCO3.

OZSEVİK AS, YİLDİRİM C, AYDIN U, CULHA E, SURMELİOĞLU D (2016). Effect of fibre reinforced composite on the fracture resistance of endodontically treated teeth. *Aust Endod J*, **42**: 82–87.

ÖZKURT-KAYAHAN Z, BARUT G, ULUSOY Z, ORUÇOĞLU H, KAYAHAN MB, KAZAZOĞLU E, HAZNEDAROĞLU F (2019). Influence of post space preparation on the apical leakage of calamus, single-cone and cold lateral condensation obturation techniques: a computerized fluid filtration study. *J Prosthodont: official J Am College Prosthodont*, **28**: 587–591.

ÖZTÜRK C, POLAT S, TUNÇDEMİR M, GÖNÜLDAŞ F, ŞEKER E (2019). Evaluation of the fracture resistance of root filled thin walled teeth restored with different post systems. *Biomed J*, **42**: 53–58.

PACE R, GIULIANI V, NIERI M, DI NASSO L, PAGAVINO G (2014). Mineral trioxide aggregate as apical plug in teeth with necrotic pulp and immature apices: a 10-year case series. *J Endod*, **40**: 1250-1254.

PAGONIS TC, CHEN J, FONTANA CR, DEVALAPALLY H, RUGGIERO K, SONG X, FOSCHI F, DUNHAM J, SKOBE Z, YAMAZAKI H, KENT R, TANNER AC, AMIJI MM, SOUKOS NS (2010). Nanoparticle-based endodontic antimicrobial photodynamic therapy. *J Endod*, **36**: 322–328.

PALEPWAD AB, KULKARNI RS (2020). In vitro fracture resistance of zirconia, glass-fiber, and cast metal posts with different lengths. *J Ind Prosthodont Soc*, **20**: 202.

PAMEIJER CH (1979). Replication techniques with new dental impression materials in combination with different negative impression materials. *Scan Electron Microsc*, **2**: 571-574.

PAQUETTE L, LEGNER M, FILLERY ED, FRIEDMAN S (2007). Antibacterial efficacy of chlorhexidine gluconate intracanal medication *in vivo*. *J Endod*, **33**: 788-795.

PARIROKH M, TORABINEJAD M, DUMMER PMH (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: An updated overview—Part I: Vital pulp therapy. *Int Endod J*, **51**: 177–205.

PARIROKH M, TORABINEJAD M (2010a). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *J Endod*, **36**: 16-27.

- PARIROKH M, TORABINEJAD M (2010b). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part II: leakage and biocompatibility investigations. *J Endod*, **36**: 190-202.
- PARIROKH M, TORABINEJAD M (2010c). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part III: clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J Endod*, **36**: 400-413.
- PARIROKH M, TORABINEJAD M (2014). “Calcium Silicate-Based Cements,” in Mineral Trioxide Aggregate: Properties and Clinical Applications, M.Torabinejad, Ed., John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, 1st edition.
- PARYANI K, KIM SG (2013). Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. *J Endod*, **39**: 929–934.
- PASHLEY DH, MATTHEWS WG (1993). The effects of outward forced convective flow on inward diffusion in human dentine in vitro. *Arch Oral Biol*, **38**: 577-582.
- PASHLEY DH (1990). Clinical considerations of microleakage. *J Endod*, **16**: 70-77.
- PASHLEY EL, COMMER RW, SIMPSON MD, HORNER JA (1992). Dentin permeability sealing the dentin in crown preparations. *Oper Dent*, **17**: 13-21.
- PAWAR AM, PAWAR MG, THAKUR B, BANGA KS, LUKE AM (2018). Resistance to fracture of teeth instrumented using novel EndoStar E5 rotary versus ProTaper NEXT and WaveOne file systems. *J Conserv Dent: JCD*, **21**: 52–56.
- PEDRAM P, HOOSHMAND T, HEIDARI S (2018). Effect of different cavity lining techniques on marginal sealing of class II resin composite restorations in vitro. *Int J Perio Rest Dent*, **38**: 895-901.
- PENE JR, NICHOLLS JI, HARRINGTON GW (2001). Evaluation of fiber-composite laminate in the restoration of immature, non vital maxillary central incisors. *J Endod*, **27**: 18–22.
- PENG C, YANG Y, ZHAO Y, LIU H, XU Z, ZHAO D, QIN M (2017). Long-term treatment outcomes in immature permanent teeth by revascularisation using MTA and GIC as canal-sealing materials: a retrospective study. *Int J Paediatr Dent*, **27**: 454-462.
- PEREIRA R, LIMA DAN L, GIORGI MCC, MARCHI GM, AGUIAR, FHB (2019). Evaluation of bond strength, nanoleakage, and marginal adaptation of bulk-fill composites submitted to thermo-mechanical aging. *J Adhes Dent*, **21**: 255-264.
- PETRINO JA, BODA KK, SHAMBARGER S, BOWLESWR, MCCLANAHAN SB (2010). Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod*, **36**: 536-541.

- PETRINO JA (2007). Revascularization of necrotic pulp of immature teeth with apical periodontitis. *Northwest Dent*, **86**: 33–35.
- PICKARD HM, GEYNFORD JJ (1965). Leakage at the margins of amalgam restorations. *Br Dent J*, **119**: 69-67.
- PINI M, WISKOTT HW, SCHERRER SS, BOTSIS J, BELSER UC (2002). Mechanical characterization of bovine periodontal ligament. *J Periodontal Res*, **37**: 237–244.
- PINTADO MR, DOUGLAS WH (1988). The comparison of microleakage between two different dentin bonding resin systems. *Quintessence Int*, **19**: 905-907.
- PIOCH T, STAEHLE HJ, DUSCHNER H, GARCÍA-GODOY F (2001). Nanoleakage at the composite-dentin interface: a review. *Am J Dent*, **14**: 252-258.
- PIOCH T, STOTZ S, STAEHLE HJ, DUSCHNER H (1997). Applications of confocal laser scanning microscopy to dental bonding. *Adv Dent Res*, **11**: 453-461.
- PLOTINO G, BUONO L, GRANDE NM, LAMORGESE V, SOMMA F (2008). Fracture resistance of endodontically treated molars restored with extensive composite resin restorations. *J Prosth Dent*, **99**: 225-232.
- PLOTINO G, GRANDE NM, BEDINI R, PAMEIJER CH, SOMMA F (2007). Flexural properties of endodontic posts and human root dentin. *Dent Mater*, **23**: 1129-1135.
- POTASHNICK SR, WEINE FS, STRAUSS S (1989). Restoration of the endodontically treated tooth. *Endod Therapy*, **4**: 640-684.
- POWIS DR, PROSSER HJ, SHORTALL AC (1988). Long term monitoring of microleakage of composites. Part I: Radiochemical diffusion technique. *J Prosthet Dent*, **60**: 304-307.
- PRADELLE-PLASSE N, NECHAD S, TAVERNIER B, COLON P (2001). Effect of dentin adhesives on the enamel-dentin/composite interfacial microleakage. *Am J Dent*, **14**: 344.
- PRADHAN MS, GUNWAL M, SHENOI P, SONARKAR S, BHATTACHARYA S, BADOLE G (2018). Evaluation of pH and chlorine content of a novel herbal sodium hypochlorite for root canal disinfection: An experimental in vitro study. *Contemp Clin Dent*, **9**: 74.
- PRADO M, SIMÃO RA, GOMES BP (2014). A microleakage study of gutta-percha/AH Plus and Resilon/Real self-etch systems after different irrigation protocols. *J Appl Oral Sci*, **22**: 174-179.
- PRADO MC, LEAL F, GUSMAN H, SIMÃO RA, PRADO M (2016). Effects of auxiliary device use on smear layer removal. *J Oral Sci*, **58**: 561-567.

- PRATHIBHA RS (2011). Comparing the reinforcing effects of a resin modified glass ionomer cement, flowable compomer, and flowable composite in the restoration of calcium hydroxide-treated immature roots in vitro. *Contemp Clin Dent*, **2**: 21–26.
- PREEJA C, ARUN S (2014). Platelet-rich fibrin: its role in periodontal regeneration. *Saudi J Dent Res*. **5**: 117–122.
- QUINTANA RM, JARDINE AP, GRECHI TR, GRAZZIOTIN-SOARES R, ARDENGHI DM, SCARPARO RK, GRECCA FS, KOPPER PMP (2018). Bone tissue reaction, setting time, solubility, and pH of root repair materials. *Clin Oral Investig*, **23**: 1359-1366.
- RAFTER M (2005). Apexification: a Review. *Dent Traumatol*, **21**: 1-8.
- RAHIMI S, SHAHI S, LOTFI M., YAVARI H. R., CHAREHJOO ME (2008). Comparison of microleakage with three different thicknesses of mineral trioxide aggregate as root-end filling material. *J Oral Sci*, **50**: 273-277.
- RAMIREZ-SEBASTIA A, BORTOLOTO T, CATTANI-LORENTE M, GINER L, ROIG M, KREJCI I (2014). Adhesive restoration of anterior endodontically treated teeth: influence of post length on fracture strength. *Clin Oral Investig*, **18**: 545–554.
- RASKIN A, D’HOORE W, GONTHIER S, DEGRANGE M, DEJOU J (2001). Reliability of in vitro microleakage tests: a literature review. *J Adhes Dent*, **3**: 295-308.
- RAY HA, TROPE M (1995). Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration. *Int Endod J*, **28**: 12–18.
- RE D, DE ANGELIS F, AUGUSTI G, AUGUSTI D, CAPUTI S, D’AMARIO M, D’ARCANGELO C (2015). Mechanical properties of elastomeric impression materials: An in vitro comparison. *Int J Dent*, **2015**: 428286.
- REDDY A, GARG G, JANARDHANAN S, UTHAPPA R, ARORA S, SINGH NK (2019). An *in vitro* evaluation of apical leakage in gutta-percha/ ah plus and resilon/epiphany-filled root canals using two dye penetration techniques. *J Contemp Dent Prac*, **20**: 152-157.
- REES JS (2001). An investigation into the importance of the periodontal ligament and alveolar bone as supporting structures in finite element studies. *J Oral Rehabil*, **28**: 425–432.
- RENGO C, GORACCI C, AMETRANO G, CHIEFFI N, SPAGNUOLO G, RENGIO S, FERRARI M (2015). Marginal leakage of class V composite restorations assessed using microcomputed tomography and scanning electron microscope. *Oper Dent*, **40**: 440-448.

- RENGO C, SPAGNUOLO G, AMETRANO G, GORACCI C, NAPPO A, RENG S, FERRARI M (2015). Marginal leakage of bulk fill composites in Class II restorations: a microCT and digital microscope analysis. *Int J Adhesion Adhesives*, **60**: 123-129.
- REYES DA, MUNOZ L, MARTIN TA (2005). Study of calcium hydroxide apexification in 26 young permanent incisors. *Dent. Traumatol*, **21**: 141-145.
- REYNOLDS K, JOHNSON JD, COHENCA N (2009). Pulp revascularization of necrotic bilateral bicusps using a modified novel technique to eliminate potential coronal discolouration: a case report. *Int Endod J*, **42**: 84-92.
- RICUCCI D, LANGELAND K (1997). Incomplete calcium hydroxide removal from the root canal: a case report. *Int Endod J*, **30**: 418-421.
- RICUCCI D, SIQUEIRA JF JR, LOGHIN S, LIN LM (2017). Pulp and apical tissue response to deep caries in immature teeth: a histologic and histobacteriologic study. *J Dent*, **56**: 19-32.
- RICUCCI D, SIQUEIRA JF JR (2011). Recurrent apical periodontitis and late endodontic treatment failure related to coronal leakage: a case report. *J Endod*, **37**: 1171-1175.
- RING KC, MURRAY PE, NAMEROW KN, KUTTLER S, GARCIA-GODOY F (2008). The comparison of the effect of endodontic irrigation on cell adherence to root canal dentin. *J Endod*, **34**: 1474-1479.
- RIZZANTE FA, SEDKY RA, FURUSE AY, TEICH S, ISHIKIRIAMA SK, MENDONÇA G (2020). Validation of a method of quantifying 3D leakage in dental restorations. *J Prosth Dent*, **123**: 839-844.
- ROBERTS SC, BRILLIANT JD (1975). Tricalcium phosphate as an adjunct to apical closure in pulpless permanent teeth. *J Endod*, **1**: 263-269.
- RODRIGUEZ-BENITEZ S, STAMBOLSKY C, GUTIERREZ-PEREZ JL, TORRES-LAGARES D, SEGURA-EGEA JJ (2015). Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using tri-antibiotic paste and platelet-rich plasma: radiographic study. *J Endod*, **41**: 1299-1304.
- RODRIGUEZ-BENITEZ S, STAMBOLSKY C, MARTIN-JIMENEZ M, SEGURA-EGEA JJ (2014). Root canal disinfection of immature dog teeth with apical periodontitis: comparison of three different protocols. *J Clin Exper Dent*, **6**: 357-363.

- RON AC, KARTHIK J, PAI VS, VEDAVATHI B, NADIG RR (2017). Fracture resistance of simulated immature teeth rehabilitated with different restorative materials: A three-dimensional finite element analysis. *Endod*, **29**: 11.
- ROSENBERG B, MURRAY PE, NAMEROW K (2007). The effect of calcium hydroxide root filling on dentin fracture strength. *Dent Traumatol*, **23**: 26–29.
- ROSSMEISL R, READER A, MELFI R, MARQUARD J (1982a). A study of freeze-dried (lyophilized) dentin used as an apical barrier in adult monkey teeth. *Oral Surg*, **53**: 303-310.
- ROSSMEISL R, READER A, MELFI R, MARQUARD J (1982b). A study of freeze-dried (lyophilized) cortical bone used as an apical barrier in adult monkey teeth. *J Endod*, **8**: 219-226.
- ROULET JF, REICH T, BLUNCK U, NOACK M (1989). Quantitative margin analysis in the scanning electron microscope. *Scanning Microsc*, **3**: 147-158.
- RULE DC, WINTER GB (1966). Root growth and apical repair subsequent to pulpal necrosis in children. *Br Dent J*, **117**: 586-590.
- RUTALA WA, COLE EC, THOMANN CA, WEBER DJ (1998). Stability and bactericidal activity of chlorine solutions. *Inf Control Hosp Epid*, **19**: 323-327.
- SABER SE, HASHEM AAR (2011). Efficacy of different final irrigation activation techniques on smear layer removal. *J Endod*, **37**: 1272-1275.
- SAGHIRI MA, LOTFI M, SAGHIRI AM, VOSOUGHOSSEINI S, FATEMI A, SHIEZADEH V, RANJKESH B (2008). Effect of pH on sealing ability of white mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *J Endod*, **34**: 1226-1229.
- SAHAR-HELFT S, STABHOLTZ A, MOSHONOV J, GUTKIN V, REDENSKI I, STEINBERG D (2013). Effect of Er:YAG laser-activated irrigation solution on *Enterococcus Faecalis* biofilm in an ex-vivo root canal model. *Photomed Laser Surg*, **31**: 334–341.
- SAHEBI S, MOAZAMI F, ABBOTT P (2010). The effects of short-term calcium hydroxide application on the strength of dentine. *Dent Traumatol: Official Publication Int Assoc Dent Traumatol*, **26**: 43–46.
- SAIF S, CAREY CM, TORDIK PA, MCCLANAHAN SB (2008). Effect of irrigants and cementum injury on diffusion of hydroxyl ions through the dentinal tubules. *J Endod*, **34**: 50-52.

- SAINI DA, NADIG G, SAINI R (2008). A comparative analysis of microleakage of three-root end filling materials – an in vitro study. *Arch Orofac Sci*, **3**: 43-47.
- SAMPAIO CS, CHIU KJ, FARROKHMANESH E, JANAL M, PUPPIN-RONTANI RM, GIANNINI M, HIRATA R (2017). Microcomputed tomography evaluation of polymerization shrinkage of class I flowable resin composite restorations. *Oper Dent*, **42**: 16-23.
- SANAPALA A, SHETTY N, THOMAS M, GINJUPALLI K, KUNDABALA M (2020). Comparative evaluation of vertical fracture resistance of simulated immature teeth obturated with bioceramic materials. *Int J Clin Dent*, **13**: 67-75.
- SANCHEZ-GONZALEZ DJ, MENDEZ-BOLAINA E, TREJO-BAHENA NI (2012). Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration. *Int J Peptides*. **2012**: 532519.
- SANDHU SV, TIWARI R, BHULLAR RK, BANSAL H, BHANDARI R, KAKKART, BHUSRI R (2012). Sterilization of extracted human teeth: a comparative analysis. *J Oral Biol Craniofac Res*, **2**: 170–175.
- SANO H, CIUCCHI B, MATTHEWS WG, PASHLEY DH (1994). Tensile properties of mineralized and demineralized human and bovine dentin. *J Dent Res*, **73**: 1205-1211.
- SANO H, TAKATSU T, CIUCCHI B, HORNER JA, MATTHEWS WG, PASHLEY DH (1995). Nanoleakage: leakage within the hybrid layer. *Oper Dent*, **20**:18-25.
- SANO H, YOSHIYAMA M, EBISU S, BURROW MF, TAKATSU T, CIUCCHI B, CARVALHO R, PASHLEY DH (1995). Comparative SEM and TEM observations of nanoleakage within the hybrid layer. *Oper Dent*, **20**: 160-167.
- SANTIAGO CN, PINTO SS, SASSONE LM, HIRATA JRR, FIDEL SR (2015). Revascularization technique for the treatment of external inflammatory root resorption: a report of 3 cases. *J Endod*, **41**: 1560-1564.
- SANTOS LG, FELIPPE WT, SOUZA BD, KONRATH AC, CORDEIRO MM, FELIPPE MC (2017). Crown discolouration promoted by materials used in regenerative endodontic procedures and effect of dental bleaching: spectrophotometric analysis. *J Appl Oral Sci*, **25**: 234–242.
- SANTOS PANTALEÓN D, MORROW BR, CAGNA DR, PAMEIJER CH, GARCIA-GODOY F (2018). Influence of remaining coronal tooth structure on fracture resistance and failure mode of restored endodontically treated maxillary incisors. *J Prosth Dent*, **119**: 390–396.
- SAOUD TM, MARTIN G, CHEN YHM, CHEN KL, CHEN CA, SONGTRAKUL K, LIN LM (2016). Treatment of mature permanent teeth with necrotic pulps and apical periodontitis using regenerative endodontic procedures: a case series. *J Endod*, **42**: 57-65.

- SARAC D, SARAC YS, BASOGLU T, YAPICI O, YUZBASIOGLU E (2006). The evaluation of microleakage and bond strength of a silicone-based resilient liner following denture base surface pretreatment. *J Prosth Dent*, **95**: 143–151.
- SARKAR NK, CAICEDO R, RITWIK P, MOISEYEVA R, KAWASHIMA I (2005). Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *J Endod*, **31**: 97–100.
- SARRAF P, NEKOOFAR MH, SHEYKHREZAE MS, DUMMER P (2019). Fracture resistance of immature incisors following root filling with various bioactive endodontic cements using an experimental bovine tooth model. *Eur J Dent*, **13**: 156–160.
- SARRIS S, TAHMESSEBI JF, DUGGAL MS, CROSS IA (2008). A clinical evaluation of mineral trioxide aggregate for root-end closure of non-vital immature permanent incisors in children- a pilot study. *Dent Traumatol*, **24**: 79-85.
- SATO I, ANDO-KURIHARA N, KOTA K, IWAKU M, HOSHINO E (1996). Sterilization of infected root canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int Endod J*, **29**: 118–124.
- SAUNDERS WP, SAUNDERS EM (1994). Coronal leakage as a cause of failure in root-canal therapy: a review. *Endod Dent Traumatol*, **10**: 105–108.
- SAWYER AN, NIKONOV SY, PANCIO AK, NIU LN, AGEE KA, LOUSHINE RJ, TAY FR (2012). Effects of calcium silicate-based materials on the flexural properties of dentin. *J Endod*, **38**: 680-683.
- SCHAFER E, OLTHOFF G (2002). Effect of three different sealers on the sealing ability of both thermafil obturators and cold laterally compacted Gutta-Percha. *J Endod*, **28**: 638-642.
- SCHIAVOTELO TCL, COELHO MS, RASQUIN LC, ROCHA DGP, FONTANA CE, BUENO CES (2017). Ex-vivo smear layer removal efficacy of two activated irrigation techniques after reciprocating instrumentation in curved canals. *Open Dent J*, **11**: 512-519.
- SCHILKE R, LISSON JA, BAUß O, GEURTSSEN W (2000). Comparison of the number and diameter of dentinal tubules in human and bovine dentine by scanning electron microscopic investigation. *Arch Oral Biol*, **45**: 355-361.
- SCHMOLDT SJ, KIRKPATRICK TC, RUTLEDGE R, YACCINO JM (2011). Reinforcement of simulated immature roots restored with composite resin, mineral trioxide aggregate, gutta percha, or a fiber post after thermocycling. *J. Endod*, **37**: 1390–1393.

- SEDGLEY CM, LEE EH, MARTIN MJ, FLANNAGAN SE (2008). Antibiotic resistance gene transfer between *Streptococcus gordonii* and *Enterococcus faecalis* in root canals of teeth ex vivo. *J Endod*, **34**: 570-574.
- SEGHI RR, NASRIN S, DRANEY J, KATSUBE N (2013). Root fortification. *Pediatr Dent*, **35**(2): 153-159.
- SEGURA-EGEA JJ, GOULD K, ŞEN BH, JONASSON P, COTTI E, MAZZONI A, SUNAY H, TJÄDERHANE L, DUMMER PMH (2017). Antibiotics in endodontics: a review. *Int Endod J*, **50**: 1169–1184.
- SELTZER S, BENDER IB (1975). The dental pulp-biologic considerations in dental procedures. JB Lippincott Company, Philadelphia.
- SETO B, CHUNG KH, JOHNSON J, PARANJPE A (2013). Fracture resistance of simulated immature maxillary anterior teeth restored with fiber posts and composite to varying depths. *Dent Traumatol: Official Publication Int Assoc Dent Traumatol*, **29**: 394–398.
- SEVİMAY S, ÖZTAN S, DALAT D (2004). Effects of calcium hydroxide paste medication on coronal leakage. *J Oral Rehabil*, **31**: 240-244.
- SHABAHANG S, TORABINEJAD M, BOYNE PP, ABEDI H, MCMILLAN P (1999). A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. *J Endod*, **25**: 1-5.
- SHABAHANG S (2013). Treatment options: apexogenesis and apexification. *Pediatr Dent*, **35**: 125-128.
- 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. *J Endod*, **34**: 919–925.
- SHAHI S, RAHIMI S, HASAN M, SHIEZADEH V, ABDOLRAHIMI M (2009). Sealing ability of mineral trioxide aggregate and Portland cement for furcal perforation repair: a protein leakage study. *J Oral Sci*, **51**: 601-606.
- SHEEHY EC, ROBERTS GJ (1997). Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review. *Br Dent J*, **183**: 241-246.
- SHETTY KP, SATISH SV, LUKE AM, BADADE AR, KILARU KR (2018). *In vitro* interrelationship between apical fill and apical leakage using three different obturation techniques. *J Int Soc Prev Com Dent*, **8**: 503–507.

- SHINDE R, SHINDE P, GAVLE S, REDDY M, PRAVALLIKA T (2020). Regeneration potential of pulp: a case report. *J Clin Diag Res*, **14**: 7-9.
- SHIPPER G, GROSSMAN ES, BOTHA AJ, CLEATON-JONES PE (2004). Marginal adaptation of mineral trioxide aggregate (MTA) compared with amalgam as a root-end filling material: a low vacuum (LV) versus high-vacuum (HV) SEM study. *Int Endod J*, **37**: 325-336.
- SHIVASHANKAR VY, JOHNS DA, VIDYANATH S, KUMAR MR (2012). Platelet rich fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex. *J Conserv Dent: JCD*, **15**: 395–398.
- SHOKOUHINEJAD N, KHOSHKHOUNEJAD M, ALIKHASI M, BAGHERI P, CAMILLERI J (2018). Prevention of coronal discolouration induced by regenerative endodontic treatment in an ex vivo model. *Clin Oral Invest*, **22**: 1725-1731.
- SIADAT H, ARSHAD M, MAHGOLI HA, FALLAHI B (2016). Microleakage evaluation at implant abutment interface using radiotracer technique. *J Dent (Tehran, Iran)*, **13**: 176-183.
- SICHER H, BHASKAR SN (1972). Development and growth of the teeth. In: Orban's oral histology and embryology. 7th. Ed. St Louis: Mosby Inc, Chapter 2.
- SILVA D, BRUZI G, SCHMITT BP, FILHO AM, ANDRADA M (2019). Influence of silanes on the stability of resin-ceramic bond strength. *Am J Dent*, **32**: 89–93.
- SILVA LAB, NOVAES JR AB, DE OLIVEIRA RR, NELSON-FILHO P, SANTAMARIA JR M, SILVA RAB (2012). Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of teeth with apical periodontitis: a histopathological evaluation. *J Endod*, **38**: 360-366.
- SIMON S, RILLIARD F, BERDAL A, MACHTOU P (2007). The use of mineral trioxide aggregate in one-visit apexification treatment: a prospective study. *Int Endod J*, **40**: 186-197.
- SINGH T, MAJUMDAR S, GHOSH AK, PAL SP, WAGHLE SR, MB D (2014). Application of ozone therapy in dentistry, a review. *J Adv Med Dent Scie Res*, **2**: 44-47.
- SIQUEIRA JF JR, BATISTA MM, FRAGA RC, DE UZEDA M (1998). Antibacterial effects of endodontic irrigants on black-pigmented gram-negative anaerobes and facultative bacteria. *J Endod*, **24**: 414-416.
- SIQUEIRA JF, ROCAS I (2014). Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endod Topics*, **30**: 3–22.
- SIVIERI-ARAUJO G, TANOMARU-FILHO M, GUERREIRO-TANOMARU JM, BORTOLUZZI EA, JORGE ÉG, REIS JM (2015). Fracture resistance of simulated immature teeth after different intra-radicular treatments. *Braz Dent J*, **26**: 211–215.

- SKOGLUND A, TRONSTAD L (1981). Pulpal changes in replanted and autotransplanted immature teeth of dogs. *J Endod*, **7**: 309–316.
- SOARES CJ, CELIBERTO L, DECHICHI P, FONSECA RB, MARTINS LR (2005). Marginal integrity and microleakage of direct and indirect composite inlays: SEM and stereomicroscopic evaluation. *Braz Oral Res*, **19**: 295–301.
- SOARES CJ, MARTINS LR, PFEIFER JM, GIANNINI M (2004). Fracture resistance of teeth restored with indirect-composite and ceramic inlay systems. *Quintessence Int*, **35**: 281–286.
- SOARES CJ, PIZI EC, FONSECA RB, MARTINS LR (2005). Influence of root embedment material and periodontal ligament simulation on fracture resistance tests. *Braz Oral Res*, **19**: 11–16.
- SOARES JA, DE CARVALHO MAR, SANTOS SMC, MENDONÇA RMC, RIBEIRO-SOBRINHO AP, BRITO-JÚNIOR M, DE MACÊDO FARIAS L (2010). Effectiveness of chemomechanical preparation with alternating use of sodium hypochlorite and EDTA in eliminating intracanal *Enterococcus faecalis* biofilm. *J Endod*, **36**: 894–898.
- SOARES LE, BRUGNERA A JR, ZANIN FA, SANTO AM, MARTIN AA (2011). Effects of heating by steam autoclaving and Er:YAG laser etching on dentin components. *Lasers Med Sci*, **26**: 605–613.
- SOARES PV, SANTOS-FILHO PCF, MARTINS LRM, SOARES CJ (2008). Influence of restorative technique on the biomechanical behavior of endodontically treated maxillary premolars. Part I: fracture resistance and fracture mode. *J Prosth Dent*, **99**: 30–37.
- SONOYAMA W, LIU Y, FANG D, YAMAZA T, SEO BM, ZHANG C, LIU H, GRONTHOS S, WANG CY, WANG S, SHI S (2006). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PloS one*, **1**: 79.
- SONOYAMA W, LIU Y, YAMAZA T, TUAN RS, WANG S, SHI S, HUANG GTJ (2008). Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod*, **34**: 166–171.
- SOUSA-NETO MDD, SILVA-SOUSA YC, MAZZI-CHAVES JF, CARVALHO KKT, BARBOSA AFS, VERSIANI MA, LEONI GB (2018). Root canal preparation using micro-computed tomography analysis: a literature review. *Braz Oral Res*, **32**: 20–43.
- SPANGBERG LS, ACIERNO TG, YONGBUM CHA B (1989). Influence of entrapped air on the accuracy of leakage studies using by dye penetration methods. *J Endo*, **15**: 548–551.
- SRINIVASAN V, WATERHOUSE P, WHITWORTH J (2009). Mineral trioxide aggregate in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent*, **19**: 34–47.

- SRIVASTAVA AA, SRIVASTAVA H, PRASAD AB, RAISINGANI D, SONI D (2016) Effect of calcium hydroxide, chlorhexidine digluconate and camphorated monochlorophenol on the sealing ability of biodentine apical plug. *J Clin Diagn Res*, **10**: 43-46.
- STAFFOLI S, PLOTINO G, NUNEZ TORRIJOS BG, GRANDE NM, BOSSÙ M, GAMBARINI G, POLIMENI A (2019). Regenerative endodontic procedures using contemporary endodontic materials. *Mater (Basel, Switzerland)*, **12**: 908.
- STAN AT, VADUVA A, NEGRUTIU ML, SINESCU C, SZUHANEC C, ROGOBETE A, HAJAJ T (2018). Evaluation of dental composite resin interface and adhesion using laser scanning confocal microscopy. *Mater Plas*, **55**: 541-544.
- STEINER JC, HASSEL JV (1971). Experimental root apexification in primates. *Oral Surg*, **31**: 409-415.
- STEINIG TH, REGAN JD, GUTMANN JL (2003). The use and predictable placement of mineral trioxide aggregate in one-visit apexification cases. *Aust Endod J*, **29**: 34-42.
- STEWART DJ (1963). Root canal therapy in incisor teeth with open apices. *Br Dent J*, **114**: 249-254.
- STRAWN SE, WHITE JM, MARSHALL GW, GEE L, GOODIS HE, MARSHALL SJ (1996). Spectroscopic changes in human dentine exposed to various storage solutions—short term. *J Dent*, **24**: 417-423.
- STUART CH, SCHWARTZ SA, BEESON TJ (2006). Reinforcement of immature roots with a new resin filling material. *J Endod*, **32**: 350-353.
- STÜBINGER S, SADER R, FILIPPI A (2006). The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence Int*, **37**: 353-359.
- SUBASH D, SHOBA K, AMAN S, BHARKAVI SK (2016). Revitalization of an immature permanent mandibular molar with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. *J Clin Diagn Res*. **10**: 21-23.
- SUBASHRI V, SHERWOOD A, SAMRAN A, GUTMANN JL, SUBRAMANI SK (2020). Fracture resistance of teeth with direct composite restorations reflecting different restorative designs in fractured root canal treated anterior teeth: an in-vitro study. *Endod Prac Today*, **14**: 53-61.
- SUJATHA B, KUMAR MG, PRATAP GM, VARDHAN R (2013). Ozone therapy—A paradigm shift in dentistry. *Health Sci*, **2**: 1-10.
- SUNITHA RAJA V, MUNIRATHNAM NAIDU E (2008). Platelet-rich fibrin: evolution of a second generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res*, **19**: 42-46.

- SWAIN MV, XUE J (2009). State of the art of Micro-CT applications in dental research. *Int J oral sci*, **1**: 177-188.
- SZABÓ B, GAROUSHI S, BRAUNITZER G, BARÁTH Z, FRÁTER M (2019). Fracture behavior of root-amputated teeth at different amount of periodontal support—a preliminary in vitro study. *BMC Oral Health*, **19**: 261.
- TAHA D, SPINTZYK S, SCHILLE C, SABET A, WAHSH M, SALAH T, GEIS-GERSTORFER J (2018). Fracture resistance and failure modes of polymer infiltrated ceramic endocrown restorations with variations in margin design and occlusal thickness. *J Prosth Res*, **62**: 293–297.
- TAKATSU T, HOSODA H (1994). Microporous dentin zone beneath resin-impregnated layer. *Oper Dent*, **19**: 59–64.
- TAKEDA FH, HARASHIMA T, KIMURA Y, MATSUMOTO K (1998). Efficacy of Er:YAG laser irradiation in removing debris and smear layer on root canal walls. *J Endod*, **24**: 548–551.
- TALATI A, DISFANI R, AFSHAR A, FALLAH RASTEGAR A (2007). Finite element evaluation of stress distribution in mature and immature teeth. *Iran Endod J*, **2**: 47–53.
- TANALP J, DİKBAS I, MALKONDU Ö, ERSEV H, GÜNGÖR T, BAYIRLI G (2012). Comparison of the fracture resistance of simulated immature permanent teeth using various canal filling materials and fiber posts. *Dent Traumatol*, **28**: 457-464.
- TANG JJ, SHEN ZS, QIN W, LIN Z (2019). A comparison of the sealing abilities between Biodentine and MTA as root-end filling materials and their effects on bone healing in dogs after periradicular surgery. *J Appl Oral Sci: Rev FOB*, **27**: 20180693.
- TAWEEWATTANAPAISAN P, JANTARAT J, OUNJAI P, JANEBOODIN K (2019). The effects of EDTA on blood clot in regenerative endodontic procedures. *J Endod*, **45**: 281-286.
- TAWIL PZ, DUGGAN DJ, GALICIA JC (2015). Mineral trioxide aggregate (MTA): its history, composition, and clinical applications. *Compendium of Continuing Education in Dent*, **36**: 247–264.
- TAY FR, HASHIMOTO M, PASHLEY DH, PETERS MC, LAI SC, YIU CK, CHEONG C (2003). Aging affects two modes of nanoleakage expression in bonded dentin. *J Dent Res*, **82**: 537-541.
- TAY FR, PANG KM, GWINNETT AJ, WEI SH (1995). A method for microleakage evaluation along the dentin/restorative interface. *Am J Dent*, **8**: 105-108.

- TAY FR, PASHLEY DH (2003). Water treeing - a potential mechanism for degradation of dentin adhesives. *Am J Dent*, **16**: 6-12.
- TAY FR, PASHLEY DH (2007). Monoblocks in root canals: a hypothetical or a tangible goal. *J Endod*, **33**: 391-398.
- TAYLOR MJ, LYNCH E (1992). Microleakage. *J Dent*, **20**: 3-10.
- TAYLOR MJ, LYNCH E (1993). Marginal adaptation. *J Dent*, **21**: 265-273.
- TEIXEIRA CS, FELIPPE MCS, FELIPPE WT (2005). The effect of application time of EDTA and NaOCl on intracanal smear layer removal: an SEM analysis. *International endodontic journal*, **38**: 285-290.
- TERVIT C, PAQUETTE L, TORNECK CD, BASRANI B, FRIEDMAN S (2009). Proportion of healed teeth with apical periodontitis medicated with two percent chlorhexidine gluconate liquid: a case-series study. *J Endod*, **35**: 1182-1185.
- THANOMSUB B, ANUPUNPISIT V, CHANPHETCH S, WATCHARACHAIPONG T, POONKHUM R, SRISUKONTH C (2002). Effects of ozone treatment on cell growth and ultrastructural changes in bacteria. *J Gen Appl Microbiol*, **48**: 193-199.
- THATER M, MARECHAUX SC (1988). Induced root apexification following traumatic injuries of the pulp in children: follow-up study. *ASDC J Dent Child*, **55**: 190-195.
- THIBODEAU B, TEIXEIRA F, YAMAUCHI M, CAPLAN DJ, TROPE M (2007). Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod*, **33**: 680-689.
- THIBODEAU B, TROPE M (2007). Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatr Dent*, **29**: 47-50.
- TİRİTOĞLU M (1994). Kenar sızıntısı belirleme yöntemleri. *Ege Uni Dişhek FakDergisi*, **15**: 132-138.
- TJÄDERHANE L, LARJAVA H, SORSA T, UITTO VJ, LARMAS M, SALO T (1998). The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *J Dent Res*, **77**: 1622-1629.
- TOPÇUOĞLU HS, KESİM B, DÜZGÜN S, TUNCAY Ö, DEMİRBUGA S, TOPÇUOĞLU G (2015). The effect of various backfilling techniques on the fracture resistance of simulated immature teeth performed apical plug with Biodentine. *Int J Paediatr dent*, **25**: 248-254.

- TORABINEJAD M, CHIVIAN N (1999). Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod*, **25**: 197–205.
- TORABINEJAD M, HONG CU, MCDONALD F, FORD TRP (1995). Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod*, **21**: 349–353.
- TORABINEJAD M, NOSRAT A, VERMA P, UDOCHUKWU O (2017). Regenerative endodontic treatment or mineral trioxide aggregate apical plug in teeth with necrotic pulps and open apices: a systematic review and meta-analysis. *J Endod*, **43**: 1806–1820.
- TORABINEJAD M, PARIROKH M, DUMMER PMH (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: An updated overview—part II: Other clinical applications and complications. *Int Endod J*, **51**: 284–317.
- TORABINEJAD M, TURMAN M (2011). revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex using platelet-rich plasma: A case report. *J Endod*, **37**: 265–268.
- TORABINEJAD M, UNG B, KETTERING JD (1990). In vitro bacterial penetration of coronally unsealed endodontically treated teeth. *J Endod*, **16**: 566–569.
- TORABINEJAD M, WATSON TF, FORD TRP (1993). Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod*, **19**: 591–595.
- TORNECK CD, SMITH J (1970). Biologic effects of endodontic procedures on developing incisor teeth. I. Effect of partial and total pulp removal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **30**: 258–266.
- TORNECK CD, SMITH JS, GRINDALL P (1973a). Biologic effects of endodontic procedures on developing incisor teeth: II—effect of pulp injury and oral contamination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **35**: 378–388.
- TORNECK CD, SMITH JS, GRINDALL P (1973b). Biologic effects of endodontic procedures on developing incisor teeth: III—Effect of debridement and disinfection procedures in the treatment of experimentally induced pulp and periapical disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **35**: 532–540.
- TORNECK CD, SMITH JS, GRINDALL P (1973c). Biologic effects of endodontic procedures on developing incisor teeth: IV—Effect of debridement procedures and calcium hydroxide camphorated parachlorophenol paste in the treatment of experimentally induced pulp and periapical disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **35**: 541–554.

- TREVINO EG, PATWARDHAN AN, HENRY MA, PERRY G, DYBDAL-HARGREAVES N, HARGREAVES KM, DIOGENES A (2011). Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *J Endod*, **37**: 1109-1115.
- TRONSTAD L, ANDREASEN JO, HASSELGREN G, KRISTERSON L, RIIS I (1981). pH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide. *J Endod*, **7**: 17-21.
- TRONSTAD L (1978). Tissue reactions following apical plugging of the root canal with dentin chips in monkey teeth subjected to pulpectomy. *Oral. Surg Oral Med Oral Pathol*, **45**: 297-304.
- TROPE M (2010). Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. *Dent Clin North Am*, **54**: 313-324.
- TROPE M, BLANCO L, CHIVIAN N, SIGURDSSON A (2006). The role of endodontics after dental traumatic injuries. In: *Pathways of the Pulp*, Ed.: S. Cohen, K.M. Hargreaves. 9th. Ed. St. Louis: Mosby Inc., Chapter 16.
- TSELNIK M, BAUMGARTNER JC, MARSHALL JG (2004). Bacterial leakage with mineral trioxide aggregate or a resin-modified glass ionomer used as a coronal barrier. *J Endod*, **30(11)**: 782-784.
- TÜLOĞLU DN, BAYRAK S (2016). Comparative evaluation of mineral trioxide aggregate and bioaggregate as apical barrier material in traumatized nonvital, immature teeth: A clinical pilot study. *Niger J Clin Prac*, **19**: 52-57.
- TÜLOĞLU DN, BAYRAK Ş, ERİŞGİN AGZ (2012). İki farklı kök ucu dolgu materyali tarafından oluşturulan bağ doku reaksiyonlarının değerlendirilmesi. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Dergisi*, **3**: 264-271.
- TUNA EB, DİNÇOL ME, GENÇAY K, AKTÖREN O (2011). Fracture resistance of immature teeth filled with BioAggregate, mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. *Dent traumatol: official publication of Int Assoc Dent Traumatol*, **27**: 174-178.
- TWATI WA, WOOD DJ, LISKIEWICZ TW, WILLMOTT NS, DUGGAL MS (2009). An evaluation of the effect of non-setting calcium hydroxide on human dentine: a pilot study. *Europ Archives of Paediatr Dent*, **10**: 104-109.
- ULUSOY AT, TUREDİ İ, CİMEN M, CEHRELİ ZC (2019). Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: a prospective randomized trial. *J Endod*, **45**: 560-566.

- ULUSOY OIA, NAYR Y, DARENDELİLER-YAMAN S (2011). Effect of different root canal sealers on fracture strength of simulated immature roots. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod*, **112**: 544–547.
- UNO S, FINGER WJ (1995). Function of the hybrid zone as a stress-absorbing layer in resin-dentin bonding. *Quintessence Int*, **26**: 733–738.
- URBAN K, DONNERMEYER D, SCHÄFER E, BÜRKLEIN S (2017). Canal cleanliness using different irrigation activation systems: a SEM evaluation. *Clin Oral Invest*, **21**: 2681-2687.
- USUMEZ, A, COBANKARA FK, OZTRUK N, ESKİTASCIÖĞLU G, BELLİ S (2004). Microleakage of endodontically treated teeth with different dowel systems. *J Prosthet Dent*, **92**: 163-169.
- UYGUN AD, GÜNDOĞDU EC, ARSLAN H, ERSOY İ (2017). Efficacy of XP-endo finisher and TRUShape 3D conforming file compared to conventional and ultrasonic irrigation in removing calcium hydroxide. *Aust Endod J: J Aust Society Endod Inc*, **43**: 89–93.
- UZUNOĞLU E, EYMİRLİ A, UYANIK MÖ, NAGAS E, ÇEHRELİ ZC (2018). Fracture resistance of simulated immature teeth after internal bleaching procedures. *Aust Endod J: J Aust Society Endod Inc*, **44**: 235–239.
- UZUNOĞLU-ÖZYÜREK E, ERDOĞAN Ö, TÜRKER SA (2018). Effect of calcium hydroxide dressing on the dentinal tubule penetration of 2 different root canal sealers: a confocal laser scanning microscopic study. *J Endod*, **44**: 1018-1023.
- VALERA MC, ALBUQUERQUE MTP, YAMASAKI MC, VASSALLO FNS, DA SILVA DAESA, NAGATA JY (2015). Fracture resistance of weakened bovine teeth after long-term use of calcium hydroxide. *Dent Traumatol*, **31**: 385-389.
- VALOIS CR, COSTA ED JR (2004). Influence of the thickness of mineraltrioxide aggregate on sealing ability of root-end fillings invitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **97**: 108–111.
- VAN MEERBEEK B, DE MUNCK J, YOSHIDA Y, INOUE S, VARGAS M, VIJAY P (2003). Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *Oper Dent*, **28**: 215-235.
- VAN MEERBEEK B, WILLEMS G, CELIS JP, ROOS JR, BRAEM M, LAMBRECHTS P, VANHERLE G (1993). Assessment by nano-indentation of the hardness and elasticity of the resin-dentin bonding area. *J Dent Res*, **72**: 1434-1442.

- VERÍSSIMO DM, DO VALE MS (2006). Methodologies for assessment of apical and coronal leakage of endodontic filling materials: A critical review. *J Oral Sci*, **48**: 93-98.
- VERMA P, NOSRAT A, KIM JR, PRICE JB, WANG P, BAIR E, XU HH, FOUAD AF (2017). Effect of residual bacteria on the outcome of pulp regeneration in vivo. *J Dent Res*, **96**: 100-106.
- VIAPIANA R, MOINZADEH AT, CAMILLERI L, WESSELINK PR, TANOMARU FILHO M, CAMILLERI J (2016). Porosity and sealing ability of root fillings with gutta-percha and BioRoot RCS or AH Plus sealers. Evaluation by three ex vivo methods. *Int Endod J*, **49**: 774-782.
- VIEIRA AR, SIQUEIRA JF JR, RICUCCI D, LOPES WS (2012). Dentinal tubule infection as the cause of recurrent disease and late endodontic treatment failure: a case report. *J Endod*, **38**: 250–254.
- VOJINOVIC O (1974). Induction of apical formation in immature teeth by different endodontic methods of treatment. *J Oral Rehabil*, **1**: 85-97.
- VON FRAUNHOFER JA, ADACHI EI, BARNES DM, ROMBERG E (2000). The effect of tooth preparation on microleakage behavior. *Oper dent*, **25**: 526–533.
- WALIA T, CHAWLA HS, GAUBA K (2000). Management of wide open apices in non-vital permanent teeth with Ca(OH)₂ paste. *J Clin Pediatr Dent*, **25**: 51-56.
- WANEES AMIN SA, SEYAM RS, EL-SAMMAN MA (2012). The effect of calcium hydroxide intracanal placement on the bond strength of two calcium silicate-based and an epoxy resin based endodontic sealer. *J Endod*, **38**: 696-699.
- WANG X, THIBODEAU B, TROPE M, LIN LM, HUANG GT (2010). Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod*, **36**: 56–63.
- WANG Y, HUANG X (2014). Comparative antibacterial efficacy of photodynamic therapy and ultrasonic irrigation against enterococcus faecalis in vitro. *Photochem Photobio*, **90**: 1084-1088.
- WANG Y, XIAO S, MA D, HUANG X, CAI Z (2015). Minimizing concentration of sodium hypochlorite in root canal irrigation by combination of ultrasonic irrigation with photodynamic treatment. *Photochem Photobio*, **91**: 937-941.
- WATSON TF (1994). Applications of high-speed confocal imaging techniques in operative dentistry. *Scanning*, **16**: 168-173.

- WEBBER RT, SCHWIEBERT KA, CATHEY GM (1981). A technique for placement of calcium hydroxide in the root canal system. *J Am Dent Assoc*, **103**: 417-421.
- WEINE FS (2004). Alternatives to routine endodontic treatment. In: Endodontic Therapy. 6th. Ed. St. Louis: Mosby Inc, Chapter 14.
- WEISENSEEL JA JR., HICKS ML, PELLEU GB JR (1987). Calcium hydroxide as an apical barrier. *J Endod*, **13**: 1-5.
- WEISLEDER R, BENITEZ CR (2003). Maturogenesis: is it a new concept? *J Endod*, **29**: 776–810.
- WENTWORTH P, NIEVA J, TAKEUCHI C, GALVE R, WENTWORTH AD, DILLEY RB, ESCHENMOSER A (2003). Evidence for ozone formation in human atherosclerotic arteries. *Science*, **302**: 1053-1056.
- 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. *J. Endod*, **28**: 828–830.
- 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. *J Endod*, **39**: 319–326.
- WILKINSON KL, BEESON TJ, KIRKPATRICK TC (2007). Fracture resistance of simulated immature teeth filled with resilon, gutta-percha, or composite. *J Endod*, **33**: 480–483.
- WILLIAMS C, LOUSHINE RJ, WELLER RN, PASHLEY DH, TAY FR (2006). A comparison of cohesive strength and stiffness of Resilon and gutta-percha. *J Endod*, **32**: 553-555.
- WITHERSPOON DE, SMALL JC, REGAN JD (2008). Retrospective analysis of open apex teeth obturated with mineral trioxide aggregate. *J Endod*, **34**: 1171-1176.
- WONG JG, CAPUTO AA, LI P, WHITE SN (2013). Microleakage of adhesive resinous materials in root canals. *Journal of conservative dentistry: JCD*, **16**: 213.
- WONGKORNCHAOWALIT N, LERTCHIRAKARN V (2011). Setting time and flowability of accelerated Portland cement mixed with polycarboxylate superplasticizer. *J Endod*, **37**: 387-389.
- WONGWATANASANTI N, JANTARAT J, SRITANAUDOMCHAI H, HARGREAVES K (2018). Effect of bioceramic materials on proliferation and odontoblast differentiation of human stem cells from the apical papilla. *J Endod*, **44**: 1270–1275.
- WOO SM, KIM WJ, LIM HS, CHOI NK, KIM SH, KIM SM, JUNG JY (2016). Combination of mineral trioxide aggregate and platelet-rich fibrin promotes the odontoblastic differentiation and

- mineralization of human dental pulp cells via BMP/smad signaling pathway. *J Endod*, **42**: 82-88.
- WU MK, DE GEE AJ, WESSELINK PR, MOORER WR (1993). Fluid transport and bacterial penetration along root canal fillings. *Int Endod J*, **26**: 203–208.
- WU MK, VAN DER SLUIS LWM, WESSELINK PR (2004). Fluid transport along gutta-percha backfills with and without sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **97**: 257-262.
- WU W, COBB EN, DERMAN K, RUPP NW (1981). Detecting margin leakage of dental composite restorations. *J Biomed Mater Res*, **17**: 37-43.
- WU W, COBB EN (1981). A silver staining technique for investigating wear of restorative dental composites. *J Biomed Mater Res*, **15**: 343-348.
- XIE D, BRANTLEY WA, CULBERTSON BM, WANG G (2000). Mechanical properties and microstructures of glass-ionomer cements. *Dent Mater*, **16**: 129-138.
- XU H, QIU XH, ZHANG GD, ZHANG FM (2018). Evaluation of the filling quality of different root canal obturation techniques using micro-CT. *Shanghai J Stom*, **27**: 349–353.
- XU Q, LING J, CHEUNG GS, HU Y (2007). A quantitative evaluation of sealing ability of 4 obturation techniques by using a glucose leakage test. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **104**: 109-113.
- XU Y, YOUNG MJ, BATTAGLINO RA, MORSE LR, FONTANA CR, PAGONIS TC, SOUKOS NS (2009). Endodontic antimicrobial photodynamic therapy: safety assessment in mammalian cell cultures. *J Endod*, **35**: 1567-1572.
- YAMADA Y, UEDA M, NAIKI T, TAKAHASHI M, HATA K, NAGASAKA T (2004). Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue engineered bone regeneration. *Tis Eng*, **10**: 955–964.
- YAMAUCHI N, NAGAOKA H, YAMAUCHI S, TEIXEIRA FB, MIGUEZ P, YAMAUCHI M (2011). Immunohistological characterization of newly formed tissues after regenerative procedure in immature dog teeth. *J Endod*, **37**: 1636-1641.
- YANG H, GUO J, GUO J, CHEN H, SOMAR M, YUE J, HUANG C (2015). Nanoleakage evaluation at adhesive-dentin interfaces by different observation methods. *Dent Mater J*, **34**: 654-662.
- YANG J, YUAN G, CHEN Z (2016). Pulp regeneration: current approaches and future challenges. *Front Phy*, **7**: 58.

- YANG J, ZHAO Y, QIN M, GE L (2013). Pulp revascularization of immature dens invaginatus with periapical periodontitis. *J Endod*, **39**: 288–292.
- YANPISET K, BANOMYONG D, CHOTVORRARAK K, SRISATJALUK RL (2018). Bacterial leakage and micro-computed tomography evaluation in round-shaped canals obturated with bioceramic cone and sealer using matched single cone technique. *Rest Dent Endod*, **43**: 30.
- YAP AU, CHUNG SM, CHOW WS, TSAI KT, LIM CT (2004). Fracture resistance of compomer and composite restoratives. *Oper Dent*, **29**: 29-34.
- YASSEN GH, CHU TM, ECKERT G, PLATT JA (2013a). Effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the chemical structure of human immature radicular dentin: an in vitro study. *J Endod*, **39**: 269–273.
- YASSEN GH, PLATT JA (2013). The effect of nonsetting calcium hydroxide on root fracture and mechanical properties of radicular dentine: a systematic review. *Int Endod J*, **46**: 112-118.
- YASSEN GH, VAIL MM, CHU TG, PLATT JA (2013b). The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. *Int Endod J*, **46**: 688-695.
- YATES JA (1988). Barrier formation time in non-vital teeth with open apices. *Int Endod J*, **21**: 313-319.
- YAVARI HR, SAMIEI M, SHAHI S, AGHAZADEH M, JAFARI F, ABDOLRAHIMI M, ASGARY S (2012). Microleakage comparison of four dental materials as intra-orifice barriers in endodontically treated teeth. *Iran Endod J*, **7**: 25.
- YILMAZ M, YILMAZ S, DUMANI A, KUDEN C, YOLDAS O (2017). Effects of seven different irrigation techniques on debris and the smear layer: a scanning electron microscopy study. *Niger J Clin Pract*, **20**: 328-334.
- YOSHIDA N, KOGA Y, PENG CL, TANAKA E, KOBAYASHI K (2001). In vivo measurement of the elastic modulus of the human periodontal ligament. *Med Eng Phy*, **23**: 567-572.
- YOSHIKAWA T, BURROW MF, TAGAMI J (2001). The effects of bonding system and light curing method on reducing stress of different C-factor cavities. *J Adh Dent*, **3**: 177-183.
- YOUNGSON CC, JONES JC, MANOGUE M, SMITH IS (1998). In vitro dentinal penetration by tracers used in microleakage studies. *Int Endod J*, **31**: 90-99.

- YUAN Y, SHIMADA Y, ICHINOSE S, TAGAMI J (2007). Qualitative analysis of adhesive interface nanoleakage using FE-SEM/EDS. *Dental materials: official publication of the Academy of Dent Mater*, **23**: 561–569.
- ZAIA AA, NAKAGAWA R, DE QUADROS I, GOMES BP, FERRAZ CC, TEIXEIRA FB, SOUZA FILHO FJ (2002). An in vitro evaluation of four materials as barriers to coronal microleakage in root-filled teeth. *Int Endod J*, **35**: 729–734.
- ZAKIZADEH P, MARSHALL SJ, HOOVER CI, PETERS OA, NOBLETT WC, GANSKY SA, GOODIS HE (2008). A novel approach in assessment of coronal leakage of intraorifice barriers: a saliva leakage and micro-computed tomographic evaluation. *J Endod*, **34**: 871-875.
- ZAMANY A, SAFAVI K, SPANGBERG LS (2003). The effect of chlorhexidine as an endodontic disinfectant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **96**: 578-581.
- ZANATTA RF, LUNGOVA M, BORGES AB, TORRES CRG, SYDOW HG, WIEGAND A (2017). Microleakage and shear bond strength of composite restorations under cycling conditions. *Oper Dent*, **42**: 71-80.
- ZANATTA RF, WIEGAND A, DULLIN C, BORGES AB, TORRES CRG, RIZK M (2019). Comparison of micro-CT and conventional dye penetration for microleakage assessment after different aging conditions. *Int J Adh*, **89**: 161-167.
- ZAPAROLLI D, PEIXOTO RF, PUPIM D, MACEDO AP, TONIOLLO MB, MATTOS M (2017). Photoelastic analysis of mandibular full-arch implant-supported fixed dentures made with different bar materials and manufacturing techniques. *Mater Sci & Eng C, Mater for bio app*, **81**: 144–147.
- ZARE JM, BAREKATAIN M, BONAKDAR HN, REFAEI P (2017). Assessment of micro-leakage for light-cure glass ionomer and pro-root mineral trioxide aggregate as coronal barriers in intracoronary bleaching of endodontically treated teeth. *Caspian J of Dent Res*, **6**: 22-28.
- ZARENEJAD N, ASGARY S, RAMAZANI N, HAGHSHEENAS MR, RAFIEI A, RAMAZANI M (2015). Coronal microleakage of three different dental biomaterials as intra-orifice barrier ü during nonvital bleaching. *Dent Res J (Isfahan)*, **12**: 581-588.
- ZAVATTINI A, MANCINI M, HIGGINSON J, FOSCHI F, PASQUANTONIO G, MANGANI F (2018). Micro-computed tomography evaluation of microleakage of Class II composite restorations: An in vitro study. *Eur J Dent*, **12**: 369–374.
- ZEHNDER M, SCHMIDLIN P, SENER B, WALTIMO T (2005). Chelation in root canal therapy reconsidered. *J Endod*, **31**: 817-820.

- ZEIGER DN, SUN J, SCHUMACHER GE, LIN-GIBSON S (2009). Evaluation of dental composite shrinkage and leakage in extracted teeth using X-ray microcomputed tomography. *Dent Mater*, **25**: 1213-1220.
- ZHABUAWALA M, NADIG R, PAI V, GOWDA Y, ASWATHANARAYANA R (2017). Reinforcing effects of calcium silicate-based cement and dual cure composite resin in simulated immature teeth with an open apex: an *in vitro* study. *Int J Clin Pediatr Dent*, **10**: 351–357.
- ZHANG SJ, ZENG JY, LI J, ZHANG R, YIN JY, WANG H (2018). Photoelastic analysis of the influence of prosthetic material on the stress distribution in bone around implant. *Chinese J Stom*, **53**: 30–35.
- ZHANG Y, LIU Y, SHE Y, LIANG Y, XU F, FANG C (2019). The effect of endodontic access cavities on fracture resistance of first maxillary molar using the extended finite element method. *J Endod*, **45**: 316–321.
- ZHAO D, SHEN Y, PENG B, HAAPASALO M (2014). Root canal preparation of mandibular molars with 3 nickel-titanium rotary instruments: a micro-computed tomographic study. *J Endod*, **40**: 1860-1864.
- ZHAO W, WANG J, ZHAI W, WANG Z, CHANG J (2005). The self-setting properties and *in vitro* bioactivity of tricalcium silicate. *Biomaterials*, **26**: 6113–6121.
- ZHAO XY, LI SB, GU LJ, LI Y (2014). Detection of marginal leakage of Class V restorations *in vitro* by micro-computed tomography. *Oper Dent*, **39**: 174–180.
- ZIVKOVIC S, BOJOVIC S, PAVLICA D (2001). Bacterial penetration of restored cavities. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **34**: 547-553.
- 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 Surg. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **105**: 61-65.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Başvuru Onayı



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Konu : Etik Kurul Hk.
Sayı : 36290600/42

10.10.2019

Sayın Doç. Dr. Tuğba BEZGİN
A.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Tuğba BEZGİN tarafından gönderilen "Revaskularizasyon Tedavisinde Değişik Seviyelerde Uygulanan Kalsiyum Silikat İçerikli Ajanın Nanosızıntı ve Kırılma Direnci Üzerine Etkisi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.


Prof. Dr. Murat AKKAYA
Ankara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Eki: 3 sayfa

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Esin Günal
Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara – 22.02.1993
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Bekar
İletişim Adresi :Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti
Anabilim Dalı, Emniyet Mah. İncitaş Sok.
Yenimahalle/ANKARA
Elektronik Posta : esin.gunal@hotmail.com

II- Eğitim Bilgileri

İlköğretim: 1999-2007 Ankara Özel Tevfik Fikret İlköğretim Okulu
Lise: 2007-2011 Ankara Gölbaşı Anadolu Lisesi
Üniversite: 2011-2016 Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Bölüm Birincisi

III- Akademik ve Mesleki Deneyim

Araştırma Görevlisi/Uzmanlık Öğrencisi: 2017- Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1. Türk Pedodonti Derneği (TPD)

V- Ulusal ve Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Takdim Edilen ve Bildiri Kitabında Basılan Poster ve Sunumlar

1. KAYA S., URSAVAŞ B.B., GÜNAL E., BEZGİN T.; “Revascularization of Immature Permanent Teeth: 2 Case Reports”; Poster Sunumu; Uluslararası Koruyucu Diş Hekimliği Kongresi, 5-7 Mart 2018, Erzurum.
2. GÜNAL E., BEZGİN T.; “Bir Ekstrüzyon Olgusunun Revaskülarizasyon Tekniği ile Tedavisi”; Poster Sunumu; Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi, 23-25 Kasım 2018, Kuşadası, Aydın.
3. GÜNAL E., BEZGİN T., KAPLAN İ., TAŞDELEN E., KARABULUT H.G.; “Noonan Sendromu: Bir Olgu Sunumu”; Poster Sunumu; Türk Diş Hekimleri Birliği 25. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 4-7 Eylül 2019, İstanbul.
4. DEMİRCİ O., GÜNAL E., DEMİREL A.; “Daimi Diş Germi Konjenital Olarak Eksik 2. Süt Molar Dişlerinde Mineral Trioksit Agregat (MTA) ile Kanal Tedavisi: Olgu Sunumu”; Poster Sunumu; Türk Diş Hekimleri Birliği 25. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 4-7 Eylül 2019, İstanbul.
5. URSAVAŞ B.B., GÜNAL E., ACAR Ş.N., GÖÇER A.R., BEZGİN T.; “Universal Adezivın Tek/Çift Kat Uygulanmasının Bağlanma Dayanımı Üzerine Etkisi”; Poster Sunumu; 26. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi, 10-13 Ekim 2019, Antalya.

VI- Katıldığı Bilimsel Etkinlikler, Toplantılar ve Kurslar

1. Türk Diş Hekimleri Birliği 19. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 31 Mayıs-2 Haziran 2012, Ankara
2. FDI 101st Annual World Dental Congress, 28-31 Ağustos 2013, İstanbul
3. Türk Diş Hekimleri Birliği 22. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 19-21 Mayıs 2016, İzmir
4. Dental Travmatoloji Güncelleme Eğitimi, 7 Ocak 2018, Ankara
5. Uluslararası Koruyucu Diş Hekimliği Kongresi, 5-7 Mart 2018, Erzurum
6. NuSmile Zirconia Pediatik Kron ve MTA Kursu, 20 Mayıs 2018, İstanbul

7. Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi, 23-25 Kasım 2018, Kuşadası, Aydın

8. Türk Diş Hekimleri Birliği 25. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, 4-7 Eylül 2019, İstanbul

