

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

FARKLI İRRİGASYON SOLÜSYONLARI VE İRRİGASYON TEKNİKLERİNİN
KANAL İÇİ MEDİKAMENTLERİN KÖK KANALINDAN UZAKLAŞTIRILMASI
ÜZERİNE ETKİSİ

Dt. Serhat İLGEN

Endodonti Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2023

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

FARKLI İRRİGASYON SOLÜSYONLARI VE İRRİGASYON TEKNİKLERİNİN
KANAL İÇİ MEDİKAMENTLERİN KÖK KANALINDAN UZAKLAŞTIRILMASI
ÜZERİNE ETKİSİ

Dt. Serhat İLGEN

Endodonti Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Eda Ezgi DEMİR ASLANTAŞ

ANKARA
2023

ONAY SAYFASI**FARKLI İRRİGASYON SOLÜSYONLARI VE İRRİGASYON TEKNİKLERİNİN KANAL İÇİ
MEDİKAMENTLERİN KÖK KANALINDAN UZAKLAŞTIRILMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

Serhat İLGEN

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Eda Ezgi ASLANTAŞ

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına,

Dt. Serhat İLGEN'in 20/11/2023 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında "Farklı İrrigasyon Solüsyonları ve İrrigasyon Tekniklerinin Kanal İçi Medikamentlerin Kök Kanalından Uzaklaştırılması Üzerine Etkisi" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Hatice DOĞAN BUZOĞLU
(Hacettepe Üniversitesi)

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Eda Ezgi ASLANTAŞ
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. Zeliha UĞUR AYDIN
(Gülhane Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

ONAY : Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tülin TANER

Dekan

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü/fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir(1).
- Enstitü/fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir (2).
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir (3).

...../...../.....

(İmza)

Dt. Serhat İLGEN

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” Madde 6.

- (1) Madde 6.1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6.2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7.1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Eda Ezgi ASLANTAŞ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dt. Serhat İLGEN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin başından sonuna kadar gelişimimi destekleyen, yardımlarını hiç esirgemeyen, tecrübesini ve kişiliğini kendime örnek aldığım Dr. Öğr. Üyesi Eda Ezgi ASLANTAŞ'a,

Bilgi birikimlerini her zaman paylaşmaya, öğretmeye hazır olan ve bu yolda her birinden hem bir diş hekimi hem de bir insan olarak kendime birçok şey kattığım Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'nda görevli tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık sürecimin ilk gününden beri benimle bu yolda beraber yürüyen ve bu zorlu eğitimde bana her zaman destek olan sevgili eş kıdemlilerim Uzm. Dt. Aslıhan YEKELER'e, Uzm. Dt. Berfu Aydanur POLAT'a, Uzm. Dt. Burcu ATEŞ'e, Uzm. Dt. Deniz BENDER'e, Uzm. Dt. Esra YAVAŞ'a ve Uzm. Dt. Nevran DERİNLER'e,

Yıllar içinde gittikçe büyüyen bir bağlılık ile ailemden biri olarak gördüğüm Anıl EKİCİ, Nuri AKYOL ve Kadriye KULA'ya,

Beni bugünlere getiren sevgili anneme, babama ve canım kardeşime,

Geçirdiğim tüm sürece şahit olan, hiçbir zaman yalnız hissettirmeyen ve bütün nazımı, stresimi göğüsleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Rabia DEMİRAY İLGEN'e,

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dt. Serhat İLGEN

ÖZET

İLGEN S. Farklı İrrigasyon Solüsyonları ve İrrigasyon Tekniklerinin Kanal İçi Medikamentlerin Kök Kanalından Uzaklaştırılması Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023

Amaç: Çalışmamızın amacı, rejeneratif endodontik tedavilerde kullanılan ikili antibiyotik patı (DAP) ve kalsiyum hidroksit patının $[Ca(OH)_2]$ çeşitli son irrigasyon solüsyonları (%17 EDTA, %17 EDTA + %0.008 BAK, %10 glikolik asit ve %70 etanol) ve irrigasyon yöntemleri (geleneksel iğne ile irrigasyon, sonik aktivasyon ve pasif ultrasonik irrigasyon) ile kök kanallarından uzaklaştırılabilme miktarını karşılaştırmalı olarak incelemektir. **Gereç ve yöntem:** Çalışmada 252 adet tek kanallı insan dişi kullanılmıştır. Dişlerin kronları mine-sement bölgesinden kesilerek dekoronize edilmiştir. Olgunlaşmamış daimi diş köklerinin taklit edilmesi amacıyla geriye kalan kök yapıları ProTaper Universal döner eğe sistemi (F5) ile genişletilmiş ve apikal 3 mm'lik kısımları apikal deltaların ortadan kaldırılması ve immatür kök formunun oluşturulması amacıyla uzaklaştırılmıştır. Medikamentlerin uzaklaştırılabilme miktarını karşılaştırmak için örnekler öncelikle $Ca(OH)_2$ veya DAP uygulanan diş kökleri olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Ardından her iki grup kendi içinde 4 alt gruba ayrılarak uygulanacak olan son irrigasyon solüsyonlarının grupları oluşturulmuştur. İrrigasyon yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi için ise oluşturulan alt gruplar kendi içlerinde 3 farklı gruba daha ayrılmış ve toplamda 24 adet çalışma grubu (n=10) oluşturulmuştur. Ayrıca $Ca(OH)_2$ ve DAP grupları için 3'er pozitif ve 3'er negatif kontrol örnekleri hazırlanmıştır. Kanal içi medikamentler, kök kanallarına yerleştirilmelerinden 2 hafta sonra belirtilen solüsyonlar ve irrigasyon teknikleriyle uzaklaştırılmıştır. Medikament kalıntılarının değerlendirilmesi için örnekler stereomikroskop yardımıyla 25x büyütme altında iki hekim tarafından incelenmiş ve mikroskoba bağlı dijital kamera ile fotoğraflanarak görüntüler bilgisayar ortamına aktarılmıştır. İki gözlemci, dişlerin stereomikroskop görüntülerini görüntü analiz programıyla 1 hafta aralıklarla bağımsız olarak üç kez değerlendirmiş ve skorlamalarını gerçekleştirmiştir. Gözlemciler arasındaki uyum Cohen'in kappa testiyle belirlenmiştir. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. **Sonuçlar:** Her iki kanal içi medikament grubunda da en düşük kalıntı skorları %17 EDTA, %17 EDTA + %0.008 BAK solüsyonlarında görülmüştür ($p<0.05$). En yüksek kalıntı skorları, her iki kanal içi medikament grubunda da %10 glikolik asit solüsyonu grubunda görülmüştür ($p<0.05$). Öte yandan uygulanan farklı irrigasyon yöntemlerinin, medikamentlerin uzaklaştırılması konusunda benzer bir etkinliğe sahip oldukları görülmüştür ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum hidroksit, ikili antibiyotik patı, benzalkonyum klorür, glikolik asit, etanol, irrigasyon teknikleri

ABSTRACT

İLGEN S. Efficacy of Various Irrigation Solutions and Irrigation Techniques on the Removal of Intracanal Medicaments from the Root Canal. Hacettepe University Faculty of Dentistry, Department of Endodontics Specialization Thesis, Ankara, 2023

Purpose: The aim of our study is to comparatively examine the removal of double antibiotic paste (DAP) and calcium hydroxide paste [Ca(OH)₂] used in regenerative endodontic treatments from root canals with various final irrigation solutions (17% EDTA, 17% EDTA + 0.008% BAK, 10% glycolic acid and 70% ethanol) and irrigation methods (traditional needle irrigation, sonic activation and passive ultrasonic irrigation). **Materials and methods:** 252 human teeth with single root canal were used in the study. The crowns of the teeth were cut from the enamel-cement area and decoronized. In order to imitate immature permanent tooth roots, the remaining root structures were enlarged with the ProTaper Universal rotary file system (F5) and the apical 3 mm parts were removed to eliminate apical deltas and create the immature root form. To compare the amount of removal of medicaments, the samples were first divided into two main groups: tooth roots treated with Ca(OH)₂ or DAP. Then, each group was divided into 4 subgroups and the groups of final irrigation solutions to be applied were created. In order to evaluate the effectiveness of irrigation methods, the subgroups were divided into 3 different groups and a total of 24 working groups (n = 10) were created. Additionally, 3 positive and 3 negative control samples were prepared for the Ca(OH)₂ and DAP groups. Intracanal medicaments were removed with the specified solutions and irrigation techniques 2 weeks after their placement in the root canals. To evaluate the medicament residues, the samples were examined by two physicians under 25x magnification with the help of a stereomicroscope and photographed with a digital camera connected to the microscope, and the images were transferred to the computer environment. Two observers independently evaluated and scored the stereomicroscope images of the teeth three times at 1-week intervals with the image analysis program. Interobserver agreement was determined by Cohen's kappa test. Comparisons between two independent groups were made with the Mann-Whitney U test, and comparisons between more than two independent groups were made with the Kruskal Wallis test. **Results:** In both intracanal medicament groups, the lowest residue scores were seen in 17% EDTA, 17% EDTA + 0.008% BAK solutions (p<0.05). The highest residue scores were seen in the 10% glycolic acid solution in both intracanal medicament groups (p<0.05). On the other hand, it was observed that different irrigation methods had similar effectiveness in removing medicaments (p>0.05).

Keywords: Calcium hydroxide, double antibiotic paste, benzalkonium chloride, glycolic acid, ethanol, irrigation techniques

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Daimi Dişlerde Kök Gelişimi	7
2.1.1. Kök Gelişim Süreci	7
2.1.2. Diş Kökünün Hücre Farklılaşmaları	8
2.1.3. Kök Gelişimi Sırasında HERS'in Fonksiyonu	9
2.2. Kök Ucu Kapanmamış Devital Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar	10
2.3. Kök Ucu Kapanmamış Devital Dişlerde Endodontik Tedavi Yöntemleri	10
2.3.1. Doğru Vaka Seçimi	11
2.3.2. Apeksifikasyon Tedavisi	12
2.3.3. Apeksifikasyon Tedavisinde Kullanılan Materyaller	13
2.3.4. Rejeneratif Endodontik Tedavi (RET)	19
2.4. Kanal İçi Medikamentleri Uzaklaştırma Yöntemleri	47
2.4.1. Geleneksel İğne İle İrrigasyon	47
2.4.2. İrrigasyon Aktivasyon Yöntemleri	48
2.4.3. İrrigasyon Aktivasyonunda Güncel Yaklaşımlar	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. Dişlerin Seçimi ve Hazırlanması	56
3.2. Kanal İçi Medikamentlerin Hazırlanması	57
3.3. Dişlerin Gruplandırılması	58

3.4. İrrigasyon Solüsyonlarının Hazırlanması	59
3.5. Kanal İçi Medikamentlerin Uzaklaştırılması	60
3.5. Örneklerin Skorlanması	61
3.6. Verilerin Analizi	62
4. BULGULAR	64
4.1. Kalsiyum Hidroksit Patının Uzaklaştırılması	64
4.2. İkili Antibiyotik Patının Uzaklaştırılması	65
4.3. Kalsiyum Hidroksit ve İkili Antibiyotik Patı Uzaklaştırılma Miktarlarının İkili Olarak Karşılaştırılması	66
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
7. KAYNAKLAR	83
8. EKLER	108
EK-1: Etik Kurul Onayı	108
EK-2: Orijinallik Raporu	109
EK-3: Dijital Makbuz	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAE	: Amerikan Endodonti Birliği
ABS	: Akrilonitril Bütadien Stiren
ADSC	: Yağ Dokusundan Türetilmiş Kök Hücreler
AFM	: Otojen Fibrin Matrisi
BAK	: Benzalkonyum Klorür
bFGF	: Temel Fibroblastik Büyüme Faktörü
BMMSC	: Kemik İliğinden Türetilen Mezenşimal Kök Hücreler
BMP7	: Kemik Morfojenik Proteini 7
CA	: Sitrik Asit
CaCO₃	: Kalsiyum Karbonat
CaO	: Kalsiyum Oksit
Ca(OH)₂	: Kalsiyum Hidroksit
CaCl₂	: Kalsiyum Klorür
CEM	: Kalsiyumdan Zenginleştirilmiş Karışım
cGMP	: Mevcut İyi Üretim Uygulamaları
CHX	: Klorheksidin
CMCP	: Kamforlanmış Paraklorofenol
CO₂	: Karbondioksit
CO₃⁻	: Karbonat İyonları
CSC	: Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar
CSH	: Kalsiyum Silikat Hidrat
DAP	: İkili Antibiyotik Patı
DESCs	: Dental Epitelyal Kök Hücreler
DFSCs	: Dental Folikül Kök Hücreleri
DPSCs	: Dental Pulpa Kök Hücreleri
DTAP	: Seyreltilmiş Üçlü Antibiyotik Patı
E. Faecalis	: Enterococcus Faecalis

EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
ESC	: Embriyonik Kök Hücreler
ESE	: Avrupa Endodonti Birliği
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GA	: Glikolik Asit
HERS	: Hertwig'in Epitelyal Kök Kılıfı
HOCl⁻	: Hipokloröz Asit
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
iMSC	: Uyarılmış Mezenşimal Kök Hücreler
iPSC	: Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler
LAI	: Lazerle Aktive Edilmiş İrrigasyon
MTA	: Mineral Trioksit Agregat
mTAP	: Modifiye Üçlü Antibiyotik Patı
MSC	: Mezenşimal Kök Hücreler
NaOCl	: Sodyum Hipoklorit
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NH	: Amino Grubu
NHEK	: Normal İnsan Epidermal Keratinositleri
OCl⁻	: Hipokloröz İyonu
OH⁻	: Hidroksil İyonu
PDGF	: Trombositten Türetilmiş Büyüme Faktörü
PDLSCs	: Periodontal Ligament Kök Hücreleri
PEG	: Polietilenglikol
PGA	: Poli (Glikolik Asit)
PLA	: Poli (Laktik Asit)
PLGA	: Poli (Laktik-ko-Glikolik Asit)
PRF	: Trombositten Zengin Fibrin
PRP	: Trombositten Zengin Plazma

PUI	: Pasif Ultrasonik İrrigasyon
RET	: Rejeneratif Endodontik Tedavi
SA	: Sonik Aktivasyon
SCAPs	: Apikal Papilla Kök Hücreleri
SDF-1	: Stromal Hücreden Türetilen Faktör-1
SH	: Sülfhidril Grubu
SHEDs	: Düşen Süt Dişi Kök Hücreleri
TAP	: Üçlü Antibiyotik Patı
TDI	: Travmatik Dental Yaralanmalar
TGF-β	: Transforme Edici Büyümü Faktörü - Beta
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. Dişlerin mine-sement bölgesinde kronlarından elmas disk yardımıyla ayrılması (A). Kök kanallarının genişletilmesinin ardından köklerin apikal 3 mm'lik bölümlerinin elmas disklerle uzaklaştırılması (B).	57
3.2. İkili antibiyotik patının hazırlanması (A), Kalsiyum hidroksit patının hazırlanması (B)	58
3.3. İrrigasyon solüsyonlarının hazırlanması (Soldan sağa doğru: %17 EDTA, %10 Benzalkonyum Klorür, %98-99 Glikolik Asit)	60
3.4. EndoUltra (Vista Dental Products, Wisconsin, ABD), EndoActivator (Dentsply Tulsa, OK, ABD)	60
3.5. Medikament uzaklaştırma skorlamalarının temsili örnekleri	62
3.6. Hacettepe Üniversitesi AR-GE Laboratuvarında bulunan Olympus SZ61 stereo mikroskop ve mikroskoba bağlı kamerası Olympus DP12 (Olympus, Tokyo, Japonya) (A), Etüv Fırını (B)	62

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
3.1. Dişlerin gruplandırılması	59
3.2. Örneklerin Skorlanma Kriterleri	62
4.1. Kalsiyum hidroksit patı deney gruplarının Median, Q1, Q3 ve Ortalama değerleri	64
4.2. İkili antibiyotik patı deney gruplarının Median, Q1, Q3 ve Ortalama değerleri	66
4.3. Kalsiyum hidroksit ve ikili antibiyotik patlarının uzaklaştırılma miktarlarının Minimum, Maksimum ve Ortalama değerleri	67
4.4. Geleneksel iğne ile irrigasyon grubunun (Gi) her iki kanal içi medikamenti içeren karşılaştırmalı tablosu	68
4.5. Sonik aktivasyon (SA) grubunun her iki kanal içi medikamenti içeren karşılaştırmalı tablosu	68
4.6. Pasif ultrasonik irrigasyon (PÜ) grubunun her iki kanal içi medikamenti içeren karşılaştırmalı tablosu	69

1. GİRİŞ

Kök kanal tedavisi terimi, iltihaplı pulpa dokusunun uzaklaştırılmasını ve kök kanallarının genişletilerek çeşitli dezenfeksiyon protokollerinin uygulanmasının ardından sızdırmaz bir şekilde doldurulmasını ifade eder. Temel amaç, etkili bir dezenfeksiyonun ardından kök kanalındaki bakteri yoğunluğunu iyileşmeye elverişli düzeye indirip yenileyen enfeksiyonları önlemektir (1).

Çürük lezyonları ilerleyerek zaman içerisinde dentine ulaştığında, pulpayı bakterilerden ve bakteri toksinlerinden korumak için pulpa dokusunda inflamatuvar bir reaksiyon başlatılır (2). Çürük lezyonu erken bir dönemde tedavi edilmezse, inflamatuvar reaksiyonun seviyesi pulpa dokusunun kendi kendini iyileştiremeyeceği bir noktaya kadar artar, bu durum artık geri dönüşümsüz pulpitis olarak adlandırılır. Bu aşamada hasta şikayeti sıklıkla ağrı ile ilişkilidir ve hastayı diş tedavisi aramaya zorlayabilir. Eğer diş ağızda kalabilecek prognoza sahipse tercih edilen tedavi kök kanal tedavisidir. Akut semptomların giderilmesi, kök kanal tedavisi ile sağlanır. Çeşitli sebeplerden ötürü mevcut durum tedavi edilmezse (asemptomatik dişlerde sıklıkla meydana geldiği gibi), pulpa dokusu zamanla nekrotik hale gelir ve en sonunda kök kanal sistemi enfekte olur (2). Kök kanal sistemindeki enfeksiyonu gidermek amacıyla geleneksel paslanmaz çelik ve nikel-titanyum eğeler ile sonik/ultrasonik aktivasyon yapan cihazlar günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir (3).

Öte yandan, her yıl çok sayıda genç hastanın kök ucu gelişimini tamamlamamış (immatür) daimi dişleri, endodontist ve pedodontistlerin günümüzde etkili bir şekilde uygulayabildikleri apeksifikasyon ve revaskülarizasyon gibi tedavi seçeneklerine rağmen çekilmektedir (4). Bunun muhtemel bir sebebi, ne yazık ki, çoğu hastanın mevcut ağrı şikayeti nedeniyle dişin çekilmesini tercih etmesidir (5). Köprü restorasyonların ve total/parsiyel protezlerin, çekim sonrası oluşan dişsiz alanlarda estetik ve işlevsel olarak büyük bir öneme sahip oldukları konusunda hiçbir tartışma yoktur. Ek olarak, günümüzde dental implantlar, ilerlemiş yaygın çürük lezyonuna sahip, periodontal açıdan umutsuz veya travmaya uğramış dişlerin çekimi sonrasında sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak dental implantların, hastalar için potansiyel bir ağrı

kaynağı olma ihtimali, doğal dişlerin sahip olduğu propriyosepsiyon hissinden mahrum olmalarından kaynaklı çiğneme sorunları, invaziv kemik ameliyatları ihtiyacı, kanama ve peri-implantitis gibi sorunları göz ardı edilmemelidir (6). Ayrıca, dental implantların göreceli olarak yeni bir tedavi olmasının, başarılarına ilişkin uzun vadeli verilerde eksiklik olduğu anlamına geldiği unutulmamalıdır ve bu, hekim ve hastalar açısından çekim kararının ve ardından hastalara sunulacak olan tedavi planlamalarında dental implant tedavisi kararını belirlemeden önce dikkat edilmesi gereken önemli bir husustur (7). Öte yandan endodontik tedaviler, dental implant tedavileri kadar başarılı olabilir. Özellikle tedavi planlamasında hastanın sağlık durumu, kökün gelişim seviyesi ve immatür daimi dişin pulpal durumu gibi ayırıcı tanımlar kullanılarak hangi endodontik tedavinin uygun veya hangisinin uygunsuz olduğu belirlenmelidir. Temel hedef, hasta için mevcut duruma en uygun tedavi planının seçilmesi ile birlikte, hastaya en uzun süre fayda sağlayacak tedavi hizmetini sağlamaktır (8).

Daimi dişlerin gelişimleri devam ederken, diş çürükleri ve travma gibi nedenlerle kök gelişim süreçlerinde bozulmalar olabilmektedir. İmmatür dişlerde dental pulpa aldığı hasar sonucunda canlılığını yitirirse, kök dentininin gelişiminin durmasına sebep olur. Bunun bir sonucu olarak kök ucu kapanmamış, ince dentin duvarlarına ve sağlıklı dişlere kıyasla daha kısa bir kanal boyuna sahip dişler karşımıza çıkabilir (9). İmmatür daimi dişlerde enfekte pulpa dokusunun tedavisi sırasında klinisyenlerin karşılaştığı birçok zorluk vardır. İnce dentin duvarları nedeniyle kök kanal sisteminin temizlenmesi ve şekillendirilmesi zorlaşmakta; kök apikalinin tam olarak gelişmemesi ve huni şekline sahip olması nedeniyle kök kanallarını doldurmak güç bir hale gelebilmektedir. Ayrıca bu dişler tedavi sırasında veya sonrasında mevcut gelişim seviyelerinden dolayı kırılmaya daha yatkın olabilir (10). Bu yapısal özelliklere sahip dişlerin tedavisinde geçmişten günümüze kadar olan süreçte çeşitli yöntemler savunulmuştur. Bunlardan ilki apeksifikasyon tedavisidir. Apeksifikasyon tedavisi, kök kanalının dezenfeksiyonunun ardından kök kanal boşluğuna onarımı indükleyen materyallerin yerleştirilmesini ve kalsifiye apikal bariyer oluşturulmasını veya oluşumunun uyarılmasını ifade eder (11). Geleneksel olarak, immatür daimi dişlerin

tedavisinde kalsiyum hidroksit ile çoklu seans apeksifikasyon tedavisi uzun yıllar ilk tercih olarak uygulanmıştır (12). Bu tedavi seçeneği, köklerin kırılma direncinde kalsiyum hidroksitin etkilerine bağlı olarak potansiyel bir azalma meydana getirebilmesi ve aylar süren çoklu randevular nedeniyle mükemmel bir hasta uyumuna ihtiyaç duyulması gibi dezavantajları barındırır (13). Günümüzde, alternatif apeksifikasyon yöntemleri daha popüler hale gelmiştir. MTA veya diğer kalsiyum silikat esaslı materyallerle yapılan apeksifikasyon tedavisinin yüksek başarı oranına sahip olduğu, randevu sayısını ve tedavinin tamamlanma süresini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (14). Birçok avantajına rağmen kalsiyum silikatlarla yapılan tedavilerin sonuçları incelendiğinde, köklerin güçlendirilmesi ya da kök gelişiminin desteklenmesi konusunda çok az fayda sağladığı veya hiç fayda sağlamadığı görülmüştür (15). Bu nedenle, alternatif bir tedavi yaklaşımının gerekliliğini savunan araştırmacılar, immatür ve nekrotik pulpa dokusuna sahip dişlerde zarar görmüş dokunun revaskülarizasyon ve/veya revitalizasyonunun ve kök gelişiminin devamlılığının sağlanması için 'Rejeneratif Endodontik Tedaviler (RET)' üzerindeki çalışmalarını artırmışlardır. Revaskülarizasyon, biyolojik temellere dayanan, kök gelişiminin devamlılığını sağlayarak kök yapısını kuvvetlendiren rejeneratif bir tedavi türüdür (16). Yayınlanan birçok vaka raporu ile birlikte bu tedavinin, immatür daimi dişlerde hem kök kalınlığının hem de kök uzunluğunun gelişimini destekleme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (17, 18). Rejeneratif endodontik tedaviler, 4 temel varsayım üzerine kurulmuştur: kök kanalında etkili dezenfeksiyonun sağlanması, farklılaşmamış mezenşimal kök hücrelerin apikal bölgeden kök kanalına doğru göçü, oluşacak yeni dokunun gelişmesine olanak sağlayan bir doku iskelesi oluşturulması ve enfeksiyon tekrarını engellemek amacıyla sızdırmaz bir koronal restorasyonun yapılmasıdır (19).

Kök kanal tedavilerinde dezenfeksiyonun sağlanması amacıyla sodyum hipoklorit (NaOCl) kullanımı, ajanın kuvvetli doku çözücü etkinliğine ek olarak gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı gösterdiği geniş antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle oldukça yaygındır. Sahip olduğu avantajları, solüsyonun rejeneratif endodontik tedavilerde de irrigasyon ajanı olarak kullanımını yaygınlaştırmıştır.

Bakterisidal, bakteriyostatik ve doku çözücü etkinliği kanıtlanmış olsa da, sodyum hipokloritin fibroblastlar, periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC), düşen süt dişi kök hücreleri (SHEDs), apikal papillanın kök hücreleri (SCAPs) için sitotoksik olduğu gösterilmiştir (20). Amerikan Endodonti Birliği (AAE), rejeneratif endodontik tedaviler için yayınladığı rehberde sitotoksik etkileri azaltmak için sodyum hipokloritin düşük konsantrasyonlarda (1.5% 20mL/kanal) kullanılmasını tavsiye etmektedir (21).

Rejeneratif endodontik tedavilerin neredeyse tamamında, kimyasal debridman ve dezenfeksiyon amacıyla kanal içi medikamentler kullanılmaktadır. İmmatür daimi dişlerde kök kanalının enfeksiyonunun ardından gelişen periapikal inflamasyon, aerobik ve anaerobik bakteri topluluklarını içeren multibakteriyel bir hastalık olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle kombine antibiyotiklerin kullanımı, kök kanallarının etkili bir şekilde dezenfekte edilmesi ve antibiyotik direnci gelişme ihtimalinin azaltılması için uzun yıllardır önerilmektedir (22). Siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin barındıran antibiyotik kombinasyonu, yani üçlü antibiyotik patı (TAP), rejeneratif endodontik tedavilerde kullanılan en yaygın kanal içi medikamentlerden biridir (19). Son yıllarda, içeriğindeki minosiklinin kromda renklenmeye neden olmasından dolayı ikili antibiyotik patının (metronidazol ve siprofloksasin) kullanımı veya başka bir üçüncü antibiyotikle modifiye edilmesi gündeme gelmiştir. Bununla birlikte, uzun yıllardır randevular arasında gösterdiği antimikrobiyal etkinlik, organik doku çözücü etkisi ve endotoksin inaktivasyonu gibi özellikleri nedeniyle kanal içi medikament olarak kullanılan kalsiyum hidroksit $[Ca(OH)_2]$, rejeneratif endodontik tedavilerde de kullanılmaktadır (23, 24). Bahsi geçen kanal içi medikamentlerin en büyük problemi, kök kanal duvarlarından tam anlamıyla uzaklaştırılmamalarıdır. Kök kanal aletlerinin tüm kanal anatomisine mekanik olarak etki edemediği bilindiğinden, araştırmacılar yıllardır çeşitli irrigasyon solüsyonları, solüsyon eklentileri ve solüsyon aktivasyon yöntemleri üzerine çalışmalarını sürdürmektedir (25).

Yapılan çalışmalar, inorganik dokuların çözülmesi ve kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılması amacıyla endodontide en sık kullanılan son irrigasyon solüsyonunun

etilendiamintetraasetik asit (EDTA) olduğunu göstermektedir (26). EDTA, dentin matriksinden büyüme faktörlerinin salınımını indükleyerek rejeneratif endodontik tedavilerin başarısına önemli bir katkıda bulunabilir (27). Amerikan Endodonti Birliği, bu tedavilerde 20 mL %17 EDTA'nın kullanımını önermiştir (21).

Öte yandan, irrigasyon solüsyonlarının ıslatma özelliklerinin değiştirilmesi ile etkinlik düzeyleri geliştirilebilmektedir. Surfaktanlar (yüzey gerilimini düşüren maddeler) yapısal olarak sıvıda dağılıp hava ile sıvı arasındaki arayüzlerde adsorbe olabilme yeteneğine sahiptir, böylece sıvının yüzey gerilimini azaltarak yüzeyin ıslanmasını artırır. Irrigasyon solüsyonlarına surfaktanların eklenmesini inceleyen çalışmalarda birtakım avantajları göze çarpmaktadır. Bunlardan bazıları: irrigasyon solüsyonlarının penetrasyon derinliğinde iyileşme, dentin geçirgenliğinde ve kanal duvarlarının temizlenme etkinliğinde artıştır (28, 29). Benzalkonyum klorür (BAK), tıp alanında ve özellikle oftalmoloji alanında göze uygulanan solüsyonların kontaminasyonunu önlemek için kullanılan en yaygın katyonik deterjandır. Diş hekimliğinde ise dentin bonding ajanlar ve ortodontik kompozit rezinlerde antimikrobiyal etkinlik sağlaması amacıyla yararlanılmaktadır. Öte yandan, farklı konsantrasyonlarda ve tek başına kullanılabilen alkol solüsyonlarının kök kanallarının son irrigasyonu için kullanımını araştıran çalışmalarda, etanolle yapılan son irrigasyonun yüzey gerilimini azaltarak kök dentininin ıslanabilirliğini artırdığı görülmüştür (30). Etanolün bir etkisi olarak gelişen dehidratasyondan sonra dentin, hidrofobik kısımların açığa çıkmasıyla daha hidrofobik bir karakter kazanır ve birçok kök kanal dolgu patı ile daha uyumlu bir hale gelebilir (31).

Son yıllarda popülerliği artan bir asidik solüsyon olan glikolik asit (GA), hidroksietanoik asit veya hidroksiasetik asit olarak da bilinen renksiz, kokusuz ve suda çözünür bir madde olup mine ve dentinin asitlenmesinde etkili olarak kullanılabilen bir maddedir (32). Gram pozitif ve gram negatif bakterileri elimine edebildiği ve bazı antibiyotiklerin üretiminde kullanıldığı bildirilmiştir (33). Asit, serbest radikalleri ortadan kaldırabilir ve kollajen liflerin oluşumunu indükleyerek fibroblast üretimini uyurabilir (34). Öte yandan glikolik asit, çevre ile daha uyumlu ve biyolojik olarak

parçalanabilir özelliklere sahiptir. Uygulanan farklı konsantrasyonlardaki glikolik asidin, %17 EDTA ile karşılaştırıldığında daha fazla mikrobiyal azalma sağladığı gösterilmiştir (35). Bu özellikleri, kök kanallarının son irrigasyonu için alternatif bir solüsyon olmasını sağlayabilir.

Son irrigasyon solüsyonlarının etkilerinin fiziksel yöntemlerle geliştirilmesi ve kök kanallarının dezenfeksiyon düzeyinin artırılması konusu, geçmişten günümüze devam eden bir ilgi odağıdır. Kök kanal sisteminin geleneksel iğnelerle irrigasyonu, günümüzde devamlılığını koruyan en yaygın ve en kolay klinik uygulamalardan biridir. Fakat bu uygulama aynı zamanda baloncuk (vapor-lock) etkisi veya iğne ucunun kök kanallarında yeterince derine yerleştirilememesi gibi nedenlerle daha düşük derecede dezenfeksiyon problemlerini beraberinde getirebilmektedir. Özellikle sonik/ultrasonik aletlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilen solüsyon aktivasyonu ve hatta son yıllarda popülerliği artan negatif basınç mantığıyla çalışan cihazlar veya lazer sistemleri yardımıyla bu problemlerin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Bu farklı yöntemlerin özelliklerine ilişkin pek çok avantaj ve dezavantaj bulunmaktadır. Bunlar, reaksiyon hızı, kayma gerilimi, solüsyonun apikalden ekstrüzyonu, kök anatomisi üzerindeki etkileri ve maliyetleridir (36).

Yapılan kapsamlı literatür taramasında, rejeneratif endodontik tedavilerde kullanılan ikili antibiyotik patı ve kalsiyum hidroksit patının çeşitli son irrigasyon solüsyonları (%17 EDTA, %17 EDTA + %0.008 BAK, %10 glikolik asit ve %70 etanol) ve irrigasyon yöntemleri (geleneksel iğne ile irrigasyon, sonik aktivasyon ve pasif ultrasonik irrigasyon) ile kök kanallarından uzaklaştırılabilme miktarının karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, rejeneratif endodontik tedavilerde kullanılan ikili antibiyotik patı ve kalsiyum hidroksit patının bahsi geçen son irrigasyon solüsyonları ve irrigasyon yöntemleri ile kök kanallarından uzaklaştırılma miktarını karşılaştırmalı olarak incelemektir. Çalışmanın sıfır hipotezi; ikili antibiyotik patı ve kalsiyum hidroksit patının farklı irrigasyon solüsyonları ve yöntemleri ile uzaklaştırılma miktarları arasında fark olmayacağıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Daimi Dişlerde Kök Gelişimi

Diş kökleri, canlılarda genel diş yapısının işlevsel olarak önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel bir kökün oluşumu, epitelyal mezenşimal etkileşimlere, köklerin çene kemiği ile olan entegrasyonuna, kan desteğine ve sinir innervasyonlarına bağlıdır. Süreçteki bu çeşitlilik, diş köklerinin gelişimsel biyoloji ve organ rejenerasyon çalışmaları için en iyi rol modeli olarak gösterilmelerine olanak sağlamıştır (37).

2.1.1. Kök Gelişim Süreci

Dişlerin gelişim süreci sırasıyla tomurcuk, kep ve çan evreleri, kök gelişimi ve dişlerin ağız ortamına erüpsiyonunu içeren oldukça kompleks fizyolojik bir süreçtir. Bu süreçte, dental epitelyal ve nöral krest kaynaklı mezenşimal hücreler arasındaki etkileşim, diş gelişimi için esas unsuru oluşturmaktadır (38). Kron oluşumu neredeyse tamamlandığında, mine organının apikal bölgesi uzar ve dental papilla ile dental folikül arasında yer alan iki katmanlı bir epitel yapıyı, Hertwig'in epitelyal kök kılıfını (HERS) oluşturur. Bu kılıf rehberliğinde diş kökü gelişmeye başlar. HERS daha sonra apikal yönde ilerler ve diş köklerinin boyutunu, şeklini ve sayısını belirleyerek kök oluşumuna rehberlik eder (39). HERS oluşumundaki herhangi bir bozukluk kök yapısını, şeklini, sayısını, uzunluğunu ve diğer bazı özellikleri etkileyen malformasyonlara yol açabilir (40).

HERS apikal yöne doğru büyüdüğünde, kılıfın iç epitel tabakasına komşu dental papilla hücreleri ve epitelyal bazal membran, odontoblastları ve daha sonra kök dentinini oluşturmak için indüklenirler. Kök dentinini oluştuktan sonra, kökü saran epitelyal kök kılıfı kesintiye uğramaya veya delinmeye başlar. HERS'te oluşan bu ağ benzeri yapı, dental folikül hücrelerinin epitelyal kök kılıfı yoluyla yeni oluşan kök dentin yüzeyi ile temas etmesini sağlar (41). Daha sonra dental folikül hücreleri, sementoblastlara differansiye olarak sement dokusunu oluşturur. Bunun yanında, kılıf hücrelerinin bir kısmı da sementoblastlara dönüşüp sement dokusunu

oluşturmak için epitelyal-mezenşimal bir değişime uğrar (42). Süreçle eş zamanlı olarak dental folikül hücreleri tarafından salgılanan kollajen lifler, çene kemiğinde henüz oluşmuş kök yapısını sabitlemek için yeni oluşan sement dokusunun matriksine gömülür. Kök gelişimi ve uzamasının ardından dişler, fizyolojik işlevlerini yerine getirmek amacıyla ağız boşluğuna ulaşarak karşıt dişlerle okluzal temaslar kurar (43).

2.1.2. Diş Kökünün Hücre Farklılaşmaları

Diş kökünün gelişimi sırasında, fonksiyonel sert dokuların tamamı, üç çeşit hücreden oluşur. Bunlar HERS, mezenşimal dental papilla ve dental folikül hücreleridir. Bu yapılar gelişen apikal kompleksi oluşturmak için organize olurlar (44). Diş kökündeki sert dokular olan dentin ve sement, odontoblastlar ve sementoblastlar tarafından oluşturulur.

2.1.2.1. Dentin Formasyonu

Dentin, dental pulpayı kaplayan diş sert dokusunun ana bileşeni olan soluk sarı bir maddedir. Yapısal olarak oldukça sert olan mine yüzeyine bir yük uygulandığında, bu yükün neredeyse tamamı dentine iletilir. Bu nedenle dentinin ana işlevi, diş dokusunda herhangi bir kalıcı hasar oluşmaması için bu yükü taşımaktır. İki tabakalı HERS'in bazal membranı, hem dental epitelyal hem de mezenşimal hücreler tarafından salgılanır ve odontoblast farklılaşması için indükleyici görevi görür (45). HERS aynı zamanda dental papilla hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasını indükleyen transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) salgılar (46). HERS'in devamlılığını kaybettiği bölgelerde dental papilla hücreleri farklılaşamaz. Bu nedenle HERS, kök dentini oluşumu için kritik bir unsurdur (47). Kron ve kök dentini, yapı ve bileşenler açısından benzerlik gösteriyor olsalar da, gelişimsel olarak farklılık göstermektedirler. Morfolojik açıdan krona bulunan odontoblastlar uzunlamasına bir görünüm sergilerken, kök bölgesinde görünümleri kübik bir yapı halini alır (43).

2.1.2.2. Sement Formasyonu

Olgunlaşmış diş köklerinin yüzeyi, kendilerini yüzeyleri boyunca örten sement tabakasıyla kaplıdır. Hem sement tabakasına hem de alveolar kemiğe gömülü olan periodontal ligament lifleri ise diş köklerinin stabilizasyonunda görev alırlar. Sement formasyonu, diğer adıyla sementogenezis, mezenşimal orijinli sementoblastlar tarafından diş kökünü kaplayan sementin oluşum sürecini ifade etmektedir. HERS'in epitel hücreleri ve dental folikülün mezenşimal hücreleri gelişen kök yüzeyi üzerinde yakın bir komşuluğa eriştiklerinde sement formasyonu başlar. Kök kılıfının parçalanmasının ardından dentin yüzeyi ile epitel arasında bağ dokusu çoğalır ve sement dokusu oluşur (47).

2.1.3. Kök Gelişimi Sırasında HERS'in Fonksiyonu

Kronun yapısında bulunan epitel hücrelerinden farklı olarak kökteki HERS hücreleri, dental mezenşimden gelen belirli sinyallere yanıt vermez ve ameloblastlara farklılaşmaz. Bu nedenle HERS'in işlevi de mine epiteli ile aynı değildir. HERS, odontoblast ve sementoblast farklılaşmasının, kök büyümesinin ve apikal foramenin dallanmasının indükleyicisi olarak işlev görür ve kök sayısını belirlemeye yardımcı olur (44). Kök dentininin oluşumu sırasında HERS'in devamlılığı çok erken kesintiye uğrarsa, odontoblast farklılaşması etkilenir ve kollateral kök kanallarının bulunduğu bölgede dentin olmadan dental pulpa ve periodontal ligament birbirine bağlanabilir (43). Ters durumda epitelyal kök kılıfı, gelişim aşamasında iken doğru zamanda kesintiye uğrayamaz ve kökün yüzeyine bağlı kalırsa, dental folikül mezenşimal hücreleri dentin ile temas etmek için HERS'e nüfuz edemez ve sement oluşturmak için sementoblastlar haline gelmek üzere indüklenemez. Bunun bir sonucu olarak kök dentininin yüzeyi, özellikle dişin servikal bölgesi açığa çıkar ve diş hassasiyetlerine neden olabilir (48). Son olarak HERS, tüm bu sürecin sonunda Malassez'in epitelyal artıkları haline gelecektir.

2.2. Kök Ucu Kapanmamış Devital Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar

Daimi dişlenme döneminde travmatik dental yaralanmalar (TDI) dünya çapında var olan bir sağlık sorunudur ve pulpa nekrozunun en sık nedenlerinden biridir. Küresel olarak, her yıl milyonlarca insan bu travma türünden etkilenmektedir ve bu hastaların üçte birinin olgunlaşmamış dişlerinde pulpa nekrozuna neden olabilecek yaralanmaları vardır (49). Pulpa hastalığına sebebiyet veren diğer büyük etken ise diş çürükleridir (50). Diş çürükleri, çeşitli bakteriler ve yan ürünlerinin gösterdiği faaliyetler sonucunda pulpa dokusunun dejenerasyonuna ve fibrozisine sebebiyet verebilirler. Bakteriler ortamdaki uzaklaştırılmazsa kronik enflamasyon gelişebilir ve bir miktar pulpa dokusu canlılığını kaybeder. Uzun süreli maruz kalma sonucunda inflamasyon veya tekrarlayan hasarlar dental pulpanın kendini tamir etme yeteneğini azaltır ve sonunda dental pulpanın nekrozu tüm kanala yayılır (51). Öte yandan dens invaginatus ve dens evaginatus gibi bazı dental anomaliler, dental pulpanın nekrozuna ve sonuç olarak gelişmekte olan kök duvarlarının kalınlaşmasının ve uzamasının durmasına sebep olabilir (52, 53).

Esasında, dental pulpa çeşitli iritanlara karşı yanıt oluşturmaya izin veren birçok bağışıklık hücresi içerir. Canlı bir pulpanın yokluğunda diş yapısı enfeksiyona duyarlı hale gelir ve dentin depozisyonu durdurulur. Kök gelişimini tamamlamamış daimi dişlerde pulpa nekrozunun gelişmesi, çok kısa ve çok ince duvarlı köklere ve yetersiz kron-kök oranına sahip dişlerin varlığına yol açarak sağkalım prognozunu gölgelemektedir (54). Bu nedenle, pulpa canlılığını kaybeden immatür dişler için erken müdahale büyük önem taşımaktadır.

2.3. Kök Ucu Kapanmamış Devital Dişlerde Endodontik Tedavi Yöntemleri

İmmatür ve pulpa canlılığı kaybolmuş daimi dişlerin tedavisinde istenen sonuçlar, var olan apikal patolojinin elimine edilmesi, semptomların klinik olarak kaybolması, kök apeksinin kapanması ile kök gelişiminin devam etmesinin desteklenmesi ve pulpa dokusunun fonksiyonel yeterliliğinin geri kazandırılmasıdır

(55). İnce ve bu sebeple kırılmaya daha yatkın dentin duvarları, bakterilerin mekanik debridmanla uzaklaştırılmasını zorlaştırdığından bu tür dişlerin tedavisi klinisyenler için karmaşık bir hale gelmektedir. Bu nedenle enfekte kök kanallarının dezenfeksiyonunun sağlanması daha çok irrigasyon solüsyonlarının ve kanal içi medikamentlerin kullanımına dayanır (56). Kök ucu kapanmamış devital dişlerin üç ana tedavi seçeneği bulunmaktadır: (57)

- 1) Kalsiyum hidroksit ile çoklu seans apeksifikasyon
- 2) Kalsiyum silikat esaslı materyallerle apikal tıkaç oluşturulması
- 3) Rejeneratif endodontik tedaviler (RET)

2.3.1. Doğru Vaka Seçimi

Rejeneratif endodontik tedavilerin başarısı büyük ölçüde değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle, en yüksek başarının elde edilebilmesi için vaka seçimi için bazı kriterlere uyulmasına ihtiyaç vardır. Süt dişlerinde rejeneratif endodontik tedavi uygulamaları, bu dişlerin ağızda kalmasına veya daimi dişlerin sürme düzeninde bozukluklara neden olabileceğinden önerilmemektedir. Daimi dişlerin ağız ortamına sürdüğü en genç yaş 6'dır. Dolayısıyla rejeneratif endodontinin en genç adayları bu yaş grubunda bulunur (6). 17 yaşından büyük hastaların periapikal lezyonlu matür dişlerine rejeneratif endodontik tedavi uygulanan vaka raporları mevcuttur (58). Fakat genel çerçeveden bakıldığında, kırılmaya dayanacak kadar kalın dentin duvarları olan matür dişlere sahip yetişkinlere rejeneratif endodonti uygulanmasının herhangi bir potansiyel faydası olmayabilir. Bunun bazı nedenleri başarısızlık, komplikasyon ve ağırlı flare-up gelişme riskinin daha yüksek olması ve buna bağlı olarak tekrarlayan tedavi gereksinimi ihtimalinin yüksek olmasıdır. Ayrıca, yetişkin daimi dişlerinin rejenerasyon potansiyeli son derece sınırlıdır. Bu nedenle bu hasta grubunda apeksifikasyon veya 10 yıllık sağkalım oranı %86'nın üzerinde olan geleneksel kök kanal tedavisi en uygun tedavi seçenekleri olabilir (59, 60).

Rejeneratif endodontik tedavinin başarılı olması için, kanal içinde kan pıhtısı oluşturarak revaskülarizasyonun indüklenmesi gerekir. Öyleki, tedavi

başarısızlıklarının %25'i kanamanın olmamasına atfedilmektedir. Ters bir durum, yani kanamanın fazla olması da istenilebilecek bir durum değildir. Hastanın iyileşmeyi engelleyen veya kanama problemlerine sebep olabilen sistemik bir hastalığı mevcutsa tedavinin başarısız olması veya sınırlı bir başarı elde edilmesi olasılığı daha yüksektir. Hastanın sağlık durumu, nekrotik pulpaya sahip immatür daimi dişin rejeneratif endodonti ile tedavi edildiği takdirde kötü prognoza sahip olacağını gösteriyorsa, mümkünse apeksifikasyon tedavisi uygulanabilir (59).

Birden fazla seans gerektiren rejeneratif endodontik tedaviler öncesinde başlamış bazı hastalar, diş ağrılarının hafiflemesiyle sonraki seanslara katılmayı bırakabilmektedir. Bu nedenle işlem öncesi hastanın sıkı bir şekilde bilgilendirilmesi şarttır. Eğer hasta, çoklu seans gerektiren tedavinin gerekliliklerini yerine getiremeyecekse, endodontik tedavinin tek seansta bitirilmesi sağlanmalıdır (61). Öte yandan, hastanın immatür dişinin kök kanalıyla ilişkili şişliği, periapikal lezyonu veya sinüs yolu mevcutsa, rejeneratif endodonti öncesinde bu durumlar elimine edilmelidir. Bunun nedeni, kök kanalının yeterince dezenfekte edilememesinden dolayı iyileşmenin ve dolayısıyla tedavinin başarısının tehlikeye girmesidir (62).

2.3.2. Apeksifikasyon Tedavisi

Geçmişte, immatür devital dişleri tedavi etmeye yönelik teknikler, kişiye özel konilerin yapılması (63) , kanal dolgu patlarının kullanılması (paste fills) (64) ve apikal cerrahi uygulamaları ile sınırlıydı. Günümüzde ise apeksifikasyon tedavisi ile açık kök apeksi boyunca kalsifiye bir bariyer oluşturularak endodontik kanal dolgu materyalleri ve periapikal doku onarımı için uygun ortamın oluşması sağlanabilmektedir. Bu alandaki ilk çalışmaların büyük bir kısmında, antiseptiklerin ve antibiyotik patlarının kullanımına odaklanılmıştır. Bazı araştırmacılar, kök kanal debridmanını takiben kanal içi medikament olarak antiseptik bir pat kullanarak apikal bariyer oluşumunu gösterebilmişlerdir. Öte yandan Ball (12), 1961 yılında kök kanalları içinde antibiyotik patı kullanarak benzer sonuçların başarılı bir şekilde elde edilebileceğini göstermiştir.

2.3.3. Apeksifikasyon Tedavisinde Kullanılan Materyaller

2.3.3.1. Kalsiyum Hidroksit

Kök ucunda kalsifiye bir bariyerin oluşumunun uyarılması amacıyla kalsiyum hidroksitin kullanımı ilk kez Amerikan Endodonti Birliğinin yıllık toplantılarının 21.'sinde 1964 yılında Kaiser (65) tarafından kamforlanmış paraklorofenol (CMCP) ile karıştırılan kalsiyum hidroksitin apeks boyunca kalsifiye bir bariyer oluşumunu uyarabileceğini öne sürmesi ile ortaya atılmıştır. Daha sonra bu prosedür, enstrümantasyon ve medikamentler yardımıyla kök kanalı içindeki kontaminasyonu azaltmanın ve rezorbe olabilen bir kanal patı ile kök kanal boşluğunun geçici olarak doldurulmasının önemini vurgulayan Frank (66) tarafından popüler hale getirilmiştir. Apikalde kalsifiye bir bariyer oluşumunun uyarılması için yıllar içinde birçok materyal önerilmiş olsa da, kalsiyum hidroksit bu materyaller arasında en geniş kabul gören kanal içi medikament olmuştur. Bununla birlikte, kalsiyum hidroksit patlarının performansını değerlendiren birçok çalışma, materyalin dentin duvarlarında kırılabilirliğe sebep olması nedeniyle kök kırığı riskini barındırdığını ortaya koymuştur (67).

Kalsiyum Hidroksitin Apeksifikasyon Tedavilerindeki Etki Mekanizması

Kalsiyum hidroksit patlarının uygulanmasının ardından apikal bariyerin oluşması için ortama gelen kalsiyum iyonları (Ca^{2+}) kan dolaşımından geldiğinden (68), kalsiyum hidroksitin apikal bariyer oluşturmadaki etki mekanizması tartışmalıdır. Mitchell ve Shankwalker (69), kalsiyum hidroksitin heterotopik kemik oluşumunu indüklemek için benzersiz bir potansiyele sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Holland ve arkadaşları (70) periapikal dokuların kalsiyum hidroksite maruz kalmaları sonucu verdikleri reaksiyonun pulpa dokusuna karşı verdiklerine benzer olduğunu göstermişlerdir.

Kalsiyum hidroksit, çok katmanlı bir nekroz tabakası yaratarak altta kalan dokuda düşük seviyeli bir tahriş oluşturur. Bunun sonucunda daha alttaki tabakada bir tepki reaksiyonu olarak üretimi başlayan matrikse dolaşımdan gelen Ca^{2+}

iyonlarının çekilmesiyle kalsifikasyon başlamaktadır (71). Kalsiyum hidroksitin yüksek pH'ının, sert doku oluşumunu indüklemesi konusunda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Javelet ve arkadaşları (72), kalsiyum hidroksitin (pH 11.8) ve kalsiyum klorürün (pH 4.4) pulpa dokusu olmayan immatür maymun dişlerinde sert doku bariyeri oluşumunu indükleme yeteneğini karşılaştırdıklarında, periapikal onarım ve apikal bariyer oluşumunun, kalsiyum hidroksit varlığında daha kolay meydana geldiğini göstermişlerdir. Öte yandan, kanal boşluğunda mikroorganizmaların yokluğunda apikal bariyer oluşumunun daha başarılı olduğu gösterilmesi ile kalsiyum hidroksitin antimikrobiyal etkinliği kanıtlanmıştır (73). Antimikrobiyal aktivite, oldukça oksidan karaktere sahip ve aşırı reaktif etkinlik gösteren hidroksil iyonlarının salınımı ile ilgilidir. Bu iyonlar bakterilerin hücre membranına, protein denatürasyonuna ve bakteriyel DNA'ya zarar verir (74). Ek olarak kalsiyum iyonu, kollajen sentezinde yer alan pirofosfataz enzimini uyararak onarım mekanizmalarını kolaylaştırabilir (75). Tedavi sonrası yeni oluşan sert doku bariyerinin seri kesitlerinin incelenmesi sonucunda, meydana gelen sert dokunun orijinal apeksin çevresinden merkezine doğru azalan bir paternde eşmerkezli daireler halinde ilerlediği görülmüştür. Bununla birlikte, kök apeksinin kapanmasının radyografik ve klinik kanıtlarına rağmen, yapılan histolojik incelemelerde yeni oluşan bariyerin gözenekli ve poröz bir yapıda olduğunu ortaya koyulmuştur (76).

Kalsiyum Hidroksit ile Çoklu Seans Apeksifikasyon Tedavisi

Prosedürün ilk adımı kanal boşluğunun dezenfekte edilmesi ve ikincisi apikal bariyer oluşumunun uyarılmasıdır. Dezenfeksiyon, sodyum hipokloritle yapılan irrigasyonun ardından nispeten ince bir kıvamdaki kalsiyum hidroksit patının (diş macunu kalınlığından daha az) kanala yerleştirilmesi ile sağlanır. Çoğu durumda, genişliği ve ince duvarları nedeniyle kanal boşluğunun etkili enstrümantasyonu mümkün değildir. 3 hafta sonra, yerleştirilen ince kıvamlı kalsiyum hidroksit kanaldan yıkanarak uzaklaştırılır ve kanallar kurutulur. Bu sırada, çok kalın, hemen hemen kuru bir kalsiyum hidroksit ve steril salin karışımı, kök kanalının tüm uzunluğu boyunca sıkıştırılarak yerleştirilir. Radyograf ile yapılan kontrolde, karışımın apekse kadar

yoğun bir şekilde ulaştığı görüldüğünde, giriş kavitesi geçici bir restorasyon ile kapatılır (77). Hasta 3 ayda bir kontrole çağırılır ve kalsiyum hidroksit patının yoğunluğu radyografik olarak incelenir.

Kalsiyum hidroksit kullanılarak yapılan apeksifikasyon tedavisinde kalsiyum hidroksit patının değiştirilip değiştirilmeyeceği veya ne sıklıkta değiştirileceği konusunda tartışmalar mevcuttur. Patın yalnızca bir kez yerleştirilmesini savunanlar olduğu gibi (78); kalsiyum hidroksitin yalnızca semptomlar ortaya çıktığında veya radyografik olarak değerlendirildiğinde materyal kanaldan çözünmüş gibi görüldüğünde değiştirilmesi gerektiğini öneren yazarlar da bulunmaktadır (79). Öte yandan bazı yazarlar (80), kalsiyum hidroksit patının düzenli olarak değiştirilmesinin, bariyer oluşumunun klinik olarak değerlendirilebilmesi ve bariyer oluşum hızının yenilenen pat yardımıyla artırılabilmesi gibi birtakım avantajlarının olduğunu savunmuşlardır. Şu anda, takip randevularında bozulmamış gibi görünen patın değiştirilmesi önerilmemektedir (81). Bariyerin varlığı hem radyografik hem de kök kanalı içinden manuel olarak doğrulandıktan sonra kök kanalları doldurulabilir.

Sonuç olarak kalsiyum hidroksit ile yapılan çoklu seans apeksifikasyon tedavilerinde, kullanılan materyalden bağımsız olarak apikal iyileşme indüksiyonu en az 3-4 ay sürmekte ve çoklu randevu planlamaları gerekmektedir. Bu randevulara hasta uyumu zayıf olabilir veya geçici restorasyon sızdırmazlık açısından başarısız olabilir, bu da yeniden enfeksiyonlara, tedavinin uzamasına ve hatta başarısızlığa neden olabilir (82).

2.3.3.2. Kalsiyum Silikat Esaslı Materyaller

Kalsiyum silikat esaslı materyaller (CSC), kendiliğinden sertleşen hidrofilik bir karaktere sahiptirler (83). Tozları esas olarak dikalsiyum ve trikalsiyum silikattan oluşur. Tozun likitle karıştırılmasından sonra öncelikle kalsiyum hidroksit ve kalsiyum silikat hidrat üretilir. Meydana gelen karışım, sonunda sert bir yapıya dönüşecek olan yapışkan bir koloidal jel (kalsiyum silikat hidrat jeli) oluşturur (84). Kalsiyum silikat esaslı materyaller, pulpa kaplamaları, pulpotomi, apeksogenez, apeksifikasyon,

perforasyon tamiri ve kök ucu retrograd dolgusu gibi pulpa rejenerasyonunu ve sert doku onarımını içeren endodontik tedavilerde yaygın olarak kullanılmaktadır (85). Sızdırmazlık yetenekleri ve biyouyumluluklarına ek olarak komşu dokularla olan fizikokimyasal etkileşimleri, belirtilen klinik durumlarda kullanımlarına katkıda bulunan birincil faktörlerdir (86). Kullanımları ile immatür kök apeksinde yapay bir bariyer görevi görerek kısa bir sürede kanal dolumuna izin veren ve böylece kök kırılma riskini azaltan bir apikal tıkaç oluşturmak hedeflenir (87). Ancak bu materyallerle oluşturulan yapay apikal bariyer, kökün ince ve zayıf dentin duvarları ile ilgili sorunlarını ortadan kaldırmamaktadır (88). Tedavi sonucunda kök gelişimi devam etmemekte ve bu sebeple kron/kök oranında bir iyileşme olmamaktadır (89). Bunun bir sonucu olarak, kalsiyum hidroksite göre daha az olsa da kök kırığı ihtimali devam eden bir problem olabilir (90). MTA (Densply Tulsa Dental, Tulsa, Okla.), Biodentine (Septodont, Saint Maur des Fosses, Fransa), Bioaggregate (Innovative Bioceramics, Vancouver, Kanada), Endosequence kök tamir materyali (Brasseler ABD, Savannah, GA, ABD), kalsiyumdan zenginleştirilmiş karışım (CEM) (BioniqueDent, Tahran, İran), ve TheraCal (Bisco, Schamburg, IL, ABD), ticari olarak temin edilebilen kalsiyum silikat esalı materyallerdir.

Mineral Trioksit Agregat (MTA)

MTA (Densply Tulsa Dental, Tulsa, ABD) ilk olarak 1993 yılında piyasaya çıkmış ve 1998 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayını almıştır (91). İnce hidrofilik trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, tetrakalsiyum alüminoferrit, kalsiyum sülfat ve bizmut oksit parçacıklarından oluşan bir toz halindedir. Düşük çözünürlüğe ve dentine göre bir miktar daha yüksek bir radyopasiteye (7.17 mm alüminyum kalınlığı) sahiptir (92). Klinik koşullarda ortalama 3-4 saat süren yavaş bir sertleşme reaksiyonu gösterdiği bildirilmektedir (93). İyi bir sızdırmazlık ve biyouyumluluk gösteren bu materyal, tek seansta yapay bir apikal bariyer oluşturarak sertleşme reaksiyonunun tamamlanmasını takiben kök kanallarının dolumuna izin verebilmektedir (94). Sertleştikten hemen sonraki pH'ı 10.2 iken, 3 saatin ardından sonra kalsiyum hidroksitin pH'ına benzer bir pH'a (pH

12.5) ulaşır ve bunun bazı antimikrobiyal özellikleri sağlayabileceği öne sürülmüştür (95). Kök ucu retrograd dolguları, direkt pulpa kaplamaları, köklerdeki veya furkasyondaki perforasyonların tamiri, apeksifikasyon ve rejeneratif tedaviler dahil olmak üzere hem cerrahi hem de cerrahi olmayan uygulamalarda kullanılmaktadır (96).

Biodentine

Biodentine (Septodont, Saint Maur des Fosses, Fransa), dentinin yerine geçebilen ve MTA için belirtilen kullanım alanlarına benzer endodontik tedavilerde kullanılabilen hızlı sertleşen bir kalsiyum silikattır. Kapsül içindeki tozunda trikalsiyum silikat, kalsiyum oksit, kalsiyum karbonat, zirkonyum oksit ve demir oksit bulunurken; likitinde su, kalsiyum klorür ve suda çözünebilen polimer bulunmaktadır. Yüksek oranda biyouyumlu ve sitotoksik olmayan bir materyal olmasının yanı sıra, fiziksel özellikleri, toz bileşiminde yapılan modifikasyonlar, sertleşme hızlandırıcıları ve yumuşatıcıların eklenmesi ile, MTA ile karşılaştırıldığında, daha iyi bir hale gelmiştir (97, 98). Biodentine, dentine herhangi bir ön işlem uygulamadan doğrudan kaviteye yerleştirilebilir ve karıştırıldıktan yaklaşık 12 dakika sonra sertleşir. Sertleşme süresindeki bu azalma, parçacıkların yüzey boyutunun artırılması, sertleşme hızlandırıcısının (CaCl_2) eklenmesi ve likit bileşeninin azaltılmasıyla sağlanmıştır.

Biodentine'in basınç dayanımı ve yüzey sertliği diğer kalsiyum silikat esaslı materyallerden (MTA ve Bioaggregate) daha yüksektir, bu da muhtemelen likit komponentteki suda çözünür polimerin varlığından kaynaklanan düşük su/toz oranına bağlanabilir (99). Bükülme mukavemeti ve elastisite modülü gibi diğer fiziksel özellikleri de MTA'dan daha avantajlı olmakla birlikte dentine benzer özellik gösterir. Ayrıca Biodentine, MTA'dan daha yoğundur ve daha az poröz yapıdadır (100). Biodentine'den salınan kalsiyum miktarı ve kalsiyumun dentin tübüllerine uzanan saçak benzeri yapıları sayesinde mineralize bir arayüzey oluşturarak dentin ile etkileşime girme yeteneği MTA'ya göre daha yüksektir (101). Pulpa hücrelerinin odontoblast benzeri hücrelere farklılaşması, mineralize doku ve reperatif dentin oluşumu ise Biodentine tarafından daha etkili bir şekilde uyarılır (102).

Kalsiyum Silikat Esaslı Materyallerle Tek Seans Apeksifikasyon Tedavisi (Apikal Tıkaç)

Mors ve arkadaşları (91) tek seansta yapılan apeksifikasyonu, biyouyumlu bir endodontik materyelin kökün apikal bölgesine ortograd bir yaklaşımla yerleştirilmesi olarak tanımlamaktadır. Temel amaç, kök kanalının kısa zamanda doldurulmasına izin veren bir apikal bariyer oluşturmaktır. Kök ucunun, gelişiminin indüklenmesi yoluyla kapatılması girişimi yoktur. Bunun yerine yapay bir apikal bariyer oluşturulur.

Tedavi sırasında meydana gelebilecek apikal ekstrüzyonun dokularda olumsuz bir cevaba sebep olmadığı ve periapikal dokuların iyileşmesini etkilemediği bildirilmiştir (103). Tek seansta yapılan apeksifikasyon, diğer adıyla apikal plug, şu şekilde uygulanır: (104)

1. **Seans** : Uygun bir giriş kavitesini takiben kimyasal dezenfeksiyonu sağlamak amacıyla sodyum hipoklorit ile yapılan irrigasyonun ardından kök kanallarına randevular arası kanal içi medikament olarak kalsiyum hidroksit 1 haftalığına yerleştirilir.
2. **Seans** : Kalsiyum hidroksit çeşitli kimyasal ve mekanik yöntemlerle kanaldan olabildiğince uzaklaştırılır. Son irrigasyonun ardından kanal kağıt konilerle kurutulur ve apikal bariyer materyalinin yerleştirilmesine hazır hale getirilir. Kalsiyum silikat esaslı materyal, bir taşıyıcı yardımıyla kök kanalının apikal 3-4 mm'lik kısmına yerleştirilir. Materyallerin fiziksel özelliklerinin farklılıklarından kaynaklanan sertleşme reaksiyonu süreleri göz önüne alınarak kanal dolumu gerçekleştirilebilir ya da materyalin tamamen sertleşmesi için ek bir randevu oluşturulabilir.
3. **Seans (Gerekliyse)** : Yerleştirilen materyalin sertleşme reaksiyonunun tamamlandığı manuel olarak kanal içinden tespit edilir. Kanal dolumu tamamlanan dişlerin tedavisi, final restorasyonun ardından tamamlanır.

2.3.4. Rejeneratif Endodontik Tedavi (RET)

Kök kanal tedavisi, uzun yıllardır enfekte pulpaya sahip dişlerin tedavisi için uygulanmaktadır. Tedavi sonucunda kök kanalları gütaperka ve kanal dolgu patları gibi inorganik materyallerle doldurulur ve canlılıklarını kaybeden dişler daha kırılğan bir yapı haline gelir. Bu nedenle dental pulpa hastalıklarının tedavisinde vital pulpanın yeniden kazanılabileceği tedaviler üzerine araştırmalar, modern doku mühendisliği ve rejeneratif tıbbın ortaya çıkışı ile hız kazanmıştır. Nygaard-Ostby (105), kanama meydana gelene kadar periapikal dokularda oluşturulan laserasyonun kanalda yeniden vaskülarize bir dokuyu üretebileceği ve bu tedavinin kök apeksinin gelişmeye devam etmesini sağlayabileceği hipotezini öne sürmüştür. 2001 yılında ise Iwaya ve arkadaşları (106), apikal periodontitis teşhisli ve sinüs yoluna sahip kök ucu tamamlanmamış nekrotik bir dişe standart kök kanal tedavisi veya apeksifikasyon prosedürlerini uygulamak yerine kök kanalına antimikrobiyal ajanlar yerleştirmelerinin ardından kök apeksindeki gelişmeyi radyografik olarak takip ederek “revaskülarizasyon tedavisini” tanımlamışlardır.

“Rejeneratif Endodonti” terimi, dentin ve kök yapılarına ek olarak pulpa-dentin kompleksinin hücreleri de dahil olmak üzere hasar görmüş diş yapılarını yerine koymak için tasarlanmış biyolojik temelli prosedürler tanımlanmaktadır ve Amerikan Endodonti Birliği tarafından 2007 yılında doku mühendisliği olarak kabul edilmiştir (4). Terimsel tartışmalarda, kök kanal sisteminde sadece kan damarlarının olmadığı, bunların yanında sert ve yumuşak dokuların da var olduğu belirtilerek “revitalizasyon” teriminin prosedüre daha uygun olabileceği tavsiye edilmiştir (107). Günümüzde, revaskülarizasyon, revitalizasyon ve rejeneratif endodonti gibi terimler birbirinin yerine ve eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Ancak rejeneratif endodontik tedaviler terimi, hasarlı pulpa dokusunun organize bir şekilde onarımına yönelik tüm prosedürleri ifade etmekle birlikte rejeneratif endodontide henüz ortaya çıkmamış gelecekteki tedavi yaklaşımlarını da içermektedir (108).

Rejeneratif endodontik tedavilerin başarısı bazı belirli biyolojik amaçların elde edilip edilmediğiyle ilişkilidir. Bunlar, apikal patolojinin ortadan kalkması, kök

duvarlarının kalınlaşması ve/veya uzaması, pulpa duyarlılık testlerine yeniden pozitif yanıt alınması olarak sıralanabilir (109). Kalsiyum hidroksit ile yapılan apeksifikasyon tedavileri ve kalsiyum silikat esaslı materyallerle gerçekleştirilen apikal tıkaç tekniği ile karşılaştırıldığında kök gelişimini ve kök apeksinin kapanmasını destekleyen bir tedavi olduğundan, avantajlı alternatif bir tedavi olarak önerilmektedir (15).

2.3.4.1. Rejeneratif Endodontik Tedavi Aşamaları

Amerikan Endodonti Birliği'ne göre rejeneratif endodontik tedavinin uygulanması için doğru endikasyon ve vaka seçimi son derece önem arz etmektedir.

Vaka seçimi için dikkate alınacak ölçütler şunlardır:

- a)** Nekrotik pulpaya sahip kök ucu tamamlanmamış dişler
- b)** Post ya da daimi restorasyon için pulpa boşluğunun dahil edilmesi gerekliliğine sahip olmayan dişler
- c)** Hasta ve ebeveynin uyumlu olması
- d)** Hastanın, işlem sırasında kullanılacak herhangi bir malzemeye/ilaca karşı alerjisinin olmaması

Tedavi öncesi hastalar bazı konularda aydınlatılmalı ve onamları alınmalıdır:

- a)** Tedavi için 2 veya daha fazla randevu gerekebilir.
- b)** Tedavi sürecinde bazı antimikrobiyal ajanlar kullanılacaktır.
- c)** Muhtemel yan etkiler: Kron ve/veya kökte renklenme, tedaviye cevap alınamaması, ağrı/enfeksiyon gelişme ihtimali
- d)** Alternatif olarak: MTA ile apeksifikasyon veya çekim (dişin kurtarılamayacağı durumlarda)

AAE'nin 2021 yılında revize ettiği rejeneratif endodonti prosedürü şu şekildedir:

1.SEANS

- Lokal anestezi ve dental örtü ile izolasyon sonrası giriş kavitesi açılır.
- Kanal duvarlarına zarar verilmemesi için küçük eğelerle radyograf alınarak tahmini çalışma boyu belirlenir.
- Çalışma boyundan 2 mm kısa olacak şekilde yerleştirilen iğne yardımıyla 20 mL/5 dk %1.5 NaOCl ile irrigasyonun ardından salin ya da 20 mL/5 dk %17 EDTA irrigasyonu uygulanır. Kök kanalı, kağıt koniler yardımıyla kurutulur.
- Kalsiyum hidroksit veya düşük dozda antibiyotik patı yerleştirilir. Eğer üçlü antibiyotik patı kullanılacaksa : 1) Minosiklinin neden olduğu renklenmeyi en aza indirmek için pulpa odasına dentin bağlayıcı ajan uygulanabilir. 2) Son konsantrasyonu 1-5 mg/ml olacak şekilde siprofloksasin: metronidazol: minosiklin 1:1:1 oranında karıştırılır. Minosiklin içermeyen ikili antibiyotik patı veya minosiklinin değiştirildiği (klindamisin; amoksisilin; sefaklor) modifiye üçlü antibiyotik patları güncel alternatiflerdir.
- Kanal içi medikamentin yerleştirilmesi şırınga yardımı ile sağlanır.
- Eğer üçlü antibiyotik patı kullanılacaksa, kron renklenmesini en aza indirmek için mine-sement sınırının altında sonlandırılmasına dikkat edilmelidir.
- 3-4 mm'lik geçici dolgu Cavit, cam iyonomer ya da başka bir geçici dolgu materyali kullanılarak uygulanır. Hasta 1-4 hafta sonra tekrar görülmek üzere gönderilir.

2.SEANS

- İlk seanstan 1-4 hafta sonra gelen hastanın ilk seansa verdiği cevap değerlendirilir. Eğer herhangi bir inatçı enfeksiyon belirtisi/semptomu varsa ilave antimikrobiyal tedavi uygulanması düşünülebilir.
- Enfeksiyon belirtisinin olmadığı durumda, %3 mepivakain ile uygulanan anestezinin ardından dental örtü ile izolasyon sağlanır.

- 20 mL %17 EDTA irrigasyonu sonrası kök kanalları kağıt koniler yardımıyla kurutulur.
- Kökü çevreleyen dokuda kanamayı indüklemek için ön eğim verilmiş bir K tipi eğe apikalden 2 mm dışarı çıkacak şekilde döndürülür. Oluşan kanamanın tüm kök kanalı boyunca yükeselip mine-sement birleşim noktasına kadar ulaşması sağlanır. Kanamanın indüklenmesine alternatif olarak plateletten zengin plazma (PRP), plateletten zengin fibrin (PRF) veya otolog fibrin matriks (AFM) kullanılabilir.
- Kanamanın durdurulduğu seviyede, mine-dentin birleşim seviyesinin altında kalacak şekilde ortalama 3 mm kalınlığında MTA, Biodentine veya diğer kalsiyum silikat esaslı materyaller uygulanabilir.
- 3-4 mm kalınlığında cam iyonomer uygulandıktan sonra final restorasyon kompozit ile yapılabilir.
- Hasta daha sonra 6., 12. ve 24. kontrol randevularına çağırılarak klinik ve radyografik olarak değerlendirilir.

Rejeneratif endodonti, doku mühendisliğinin 3 temel ilkesine dayanmaktadır:

(55, 110)

1. Uygun kök/progenitör hücre kaynakları
2. Kök hücre farklılaşmasını destekleme potansiyeli olan büyüme faktörleri
3. Hücre farklılaşmasının düzenlenmesi için uygun doku iskelelerinin varlığı

2.3.4.2. Kök / Progenitor Hücre Kaynakları

Kök hücre kaynaklı pulpa rejenerasyonu çalışmalarında birçok hücre tipi başarıyla kullanılmıştır (111). Yetişkin mezenşimal kök hücreleri (MSCs), değişen koşullarda hücre dengelerini korumak amacıyla odontoblastlar, kondrositler, miyositler ve adipositler dahil olmak üzere birçok özel doku ve hücre tipine farklılaşabildikleri için vücutta yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Dişlerdeki kök hücre popülasyonunun çoğu dental mezenşimal kök hücreleri olarak da adlandırılan kemik iliği kaynaklı mezenşimal kök hücrelerinin (BMMSCs) özelliklerini paylaşır.

Ayrıca, dişlerin oluşumunda rol oynayan ve herbiri kaynak aldığı dokuya göre adlandırılan beş adet dental kök hücre bulunmaktadır. Bunlar, dental pulpa kök hücreleri (DPSCs), düşen süt dişi kök hücreleri (SHED), apikal papillanın hücreleri (SCAP), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC) ve dental folikülden gelen gelen kök hücrelerdir (DFSC). DPSC, SHED ve SCAP doğal pulpadan veya öncü dokudan köken aldıkları için pulpa rejenerasyonu çalışmalarında önem arz etmektedir. Ek olarak, dental epitelyal kök hücreler (DESCs) ile dental mezenşimal kök hücrelerin kombine edilmesi durumunda ortaya çıkan karışık popülasyon, birlikte mine-dentin benzeri kompleks bir yapıyı yeniden oluşturabilir (112).

Dental kök hücre kaynaklı yaklaşımlarından farklı olarak, kemik iliğinden türetilen mezenşimal kök hücreler (BMMSCs), yağ dokusundan türetilmiş kök hücreler (ADSCs), embriyonik kök hücreler (ESCs), umbilikal kordun neonatal kök hücreleri ve uyarılmış pluripotent kök hücreler (iPSCs) gibi dental kaynaklı olmayan kök hücreler, dental ve periodontal doku rejenerasyonu amacıyla kullanılabilir. (113).

Bütün bu çalışmalar pulpa dokusuna sahip olmayan dişlerin rejenerasyonu için umut vadeden sonuçları göstermesine rağmen, bu işlemlerin klinik şartlarda uygulanması zordur. Kök hücre kaynaklı tedavilerin günümüzde karşı karşıya olduğu bazı zorluklar arasında, mevcut İyi Üretim Uygulamaları (cGMP) tesislerinin masraflarının çok yüksek olması, bilim camiasında pulpa/dentin rejenerasyonu için kullanılan allojenik MSC'lerin sonuçlarına ilişkin verilerin yetersiz olması, merkezi bir dental kök hücre bankası gibi bir sistemin eksikliği ve hücre kaynaklı pulpa/dentin rejenerasyon tedavilerinin tıp alanında yeteri kadar tanınmaması veya uygulanmaması bulunmaktadır. Ayrıca bu karmaşık prosedürlerin uygulama iznini almak daha zordur (113).

2.3.4.3. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörlerinin salınması birçok farklı kaynaktan sağlanır. Bunlar kök hücrelerin kendisi, dentin, doku iskele materyalleri ve diğer bazı hücrelerdir. Tüm bu

kaynaklar olgunlaşmamış, farklılaşmamış DPSC'lerin davranışlarını düzenlemek için birlikte çalışmaktadır. Büyüme faktörleri hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve neovaskülarizasyon gibi doku rejenerasyon sürecindeki tüm önemli adımları uyartabilme yeteneğine sahiptir. Sinyal molekülleri, kemotaktik ajanlar ve diğer sinyal faktörleriyle birlikte çalışarak kök hücreleri onarılması gereken defekt bölgesine çeker ve lokal rejenerasyonu uyarır. Polipeptit yapıdaki bu büyüme faktörleri, DPSC'lerin 3D kollajen jellerine (stromal hücreden türetilen faktör-1, SDF-1 ve temel fibroblastik büyüme faktörü, bFGF) göçünün artırılması ve odonto/osteojenik farklılaşma (kemik morfojenik protein, BMP7) gibi çeşitli fonksiyonların gerçekleşmesine aracılık etmektedir (114, 115).

Pulpa rejenerasyonunda, özellikle transforme edici büyüme faktörü (TGF- β 1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblastik büyüme faktörü (bFGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve kemik morfojenik protein (BMP7) büyük bir role sahip olan büyüme faktörleridir. TGF- β 1 hücreleri, kök hücrelerin toplanması, çoğalması ve farklılaşmasını uyaran en önemli büyüme faktörlerinden biridir. Odontoblastik farklılaşmayı ve onarıcı dentinogenezi artırmanın yanı sıra, proinflamatuvar sitokinleri düzenleyerek önemli antiinflamatuvar etkiler gösterir (116). VEGF, endotel hücre proliferasyonunu ve yeni damar oluşumunu heparine bağlanarak artırır ve bu nedenle anjiyogenez ve revaskülarizasyonda kritik bir rol oynar. bFGF, anjiyojenik potansiyeli olan bir büyüme faktörüdür ve DPSC'leri farklılaşmadan göç etmeleri ve çoğalmaları için görevlendirir. Trombositler anjiyogenezde ve hücrelerin çoğalmasında etkili olan PDGF'yi salgırlar. PDGF, DPSC'lerin çoğalmasını ve odontoblastik farklılaşmalarını büyük ölçüde artırabilir. NGF aktivitesi dişlerin gelişimi sırasında ve eğer varsa diş defekti olan alanlarda yüksektir. Bu alanlarda duyuşal ve sempatik nöron hücrelerinin hayatta kalmasına ve çoğalmasına yardımcı olmaktadır. Son olarak, BMP7'nin görevi ise dentin oluşumunu uyarmaktır. (12, 114, 117).

2.3.4.4. Doku İskeleleri

Günümüzde, rejeneratif endodonti alanında doku iskelesi olarak doğal veya sentetik materyaller kullanılmaktadır. Doku iskeleleri, ekstraselüler matriksin biyolojik ve fiziksel özelliklerini taklit edebilen 3 boyutlu bir yapıya sahip olmalıdırlar. Ayrıca biyolojik olarak parçalanabilir ve yüksek porözlülük göstermelerinin yanında uygun gözenek büyüklüğüne sahip olmaları ideal bir iskelenin özellikleri arasındadır (4).

Revaskülarizasyon için kan pıhtısının oluşturulması, dentin-pulpa rejenerasyonu için klinik koşullarda uygulanabilen en yaygın doğal doku iskelesi çeşitlerinden biridir. Pulpanın rejenerasyonu, indüklenen kanamanın kök kanalının tamamını doldurması yoluyla uyarılır. Prosedür, kök kanal apeksinin ötesine yerleştirilen eğenin taşkın enstrümantasyonu yoluyla veya diğer doğal doku iskelesi materyallerinden olan trombosit zengin plazma (PRP), trombosit zengin fibrin (PRF) veya otolog fibrin matriksin (AFM) kök kanalı içerisine yerleştirilmesi ile kombine bir şekilde uygulanabilir. Kanal boşluğuna doğru indüklenen kök hücrelerin apikal papilladan geldiğine inanılmaktadır. Taşkın enstrümantasyon sonucunda meydana getirilen kan pıhtısı, fibrin esaslı bir doku iskelesi oluşturarak olası pulpa rejenerasyonunu sağlaması için trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin ve mezenşimal kök hücrelerin kanal boşluğuna yerleştirilmesini sağlar (56).

Periapikal bölgede oluşturulmak istenen kanamanın kanal boşluğuna indüksiyonu her zaman mümkün olmayabilir (118). Bunun olası nedenlerinden biri, periapikal bölgedeki dokuların yüksek düzeyde tahrip edilmesi olabilir. Periapikal kanamanın indüksiyonu o seans sağlanamazsa, dokuların tekrardan iyileşmesi için yeterli sürenin geçmesi beklenmeli ve bir sonraki seans bu zamana kadar ertelenmelidir.

PRP ve PRF, kan pıhtısı yerine kullanılabilen diğer doğal doku iskelesi materyalleridir. Barındırdıkları büyüme faktörleri açısından zengin olmaları nedeniyle pulpa-dentin kompleksinin rejenerasyonunun gelişmesine yardımcı olabilirler.

Bununla birlikte, klinik çalışmalar üzerine yapılan sistematik bir incelemede PRP veya PRF'nin konsantrasyonlarından bağımsız olarak kanal duvarlarının kalınlaşması ve sürekli kök gelişimini desteklemeleri açısından kan pıhtısından önemli ölçüde üstün olmadığı gösterilmiştir (119). Ayrıca literatürdeki kanıta dayalı çalışmaların hiçbiri, PRP ve PRF'nin dentin-pulpa kompleksinin rejenerasyonu hususunu iyileştirme kabiliyetini göstermemiştir (9).

Öte yandan, poli (glikolik asit) (PGA), poli (laktik asit) (PLA) ve bunların kopolimerleri olarak ortaya çıkan poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA), günümüzde sentetik doku iskelesi materyallerinin örnekleri olan lineer alifatik polysterlerdir. PGA, diğer polimerlere kıyasla daha hidrofilik bir karaktere sahiptir ve sulu çözeltilerde veya in vivo olarak hızla bozunarak 2 ila 4 hafta arasında fiziksel bütünlüğünü kaybeder. PLA, fazladan bir metil grubuna sahiptir ve bu nedenle daha hidrofobiktir. Suyu olan moleküler afinitesi azaldığından fiziksel bütünlüğünü kaybetmesi aylar ve hatta yıllar sürebilir (120). İki materyalin biyobozunma sürelerinin birbirlerinden çok farklı olmasından dolayı, PGA ve PLA'nın arasında bir bozunma süresini elde etmek için PLGA'lar sentezlenmiştir. Bu amaçla çeşitli oranlarda laktik asit ve glikolik asit kullanılmaktadır. Bu polimerler (PLA, PGA ve PLGA'lar), belirlenmiş insan klinik uygulamalarında kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan birkaç sentetik polimer arasındadırlar (120).

2.3.4.5. Rejeneratif Endodontik Tedavilerde Dezenfeksiyonun Sağlanması

Günümüzde, tedavi sonrasında kök kanal boşluğunda kalabilen veya doldurulmuş kanal sisteminde yeniden kolonize olabilen mikroorganizmaların endodontik başarısızlığın ana nedeni olduğuna şüphe yoktur. Bu nedenle, başarıya ulaşmanın en önemli yolu etkili bir enfeksiyon kontrolüdür. Mekanik ve kimyasal yollarla bakteriler ve ürünleri kanaldan elimine edilir ve bakteri üremesi için substrat görevi görebilecek nekrotik doku uzaklaştırılır (121). Rejeneratif endodontik tedavilerde mekanik enstrümantasyon, ince dentin duvarlarının daha da zayıflamasına sebep olabilir (67). Ayrıca kök kanallarının apikal kısmındaki kök

hücrelerin canlılığını olumsuz yönde etkileyebileceğinden önerilmemektedir (106). Bu nedenle, biyofilm ve yan ürünlerinin eliminasyonu için minimal şekillendirme yaparak veya daha çok önerilen şekliyle hiçbir mekanik şekillendirme yapmadan özellikle kimyasal dezenfeksiyona önem verilmelidir.

Bu amaç doğrultusunda çoğunlukla tercih edilen kimyasal dezenfektanlar, NaOCl ve EDTA gibi irrigasyon solüsyonları ve TAP, DAP ve Ca(OH)₂ gibi kanal içi medikamentlerdir.

2.3.4.6. Rejeneratif Endodontik Tedavilerde Kullanılan İrrigasyon Solüsyonları

Kök kanallarının irrigasyonu, lubrikasyon etkisiyle enstrümantasyonu kolaylaştırmak, mikroorganizmaları, smear tabakasını ortadan kaldırmak ve apikalde debris birikmesini önlemek için rutin endodontik tedavilerde önemli bir role sahiptir. Kullanılan irrigasyon solüsyonları etkilerini mekanik, kimyasal ve biyolojik etkilerle gösterirler. Solüsyonların mekanik etkisi, akış kuvvetlerini kanal duvarlarına ilemesiyle ilgilidir. Kimyasal etki, aktif bileşenlerin organik ve inorganik debrisler üzerinde gösterdikleri özelleşmiş etkilerini içerir. Biyolojik etkiler ise, kök kanallarındaki mevcut organizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkiyi ifade eder, bakterilerin etkisiz hale getirilmesine veya ortadan kaldırılmasına yardımcı olur (122).

Sodyum Hipoklorit (NaOCl)

Sodyum hipoklorit, açık ara en popüler ve yaygın olarak tercih edilen birincil irrigasyon ajanıdır (123). Bunun sebeplerinden birkaçı biyofilmlerde organize olan bakterilere karşı gösterdiği üstün antimikrobiyal etki ve biyofilm bileşenleri ile organik pulpa dokusu artıklarını çözme konusundaki benzersiz yeteneğidir (124). Ayrıca endotoksinler ve lipoteikoik asit gibi bakteriyel virülans faktörlerini azaltabilir (125). Mekanik preparasyon sırasında kullanılan döner aletler için etkili bir lubrikant görevi görerek etkinliklerini artırabilir ve gelişebilecek komplikasyonların önüne geçebilir. Ayrıca, düşük maliyeti ve kullanım alanının geniş olması da bu denli yaygın bir solüsyon olmasına katkıda bulunuyor olabilir (126).

Sodyum hipokloritin kimyasal etkileri, hipoklorit (OCl-) ve hipokloröz asitten (HOCl) oluşan, içerdiği serbest klor tarafından üretilir. Her ikisi de güçlü birer oksitleyicidir ve göreceli miktarları pH'a bağlı olarak değişir. Sıradan (tamponlanmamış) sodyum hipoklorit çözeltilerinin pH'ı 11–12'ye yakındır (127), dolayısıyla ortamda hipoklorit hakimdir. Çözelti pH'ının düşürülmesi sonucu hipokloröz asit miktarı artar ve böylece antimikrobiyal aktivitenin artırılacağı varsayılmıştır, ancak bu tür bir tamponlamanın faydalarının önemsiz olduğu; çünkü çözeltinin stabilitesinin bozulabileceği gösterilmiştir (127).

Günümüzde, %0,5 ila %8,25 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılan sodyum hipoklorit solüsyonlarının, en etkili olduğu konsantrasyonunun hangisi olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Bazı laboratuvar çalışmalarında, NaOCl'nin istenen etkilerinin konsantrasyonu ile ilgili olduğu gösterilmiştir (128, 129). Zayıf kanıt seviyesindeki diğer çalışmalarda yüksek konsantrasyonun bir avantaj sağlayabileceği sonucuna varılsa da yüksek konsantrasyon istenmeyen etkilere sebep olabilir (130). Konsantrasyonu artırılmış sodyum hipoklorit, özellikle bir şelasyon ajanından hemen sonra uygulanırsa dentin matriksindeki kollajen ile reaksiyona girer. Bunun bir sonucu olarak dentinin elastisite modülünü, gerilme ve eğilme kuvveti ile birlikte mikrosertliğini de değiştirebilir (131).

Sodyum hipoklorit aynı zamanda canlı dokulara zarar veren, yakıcı özelliklere sahiptir. Bu nedenle periapikal dokulara taşırılması durumunda NaOCl kazalarına neden olabilir. Değişen konsantrasyonların bu tür kazaların gelişme riski veya ciddiyeti arasında ilişki kuran hiçbir klinik kanıt yoktur. Yayınlanan vaka raporlarından hareketle, çözelti %1'lik olsa bile kazaların meydana gelebileceği gösterilmiştir (132).

Solüsyonun içindeki serbest klorin miktarı biyofilm, dentin, pulpa dokusu ve diğer irrigasyon solüsyonları ile etkileşime girdiğinde hızla tükenir (128). Bu yüzden etkili dezenfeksiyon zincirinin devamı için kanalda bulunan solüsyonun sık sık yenilenmesi önerilir. Öte yandan sodyum hipokloriti uygulamadan önce 50–60°C'ye kadar ısıtmak, düşük konsantrasyonlu solüsyonun etkinliğini artırmanın alternatif bir yolu olarak önerilmiştir (133). Solüsyonun ısıtılması konusundaki umut verici *in vitro*

ve *ex vivo* çalışmalara rağmen, solüsyonun sıcaklığının ağız ortamında kök kanallarına uygulanmasından hemen sonra 37°C'ye düşmesi, bu olumlu etkinin kısa vadeli olduğunu düşündürebilir (134). Hızlı sıcaklık düşüşünü telafi etmek için bazı araştırmacılar solüsyonun çok daha yüksek sıcaklıklara çıkarılmasını bir alternatif çözüm olarak sunmuşlardır fakat bu yöntem bazı riskleri beraberinde getirebilir. Bu nedenle kontrolsüz bir şekilde ısıtılan solüsyonun sadece yararlı etkilerini beklemek (antimikrobiyal etki, doku çözünmesi) ve zararlı etkilerini göz ardı etmek (dentin kollajenleri üzerindeki etkileri, periapikal dokulara temas halinde yakıcı etkisi) mantıklı bir yaklaşım olarak değerlendirilmemektedir.

Sodyum Hipokloritin Etki Mekanizması

Sodyum hipokloritin etki mekanizması özet olarak şu şekildedir: (135)

1. Sabunlaşma reaksiyonu: Sodyum hipoklorit, yağ asitlerini parçalayarak, onları yağ asidi tuzlarına (sabun) ve gliserole (alkol) dönüştürür. Bunun sonucunda kalan çözeltinin yüzey gerilimini azaltan organik ve yağ çözücü görevi görür.
2. Nötralizasyon reaksiyonu: Tuz ve su oluşturarak amino asitleri nötralize eder. Hidroksil (OH⁻) iyonlarının çıkışı ile pH bir miktar düşer.
3. Kloraminasyon reaksiyonu: Çözeltide bulunan hipokloröz asit, temas ettiği organik dokuları çözerken serbest kalan klor (Cl⁻), proteinin amino grubu (NH) ile birleşerek kloraminleri oluşturur. Kloraminler, hücre metabolizmasına etki edebilme yeteneğine sahiptir. Hipokloröz asit (HOCl⁻) ve hipoklorit iyonları (OCl⁻), amino asit bozunmasına ve hidrolize yol açar. Klor ise güçlü bir oksidandır. Bakteriyel enzimlerin sülfhidril gruplarını (SH) geri dönüşümsüz bir şekilde okside ederek bakteriyel enzimleri inhibe eder.

Sodyum hipokloritin bazikliği yüksektir (pH>11). Genel olarak yüksek pH, enzimlerin geri dönüşümsüz bir şekilde inhibisyonuna, hücre metabolizmasında

biyosentetik değişikliklere ve fosfolipid bozunmasına sebep olarak hücre membranının bozulmasına yol açar. Bu sayede antimikrobiyal etki görülür (135).

Mezenşimal kök hücrelerin göçü ve dolayısıyla mineralize doku formasyonunun gerçekleşmesi için steril bir ortamın varlığı rejeneratif endodontik tedavilerin başarısında önemli bir rol oynar. Sodyum hipokloritin özellikle yüksek konsantrasyonlarda periapikal dokular için potansiyel bir tahriş edici olmasının yanı sıra kök hücrelerin hayatta kalması üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği bilinmektedir (20, 136). Bu nedenle, rejeneratif endodontik tedavilerde AAE'nin yönergelerine göre %1.5 gibi düşük bir konsantrasyonda ve %17 EDTA ile kombine olarak kullanılması, sodyum hipoklorit tarafından gelişebilecek sitotoksisteyi nötralize ederek hücrel göçü ve biyoaktif moleküllerin dentinden serbest kalmasını artırabilir (137).

Etilendiamintetraasetik Asit (EDTA)

El aletleri veya döner aletler ile gerçekleştirilen mekanik preparasyon sırasında, dentinin mineralize dokuları parçalanarak önemli miktarda debris oluşturur. Bu çok küçük mineralize kollajen matriks parçacıkları, smear tabakasını oluşturmak için kök kanalının yüzeyine yayılır. Smear tabakasının tanımlanması ilk olarak Eick ve arkadaşları (138) tarafından bir elektron mikroprobu ve taramalı elektron mikroskopunun (SEM) birlikte kullanılmasıyla sağlanmıştır. Bu araştırmacılar smear tabakasının, boyutları 0,5-15 µm'den küçük mikroparçacıklardan oluştuğunu gösterebilmişlerdir. Mekanik olarak prepare edilmiş kök kanallarının yüzeyindeki smear tabakasını tanımlayan ilk araştırmacılar ise McComb & Smith (139) olmuştur. Kök kanallarında oluşan smear tabakasının koronalde oluşan smear tabakasında olduğu gibi sadece dentini değil, aynı zamanda odontoblastik sürecin kalıntılarını, pulpa dokusunu ve bakterileri içerdiğini ileri sürmüşlerdir.

Sodyum hipoklorit, dezenfeksiyon amacıyla en çok tercih edilen irrigasyon solüsyonu olsa da, kök kanallarının mekanik preparasyonu sırasında oluşan sert doku artıklarını veya smear tabakasının inorganik bileşenlerini uzaklaştırma konusunda etkisiz kalmaktadır. Ayrıca smear tabakasının bileşenleri, asitlerde çözünebilmelerini

sağlayan büyük bir yüzey/kütle oranına sahip çok küçük parçacıklardır (140). Bu nedenle demineralize edici bir ajanın etkinliğine ihtiyaç duyulur. Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) günümüzde bu amaçla kullanılan en yaygın şelasyon ajanıdır.

Disodyum tuzunun %15-17'lik çözeltisi, nötr veya hafif alkali bir pH'a (yaklaşık 7-8) sahiptir. Mekanik preparasyonun sonunda uygulandığında kanal içindeki sert doku kalıntılarını ve smear tabakasını çözerek ortamdan uzaklaştırabilen güçlü bir şelasyon ajanıdır (141). Dentinin yapısındaki kalsiyum iyonları ile etkileşime girerek çözünebilir kalsiyum şelatları oluşturur. Bununla birlikte EDTA'nın dentin yüzeyine 5 dakika süreyle uygulanmasıyla 20-30 µm derinliğe kadar dekalsifikasyon oluşturduğu bildirilmiştir (142). Öte yandan zayıf bir antimikrobiyal etkiye sahiptir (143). Ancak bu, biyofilmlere karşı etkisiz olduğu anlamına gelmez. Biyofilm üzerindeki etkisini matriksin inorganik komponentlerini bozarak gösteriyor olabilir (144).

Rejeneratif endodontik tedavilerde dentin matriksi, çeşitli büyüme faktörlerinin kaynağı olarak bilinmektedir. Kök kanallarının dezenfeksiyonu ve ayrıca dentin yüzeyine yapılan işlemler, kök hücre adezyonu ve farklılaşmasının başarıya ulaşması için büyük önem taşımaktadır (145, 146). Tedavi protokolünde bahsedildiği üzere, periapikal bölgeden kanamanın indüklenmesinden hemen önce dentine EDTA solüsyonunun uygulanması, dentin matriksine gömülü biyoaktif moleküllerin açığa çıkmasına yardımcı olabilmektedir (147). TGF-β ve dentin-pulpa kompleksinin rejenerasyonunda önemli rol oynayan VEGF gibi anjiyojenik faktörler bunlardan birkaçıdır.

Öte yandan EDTA'nın, rejeneratif endodontik tedavilerde sodyum hipoklorit uygulamasının ardından gelişebilecek hücresel sitotoksitenin azalmasına yardımcı olabildiği gösterilmiştir (9, 137). Bu sayede hücrelerin aktiviteleri ve yeni gelişecek olan dokuların rejenerasyonu optimize edilebilir (148). Bununla birlikte bazı araştırmacılar, dentine uygulanan EDTA'nın hücrelerin canlılığı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını (137, 149), aksine bu uygulamanın hücre davranışları üzerinde kök hücrelerin hayatta kalabilme ve göç gibi yeteneklerinde olumsuz yönde

etkilerinin olduğunu, dolayısıyla doku rejenerasyon sürecinin bundan etkilenebileceğini göstermişlerdir (145, 150).

Glikolik Asit (GA)

Glikolik asit (GA), hidroksietanoik asit veya hidroksiasetik asit olarak tanımlanır. Renksiz, kokusuz ve suda çözünebilen bir maddedir. Sıvı ortamlarda glikolat ve hidrojen iyonlarına ayrışır; asidik ortamlarda ise glikolit olarak bilinen polimerleri oluşturur (151). Ayrıca, kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu indükleyebilir (152). Kök kanal preparasyonu sonrasında kök kanal duvarlarından smear tabakasını uzaklaştırma etkinliği EDTA ve sitrik asitle benzer bulunmuştur ve EDTA'dan daha az sitotoksiktir (153). EDTA ve sitrik asitle karşılaştırıldığında en büyük partikül büyüklüğüne sahip olsa da yüzey gerilimleri birbirlerine benzerdir ve konsantrasyonu arttıkça yüzey gerilimi bir miktar daha düşebilir. Değişen konsantrasyonlarda (%5,%10,%17) ve sıcaklıklarda (4,25,37 °C) pH'ı (en yüksek 2.45, en düşük 2.15) genel anlamda stabildir, konsantrasyon ve sıcaklık arttıkça pH düşme eğilimi gösterir. Ayrıca biyolojik olarak parçalanabilen bir asit olduğundan irrigasyon solüsyonu olarak kullanımı umut vadeci olabilir (154). Kök kanal sisteminden E. faecalis'i uzaklaştırma konusunda glikolik asidin yaygın olarak kullanılan son irrigasyon solüsyonu %17 EDTA'ya göre daha fazla aktivite gösterdiği ortaya konmuştur (35). Bu özellikleri, kök kanal tedavilerinde smear tabakasının uzaklaştırılması amacıyla kullanımının uygun olabileceğini göstermektedir (153).

Bello ve arkadaşları (153), son irrigasyon solüsyonu olarak glikolik asidi kullandıkları *in vitro* çalışmada %17 glikolik asidin, diğer gruplara kıyasla (%17 EDTA, %5, %10 Glikolik asit) dentin mikrosertliğini anlamlı bir şekilde daha fazla düşürdüğünü göstermişlerdir. Mikrosertliğin azalması, dentinin elastisite modülünde ve bükülme dayanımında azalmaya yol açabilir (155). Öte yandan, dar ve/veya kalsifiye kök kanallarının tedavisi sırasında kullanılan aletlerin erişimini ve hareketini kolaylaştırdığı için kök kanal ağzındaki dentinin yüzeysel mikrosertliğinin azaltılmasının faydalı olabileceği rapor edilmiştir (156).

Son yıllarda, doku mühendisliği alanında aralarında poli (laktik-ko-glikolik asit)'in (PLGA) büyük ilgi gördüğü çeşitli ilaç dağıtım sistemleri (drug delivery systems) literatüre girmiştir. Biyouyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve kapsüle edilmiş materyalin sürekli ve kontrollü olarak salınımına izin vermesi gibi mükemmel özelliklere sahiptir (157). İlacın programlı bir şekilde salınıyor olması, kanal içi medikament olarak kullanımlarını ideal hale getirebilir (158). Nanopartiküler yapısı sayesinde dentin tübülleri, isthmuslar, lateral kanallar ve apikal deltalar gibi enstrümantasyonu mümkün olmayan bölgelere kolayca erişebildikleri için büyük bir avantaja sahiptirler (159). PLGA, rejeneratif endodontik tedaviler sırasında kontrollü antibiyotik salınımı için doku iskelesi olarak denenmiştir. Dental pulpa kök hücreleriyle birlikte bir doku iskelesi olarak kullanılmasının dentini, innervasyonunu ve pulpa revaskülarizasyonunu onaracağı varsayılmıştır (160).

Etanol (Etil Alkol)

Islanabilirlik, katılar ve sıvılar arasındaki etkileşimleri temsil eden önemli bir termomekanik özelliktir ve dentin pürüzlülüğü ile yüzeyin serbest enerjisine güçlü bir şekilde bağlıdır (161). Düşük temas açısına sahip yüzeyler (daha yüksek yüzey serbest enerjisine sahiptirler) yüksek ıslanabilirlik özelliği gösterirler.

Etanol, veya etil alkol, karakteristik olarak şarap kokusuna ve keskin bir tada sahip, berrak ve renksiz bir sıvıdır. Orta düzey bir mikrop öldürücü olan etanolün yüzey gerilimi santimetre başına yalnızca 24 dyn (Dyn veya din, 1 gramlık bir cismin hızını saniyede 1 cm arttırmak için gereken kuvvet veya 1 gramlık bir cismin ivmesini 1 cm/s^2 yapmak için gereken kuvvet miktarıdır) iken, su ve çoğu su bazlı solüsyonun yüzey gerilimi santimetre başına 71 ila 79 dyn arasında değişmektedir. Etanol, düşük yüzey gerilimi sayesinde dentin yüzeyine uygulandığında yayılma hareketi gösterir. Bu özelliği, yayılma hareketi göstermek yerine dentin üzerinde bir mercek oluşturan salın solüsyonu veya birçok endodontik solüsyondan farklıdır. Sıvılarla karıştırıldığında ise, karıştırıldığı sıvının yüzey gerilimini düşürebilir. Örneğin %95 su ve %5 etanol içeren bir karışımın yüzey gerilimi, içerdiği az miktarda etanole rağmen

54,9 dyn'e düşer. Etanol yüzdesinin %48'e çıkarılması bu rakamı daha da düşürerek karışımın yüzey gerilimini santimetre başına 28,0 dyn yapar (162).

Sodyum hipokloritin kök kanalının dar ve sınırlı alanlarına nüfuz edemediği ve etkili bir temizleme etkinliği sağlayamadığı gösterilmiştir (163). Bu nedenle, sıvı hareketinin artmasını veya yayılmasını geliştirmek için etanol gibi yüzey gerilimi düşürücü bir maddenin sodyum hipoklorit ile karıştırılması mümkündür (162). Cunningham ve arkadaşları (162), farklı yüzdelerde etanol eklenen sodyum hipokloritin yayılma miktarının arttığını göstermişlerdir. Solüsyon etanol ile seyreltilmiş olsa da, saf haliyle nüfuz edemeyeceği veya etkinlik gösteremeyeceği alanlarda dahi antimikrobiyal aktivite gösterip debridmanı sağlayabilir. Ek olarak, lubrikasyon etkisi gösteren solüsyonun yayılımının artması, kanalların mekanik preparasyonunun etkinliğinin artmasına fayda sağlayabilir (162).

Kanal dolumundan önce kök kanallarının kurutulması önemli bir adımdır. Kök kanallarında bir miktar da olsa kalan nem, geleneksel kök kanal dolgu maddeleri ile iyi bir dolum elde etmenin önüne geçebilir. Kök kanal sisteminin ideal bir şekilde kurutulması için kağıt koniler, alkoller ve Luer vakum adaptörü gibi çeşitli materyal ve yöntemler kullanılmıştır (164). Wong ve Spencer (165), kök kanallarının tamamen kurumadığı durumlarda dentin tübüllerinin sıvıyla dolu kaldığını göstermişlerdir. Wakabayashi ve arkadaşları (166) kağıt koniler ile kurutulan kanalların apikal stop bölgesinin ve apikal üçte birlik kısımdaki kanal yüzeyinin nem içerebildiğini ifade etmişlerdir. Uzun ve eğimli köklerde kağıt koniler bazen kanalın en apikaline ulaşamayabilmektedir. Etanolün, kök kanallarında kalan nemi uzaklaştırmak için kullanılabileceği önerilmiştir (167).

Etanolün etkilerinin altında yatan mekanizma, yüzey aktif bir madde olmasıyla açıklanabilir. Bu sayede etanol kök kanal patlarının, irrigasyon maddelerinin ve kök kanal sisteminin yüzey gerilimini azaltabilir. Öte yandan alternatif bir mekanizma ise, alkolün dentinin yüzey bileşimini veya pürüzlülüğünü değiştirmede olduğu bilindiğinden, dentinde dehidratasyon yaratması olabilir (31). Dentin tübüllerine yayılan etanol, buharlaşarak dehidratasyona neden olur. Dehidratasyondan sonra dentin, hidrofobik

kısımlarının açığa çıkmasıyla daha hidrofobik hale gelir ve birçok kanal dolum patıyla daha uyumlu olmasını sağlayacak fiziksel bir özelliğe erişebilir. Bu nedenle, kanal dolgu patının penetrasyonunu ve dolayısıyla kök kanal dolgusunun sızdırmazlığını pozitif yönde etkileyebilir (31, 162). Ayrıca meydana gelen dehidratasyonun doku büzülmesine neden olduğu, böylece dentinin gerilme dayanımını ve mukavemetini artırdığı rapor edilmiştir (168).

Etanol ile yapılan irrigasyon, kalsiyum hidroksit patını kök kanalından uzaklaştırmak için daha konservatif bir yaklaşım olabilir, çünkü kök dentinine etkileri açısından daha az dezavantaja sahiptir (169). Her ne kadar etanolün proteinleri kurutup pıhtılaştırdığı bilirse de (genelde doku fiksasyon ajanı olarak kullanılır), bu durum yalnızca dokunun yüksek hacimde etanol solüsyonuna uzun süre maruz kalmasıyla meydana gelir (170).

Benzalkonyum Klorür (BAK)

Solüsyonlara yüzey aktif maddelerin (surfaktanlar) eklenmesi, ıslatma özelliklerinin değiştirilmesi ile solüsyonun endodontik aletlerin erişemeyeceği küçük alanlarda daha iyi yayılmasına olanak sağlar (171). Yüzey aktif maddeler suda yayılma eğilimindedir ve hava ile su arasındaki arayüzlerde adsorbe edilir, böylece sıvının yüzey enerjisini azaltarak yüzey ıslanmasını artırır. Irrigasyon solüsyonlarına yüzey aktif maddelerin eklenmesini inceleyen çalışmalar bazı avantajlarını ortaya koymuştur. Bunlar, irrigasyon solüsyonunun penetrasyon derinliğinin iyileşmesi (172), dentin geçirgenliğinin artması (28), kanal duvarlarının daha iyi temizlenmesi ve dezenfeksiyonu (29, 173) ve pulpa dokusunun çözünme miktarının artması olarak sıralanabilir (134).

Benzalkonyum klorür, antimikrobiyal aktiviteye sahip katyonik yüzey aktif bir madde olarak ifade edilebilir. Kuaterner amonyum bileşikleri sınıfında bulunan organik bir tuzdur ve cilt/mukoza zarlarında antiseptik olarak kullanılmasının (174) yanı sıra oftalmoloji alanında göze uygulanan solüsyonların kontaminasyonunu önlemek amacıyla kullanılan en yaygın koruyucudur (175). Diş hekimliği alanında ise

dentin bonding ajanlarında (176), ortodontik rezinlerde (177) kullanılmaktadır. Oral dezenfektan olarak gargara formunda %0,005-0,01 konsantrasyonlarında temin edilebilen benzalkonyum klorür (178), aynı zamanda bileşimi tam olarak açıklanmayan yeni kök kanal irrigasyon solüsyonlarında da kullanılmaktadır (171). Bukiet ve arkadaşları (171), %2,4'lük sodyum hipoklorit solüsyonunun temas açısını %51,2 ve yüzey gerilimini %53,4 oranında azaltmanın mümkün olduğunu göstermişlerdir. Bu etki, %0,008 BAK'ın %2,4 NaOCl ile karıştırılmasıyla elde edilmiştir. Ek olarak, solüsyondaki serbest klor miktarında, solüsyonun sitotoksitesinde ve E. Faecalis'e olan antimikrobiyal etkisinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Rejeneratif endodontik tedavilerde son irrigasyon solüsyonu olarak EDTA gibi bir şelasyon ajanının kullanımının faydalarından daha önce bahsedilmiştir. Yüzey gerilimini azaltarak dentin yüzeyine nüfuz etme yeteneğini artırmak için EDTA'ya yüzey aktif maddeler eklenebilir. Bunun bir sonucu olarak, dentinin ıslanabilirliğinin ve EDTA'nın dentin tübüllerine nüfuzunun artması beklenir (179). Huang ve arkadaşları (180), ıslanabilirliğin artmasıyla birlikte EDTA'nın, MTAD'tan (doksisisiklin, sitrik asit ve *Tween 80* kombinasyonu) sonra anlamlı bir şekilde dentine daha yüksek düzeyde hücre bağlanması gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir.

Benzalkonyum klorürün antimikrobiyal etkisini anlamak için öncelikle biyofilm karakteristiğini anlamak gerekmektedir. Biyofilmler, bir yüzeyde başlayan bakteri birikiminin, alt tabakaya bakterilerin geri dönüşü olmayan bir şekilde bağlanması ile oluşmaya başlar. Bu nedenle, kök kanallarında sekonder biyofilm oluşumunu önlemek veya azaltmak için besleyici tabaka, bakterilerin bağlanmasını engelleyebilecek bir madde ile kimyasal olarak değiştirilebilir. Bir yüzeyin özellikleri yapay olarak değiştirildiğine, meydana gelen değişim kalıcı olabilir, böylece bir organizmanın yeni oluşturulan tabakaya olan ilgisi büyük ölçüde değişir (181). Biyomedikal endüstrisinde, antimikrobiyal ürünlerin yüzey malzemelerine dahil edilmesi ve yüzeyin fizikokimyasal özelliklerinin değiştirilmesi yoluyla bakteriyel bağlanmanın ve biyofilm oluşumunun önlenmesi veya azaltıldığı gösterilmiştir (182).

Splendiani ve arkadaşları (183) biyositlerin, bakterilerin hücre duvarı yükünü artırabildiğini ve dolayısıyla bakterilerin bağlanma ve biyofilm oluşturma yeteneklerini azaltabildiğini göstermişlerdir. Benzalkonyum klorür, biyosidal ürünlerde kullanılan, membran proteinlerine yüksek afinite gösteren katyonik bir deterjandır ve antimikrobiyal etkinliği, bakteri hücre zarının iyonik direncinde değişiklik yaratan tetikleyici etkisine dayanır (184). Yarattığı etki sonucunda bakterinin çift katmanlı lipid membranı bozulur ve sitoplazmik materyaller ilerleyici bir şekilde çevreye sızar. Jaramillo ve arkadaşları (185) benzalkonyum klorürün, biyofilmin büyümesini ve bakteri adezyonunu azaltabileceğini gösterebilmişlerdir.

2.3.4.7. Rejeneratif Endodontik Tedavilerde Kullanılan Kanal İçi Medikamentler

Antibiyotik Patları

İmmatür daimi dişlerde, kök kanallarının enfeksiyonunun ardından gelişen periapikal inflamasyon, aerobik ve anaerobik bakteri topluluklarını içeren multibakteriyel bir hastalık olduğundan, kombine antibiyotiklerin kullanımı kök kanallarının etkili bir şekilde dezenfekte edilmesi ve antibiyotik direnci gelişme ihtimalini azaltması amacıyla uzun yıllardır önerilmektedir (22).

Rejeneratif endodontik tedavilerde kanal içi medikament olarak kombine antibiyotiklerin kullanıldığı ilk klinik rapor, Iwaya ve arkadaşları (106) tarafından siprofloksasin ve metronidazol'ü kombine olarak ikili antibiyotik patı (DAP) halinde kullanmaları ile ortaya çıkmıştır. Daha sonra, siprofloksasin ve metronidazol'e ek üçüncü bir antibiyotik eklentisi için çeşitli kombinasyonlar denenmiştir. Bunlardan birkaçı, minosiklin içeren üçlü antibiyotik patı (TAP) (17), sefaklor (186) veya klindamisin (187) ile yapılan antibiyotik kombinasyonlarıdır. Günümüzde metronidazol, minosiklin ve siprofloksasinden oluşan üçlü antibiyotik patı (TAP) kombinasyonu, rejeneratif endodontik tedavilerde kullanılan en yaygın kanal içi medikamentlerden biridir (19).

Metronidazol, bir nitroimidazol bileşimidir. Anaerobik koklara, gram-negatif ve gram-pozitif basillere karşı geniş spektrumludur ve güçlü antimikrobiyal aktivite gösterir. Bakteri hücre zarlarına nüfuz ederek çekirdeklere ulaşır, ardından bakteri DNA'sına bağlanarak sarmal yapıyı bozar ve hücre ölümüne neden olur (22). Anaeroblara karşı gösterdiği mükemmel aktivite ve bakteri direnci gelişme indüksiyonunun düşük olmasından dolayı savunulan bir antibiyotik türüdür (188). Minosiklin, tetrasiklin türevi antibiyotiklerin bakteriyostatik ve geniş spektrumlu antimikrobiyaller grubunun bir üyesidir. Tetrasikline benzer bir etki spektrumuna sahip yarı sentetik bir türevidir. Birçok anaeroba ve spirokete etki etmesinin yanı sıra gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara ve fakültatif bakterilere karşı etki gösterebilmektedir. Bakteri hücrelerinin dış zarından pasif difüzyon; iç zarından ise aktif taşıma yoluyla geçerek ribozomların yüzeylerine ulaşır ve protein sentezini inhibe eder (22). Siprofloksasin, sentetik bir florokinolon türevidir. Bakteri çekirdeğinde bulunan DNA giraz enzim inhibisyonu yoluyla DNA yapısını bozar ve bakterisidal bir etki gösterir. Siprofloksasin, gram negatif bakterilere karşı çok güçlü bir aktiviteye sahip olsa da gram pozitif bakterilere karşı aktivitesi tatmin edici değildir ve çoğu anaerobik bakteri, siprofloksasine direnç gösterir. Mikst enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla metronidazol ile kombine kullanılarak etkisi güçlendirilir. Yan etkileri olabilen bir antibiyotik olsa da, kanal içinde kullanılan düşük dozlar düşünüldüğünde bu durum önemsiz kabul edilmektedir (22).

Sato ve arkadaşları (189) ile Hoshino ve arkadaşları (190), kanal içi medikament olarak kullanılan üçlü antibiyotik patının kök kanallarındaki enfekte olmuş dentinden bakterileri yok ederek bakterisidal etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Ordi-nola-Zapata ve arkadaşları (191), üçlü antibiyotik patı, %2 klorheksidin jel ve kalsiyum hidroksitin antimikrobiyal etkinliğini ağız içinde enfekte olan dentin biyofilm modeli kullanarak değerlendirdiğinde üçlü antibiyotik patının biyofilmdeki bakterileri ortadan kaldırma etkinliğinin en yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Üçlü antibiyotik patının kök kanallarındaki bakterilere karşı etkinliğinin deneysel olarak doğrulanmasından sonra rejeneratif endodontik tedavilerde de kullanımının yaygınlaşması ile en popüler kanal içi medikamentlerden biri haline

gelmiştir. Banchs ve Trope (17), bir rejeneratif endodonti vakasında kanal içi medikament olarak ilk kez üçlü antibiyotik kombinasyonunu kullanmıştır. Kullanılan üç antibiyotik, yoğun ve pürüzsüz bir karışım oluşana kadar su, salin ya da propilen glikol ile karıştırılabilir (19).

Kanal içi medikament olarak antibiyotiklerin kullanıldığı rejeneratif endodontik tedavilerin sonuçlarını inceleyen son klinik çalışmalar yüksek başarı oranlarını ortaya koymuştur. Chan ve arkadaşları (192), nekrotik pulpa dokusuna sahip 28 adet olgunlaşmamış daimi dişin dahil edildiği, siprofloksasin, metronidazol ve sefaklor içeren üçlü antibiyotik patını kullandıkları klinik çalışmada periapikal radyolüsensinin %100 oranında kaybolduğunu ve %93 oranında klinik başarıya ulaşıldığını bildirmişlerdir. Lin ve arkadaşları (193), prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, apikal periodontitise sahip immatür daimi dişlerde gerçekleştirilen rejeneratif endodonti ve apeksifikasyon tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmaya metronidazol, siprofloksasin ve klindamisin kombinasyonunu içeren üçlü antibiyotik patının kullanıldığı 69 adet rejeneratif endodontik tedavi vakası dahil edilmiştir. 12 aylık takip sonrasında tüm vakalarda periapikal lezyonların kaybolduğu, dişlerin tamamının fonksiyonel ve asemptomatik olduğu görülmüştür. Torabinejad ve arkadaşları (194) tarafından yapılan sistematik inceleme ve meta-analizde, MTA ile gerçekleştirilen apikal tıkaç ve rejeneratif endodontik tedavinin başarı oranları analiz edilmiştir. Hem apikal tıkaç (%95) hem de rejeneratif endodontik tedavi (%91) grubu yüksek başarı oranları gösterirken; rejeneratif endodontik tedavi grubunda kullanılan en yaygın kanal içi medikament farklı antibiyotiklerin kombinasyonları olmuştur.

Kanal İçi Medikament Olarak Antibiyotik Kullanımının Klinik Etkileri

Rejeneratif endodontik tedavilerde antibiyotik patlarının kanal içi medikament olarak kullanımı sonrasında bazı yan etkiler görülebilmektedir. Örneğin dentinde meydana gelen renk değişikliği, üçlü antibiyotik patının intrakoronar olarak kullanıldığı çalışmalarda sıklıkla meydana gelen bir yan etkidir. Üçlü antibiyotik patı kombinasyonunda renklenmeden sorumlu tutulan minosiklinin etkilerinin, pulpa odasındaki dentin tübüllerine bir bonding ajanının uygulanması ile azaltılabileceği

savunulmuştur (195). Ayrıca renklenmenin önüne geçmek için bazı yazarlar minosiklin yerine sefaklor kullanımını önermiştir (18). Diğer bir seçenek ise ikili antibiyotik patının (DAP, metronidazol ve siprofloksasin) veya kalsiyum hidroksitin kullanılmasıdır (196). Bununla birlikte bazı yazarlar, klinik çalışmalarda minosiklinin üçlü antibiyotik patından çıkarılmasına rağmen dişlerin neredeyse yarısının renklendiğini bildirmişlerdir (192, 193).

Kanal içi medikament olarak antibiyotiklerin kullanımında dikkate alınması gereken bir diğer husus da, endodontik enfeksiyonlara neden olan bakterilerin, kullanılan antibiyotik kombinasyonlarına karşı direnç geliştirme olasılığıdır. Bu konu üzerine Sedgley ve arkadaşları (197), kök kanallarında bulunan farklı bakteri türleri arasındaki yatay antibiyotik direnci değişimini analiz etmişlerdir. Sonuçlar, incelenen bakterilerin halihazırda direnç geliştirmiş veya geliştirmekte olabileceklerini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, antibiyotiklerin duyarlı hastalarda alerjik reaksiyonların tetiklenmesine veya daha önce antibiyotikle temas etmemiş hastaların duyarlı hale gelmesine sebep olabileceği unutulmamalıdır (198).

Avrupa Endodonti Birliği'nin (ESE) (2018) endodonti alanında antibiyotiklerin kullanımına ilişkin olarak yayınladığı beyanda, rejeneratif endodontik tedavilerde antibiyotik kullanımını destekleyen sağlam kanıtların bulunmamasına dikkat çekerek, üçlü antibiyotik patı yerine kalsiyum hidroksitin kullanımının tercih edilmesi gerektiği önerilmiştir (199).

Rejeneratif Endodontik Tedavilerde Kullanılan Antibiyotiklerin Dental Pulpa Kök Hücreleri Üzerine Etkisi

Doku rejenerasyonunun başarılı olması, konakçı hücrelerin korunması ve salınan kök hücrelerin hayatta kalması ile oldukça ilişkilidir. Bu nedenle, tedavi sürecinde kullanılan herhangi bir antibiyotiğin veya antibiyotik kombinasyonunun biyolojik olarak uyumlu olması ve konakçı kök hücreler üzerinde toksik etkisinin olmaması önemlidir. Yapılan bazı çalışmaların sonuçları, üçlü antibiyotik patında

kullanılan antibiyotiklerin vital pulpa dokusu tarafından iyi tolere edildiğine işaret etmektedir (200, 201). Öte yandan Ruparel ve arkadaşları (202), değişen konsantrasyonlarda (0,01 ila 100 mg/mL) kanal içi medikamentlere maruz bırakılan SCAP'lerin hayatta kalma oranını değerlendirdikleri çalışmalarında TAP, DAP, modifiye TAP (siprofloksasin, metronidazol, sefaklor) ve Augmentinin (amoksisilin ve klavulanik asit) yüksek konsantrasyonlarının kök hücrelerin hayatta kalma oranında önemli derecede azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. SCAP sağkalımını %50'ye düşüren antibiyotik konsantrasyonunun 1 mg/mL olduğu bulunmuştur. Ayrıca elde edilen sonuçlara göre, endodontik bakterilere karşı yüksek bir antimikrobiyal etkiye sahip olan 0.01 mg/mL TAP konsantrasyonunun, SCAP'ler için toksik olmadığı görülmüştür.

Son yıllarda Alguila ve arkadaşları (203), üçlü antibiyotik patını bir metilselüloz sisteminde (DTAP) seyrelterek rejeneratif endodontik tedavilerde kullanmışlardır. DTAP, 1000 mg'lık eşit miktarda metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin tozlarının metilselüloz (1 mg/mL) içerisinde karıştırılmasıyla hazırlanır. DTAP, dental pulpa kök hücrelerinin dentine tutunmasını önemli miktarda artırmış ve proliferasyonu olumsuz etkilememiştir.

Bir başka alternatif olarak, klindamisin ile modifiye edilen üçlü antibiyotik polimer (polidioksanon) nanofiberlerin kullanımı, minosiklinin sebep olduğu dezavantajlardan dolayı alternatif olarak önerilmiştir. Klindamisinin önemli antimikrobiyal etkileri, hücre dostu olması ve dişlerde renklenmeye sebep olmaması bu kombinasyonu öne çıkaran avantajlardır (204).

Kalsiyum Hidroksit

Kök kanallarında kalsiyum hidroksitin kullanımına ilişkin ilk referans kayıtlar, Nygren'in 1838 yılında diş kaynaklı fistüllerin tedavisinde kalsiyum hidroksitten yararlanmasına dayanmaktadır (205). Daha sonra, Hermann (206) tarafından diş hekimliğine tanıtılmasıyla birlikte, kalsiyum hidroksit içeren materyaller ve terapötik ajanlar, endodonti alanında çeşitli tedavi yöntemlerinde yaygın olarak kullanılmıştır.

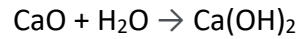
Öyle ki, günümüzde sert doku birikimini teşvik eden, vital pulpa ve periapikal dokuların iyileşmesini destekleyen en iyi medikament olduğu düşünülmektedir (207).

Kalsiyum Hidroksitin Kimyasal Özellikleri

Kireçtaşı, dağ ve deniz suyunda bulunan kalsiyum karbonat çözeltisinin kristalleşmesiyle ve esas olarak kalsiyum karbonattan (CaCO_3) oluşan doğal bir kaya çeşididir (208). Kireçtaşının 900 ila 1200°C arasındaki sıcaklığa maruz kalması aşağıdaki kimyasal reaksiyona neden olur:



Oluşan kalsiyum oksit (CaO), sönmemiş kireç adını alır ve güçlü bir aşındırıcı özelliğe sahiptir. Kalsiyum oksitin su ile temas etmesi sonucu ise aşağıdaki reaksiyon meydana gelir:



Tepkime sonucu oluşan kalsiyum hidroksit, moleküler ağırlığı 74,08 gr/mol olan beyaz, kokusuz bir tozudur. Moleküler ağırlığı dikkate alındığında, hidroksil iyonlarının yüzdesi %45.89 iken, kalsiyum iyonlarının yüzdesi %54.11'e karşılık gelmektedir (209). Sudaki kalsiyum hidroksit, tiksotropik bir davranış gösterir (210).

Suda düşük bir çözünürlük gösterir (25°C'de yaklaşık 1,2 g/L) ve sıcaklığın artması ile birlikte daha da azalma eğilimindedir. Gösterdiği düşük çözünürlük karakteristiği, klinik ortamda ilgi çeken bir özellik olabilir çünkü vital dokularla doğrudan temas halindeyken uzun bir süre doku sıvılarından etkilenmeden fiziki halini koruyabilmektedir. Kimyasal olarak yüksek pH'a sahip, kuvvetli bir baziktir (yaklaşık 12,5 - 12,8) ve alkolde çözünmez (211).

Sıvılarla temas ettiğinde iyonlarına ayrışır ve kalsiyum hidroksitin ana etkileri Ca^{2+} ve OH^{-1} iyonlarına ayrışması ile ortaya çıkar. Bu iyonların vital dokular üzerinde sert doku birikiminin indüksiyonunu; bakteriler üzerinde ise antimikrobiyal etkiyi ortaya çıkarma özellikleri vardır (212). Biyolojik dokulardaki karbondioksit (CO_2) veya

karbonat iyonlarına (CO_3^-) maruz kalan kalsiyum hidroksitin çözünmesi sonucunda kalsiyum karbonat (CaCO_3) oluşur ve Ca^{2+} iyonlarının tüketimine yol açar. Kalsiyum karbonatın herhangi bir biyolojik veya antimikrobiyal özelliği olmasa da mineralizasyon sürecini değiştirebileceği gösterilmiştir (212).

Kalsiyum Hidroksitin Antimikrobiyal Aktivitesi

Sıvı ortamlarla karşılaşan kalsiyum hidroksitten ayrılan hidroksil iyonları, antimikrobiyal aktiviteden sorumlu tutulmaktadır (213). Hidroksil iyonları, çeşitli biyomoleküllerle birlikte aşırı reaktivite gösteren yüksek derecede oksidan serbest radikallerdir. Bu reaktivite yüksek ve gelişigüze, dolayısıyla bu serbest radikaller oluştukları alandan nadiren uzaklaşırlar (214). Siqueira ve Lopes (214) hidroksil iyonlarının bakteri hücreleri üzerindeki ortadan kaldırıcı muhtemel etkilerini şu mekanizmalara dayandırmıştır:

- Bakteri sitoplazma membranı hasarı
- Protein denatürasyonu
- DNA hasarı

Bilimsel kanıtlara dayanarak bu üç mekanizmanın bakteri ölümüne neden olduğu aşıkarsa da, kimyasal olarak güçlü bir baza maruz kaldıktan sonra bakteri ölümüne sebep olan ana mekanizmanın hangisi olduğunu kronolojik olarak belirlemek zordur (214). Estrela ve arkadaşları (212), pH'ın bakterilerin enzimatik aktiviteleri üzerindeki biyolojik etkilerini araştırmış ve hidroksil iyonlarının, etkilerini bakteri sitoplazmik membranında gösterdikleri sonucuna varmışlardır. Bakteri sitoplazma membranının görevleri ve bakteri için önemi düşünüldüğünde, bu bize ana mekanizma hakkında bir ipucu verebilir. Kalsiyum hidroksitin antimikrobiyal aktivitesi, yüksek pH'ı korunduğu sürece kök kanal sisteminde devamlılık gösterme eğilimindedir (214). Ayrıca, yerleştirildikten sonra zamanla çözünen fiziki bir yapıya sahip olması, hidroksil iyonlarının etki süresini artıracığından, antimikrobiyal aktiviteyi artırabilir (215).

Stevens ve Grossman (216) kalsiyum hidroksitin mikroorganizmaların büyümesini önlemede sınırlı bir etkiye sahip olduğunu ve en yüksek düzeyde antimikrobiyal etkiyi elde etmek için doğrudan temasın gerekliliğini vurgulamışlardır. Sjögren ve arkadaşları (217), seanslar arası 7 günlük kalsiyum hidroksit uygulamasının kök kanalında bulunan bakterilerden negatif kültür alınabilecek seviyeye indirmek için yeterli olduğunu göstermişlerdir. Han ve arkadaşları (218), aköz ve silikon yağı bazlı kalsiyum hidroksit patının dentin tübüllerindeki *E. faecalis*'in ortadan kaldırılmasında etkili olduğunu bulmuşlardır.

Buna karşılık, yapılan bazı çalışmalarda kalsiyum hidroksitin bakteri hücrelerini yok etmede etkisiz olduğu gösterilmiştir. DiFiore ve Siqueira (219, 220), kalsiyum hidroksitin ticari preparatı olan Pulpdent'in (Pulpdent Corp. Watertown, MA, ABD) S. Sanguis'e karşı etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Haapasalo ve Ørstavik (221), başka bir ticari preparat olan Calasept'in (Calasept; Speiko, Darmstadt, Almanya) dentin tübüllerine yerleştirilmiş *E. faecalis*'i yüzeysel olarak bile elimine etmede başarısız olduğu sonucuna varmışlardır. Bu sonuçları destekler nitelikte gerçekleştirilen bir dizi çalışma, kalsiyum hidroksitin 7 gün veya nispeten daha uzun süre uygulanmasının ardından *E. Faecalis*'i ortadan kaldırmakta yetersiz olduğunu göstermiştir (74, 222-224). Son olarak Sathorn ve arkadaşları (225), kalsiyum hidroksitin antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmek için 257 adet vaka içeren 8 klinik çalışmanın sistematik incelemesinde kültür tekniklerinin sonuçlarını değerlendirmişler ve kalsiyum hidroksitin kök kanallarından bakterileri elimine etmede sınırlı bir etkinliğe sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Kalsiyum Hidroksitin Mineralizasyon Aktivitesi

Kalsiyum hidroksit, pulpa kaplamalarında ve apeksifikasyon tedavilerinde kullanıldığında kalsifiye bir bariyer oluşturabilmektedir. Bu etkisini, yüksek pH'ı nedeniyle pulpada 2 mm derinliğe kadar yüzeysel bir nekroz tabakası oluşturarak gerçekleştirir (226). Oluşan nekroz tabakasının altında hafif bir inflamatuvar yanıt görülür ve eğer operasyon alanı materyal yerleştirilmeden önce bakterilerden arındırıldıysa sert doku oluşumu başlayabilmektedir (227). Kalsiyum hidroksit içeren

ticari materyallerin bu denli bir alkalın pH'a sahip olmayabileceği unutulmamalıdır (228).

Kalsiyum hidroksitin çözünmesiyle ortaya çıkan hidroksil grubu, sağladığı alkali ortam sayesinde onarım ve aktif kalsifikasyonu teşvik edebilir. Alkali pH'a sahip bir ortam, laktik asidin nötrale edilmesine olanak sağlayarak dentinin mineral yapısının çözünmesini engeller. Ayrıca sert doku oluşumunun önemli bir enzimi olan alkalen fosfatazları da aktive edebilir (227). Alkalen fosfatazın aktivasyonu için gereken ortam pH'ı substratın tipine, konsantrasyonuna, sıcaklığa ve enzim kaynağına göre farklılık göstererek 8,6 ile 10,3 arasında değişmektedir (74). Aktifleştiğinde etkisini inorganik fosfatazın fosfat esterlerinden serbest bırakılması yoluyla gösteren hidrolitik bir enzimdir. Fosforik esterleri parçalayarak inorganik fosfat iyonlarını serbest bırakabilir, bu iyonlar daha sonra kan dolaşımındaki serbest kalsiyum iyonlarıyla reaksiyona girerek organik matrikste kalsiyum fosfat çökeltilerini oluşturur. Oluşan çökelti, mineralizasyon süreciyle yakından ilişkili olduğuna inanılan hidroksiapatitin moleküler birimini meydana getirmektedir (229). Kalsiyum hidroksit ile bağ dokusunun teması sonrasında mineralize dokunun oluşumu, uygulamayı takiben 7. günden 10. güne kadar gözlemlenmeye başlanır (230).

Kalsiyum Hidroksit Taşıyıcıları

Kalsiyum hidroksit tozuyla karıştırılan taşıyıcılar, kalsiyum hidroksitin bileşenlerine ayrılma sürecinde önemli bir rol oynar. Uygulanacak olan patın periapikal dokularda ve kök kanalı içinde değişen oranlarda çözünmesine ve emilmesine neden olan iyon ayrışmasının hızını belirlemektedirler. Viskozitenin düşük olduğu durumlarda kalsiyum hidroksitin iyonlara ayrışma hızı artar. Yaygın taşıyıcılar, sahip oldukları yüksek moleküler ağırlıkları sayesinde kalsiyum hidroksitin dokulara dağılımını en aza indirir ve patın gönderildiği bölgede daha uzun süre bozunmadan kalmasını sağlar (231).

Üç ana taşıyıcı bulunmaktadır: (232)

1. Su, salin, anestezi solüsyonlar, karboksimetilselüloz, metilselüloz ve Ringers solüsyonu gibi aköz taşıyıcılar.
2. Gliserin, propilen glikol ve polietilenglikol (PEG) gibi viskoz taşıyıcılar.
3. Zeytinyağı, silikon yağı, bazı yağ asitleri (oleik, linoleik ve izostearik asitler), öjenol ve metakresilasetat gibi yağ bazlı taşıyıcılar.

Kalsiyum hidroksit, kuru halinin getirdiği taşıma zorluğundan ve hidroksil iyonlarının salınması için sıvı bir ortamın gerekli olmasından dolayı bir likit taşıyıcıyla birleştirilmelidir. Steril su veya salin bu amaçla kullanılan en popüler taşıyıcılardır. Aköz solüsyonlar hızlı iyon salınımı sağlar ve klinik durumlarda kullanılabilir. Lokal anestezi solüsyonlar asidik bir pH'a (4 ila 5 arasında) sahip olsa da, kalsiyum hidroksitin güçlü bazik yapısı asitten minimum düzeyde etkilenmesini sağlar (231). Gliserin ve propilen glikol gibi viskoz taşıyıcılar, kalsiyum ve hidroksil iyonlarının daha yavaş ve daha uzun süreler boyunca serbest bırakılmasını sağlayan suda çözünür maddelerdir (233). Bu sayede yerleştirilen kalsiyum hidroksit patı kök kanallarında birkaç ay kalabilir ve dolayısıyla patı değiştirmek için gereken randevu sayısını azaltabilir (232). Yağlı taşıyıcıların kanaldan uzaklaştırılmaları konusundaki zorluklar ve kanal duvarlarında bıraktıkları kalıntılardan dolayı uygulamaları sınırlıdır. Kanal duvarlarında kalan kalsiyum hidroksitin, kök kanal dolgusu sırasında kullanılan kanal dolgu patlarının veya diğer malzemelerin bağlanmasını etkileyeceğinden, tavsiye edilmezler (232).

Öte yandan yıllardır devam eden bir endişe, kalsiyum hidroksitin kök kanallarından tam anlamıyla uzaklaştırılamamasıyla ilgilidir. Kanal dolumu yapılmadan önce tamamen uzaklaştırılamayan kalsiyum hidroksit kalıntıları, boyutsal kararsızlık ve çözünürlük gibi fiziksel özellikleri nedeniyle zaman içinde kök kanal patlarının dentine bağlanmasını ve sızdırmazlığını olumsuz yönde etkileyebilir (234). Bu gibi sorunlar, bakterilerin koronal, apikal veya lateral kanallardan penetre olmasına zemin hazırlayabilir. Kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılması amacıyla gerçekleştirilen en yaygın uygulamalardan biri, kök kanalının master apikal eğe ile

mekanik enstrümantasyonunu takiben sodyum hipoklorit ve EDTA solüsyonlarının irrigasyon iğneleriyle ile bol miktarda irrigasyonudur.

Günümüzde, irrigasyonun etkinliğini artırmak ve kanal içindeki kalıntıları uzaklaştırmak amacıyla sonik, ultrasonik ve daha birçok çeşitli aktivasyon yöntemi kullanılmakta ve etkinlikleri üzerine çalışmalar devam etmektedir.

2.4. Kanal İçi Medikamentleri Uzaklaştırma Yöntemleri

Kök kanalları, kapalı sistemler olarak kabul edilir (235). Bu açıdan bakıldığında irrigasyonların akışkan dinamiğini anlamak optimal eylemlerin sağlanmasında önemli bir rol oynayabilir. Irrigasyon dinamiği terimi, solüsyonların kök kanal duvarlarında nasıl aktığını, değiştirildiğini ve duvarlara nasıl nüfuz ettiğini açıklamaktadır (122).

2.4.1. Geleneksel İğne ile Irrigasyon

Irrigasyonun etkinliği ve güvenliği, solüsyonun kanallara tedarik edilme yöntemleriyle ilgilidir. Geleneksel açık uçlu bir iğne, irrigasyon solüsyonunu kök kanallarına göndererek preparasyon sırasında meydana gelen debrislerin veya uygulanan kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olabilir. Kök kanallarının geleneksel iğne ile irrigasyonu sırasında dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır: (236)

1. Solüsyon yavaşça ve pasif bir şekilde kanala gönderilmelidir.
2. İğne kanala asla zorla yerleştirilmemeli ve enjeksiyon sırasında solüsyonun kanaldan geri akışı için yeterli alan bırakılmalıdır.
3. 27,30 veya 31 gauge (G) iğneler kullanılmalıdır.
4. Irrigasyon etkinliği, son apikal çapa ve kanal şekline bağlıdır.
5. Irrigasyon solüsyonları doku içine itilmemeli ve kanala nazikçe gönderilmelidir.
6. Geleneksel iğnenin temizlenen bölgeye yakın yerleştirilmesi önemlidir. Direnç hissedilene kadar iğne ucu kanala yerleştirilmeli ve ardından iğne geri çekilerek kanal pasif olarak yıkanmalıdır.

7. Gönderilen irrigasyon solüsyonunun hacmi, irrigasyon konsantrasyonundan veya türünden daha önemlidir.
8. Çeşitli irrigasyon solüsyonları arasındaki kimyasal etkileşimlerin önüne geçmek için her solüsyon için ayrı şırıngalar kullanılmalıdır.

27, 30 ve 31 G iğnelerin ISO çapları sırasıyla 0.42, 0.31 ve 0.25 mm'dir ve irrigasyon amacıyla küçük çaplı iğneler önerilmektedir. Geleneksel açık uçlu iğneler kullanıldığında, baloncuk fenomeni etkisiyle irrigasyon solüsyonu en iyi ihtimalle iğne ucundan 1 mm ötesine iletebilmektedir. Bunun sonucunda, kök kanallarında bakterilerin yerleşip çoğalabildiği, bakteriler için güvenli bölgeler olan lateral ve aksesuar kanallar, isthmus alanları ve anastomozlar tedaviden sonra dokunulmamış bir halde kalabilir. Ayrıca uygulanan pozitif basıncın, irrigasyon solüsyonlarının periapikal dokulara itilmesine ve önemli doku hasarıyla birlikte postoperatif ağrıya neden olabileceği rapor edilmiştir (237). Bahsi geçen komplikasyonların azaltılması ve solüsyonların ulaşabildiği derinliği geliştirmek amacıyla yandan açılan irrigasyon iğneleri (Max-I-Probe; Dentsply International, York, PA) geliştirilmiştir. Bu iğneler yardımıyla çalışma uzunluğunun 2-3 mm gerisinde pozitif basınç uygulanarak yapılan manuel irrigasyon, günümüzde en sık kullanılan endodontik irrigasyon yöntemlerinden biridir.

Geleneksel irrigasyon tekniklerinin etkinliği, karmaşıklığından uzak ve tamamen enjeksiyonun pozitif basıncına ve irrigasyon solüsyonunun vizkozitesiyle ilişkili olarak kök kanal sisteminde ne kadar akış gösterebildiğine bağlıdır. Irrigasyon solüsyonlarının etkinliğini artırmak ve kanal içi dezenfeksiyonu optimum seviyeye ulaştırmak için günümüzde birçok aktivasyon tekniği veya cihazı kullanılmaktadır.

2.4.2. Irrigasyon Aktivasyon Yöntemleri

Aktive edilmiş irrigasyon terimi, mekanik veya diğer enerji formlarından yararlanılması yoluyla irrigasyon solüsyonlarının kök kanal sisteminin karmaşık bölgelerine akışını sağlamak veya akışı iyileştirmek için bir yöntemin kullanılması

olarak tanımlanabilir. Günümüzde bu amaçla kullanılan birçok irrigasyon aktivasyon sistemi mevcuttur (238).

2.4.2.1. Sonik Aktivasyon

Sonik aktivasyon yapan cihazlarla ilgili ilk raporlar 1985 yılına dayanmaktadır. İlgili rapor Tronstad ve arkadaşlarının (239), ultrasoniklerin popülerite kazandığı bir dönemde piyasaya sürülecek olan Endostar 5'in (Syntex Dental Products, Valley Forge, PA) geliştirilmesi ve testleri hakkındaki raporunu içermektedir. Dental ünite bağlanarak hava ile çalışan bir el aleti olan Endostar 5, kök kanallarının enstrümantasyonu ve irrigasyon aktivasyonu amacıyla 6.5 kHz frekansta etkinliğini göstermekteydi. Ticari ürünün dizaynı aşamasında birçok kanal aleti test edilmiştir. Bunlar arasında kare ve üçgen kesitli veya farklı esneklik derecelerine sahip eğeler, az veya çok dikenli tirnerfler bulunmaktaydı. Test edilen aletlerin etkinliği ve güvenliği ele alındığında, sonuç olarak titreşim enerjisine dayanabilmesi için 20 ve 35 mm'lik apikal çapa sahip kare kesitli 25 mm uzunluğundaki eğeler tercih edilmiştir (240). Günümüzde ise sonik aktivasyon, cihaza bağlı esnek uçların düşük frekanslı titreşimi (1-6 kHz) aracılığıyla gerçekleştirilen bir solüsyon aktivasyon tekniği haline gelmiştir. Meydana gelen titreşim, irrigasyon solüsyonlarının apikal ve lateral kanallara nüfuz etme yeteneğinin artmasına olanak sağlar (241). Cihaza takılan esnek uçlar, kanal duvarlarını deforme etmeden solüsyon aktivasyonunun gerçekleşmesine izin verir.

Sonik aktivasyon yapan cihazlar arasında bulunan EndoActivator (Dentsply Tulsa, OK, ABD) esnek, kesici olmayan ve farklı boyutlarda 3 tip (Small 15/.02, Medium 25/.04, Large 35/.04) düşük viskoziteli asetil kopolimer uca sahiptir. Yaklaşık 0,166-0,3 kHz frekans aralığında kök kanalındaki solüsyona sonik enerji göndererek çalışmaktadır (242).

Vibringe (Vibringe B.V. Corp, Amsterdam, Hollanda), manuel olarak gönderilen solüsyonun sonik aktivasyonla kombine edilmesini sağlayan bir cihazdır. Tek kullanımlık dental enjektörlere sığabilen, irrigasyon iğneleriyle uyumlu özel olarak tasarlanmış kablosuz bir el aletidir. Standart bir irrigasyon iğnesi aracılığıyla

uygulanan irrigasyonun sürekli olarak sonik titreşimler halinde doğrudan kök kanalına iletilmesine izin verir (243).

Eddy sistemi (VDW GmbH, Münih, Almanya), havayla çalışan bir el aleti (SONICflex 2003 Airscaler, Kavo, Genova, İtalya) aracılığıyla 6 kHz frekansta çalışan ve 0.2 mm apikal çaplı iki farklı poliamid uca sahip nispeten yeni bir sonik aktivasyon sistemidir. Üretici firma, cihazın ürettiği yüksek frekanslı titreşimin, yüksek genliğe sahip salınımlı bir hareketle poliamid uca aktarıldığını iddia etmektedir. Bu üç boyutlu hareket sayesinde, şimdiye kadar yalnızca pasif ultrasonik irrigasyon (PUI) tarafından sağlandığı bilinen iki fiziksel etkiyi, kavitasyon ve akustik akışı, üretebilmektedir (244).

2.4.2.2. Ultrasonik Aktivasyon

Diş hekimliği alanında ultrasonik aletler ilk olarak, aşındırıcı bir karışım kullanılarak gerçekleştirilen kavite preparasyonları için tanıtılmıştır (245). Ortaya çıktığı zamanlarda uygulanan teknik olumlu eleştiriler almış olsa da (246), çok daha etkili ve kullanışlı olan yüksek hızlı el aletlerinin varlığı nedeniyle popülerlik kazanamamıştır (247). Endodonti alanında ultrasoniklerin kullanımı ise ilk kez 1957 yılında Richman (248) tarafından ortaya atılmıştır. Ardından Martin ve arkadaşları (249), ultrasonik olarak aktive edilen K tipi eğelerin dentini kesme yeteneğini göstermiş ve bu uygulamanın kök kanallarının doldurulmasından önce kanal preparasyonu amacıyla yaygın kullanım alanı bulabileceğini göstermişlerdir. Daha sonra Martin ve Cunningham (250, 251) tarafından dizayn edilen “Endosonic” cihazı 1987 yılından itibaren kök kanallarının enstrümantasyonu ve dezenfeksiyonunun ultrasonik ve sinerjistik sistemi tanımıyla piyasaya sürülmüştür.

Ultrasonikler hem kavitasyon hem de akustik akış oluşturarak etkilerini göstermektedirler. Oluşan kavitasyon minimaldir ve ultrasoniğin ucu ile sınırlı kalmaktadır (252). Akustik akış ise cihazdan yayılan enerji sayesinde solüsyonda girdaplar oluşmasını ifade etmektedir (253). Ahmad ve arkadaşları (252), şekillendirilmiş kanallarda biriken debrisin akustik akış yardımıyla uzaklaştırabileceğini göstermişlerdir. Eğelerin pasif olarak kanala yerleştirilmesinin

ardından ultrasonik enerji ile etkinleştirilmesiyle, tek başına manuel eğelemeye kıyasla önemli ölçüde daha temiz kanallar elde edilmiştir. Daha temiz kanalların ortaya çıkmasının olası bir açıklaması, ultrasonik aktivasyon sırasında kanalda çok daha yüksek hızda ve hacimde irrigasyon akışının yaratılıyor olmasıdır (254). Ultrasoniklerin sebep olduğu yüksek akış girdabı, kök kanalı içindeki ulaşılması zor anatomik bölgelerin temizlenmesinde büyük bir fayda sağlayabilir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalarda, irrigasyon solüsyonunun sürekli hareketini sağlayan ultrasonik titreşimin, kök kanal boşluğunun temizliği ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (252, 255).

Irrigasyon solüsyonlarının etkili olabilmesi için bir yüzeye doğrudan temas halinde olmaları gerektiği bilinmektedir (256). Bu bilgi bize aktivasyonun etkinliği ve uygulanma zamanı açısından bir fikir verebilir. Çünkü küçük konikliğe sahip köklerde irrigasyon solüsyonları kök apeksine ulaşmakta zorluk çeker ve aktive edilen irrigasyondan en az düzeyde etkilenirler (257). Ayrıca eğimli kanallarda irrigasyon solüsyonlarına sonik veya ultrasonik aktivasyon uygulanması sırasında cihaz uçlarının kanal duvarlarına temas etmesi kaçınılmaz olabilir. Bu da, titreşim hareketlerininin kısıtlanmasına ve temizleme verimliliğinin azalmasına sebebiyet verebilir (258). Bu durumun en önemli sebebi, kök kanalı içinde serbestçe salınan bir aletin, irrigasyon solüsyonunda kanal duvarlarına temas eden bir aletten daha fazla ultrasonik etkiye neden olmasıdır (259). Sluis ve arkadaşları (260), ultrasonik aktivasyonun debrislerin uzaklaştırılmasında daha büyük konikliğe sahip kök kanallarında daha etkili olması gerektiğini öne sürmüştür. Bu nedenle aktivasyon işleminin, kök kanallarının şekillendirilmesinin tamamlanmasına takiben uygulanmasının önemli olduğu söylenebilir.

Aktivasyonun uygulama süresi hususunda yapılan çalışmalar, daha temiz kanallar oluşturmak için 30 saniye ile 1 dakika arasında gerçekleştirilen ultrasonik aktivasyonun yeterli olduğunu gösterse de (261), 2 dakikalık uygulamalar da önerilmiştir (262). Aktivasyon süresinin kısa tutulması, eğenin kanalın ortasında kalmasını kolaylaştırarak kanal duvarlarına temas etmesini engellemeye olanak

sağlayabilir (261). Ayrıca, kullanılan aktivasyon cihazının orta güç ayarında kullanılması önerilmiştir (263). Düşük güç ayarında kullanılan ultrasoniklerin sodyum hipoklorit solüsyonuyla olan kombinasyonu; tek başına uygulanan sodyum hipokloritten daha etkili olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (264, 265). Öte yandan Cameron (266), sodyum hipoklorit ve ultrasonikler arasında sinerjistik bir etki olduğunu öne sürmüştür. Sodyum hipokloritin kollajeni çözme yeteneğinin ısıyla arttığı bilinmektedir (267); bu nedenle ultrasonik etkiyle üretilen ısının etkisi de göz ardı edilmemelidir (268). Ayrıca ultrasonikler, meydana getirdikleri kayma gerilimi sayesinde, iyi bir ıslatma özelliğine sahip solüsyonun doku çözme kapasitesini artırarak, akış alanına giren pulpa dokusu kalıntıları ve/veya smear tabakasının bozunarak ortamdan uzaklaştırılmasını sağlayabilirler (129, 269).

Literatürde iki tip ultrasonik aktivasyon türü tanımlanmıştır. Biri, aktivasyonun eş zamanlı olarak ultrasonik enstrümantasyon (simultaneous ultrasonic instrumentation, SUI) ile kombine bir şekilde uygulanması iken; diğeri pasif ultrasonik irrigasyon (PUI) olarak adlandırılır. Ultrasonik enstrümantasyon sırasında eğe kasıtlı olarak kök kanal duvarlarına temas ettirilir. Kök kanal sisteminden simüle edilmiş pulpa dokusunu veya kök kanal duvarından smear tabakasını uzaklaştırmada pasif ultrasonik irrigasyona göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Bunun mantıklı bir açıklaması, kanal duvarlarına temas sonucu akustik akışın ve kavitasyonun azalması olabilir (253). Öte yandan pasif ultrasonik irrigasyon tekniği ilk olarak Weller ve arkadaşları (270) tarafından tanımlanmıştır. Yöntemin pasif olarak ifade edilmesi, ultrasonik olarak etkinleştirilen eğenin SUI'dan farklı olarak 'kesmeme' eylemini ifade eder. Akustik enerji, ultrasonik dalgalar aracılığıyla cihazın ucuna veya bir eğeye iletilerek solüsyonun akustik akışını ve kavitasyonunu tetikler. Kök kanallarının enstrümantasyonu tamamlandıktan sonra, solüsyonla doldurulmuş kök kanalının merkezine ve mümkünse apikal bölgeye kadar ulaşabilen bir ultrasonik uç veya küçük bir eğe (örn. 15'lik eğe) yardımıyla aktivasyon gerçekleştirilir.

Yaylalı ve arkadaşlarının (271), ultrasonik olarak aktive edilen irrigasyon solüsyonlarının kök kanallarının apikal üçlüsünden kalsiyum hidroksiti uzaklaştırma

etkinliği üzerine gerçekteştirdikleri sistematik incelemede, ultrasonik aktivasyonun ele alınan 7 çalışmada geleneksel iğne ile irrigasyon tekniğinden daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Öte yandan sonik aktivasyon ile karşılaştırıldığında ise ele alınan 4 çalışmadan 2'si ultrasoniklerin üstünlüğünü ortaya çıkarırken; diğer 2 çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadıklarını gözlemlemişlerdir.

2.4.3. Irrigasyon Aktivasyonunda Güncel Yaklaşımlar

2.4.3.1. EndoVac

EndoVac (Discus Dental, Smart Endodontics, ABD), negatif apikal basınç sağlayan bir irrigasyon sistemidir ve 3 bileşenden oluşur: Mikro kanül (MICRO), Makro kanül (MACRO) ve Ana Dağıtım Ucu (MDT). MDT, solüsyonu eş zamanlı olarak iletir ve tahliye eder. Makro kanül, irrigasyonun pulpa odasından kanalın koronal ve orta bölümlerine iletilmesi için kullanılır. Mikro kanül ise 12 mikroskobik delik içerir ve debrisi çalışma uzunluğundan tahliye etme kapasitesine sahiptir. Nielsen ve Baumgartner (272), EndoVac'ın apikal sonlanmada kök kanalı debridmanı için pozitif basınçlı iğne irrigasyonuna göre önemli ölçüde daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır.

2.4.3.2. RinsEndo (RE)

Rinsendo (RE) (Air Techniques Inc, New York, ABD), basınçla gönderilen solüsyonun tekrardan emilmesi teknolojisini kullanarak çalışan bir sistemdir. Endodontik bir el aleti, 7 mm uzunluğundaki bir kanül ve solüsyonu kök kanallarına taşıyan bir şiringadan oluşur. Endodontik el aleti, dental ünite bağlı hava kompresörü tarafından çalıştırılır ve 6,2 mL/dakika irrigasyon hızına sahiptir. Çalışmalar, kök kanal sisteminin dezenfeksiyonunda umut vadeden sonuçlar gösterse de solüsyonun periapikal dokulara itildiği çalışmalar da rapor edilmiştir (273).

2.4.3.3. Self Adjusting File (SAF)

Self Adjusting File (SAF), dentini ileri-geri kazıma hareketiyle kaldıran içi boş bir eğe ve peristaltik bir pompa (VATEA) tarafından iletilen sürekli irrigasyonla birlikte kullanılır. Ayrıca kök kanallarının yalnızca irrigasyonu için eğe etkinleştirilmeden de

kullanılabilir. Sistem, diş köklerinin sahip olduğu farklı anatomileri nedeniyle geleneksel döner alet sistemleriyle ulaşılamayan tüm kanal duvarlarının temizliğini hedeflemektedir (274).

2.4.3.4. EasyClean

Yakın zamanda EasyClean (Easy Equipamentos Odontológicos, Belo Horizonte, Brezilya) adı verilen yeni bir aktivasyon cihazı piyasaya sürülmüştür. Sahip olduğu akrilonitril bütadien stiren (ABS) plastik uç 25/.04 boyutundadır ve "uçak kanadı" şeklinde bir kesite sahiptir. Cihazın resiprokasyon hareketiyle kullanılması önerilmiştir. Pasif ultrasonik irrigasyon ile karşılaştırıldığında, EasyClean ile gerçekleştirilen irrigasyon aktivasyonu eğimli kanalların apikal kısmındaki debrisleri uzaklaştırarak duvarların daha temiz olmasını sağlamıştır (275). Üretici firma, resiprokasyon hareketiyle kullanılmasını önerse de, EasyClean'in düşük hızda sürekli dönme hareketinde kullanılmasının irrigasyon solüsyonunda türbülansa neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayede isthmusların ve kanal duvarlarının daha iyi temizlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (276).

2.4.3.5. Fotonla İndüklenmiş Fotoakustik Dalgalanma (Photon-induced Photoacoustic Streaming, PIPS)

Lazerlerin diş hekimliği alanındaki etkinliği her zaman tartışma konusu olmuştur. Cerrahi olmayan kök kanal tedavisi için lazerlerin kullanımı 1970'lerin başına dayanıyor olsa da, kabul görmesi hızlı olamamıştır. Bunun ortak nedenlerinden biri, lazerin yaydığı foton enerjisinin termal hasara neden olabileceği endişesidir (277). Er:YAG lazer (dalga boyu 2940 nm), kök kanalının temizlenmesi, şekillendirilmesi ve genişletilmesi için FDA tarafından onaylanan lazer sistemidir (278). Bu sistem, kısa bir atım hızıyla (50 ms) termal hasara yol açmayan güçlü şok dalgaları oluşturarak çalışır (279). Yapılan çalışmalar, PIPS'in kök kanalından debrislerin ve kalsiyum hidroksit patının uzaklaştırılmasında geleneksel tekniklerden önemli ölçüde daha iyi olduğunu göstermiştir (279-281).

2.4.3.6. Fotodinamik Terapi (Photodynamic therapy, PDT)

Fotodinamik terapi (PDT), seçilmiş dokulara uygulanan fotosensitizan bir maddenin (örn. Malahit yeşili), düşük güçlü bir lazerden yayılan belirli dalga boyuna maruz kalmasıyla bir dizi moleküler enerji aktarımı üretilmesi mekanizmasıyla etki göstermektedir. Oluşan enerji ile birlikte oksijen iyonları ve oldukça reaktif ve sitotoksik olan serbest radikaller salınır ve hücre ölümüne neden olur (282).

2.4.3.7. Şok Dalgası ile Emisyonu Artırılmış Fotoakustik Dalgalanma (Shock Wave Enhanced Emission Photoacoustic Streaming, SWEEPS)

Kök kanallarının irrigasyonu alanındaki en güncel gelişme, lazerle aktive edilen irrigasyonun (LAI) etkinliğinin artırıldığı SWEEPS modu eklentisidir. Pulpa odasına yerleştirilen Er:YAG lazerin (dalga boyu 2940 nm) irrigasyon solüsyonu ile arasındaki etkileşime dayanmaktadır. Bu teknik, PIPS'e benzer ancak irrigasyon solüsyonuna çift atımlı lazer ışını darbelerini (20 mJ) ilettiği için etki modu kendine özgüdür (283). İkinci lazer darbesi, oluşturulan ilk darbe kabarcıklarının yıkımından hemen önce uygulanır, bunun sonucunda çok yüksek bir darbe gücüne (800 W) erişen sistem, ikincil kavitasyonun büyümesi ve etkinliğinin artması ile birlikte solüsyonun etkinliğini kök kanalının uzak bölgelerine ulaştırabilmektedir (284).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Etik Kurul tarafından onay alınmıştır (15.03.2022,2022/05-05). Çalışmanın deney aşamaları Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nin AR-GE laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

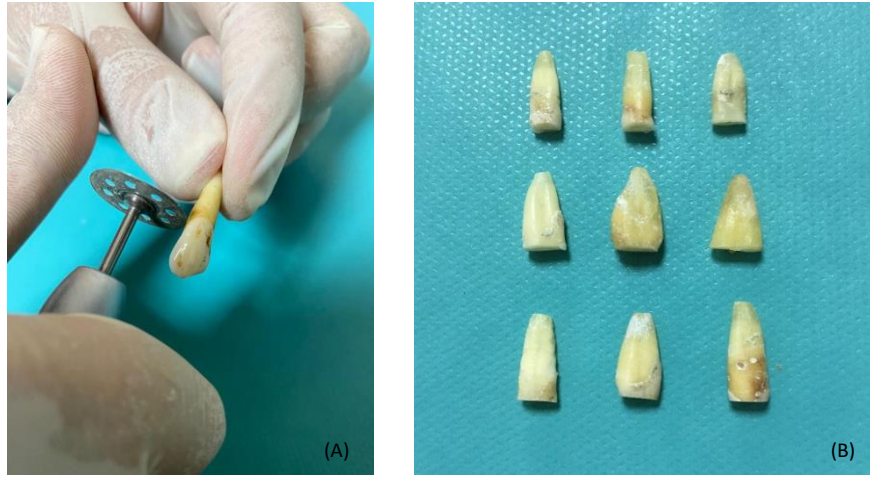
3.1. Dişlerin Seçimi ve Hazırlanması

Bu *in vitro* çalışma için özellikle diş çekimi yapılmamıştır. Fakültemize tedavi amacıyla başvuran hastalar arasından şiddetli periodontal hastalığa veya restore edilemeyecek kadar derin çürüğe sahip, 18-65 yaş aralığındaki hastaların çekilen dişleri, aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Tüm dişlerden tek kanallı olduklarını doğrulamak amacıyla farklı açılardan çekilen radyograflar alındı. Dişler, operasyon mikroskobu (Zeiss S7, Carl Zeiss, Almanya) ile büyütme altında incelendi ve kökünde çürük, rezorbsiyon, çatlak, kök kırığı olan veya daha önceden kanal tedavisi uygulanmış dişler çalışmaya dahil edilmedi. Dişler üzerindeki yumuşak doku kalıntıları fırça yardımı ile; diş taşları ise periodontal scaler yardımı ile mekanik olarak temizlendi.

Çalışmada, toplamda 252 adet insan dişi kullanıldı. Standardizasyon amacıyla dişler mine-sement sınırından dekoronize edildi. Kök kanalları, #10 K eğeler ile belirlenen çalışma boyunda, apikal açıklığın 0,5 mm gerisinde olacak şekilde ProTaper Universal döner eğe sistemi (Dentsply-Maillefer, Ballaigues, İsviçre) ile sırasıyla SX, S1, S2, F1, F2, F3, F4 ve F5 eğeye kadar X-Smart Plus endomotor (Dentsply Sirona, Ballaigues, İsviçre) yardımıyla genişletildi. Her bir eğe arasında 2 ml %5,25 NaOCl, kök kanallarının irrigasyonu amacıyla kullanıldı. Son yıkamada 2 ml %5,25 NaOCl'nin ardından 2 ml %17 EDTA uygulandı. Daha sonra kök kanalları kağıt koniler yardımıyla kurutuldu. Hem immatür diş formunun oluşturulması hem de apikal deltaların uzaklaştırılması amacıyla örneklerin apikal 3 mm'lik kısımları elmas diskler ile kesilerek uzaklaştırıldı ortalama kök boyu 12 ± 1 mm olacak şekilde standardize edildi. Medikamentlerin uzaklaştırılmasından sonra yapılacak olan kanal yüzeylerinin

değerlendirilme aşamasının ön hazırlığı amacıyla bukkal ve lingual kök yüzeylerinde kanalın iç dentin tabakasına zarar vermeyecek şekilde elmas diskler ile oluklar açıldı. Taze olarak hazırlanacak olan kanal içi medikamentlerin örneklere uygulanmasından önce örnekler, dehidrate olmalarının önlenmesi amacıyla serum fizyolojik içinde bekletildi.

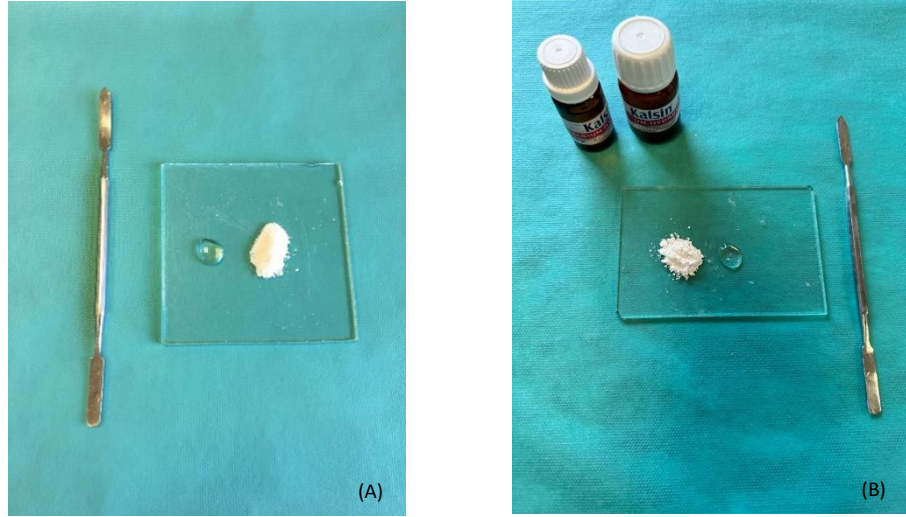


Şekil 3.1. Dişlerin mine-sement bölgesinde kronlarından elmas disk yardımıyla ayrılması (A). Kök kanallarının genişletilmesinin ardından köklerin apikal 3 mm'lik bölümlerinin elmas disklerle uzaklaştırılması (B).

3.2. Kanal İçi Medikamentlerin Hazırlanması

Kalsiyum hidroksit patı, toz ve gliserin içerikli bir likitin (Kalsin, Aktu Tic., İzmir) üretici tavsiyesine göre karıştırılmasıyla elde edildi. İkili antibiyotik patının hazırlanması için metronidazol (Flagyl 500 mg, Sanofi İlaç San. ve Tic. AŞ, Lüleburgaz-Kırklareli, Türkiye) ve siprofloksasinin (CIPRO 500 mg, Biofarma İlaç San. ve Tic. AŞ, İstanbul, Türkiye) birer adet tableti havanda dövülerek öğütüldü. Oluşan toz karışım siman camı üzerine üzerine alındı. Standardizasyon amacıyla gliserin içerikli likit (Kalsin, Aktu Tic., İzmir) ile 1:1 oranında karıştırıldı ve ikili antibiyotik patı hazır hale getirildi. Hazırlanan kalsiyum hidroksit ve ikili antibiyotik patı, kök kanallarına #40 Lentülo spiraller ile patın apikalden çıktığı izlenene kadar yerleştirildi. 6 diş negatif kontrol amacıyla boş bırakıldı. Apikalden ve koronalden çıkan fazla materyal, pamuk peletler yardımıyla uzaklaştırıldı. Dişlerin apikali ve apikal 3 mm'lik kök çevresi dental mum, koronal kısmı ise pamuk pelet ve geçici dolgu maddesi Cavit (3M ESPE, St. Paul,

MN, ABD) yardımıyla kapatıldı. Daha sonra örnekler, eppendorf tüplerinin içine yerleştirilen Presigum silikon ölçü materyaline (President Dental, Allerhausen, Almanya) yerleştirildikten sonra Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi AR-GE Laboratuvarında bulunan Etüv fırınında 37 derece %100 nemlilikte 2 hafta inkübe edildi.



Şekil 3.2. İkili antibiyotik patının hazırlanması (A), Kalsiyum hidroksit patının hazırlanması (B)

3.3. Dişlerin Gruplandırılması

Çalışmada kullanılan 252 adet örnek öncelikle DAP veya Ca(OH)_2 patı uygulanan diş kökleri olarak randomize bir şekilde iki ana gruba ayrıldı. Ardından her iki grup kendi içinde 4 alt gruba ayrılarak uygulanacak olan son irrigasyon solüsyonlarının grupları oluşturuldu. İrrigasyon yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi için ise oluşturulan alt gruplar kendi içlerinde 3 farklı gruba daha ayrılarak toplamda 24 adet çalışma grubu ($n=10$) oluşturuldu. Ayrıca Ca(OH)_2 ve DAP grupları için 3'er pozitif ve 3'er negatif kontrol örnekleri hazırlandı. Oluşturulan gruplar Tablo 3.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Dişlerin gruplandırılması

	Geleneksel İğne ile İrrigasyon (Gi)	Sonik Aktivasyon (SA)	Pasif Ultrasonik Aktivasyon (PÜİ)
İkili Antibiyotik Patı (DAP)	%17 EDTA (n=10)	%17 EDTA (n=10)	%17 EDTA (n=10)
	%17 EDTA + %0,008 BAK (n=10)	%17 EDTA + %0,008 BAK (n=10)	%17 EDTA + %0,008 BAK (n=10)
	%10 Glikolik asit (GA) (n=10)	%10 Glikolik asit (GA) (n=10)	%10 Glikolik asit (GA) (n=10)
	%70 Etanol (n=10)	%70 Etanol (n=10)	%70 Etanol (n=10)
Kalsiyum Hidroksit Patı [Ca(OH)₂]	%17 EDTA (n=10)	%17 EDTA (n=10)	%17 EDTA (n=10)
	%17 EDTA + %0,008 BAK (n=10)	%17 EDTA + %0,008 BAK (n=10)	%17 EDTA + %0,008 BAK (n=10)
	%10 Glikolik asit (GA) (n=10)	%10 Glikolik asit (GA) (n=10)	%10 Glikolik asit (GA) (n=10)
	%70 Etanol (n=10)	%70 Etanol (n=10)	%70 Etanol (n=10)

3.4. İrrigasyon Solüsyonlarının Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak olan %17 EDTA (Werax, İzmir, Türkiye), ticari bir solüsyon olarak temin edildi. Diğer solüsyonlar, kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılmasından hemen önce eczacılık fakültesinde taze olarak hazırlandı. %17 EDTA + %0,008 BAK solüsyonu, %10'luk benzalkonyum klorür (Dermostept Zefiran, İstanbul, Türkiye) çözeltisinden 0,84 mL alınıp, 99,2 mL'lik %17 EDTA solüsyonuna ilave edilmesiyle elde edildi. %70 Etanol solüsyonu, 109 mL distile suya 291 mL saf etil alkol eklenmesiyle elde edildi. %10 Glikolik asit solüsyonu ise 240 mL distile suya 40 mL glikolik asit (Smart Kimya, Çiğli, İzmir) ilave edilerek hazırlandı. Hazırlanan solüsyonların şişeleri, ışığa bağlı reaksiyonları önlemek amacıyla alüminyum folyo ile kaplandı ve şişeler oda sıcaklığında muhafaza edildi.

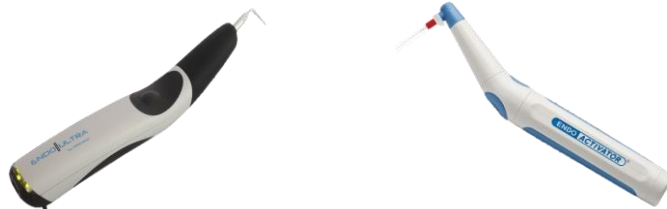


Şekil 3.3. İrrigasyon solüsyonlarının hazırlanması (Soldan sağa doğru: %17 EDTA, %10 Benzalkonyum Klorür, %98-99 Glikolik Asit)

3.5. Kanal İçi Medikamentlerin Uzaklaştırılması

Medikamentlerin kök kanallarına yerleştirilmesinden sonra 2 hafta Etüv fırınında inkübe edilen dişlerin medikament uzaklaştırma deneylerine başlandı. 3 adet kalsiyum hidroksit patı ve 3 adet ikili antibiyotik patı içeren diş pozitif kontrol amacıyla dolu olarak bırakıldı. Geriye kalan dişlerin kök kanallarından medikament uzaklaştırma işlemleri belirtilen irrigasyon solüsyonları ve yöntemleriyle tek bir hekim tarafından gerçekleştirildi.

Geleneksel iğne ile irrigasyon amacıyla 27 gauge (ISO 0.41 mm) iğneler (Genject, Sincan, Ankara) kullanıldı. Çalışma boyundan 2 mm kısa olarak yerleştirilen irrigasyon iğneleri ile 2.5 mL solüsyon yukarı-aşağı hareketlerle 30 saniye içinde kök kanalına uygulandı. Gruptaki her bir örnek için bu işlem 8 kez tekrarlanarak örnek başına toplamda 20 mL solüsyon kullanıldı.



Şekil 3.4. EndoUltra (Vista Dental Products, Wisconsin, ABD), EndoActivator (Dentsply Tulsa, OK, ABD)

Sonik aktivasyon amacıyla EndoActivator'un (Dentsply Tulsa, OK, ABD) Large (Mavi, 35/.04) ucu kullanıldı. Kök kanallarına uygulanan her 5 mL solüsyonun ardından cihaz kök kanalı içerisinde 30 saniye boyunca yukarı-aşağı hareketlerle uygulandı ve bu seri 4 kez tekrarlandı. Pasif ultrasonik irrigasyon amacıyla EndoUltra'nın (Vista Dental Products, Wisconsin, ABD) tek ucu olan 20/.02 ultrasonik ucu kullanıldı. Ultrasonik ucun duvarlara temasından kaçınılarak sonik aktivasyon grubundaki seriye benzer şekilde 5 mL solüsyon ve ardından 30 sn aktivasyon serisi 4 kez tekrarlandı. Sonik aktivasyon ve pasif ultrasonik irrigasyon gruplarında, geleneselle iğne ile irrigasyon grubuna benzer şekilde her bir örnek için 20 mL solüsyon kullanıldı. Aktivasyon uygulanan gruplardaki her bir örneğin toplam solüsyon aktivasyonu süresi 2 dk idi.

Medikament uzaklaştırılmasının ardından kök kanalları kağıt koniler ile kurutuldu. Oluşturulan çentiklere yerleştirilen ince bir siman spatülüne uygulanan çekiç darbesiyle kökler ikiye ayrıldı. Her bir diştten iki ayrı örnek elde edildi. Oluşan iki örnek stereomikroskop yardımıyla incelendi ve kalıntı miktarı daha fazla olan parçanın skorlaması yapıldı.

3.5. Örneklerin Skorlanması

Örnekler Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi AR-GE Laboratuvarında bulunan Olympus SZ61 stereomikroskop (Olympus, Tokyo, Japonya) yardımıyla 25x büyütme altında iki hekim tarafından incelendi ve mikroskoba bağlı Olympus DP12 kamera (Olympus, Tokyo, Japonya) yardımıyla fotoğraflanarak görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı. İki gözlemci, dişlerin stereomikroskop görüntülerini görüntü analiz program yardımıyla (ImageJ V.1.36 for Macintosh; National Institutes of Health, Bethesda, MD) 1 hafta aralıklarla bağımsız olarak üç kez değerlendirdi ve belirlenen kriterlere göre (Tablo 3.2.) skorlamalarını gerçekleştirdi (285). Gözlemciler arasındaki uyum Cohen'in kapa testiyle belirlendi.

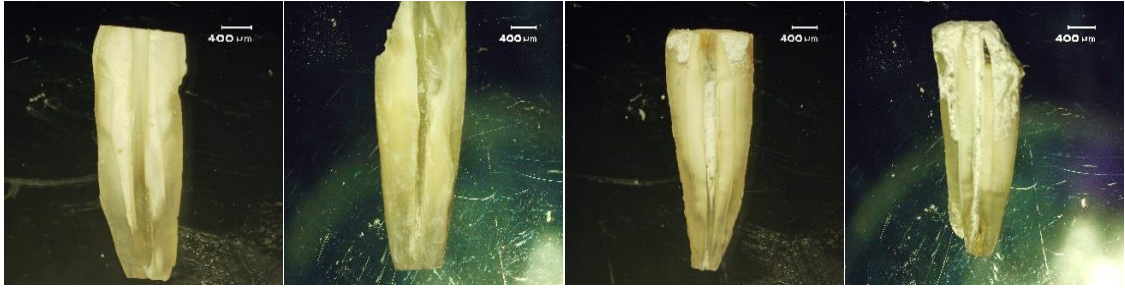
Tablo 3.2. Örneklerin Skorlanma Kriterleri

Skor 1. 25%'den daha az medikament içeren

Skor 2. 25–50% arası medikament içeren

Skor 3. 50–75% arası medikament içeren

Skor 4. 75–100% arası medikament içeren

**Skor 1****Skor 2****Skor 3****Skor 4****Şekil 3.5.** Medikament uzaklaştırma skorlamalarının temsili örnekleri

(A)



(B)

Şekil 3.6. Hacettepe Üniversitesi AR-GE Laboratuvarında bulunan Olympus SZ61 stereo mikroskop ve mikroskoba bağlı kamerası Olympus DP12 (Olympus, Tokyo, Japonya) (A), Etüv Fırını (B)

3.6. Verilerin Analizi

Veri analizi IBM SPSS Statistics V26 programında yapıldı. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kruskal Wallis testi

sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunması durumunda farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Tüm test sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi ($p=0.05$).

4. BULGULAR

4.1. Kalsiyum Hidroksit Patinin Uzaklaştırılması

Farklı son irrigasyon solüsyonlarının ve irrigasyon yöntemlerinin, uygulanan kanal içi medikamentleri uzaklaştırabilme etkinliklerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, kalsiyum hidroksit medikamentinin veri skorlamalarının istatistiksel sonuçları Tablo 4.1.'de gösterilmektedir. Pozitif ve negatif kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.1. Kalsiyum hidroksit patı deney gruplarının Median, Q1, Q3 ve Ortalama değerleri

Solüsyon	İrrigasyon Yöntemi	Median	Percentile 25 (Q1)	Percentile 75 (Q3)	Ortalama
%17 EDTA	G ⁱ	1,50	1,00	2,00	1,50
	SA ^h	1,00	1,00	2,00	1,40
	PU ^j	2,00	1,00	2,00	1,70
%17 EDTA + % 0,008 BAK	G ⁱ	2,00	2,00	2,00	2,20
	SA ^{d,f}	1,00	1,00	1,00	1,00
	PU ^j ^{e,g}	1,00	1,00	1,00	1,10
%70 Etanol	G ⁱ	2,00	2,00	2,00	2,00
	SA	2,00	2,00	3,00	2,30
	PU ^j	2,00	2,00	2,00	2,10
%10 Glikolik Asit	G ^j ^{a,i}	4,00	4,00	4,00	3,80
	SA ^{b,f,h}	4,00	3,00	4,00	3,60
	PU ^j ^{c,g,i}	4,00	4,00	4,00	3,80
Negatif Kontrol ^{a,b,c,j}		1,00	1,00	1,00	1,00
Pozitif Kontrol ^{d,e,j}		4,00	4,00	4,00	4,00

BAK, Benzalkonyum Klorür; Gⁱ, Geleneksel İğne ile İrrigasyon; PU^j, Pasif Ultrasonik İrrigasyon; SA, Sonik Aktivasyon. *Aynı harfler, gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p<0.05$).

Genel çerçeveden bakıldığında, aynı irrigasyon solüsyonlarında uygulanan irrigasyon aktivasyon yöntemleri açısından anlamlı farklılıklar bulunamamıştır ($p>0.05$). Ortaya çıkan anlamlı farklılıkların, farklı solüsyon grupları arasında olduğu göze çarpmaktadır. %17 EDTA ve %10 glikolik asit ile birlikte uygulanan irrigasyon yöntemlerinin sonuçları bire bir olarak karşılaştırıldığında, %17 EDTA'nın kalsiyum hidroksiti uzaklaştırma etkinliğinin 3 irrigasyon yönteminde de daha iyi olduğu görülmüştür ($p<0.05$). %17 EDTA + %0,008 BAK grubu ile %10 glikolik asit grubu

karşılaştırıldığında ise her bir solüsyonun SA ve PUI alt gruplarında önceki solüsyon grubu daha iyi etkinlik gösterirken ($p<0.05$), GI alt grupları arasında bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca %17 EDTA + %0,008 BAK ile birlikte uygulanan SA ve PUI, pozitif kontrol grubuyla da anlamlı bir fark oluşturarak daha temiz kanalların elde edilmesine olanak sağlamıştır ($p<0.05$). %70 etanol ile birlikte uygulanan irrigasyon yöntemlerinin sonuçları hiçbir gruba anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p>0.05$). Son olarak, %10 glikolik asit ile birlikte uygulanan tüm irrigasyon yöntemlerinin sonuçları, negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı ortaya çıkararak tüm solüsyonlar arasında kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılması konusunda en kötü etkinliği göstermiştir ($p<0.05$).

4.2. İkili Antibiyotik Patının Uzaklaştırılması

İkili antibiyotik patı grubunun veri skorlamalarının istatistiksel sonuçları Tablo 4.2.'de gösterilmektedir. Pozitif ve negatif kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kalsiyum hidroksit grubuna benzer şekilde, ikili antibiyotik patı grubunda da aynı irrigasyon solüsyonlarında uygulanan irrigasyon aktivasyon yöntemleri açısından anlamlı farklılıklar bulunamamıştır ($p>0.05$). %17 EDTA ile birlikte uygulanan SA ve PUI alt grupları, pozitif kontrol grubuyla anlamlı bir fark oluşturarak daha temiz kanalların elde edilmesini sağlamıştır ($p<0.05$). Ayrıca aynı solüsyonun SA alt grubu, %10 glikolik asit ile birlikte uygulanan SA alt grubuna kıyasla daha iyi bir etkinlik seviyesine sahipken ($p<0.05$), GI alt grubu hiçbir gruba anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p>0.05$). %17 EDTA + % 0,008 BAK ile birlikte uygulanan GI ve SA alt gruplarının veri skorlamaları, pozitif kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturarak antibiyotik patının uzaklaştırılmasında yüksek bir etkinlik sergilemiştir ($p<0.05$). Ayrıca %17 EDTA + % 0,008 BAK solüsyonunun GI ve PUI alt grupları, %10 glikolik asit ile birlikte uygulanan GI ve PUI alt gruplarıyla bire bir olarak karşılaştırıldığında önceki solüsyonun etkinlik düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Tablo 4.2. İkili antibiyotik patı deney gruplarının Median, Q1, Q3 ve Ortalama değerleri

Solüsyon	İrrigasyon Yöntemi	Median	Percentile 25 (Q1)	Percentile 75 (Q3)	Ortalama
%17 EDTA	Gİ	2,00	2,00	2,00	2,10
	SA ^{o,u}	1,00	1,00	2,00	1,40
	PUİ ^ö	1,50	1,00	2,00	1,50
%17 EDTA + % 0,008 BAK	Gİ ^{p,ü}	2,00	1,00	2,00	1,60
	SA ^r	2,00	1,00	2,00	1,80
	PUİ ^t	1,00	1,00	2,00	1,30
%70 Etanol	Gİ	2,00	2,00	3,00	2,30
	SA ^s	2,00	2,00	2,00	1,90
	PUİ ^{n,ş}	1,00	1,00	2,00	1,30
%10 Glikolik Asit	Gİ ^{k,ü}	4,00	4,00	4,00	3,80
	SA ^{l,u}	3,00	3,00	4,00	3,30
	PUİ ^{m,ş,t}	3,00	3,00	3,00	3,20
Negatif Kontrol ^{k,l,m}		1,00	1,00	1,00	1,00
Pozitif Kontrol ^{n,o,ö,p,r,s}		4,00	4,00	4,00	4,00

BAK, Benzalkonyum Klorür; Gİ, Geleneksel İğne ile İrrigasyon; PUİ, Pasif Ultrasonik İrrigasyon; SA, Sonik Aktivasyon. *Aynı harfler, gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir (p<0.05).

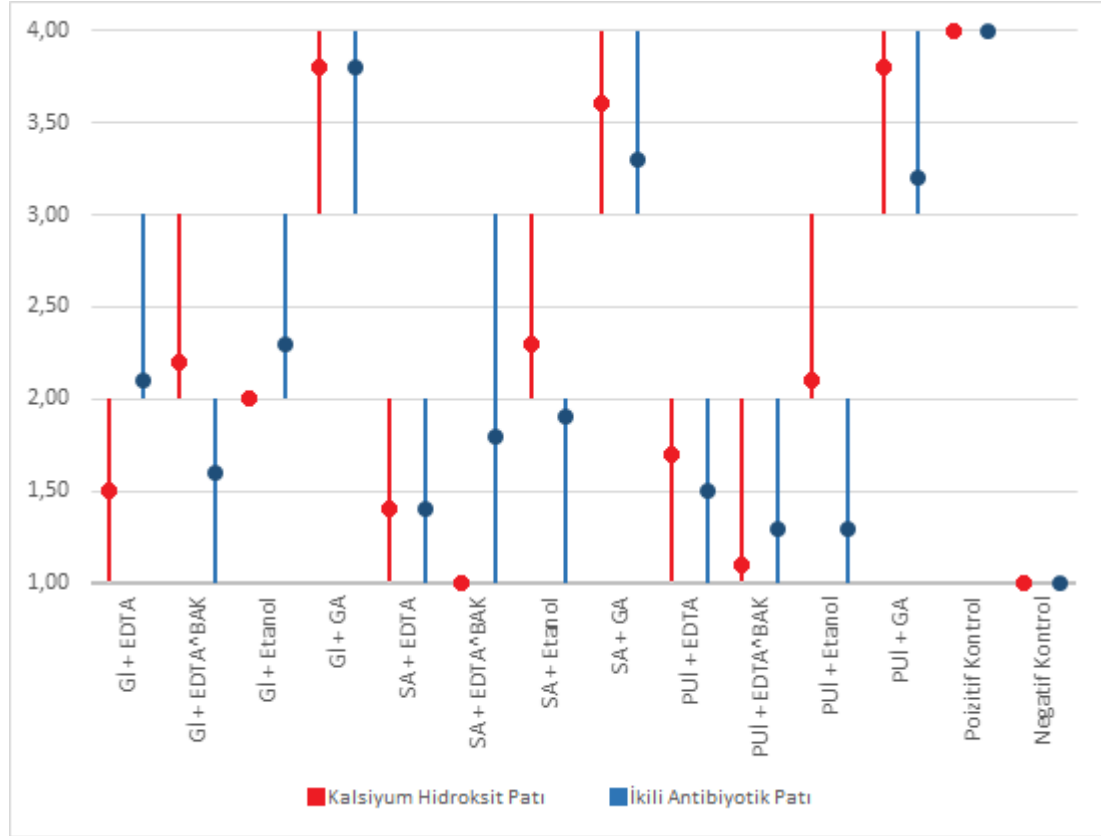
Öte yandan %70 Etanol ile birlikte uygulanan SA ve PUİ alt grupları, pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha temiz kanalların ortaya çıkmasını sağlamıştır (p<0.05). Ayrıca, aynı solüsyonun PUİ alt grubunun, %10 glikolik asit ile birlikte uygulanan PUİ alt grubuyla karşılaştırıldığında daha iyi etkinlik gösterdiği görülürken (p<0.05), solüsyonun Gİ alt grubu hiçbir grupla anlamlı bir fark oluşturmamıştır (p>0.05). Son olarak %10 glikolik asit grubundaki tüm irrigasyon yöntemlerinin sonuçları, negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı ortaya çıkararak kalsiyum hidroksit grubuna benzer bir şekilde en düşük uzaklaştırma etkinliğini göstermiştir (p<0.05).

4.3. Kalsiyum Hidroksit ve İkili Antibiyotik Patı Uzaklaştırılma Miktarlarının İkili Olarak Karşılaştırılması

Kalsiyum hidroksit ve ikili antibiyotik patı uzaklaştırılma veri skorlamalarının ikili olarak karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. Her

iki medikament gruplarının veri sonuçları oluşturulan tablolar (Tablo 4.3., 4.4.,4.5.,4.6.) yardımıyla karşılaştırmalı olarak incelenebilmektedir.

Tablo 4.3. Kalsiyum hidroksit ve ikili antibiyotik patlarının uzaklaştırılma miktarlarının Minimum, Maksimum ve Ortalama değerleri



BAK, Benzalkonyum Klorür; GA, Glikolik Asit; Gi, Geleneksel İğne ile İrrigasyon; PUİ, Pasif Ultrasonik İrrigasyon; SA, Sonik Aktivasyon.

Gi grubunda her iki kanal içi medikamentin ikili karşılaştırmaları Tablo 4.4.'de gösterilmektedir. İkili karşılaştırmada kalsiyum hidroksitin daha iyi uzaklaştırıldığı gruplar Gi + EDTA ($p < 0.05$) ve Gi + Etanol ($p > 0.05$) grupları iken; Gi + EDTA^BAK grubunda ikili antibiyotik patı daha iyi uzaklaştırılmıştır ($p > 0.05$). Tablo 4.3.'de görüldüğü üzere, Gi + GA grubunda kalıntı skorlamalarının ortalamaları her iki medikament için yüksek bir skorda ve eşit bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 4.4. Geleneksel iğne ile irrigasyon grubunun (Gİ) her iki kanal içi medikamenti içeren karşılaştırmalı tablosu

		Median	Percentile 25 (Q1)	Percentile 75 (Q3)	Ortalama	P
Gİ + EDTA	Ca(OH) ₂	1,50	1,00	2,00	1,50	0.035*
	DAP	2,00	2,00	2,00	2,10	
Gİ + EDTA ^{BAK}	Ca(OH) ₂	2,00	2,00	2,00	2,20	0.52
	DAP	2,00	1,00	2,00	1,60	
Gİ + Etanol	Ca(OH) ₂	2,00	2,00	2,00	2,00	0.28
	DAP	2,00	2,00	3,00	2,30	
Gİ + GA	Ca(OH) ₂	4,00	4,00	4,00	3,80	1.00
	DAP	4,00	4,00	4,00	3,80	

İkili kıyaslamalarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır ($p < 0.05$). BAK, Benzalkonyum Klorür; GA, Glikolik Asit; Gİ, Geleneksel iğne ile irrigasyon. *Yıldız ile işaretlenmiş değer, istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade etmektedir ($p < 0.05$).

Sonik aktivasyon grubunda her iki kanal içi medikamentin verileri Tablo 4.5.'de gösterilmektedir. İkili karşılaştırmada kalsiyum hidroksitin daha iyi uzaklaştırıldığı grubun SA + EDTA^{BAK} grubu olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Tablo 4.5. Sonik aktivasyon (SA) grubunun her iki kanal içi medikamenti içeren karşılaştırmalı tablosu

		Median	Percentile 25 (Q1)	Percentile 75 (Q3)	Ortalama	P
SA + EDTA	Ca(OH) ₂	1,00	1,00	2,00	1,40	1.00
	DAP	1,00	1,00	2,00	1,40	
SA + EDTA ^{BAK}	Ca(OH) ₂	1,00	1,00	1,00	1,00	0.007*
	DAP	2,00	1,00	2,00	1,80	
SA + Etanol	Ca(OH) ₂	2,00	2,00	3,00	2,30	0.165
	DAP	2,00	2,00	2,00	1,90	
SA + GA	Ca(OH) ₂	4,00	3,00	4,00	3,60	0.28
	DAP	3,00	3,00	4,00	3,30	

İkili kıyaslamalarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır ($p < 0.05$). BAK, Benzalkonyum Klorür; SA, Sonik Aktivasyon; GA, Glikolik Asit. *Yıldız ile işaretlenmiş değer, istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade etmektedir ($p < 0.05$).

SA + EDTA grubunda her iki medikamentin uzaklaştırılma skorlamalarının ortalamalarının eşit ve diğer solüsyon gruplarına (Etanol ve GA) kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Öte yandan ikili antibiyotik patının SA + Etanol ve SA + GA gruplarında daha iyi uzaklaştırıldığı görülürken, en yüksek skorların GA solüsyon grubunda olduğu göze çarpmaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 4.6. Pasif ultrasonik irrigasyon (PUİ) grubunun her iki kanal içi medikamenti içeren karşılaştırmalı tablosu

		Median	Percentile 25 (Q1)	Percentile 75 (Q3)	Ortalama	P
PUİ + EDTA	Ca(OH) ₂	2,00	1,00	2,00	1,70	0.481
	DAP	1,50	1,00	2,00	1,50	
PUİ + EDTA^BAK	Ca(OH) ₂	1,00	1,00	1,00	1,10	0.481
	DAP	1,00	1,00	2,00	1,30	
PUİ + Etanol	Ca(OH) ₂	2,00	2,00	2,00	2,10	0.004*
	DAP	1,00	1,00	2,00	1,30	
PUİ + GA	Ca(OH) ₂	4,00	4,00	4,00	3,80	0.023*
	DAP	3,00	3,00	3,00	3,20	

İkili kıyaslamalarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır ($p < 0.05$). BAK, Benzalkonyum Klorür; PUİ, Pasif Ultrasonik İrrigasyon; GA, Glikolik Asit. *Yıldız ile işaretlenmiş değerler, istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade etmektedir ($p < 0.05$).

Pasif ultrasonik irrigasyon grubunda her iki kanal içi medikamentin verileri Tablo 4.6.'da gösterilmektedir. İkili karşılaştırmada kalsiyum hidroksitin daha iyi uzaklaştırıldığı tek grup PUİ + EDTA^BAK grubu olmuştur ($p > 0.05$). İkili antibiyotik patininin PUİ + EDTA ($p > 0.05$), PUİ + Etanol ($p < 0.05$) ve PUİ + GA ($p < 0.05$) gruplarında daha iyi uzaklaştırıldığı görülmüştür. Diğer solüsyon gruplarına benzer şekilde en yüksek kalıntı skorlamaları GA solüsyon grubunda görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Daimi dişlerin gelişimleri sırasında diş çürükleri, travma ve dental anomaliler gibi nedenler kök gelişim sürecinde bozulmalara sebep olmaktadır. İmmatür dişlerde dental pulpa, aldığı hasar sonucunda canlılığını yitirse kök dentininin gelişiminin durmasına sebep olabilir. Bunun bir sonucu olarak kök ucu kapanmamış, ince dentin duvarlarına ve sağlıklı dişlere kıyasla daha kısa bir kanal boyuna sahip dişler karşımıza çıkabilir (9, 286). İmmatür daimi dişlerde enfekte pulpa dokusunun tedavisi sırasında klinisyenlerin karşılaştığı birçok zorluk vardır. İnce dentin duvarları nedeniyle kök kanal sisteminin temizlenmesi ve şekillendirilmesi zorlaşmaktadır. Kök apikalinin tam olarak gelişmemesi ve huni şekline sahip olması nedeniyle kök kanallarını doldurmak güç bir hale gelmektedir. Ayrıca bu dişler tedavi sırasında veya sonrasında mevcut gelişim seviyelerinden dolayı kırılmaya daha yatkın olabilir (10).

Enfekte veya nekrotik pulpa dokusuna sahip immatür daimi dişlerin tedavisine yönelik stratejiler, kalsiyum hidroksitin kullanıldığı çoklu seans apeksifikasyon tedavisinden, kalsiyum silikat esaslı materyallerle gerçekleştirilen apikal tıkaç tekniğine ve rejeneratif endodontik tedavilere kadar değişiklik göstermektedir. Uygun tedavinin kararı, doğru vaka seçimiyle mümkün olmaktadır. Radyografik muayene sırasında kök uzunluğu veya genişliğinin kabul edilebilir olduğu ve kök kırığı riskinin çok büyük olmadığı düşünülen durumlarda apeksifikasyon tedavisi ilk tercih olabilir. Şayet apeksifikasyon tedavisine karar verilirse, kalsiyum hidroksit yerine kalsiyum silikat esaslı materyaller kullanılabilir. Bu durumda hasta, sürekli kök gelişiminin gerçekleşmeyeceği konusunda uyarılmalıdır. Öte yandan kök uzunluğu veya kalınlığının yetersiz olduğu gözlenen vakalarda, kök gelişimini teşvik etmesi amacıyla rejeneratif endodontik tedavilere başvurmak avantajlı olacaktır (57).

Çalışmamızda yararlanılan insan dişleri, çalışma hipotezinin klinik açıdan daha uygun bir örnekle test edilmesine imkan sağladıkları için *in vitro* ve *in situ* dental araştırmalarda sıklıkla tercih edilmektedirler. Ancak insan dişlerinin kullanımında bazı dezavantajlar ve sınırlamalar mevcuttur. Çekim kararı verilen dişlerdeki köke uzanan geniş çürük lezyonları ve ayrıca dişlerin mevcut anatomik farklılıkları birçok örneğin

çalışma dışında kalmasına neden olabilmektedir. Diğer bazı problemler ise enfeksiyon tehlikesi ve etik konulardır. Bahsi geçen problemler nedeniyle dental araştırmalarda sığır, primat, domuz, koyun ve at dişleri gibi örnekler insan dişlerine alternatif olarak kullanılsalar da yapısal bileşenlerinin insan dişleri ile aynı olmaması nedeniyle verilerin değerlendirilmesi konusunda bazı endişeler mevcuttur (287). Bu doğrultudan bakarak çalışmamızda, rejeneratif endodontik tedavilerin uygulandığı immatür dişlerin yapısal olarak sahip olduğu kök ucu kapanmamış dişlerin standardize bir şekilde elde edilebilmesi için köklerinde çürük, çatlak veya kırık olmayan insan dişleri kullanılmıştır. İmmatür diş formunun oluşturulması hususunda literatürde farklı yaklaşımlar göze çarpmaktadır. Aksel ve arkadaşları (288), deneysel amaçlı immatür diş formunun oluşturulması amacıyla 1'den 6 numaraya kadar (1.7 mm) Peeso Reamer'ları (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) ProTaper NiTi enstrümanlarla (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) kombine olarak kullanırken, Güven ve arkadaşları (289) sadece Peeso Reamer'ları kullanmıştır. Tulumbacı ve arkadaşları (290) kök kanallarını #100 K eğeye (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) kadar genişlettikten sonra 1'den 6 numaraya kadar (1.5 mm) Gates Glidden frezleri (Lexicon, Dentsply, Tulsa Dental, Tulsa, OK, ABD) kullanmıştır. Nagaş ve arkadaşları (291), ProTaper döner eğe sistemiyle (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK, ABD) F5'e kadar genişlettikleri kök kanallarını paralel post frezleri (1.25 mm) (Coltène/Whaledent, Summit County, OH, ABD) kullanarak standardize etmişlerdir. Öte yandan Aksel ve arkadaşları (285) ile Akman ve arkadaşları (292), üçlü antibiyotik patınının farklı irrigasyon teknikleriyle uzaklaştırılabilme miktarını değerlendirdikleri çalışmalarında kök kanallarını ProTaper döner eğe sistemiyle (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK, ABD) F4'e kadar genişletmiş ve örneklerin bukkal ve lingual yüzeylerinde uzunlamasına oluklar oluşturmuşlardır. Bu nedenle çalışmamızda benzer şekilde kök kanalları ProTaper döner eğe sistemiyle (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK, ABD) F5'e kadar genişletilmiştir. Ek olarak örneklerin apikal 3 mm'lik bölgesi hem apikal deltaların uzaklaştırılması hem de kök ucu kapanmamış dişlerin sahip olduğu kök formunun oluşturulabilmesi için uzaklaştırılmış ve örnekler 12 ± 1 mm boyunda standardize edilmiştir. Daha sonra, önceki çalışmalara benzer şekilde örneklerin

bukkal ve lingual yüzeylerinde kök kanallarına zarar vermekten kaçınılarak elmas diskler (Brasseler, Savannah, GA, ABD) yardımıyla oluklar açılmıştır (285, 293). Deneyleerin tamamlanmasının ardından oluklara yerleştiren ince bir siman spatülüne uygulanan çekiç darbesi ile dişler ikiye ayrılarak kanal yüzeylerinde kalan kanal içi medikament miktarının ileri değerlendirilmesi için uygun şartlar elde edilmiştir.

Kök kanal tedavisi sonrasında kök kanal boşluğunda kalabilen veya doldurulmuş kanal sisteminde yeniden çoğalarak kolonize olabilen mikroorganizmaların endodontik başarısızlığın önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, tedavinin başarıya ulaşması etkili bir enfeksiyon kontrolü ile ilişkilidir. Mekanik ve kimyasal işlemlerle bakteriler, bakteri ürünleri ve bakterilerin üremesi için substrat görevi görebilecek nekrotik doku ortamdan uzaklaştırılır (121). Rejeneratif endodontik tedavilerde mekanik enstrümantasyon, halihazırda ince olan dentin duvarlarının daha da zayıflamasına sebep olabilir (67). Ayrıca kök kanallarının apikal bölgesindeki kök hücrelerin canlılığını olumsuz yönde etkileyebileceğinden önerilmemektedir (106). Bu nedenle günümüzde rejeneratif endodontik tedavilerde biyofilmin ve yan ürünlerinin eliminasyonu için minimal şekillendirme yaparak veya daha çok önerilen şekliyle hiçbir mekanik şekillendirme yapmadan özellikle kimyasal dezenfeksiyona önem verilmektedir. Sodyum hipoklorit, bu amaçla kullanılan açık ara en popüler ve yaygın birincil irrigasyon solüsyonudur (123). Bunun sebeplerinden birkaçı biyofilmlerde kolonize olan bakterilere karşı gösterdiği üstün antimikrobiyal etki ve organik pulpa dokusu artıklarını çözme konusundaki benzersiz yeteneğidir (124, 144). Endodonti alanında %0,5 ila %8,25 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılan sodyum hipoklorit solüsyonunun en etkili olduğu konsantrasyonunun hangisi olduğu konusunda fikir birliği olmasa da, yüksek konsantrasyonlarda kullanımının kök hücrelerin canlılığı üzerinde negatif etkilere neden olduğu kanıtlanmıştır (20, 136). AAE, 2021 yılında revize ettiği rejeneratif endodonti prosedürü rehberinde 20 mL %1.5 NaOCl kullanımını önermiştir (294). Çalışmamızda sodyum hipoklorit kullanımı bu doğrultuda gerçekleştirilmiştir.

Kök kanallarındaki sert doku artıklarının veya smear tabakasının inorganik bileşenlerinin uzaklaştırılması için demineralize edici bir ajanın etkinliğine ihtiyaç duyulur. Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) günümüzde bu amaçla kullanılan en yaygın şelasyon ajanıdır. Ayrıca, periapikal bölgeden kanamanın indüklenmesinden hemen önce dentine uygulanan EDTA solüsyonu, dentin matriksine gömülü biyoaktif moleküllerin açığa çıkmasına yardımcı olabilmektedir (116, 147). Öte yandan EDTA solüsyonu, rejeneratif endodontik tedavilerde sodyum hipoklorit uygulamasının ardından gelişebilecek hücresel sitotoksitenin azalmasında fayda sağlayabilir (9, 137) ve böylece ortaya çıkan hücrelerin aktiviteleri ve yeni gelişecek dokuların rejenerasyonu optimize edilebilir (148). Çalışmamızda EDTA solüsyonu, AAE'nin rejeneratif endodonti prosedürü rehberinde olduğu gibi son irrigasyon solüsyonu olarak 20 mL ve %17'lik konsantrasyonda kullanılmıştır (294).

Rejeneratif endodontik tedavilerde kök kanallarının dezenfeksiyon seviyesini artırmak amacıyla kanal içi medikamentler kullanılmaktadır. Üçlü antibiyotik patının kök kanallarındaki bakterilere karşı etkinliğinin deneysel olarak doğrulanmasından sonra rejeneratif endodontik tedavilerde de kullanımı yaygınlaşmıştır. Kombinasyon içinde bulunan minosiklinin renklenmeden sorumlu tutulması üzerine ikili antibiyotik patının (metronidazol ve siprofloksasin) kullanımına yönelim artmıştır. Öte yandan kalsiyum hidroksit içeren terapötik ajanlar, endodonti alanında çeşitli tedavi yöntemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek pH'ı sayesinde günümüzde sert doku birikimini teşvik eden, antimikrobiyal aktiviteye sahip, vital pulpa ve periapikal dokuların iyileşmesini destekleyen en iyi medikament olduğu düşünülmektedir (207). Avrupa Endodonti Birliği'nin (ESE) (2018) endodonti alanında antibiyotiklerin kullanımına ilişkin olarak yayınladığı beyanda, rejeneratif endodontik tedavilerde antibiyotik kullanımını destekleyen sağlam kanıtların bulunmamasına dikkat çekerek, ikili/üçlü antibiyotik patı yerine kalsiyum hidroksit kullanımının tercih edilmesi gerektiğini önerse de günümüzde her iki kanal içi medikamentin kullanımı üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (295-297). Bu nedenle çalışmamızda her iki kanal içi medikamente de yer verilmiştir. Kalsiyum hidroksitin hazırlanması için Kalsin'in (Aktu Tic., İzmir, Türkiye) tozu ve gliserin içerikli likiti üretici tavsiyesine göre karıştırılmıştır.

Formülünde gliserin bulunan kalsiyum hidroksit patının ilk klinik kullanımı Steiner ve arkadaşları (298) tarafından rapor edilmiştir. Gliserin, karakteristik bir kokuya sahip, viskoz, renksiz ve şeffaf bir sıvıdır. Higroskopik özelliğinden dolayı suda çözünebilir ve bu sayede bulunduğu ortamdan kolayca uzaklaştırılabilir. Olson ve Hoover (299) tarafından toksik olmadığı da belirtilen gliserin, kanal içi lubrikant olarak da kullanılabilir (300). İkili antibiyotik patının hazırlanması Hoshino ve arkadaşlarının (190) uygulamasına benzer bir şekilde metronidazol (Flagyl 500 mg, Sanofi İlaç San. ve Tic. AŞ, Lüleburgaz-Kırklareli, Türkiye) ve siprofloksasinin (CIPRO 500 mg, Biofarma İlaç San. ve Tic. AŞ, İstanbul, Türkiye) 1:1 oranında gliserin içerikli bir likit ile karıştırılmasıyla (1 mg/mL) elde edilmiştir (285, 301). Kanal içi medikamentler kök kanallarına #40 Lentülo spiraller yardımıyla materyalin apikalden taşıdığı izlenene kadar gönderilmiştir (302).

Klinik ortamın taklit edilmesi hususunda literatürde birçok farklı örnek bulunmaktadır. Benzer bir çalışmada Aksel ve arkadaşları (285), kök apikalini siyanoakrilat yapıştırıcıyla kapatmışlardır. Sungur ve arkadaşları (301), hazırladıkları örnekleri dairesel, kendi kendine sertleşen bir akrilik rezin kalıbına yerleştirmişlerdir. Öte yandan Uysal ve arkadaşları (293) ile Düzgün ve arkadaşları (303), hazırladıkları örnekleri eppendorf tüpleri içerisindeki silikon ölçü materyaline yerleştirmişlerdir. Çalışmamızda, önceki çalışmalara benzer şekilde örnekler kanal içi medikamentlerin kök kanallarına uygulanmasının ardından klinik ortamın taklit edilmesi ve uygulama kolaylığı sağlaması açısından eppendorf tüplerine yerleştirilen Presigum silikon ölçü materyaline (President Dental, Allerhausen, Almanya) yerleştirilmiştir. AAE'nin yayınladığı rejeneratif endodonti prosedürü rehberinde ikinci seans için geçmesi gereken sürenin 1-4 hafta olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda, hazırlanan örnekler 37 derece, %100 nemli ortam sağlayan Etüv fırınında 2 hafta inkübe edilmiştir.

Endodontik tedavilerde randevular arasında uygulanan kanal içi medikamentlerin kalıntıları, kanal dolgu patlarının sertleşme, adaptasyon ve penetrasyon gibi özelliklerini de etkileyebilir (304). Rejeneratif endodontik

tedavilerde, kullanılan antibiyotik patlarının yüksek konsantrasyonlarının apikal papilladaki kök hücreler üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (305). Öte yandan, literatürde kalsiyum hidroksit patı kalıntılarının trikalsiyum silikat esaslı materyallerin kök kanal dentinine bağlanması üzerindeki pozitif ya da negatif etkisi belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, kalsiyum hidroksit uygulanmış dentine bağlanan kalsiyum silikat esaslı materyallerin ayrılma direncinin etkilendiği ve hatta arttığı gösterilmiştir (291, 306-308). Fakat bu sonuçlar henüz ağız ortamında doğrulanmamıştır. Bu nedenle kanal içi medikamentlerin kök kanallarından etkili bir şekilde uzaklaştırılması gerekliliği günümüzde devamlılığını korumaktadır.

Kök kanal sisteminden kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılması, genellikle ulaşılabilir ve uygulanması kolay bir yöntem olması nedeniyle sodyum hipokloritin geleneksel iğnelerle irrigasyonu, mekanik enstrümantasyon ve son irrigasyon solüsyonu olarak %17 EDTA'nın kök kanallarına uygulanması ile gerçekleştirilmektedir (309). EDTA solüsyonunun, uygulanan kanal içi medikamentleri kök kanallarından etkili bir şekilde uzaklaştırdığı, dentinden büyüme faktörlerini serbest bıraktığı ve dental pulpadaki kök hücrelerin adhezyonunu, göçünü ve farklılaşmasını desteklediği gösterilmiştir (310, 311). Literatürde, %17 EDTA'nın farklı son irrigasyon solüsyonlarıyla karşılaştırıldığı birçok çalışma bulunsa da, solüsyonun kanıtlanmış etkinliği ve ulaşılabilirliği, günümüzde klinisyenler tarafından tercih edilme sebeplerinden birkaçı olabilir (312-314). Bu nedenle çalışmamızda, önceki birçok çalışmaya benzer bir şekilde %17 EDTA çalışmaya dahil edilmiştir (285, 293, 310, 314).

Solüsyonlara yüzey aktif maddelerin (surfaktanlar) eklenmesi, ıslatma özelliklerinin değiştirilmesi ile solüsyonun endodontik aletlerin erişemeyeceği küçük alanlarda daha iyi yayılmasına olanak sağlar (171). Endodonti alanında kullanımlarına olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Hali hazırda ticari ürünler olarak pazarlanan QMiX (EDTA, Klorheksidin, *cetrimide*), BioPure MTAD (sitrik asit, doksisisiklin, *Tween 80*) ve TetraClean NA (sitrik asit, *cetrimide* ve *polipropilen glikol*) solüsyonları surfaktan içeriğine sahip ürünler arasındadır. Benzalkonyum klorür (BAK) antimikrobiyal aktiviteye sahip katyonik yüzey aktif bir maddedir. Kuaterner amonyum bileşikleri

sınıfında bulunan organik bir tuzdur ve özellikle tıp alanında cilt/mukoza zarlarında antiseptik olarak ve oftalmoloji alanında göze uygulanan solüsyonların kontaminasyonunu önlemek amacıyla kullanılan en yaygın katyonik deterjandır (174). Literatürde benzalkonyum klorürün sodyum hipoklorite ilave edilerek kombine bir şekilde kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (171, 315, 316). Bukiet ve arkadaşları (171), %2.4'lük NaOCl solüsyonuna ilave edilen %0.008 BAK'ın sodyum hipokloritin bünyesindeki serbest klorin miktarını değiştirmediğini ve ayrıca sitotoksitesini etkilemediğini bildirmişlerdir. Eren ve arkadaşları (317) ise %17 EDTA solüsyonuna değişen konsantrasyonlarda (%0.008 ve %0.1) ilave ettikleri benzalkonyum klorürün, TGF- β 1 salınımı ve DPSC'lerin dentine bağlanma ve dentinde çoğalma düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre BAK ilave edilen ve edilmeyen her iki EDTA solüsyonu da DPSC bağlanmasını ve çoğalmasını artırırken ($p>0.05$), TGF- β 1 salınımı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark oluşturmamıştır. %17 EDTA solüsyonuna ilave edilen benzalkonyum klorürün kanal içi medikamentleri uzaklaştırma etkinliği ile ilgili çalışma eksikliği mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda, önceki çalışmalara benzer şekilde %0,008 BAK, %17 EDTA'ya ilave edilerek kullanılmıştır (317).

Etanol, düşük yüzey gerilimi nedeniyle endodonti alanında etkileri araştırılan diğer bir solüsyondur. Son çalışmalar %70 etanolün, kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılmasından sonra dentinin inorganik içeriğini değiştirmediğini ve ek olarak yüzey enerjisini artırarak solüsyonların ıslatma özelliklerini artırabildiğini göstermektedir (30, 318). Dias-Junior ve arkadaşları (319), %70 etanol ile yapılan irrigasyonun, kök kanallarından kalsiyum hidroksiti uzaklaştırmada %2,5 NaOCl ve %17 EDTA-T'den (%17 EDTA + %0.2 *Lauryl sodyum sülfat*) anlamlı derecede daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Öte yandan Arslan ve arkadaşları (320), %1 NaOCl ve PUİ kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, etanolün kök kanallarında daha fazla üçlü antibiyotik patı kalıntısına sebep olduğunu bildirmişlerdir. Ancak etanolün, ikili antibiyotik patını uzaklaştırma hususundaki etkinliğine dair herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle kalsiyum hidroksit ve ikili antibiyotik patını uzaklaştırma etkinliğini değerlendirmek için %70 etanol, çalışmamıza dahil edilmiştir.

Glikolik asit renksiz, kokusuz ve suda çözünebilir bir maddedir (151, 321). Asidik yapısı nedeniyle debrislerin ve kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılması hususundaki etkileri araştırılmaktadır. Kök kanal preparasyonu sonrasında kanal duvarlarından smear tabakasını uzaklaştırma etkinliği EDTA ve sitrik asitle benzer bulunmuştur. Bello ve arkadaşları (153) tarafından EDTA'ya kıyasla daha az sitotoksik olduğu gösterilen glikolik asit, biyolojik olarak parçalanabilen bir asit olduğundan irrigasyon solüsyonu olarak kullanımı umut vadeci olabilir (154). Önceki çalışmalarda, glikolik asit birçok farklı konsantrasyonda test edilmiştir (157, 322). Bununla birlikte, artan konsantrasyonlarda apatit/kollajen oranı ve dentin mikrosertliği üzerindeki olumsuz etkileri gösterildiğinden (154), önceki çalışmalar baz alınarak çalışmamızda %10'luk konsantrasyonda kullanılmıştır.

Geleneksel iğnelerle irrigasyon yöntemi, geçmişten günümüze kadar olan süreçte kullanımı devamlılığını koruyan ve çalışmalarda diğer irrigasyon yöntemleriyle karşılaştırma amacıyla sıklıkla yararlanılan bir irrigasyon yöntemidir. Çalışmamızda geleneksel iğnenin ucu, Avrupa Endodonti Birliği'nin (ESE) rejeneratif endodontik tedavilere yönelik tavsiyelerine göre apikal foramenin 2 mm gerisinde tutularak yukarı-aşağı hareketlerle manuel bir aktivasyon yapılarak irrigasyon prosedürü gerçekleştirilmiştir (323). Bununla birlikte günümüzde, irrigasyonun etkinliğini artırmak ve kanal içindeki kalıntıları uzaklaştırmak için sonik, ultrasonik ve daha birçok çeşitli aktivasyon yöntemi kullanılmakta ve etkinlikleri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda bu amaçla kullanılmak üzere sonik titreşimler üreterek çalışan bir sonik aktivasyon cihazı olan EndoActivator (Dentsply Tulsa, OK, ABD) ve ultrasonik enerji dalgaları üreterek solüsyon aktivasyonu sağlayan EndoUltra (Vista Dental Products, Wisconsin, ABD) pasif ultrasonik irrigasyon cihazı kullanılmıştır. Literatürde, bu sistemlerin karşılaştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Esnek, kesici olmayan ve farklı boyutlarda 3 tip (Small 15/.02, Medium 25/.04, Large 35/.04) uca sahip olan EndoActivator'ün, örneklerde oluşturulan geniş kanallara uyum sağlaması nedeniyle Large (Mavi, 35/.04) ucu tercih edilmiştir. Pasif ultrasonik irrigasyon sırasında kök kanalı içinde serbestçe salınan bir ultrasonik ucun, irrigasyon solüsyonunda kanal duvarlarına temas eden bir uçtan

daha fazla etkiye neden olduğu bilinmektedir (259). Bu nedenle çalışmamızda kullanılan EndoUltra'nın tek tip olan 20/.02 ucu, kanal duvarlarına temastan kaçınılarak kullanılmıştır. Aktivasyonun uygulama süresi hususunda yapılan çalışmalar, daha temiz kanallar oluşturmak için 30 saniye ile 1 dakika arasında gerçekleştirilen ultrasonik aktivasyonun yeterli olduğunu gösterse de (261), 2 dakikalık uygulamalar da önerilmiştir (262). Bu nedenle her iki aktivasyon cihazının toplam aktivasyon süresi 2 dk (30 sn*4 sefer) olacak şekilde çalışma yöntemi oluşturulmuştur.

Verilerin elde edilmesi aşamasında kök kanal duvarlarında kalan materyalleri değerlendirmek için stereomikroskop, taramalı elektron mikroskobu (TEM), bilgisayarlı tomografi (BT) ve mikro bilgisayarlı tomografi (Mikro-BT) gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (313, 324-327). Çalışmamızda, test edilen kanal içi medikamentlerin kalıntıları stereomikroskoba bağlı dijital kamera yardımıyla 25x büyütmede bilgisayar ortamına aktarılarak iki farklı gözlemci tarafından bir görüntü analiz programı yardımıyla (ImageJ V.1.36 for Macintosh; National Institutes of Health, Bethesda, MD) 1 hafta aralıklarla bağımsız olarak üç kez ve önceki çalışmalara benzer bir puanlama yöntemi ile değerlendirilmiştir (285, 303, 328, 329).

Çalışma sonuçlarımıza göre uygulanan çeşitli solüsyon ve irrigasyon tekniklerine rağmen kanal içi medikamentlerin hiçbiri kök kanallarından tam anlamıyla uzaklaştırılamamıştır. Her iki kanal içi medikament grubunun ortalama sonuçları incelediğinde, EDTA ve EDTA^{BAK} solüsyon gruplarının kanal içi medikamentleri uzaklaştırma skorlarının düşüklüğü göze çarpmaktadır. Kalsiyum hidroksit ve antibiyotik patlarının kök kanallarından uzaklaştırılması amacıyla %17 EDTA solüsyonunun farklı son irrigasyon solüsyonlarıyla karşılaştırıldığı çalışmalar, solüsyonun güçlü etkinliğini doğrular niteliktedir. Salgado ve arkadaşları (330), kök kanallarından kalsiyum hidroksit patının uzaklaştırılmasında NaOCl ve EDTA-T'nin (%17 EDTA + %0.2 *Lauryl sodyum sülfat*) birlikte kullanımının, sitrik asitle ve tek başına uygulanan NaOCl ile karşılaştırıldığında daha yüksek etkinliğe sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Üstün ve arkadaşları (310), %17 EDTA solüsyonunun üçlü antibiyotik

patını kök kanallarından uzaklaştırma etkinliğini perasetik asit ve etidronik asitle karşılaştırdıkları çalışmalarında, %17 EDTA'nın diğer solüsyonlara olan üstün etkinliğini gösterebilmişlerdir. Literatürde, kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılması amacıyla benzalkonyum klorürün EDTA'ya ilave edilerek kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. EDTA^{BAK} irrigasyon grubunun SA ve PUI alt grupları, yalnızca EDTA uygulanan solüsyon grubuna benzer bir etkinlik göstermekle birlikte, özellikle kalsiyum hidroksit patınınin uzaklaştırılmasında daha düşük kalıntı skorlarını ortaya çıkarmıştır ($p>0.05$). Bu sonuçlar benzalkonyum klorürün, solüsyonun ıslatma özelliklerini geliştirilmesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda kullanılan %70 etanol, ikili antibiyotik patı grubunun SA ve PUI alt gruplarında pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında etkili bir uzaklaştırma etkinliği göstermiştir ($p<0.05$). Bu duruma kalsiyum hidroksit tarafında rastlanmamıştır ($p>0.05$). Arslan ve arkadaşları (320), üçlü antibiyotik patınınin uzaklaştırılması amacıyla %17 EDTA ve %100 etanolü karşılaştırdıklarında, solüsyonların medikament uzaklaştırma etkinliklerinin benzer olduğunu göstermişlerdir ($p>0.05$). Dias-Junior ve arkadaşları (319), kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılması amacıyla %70 etanol ve %17 EDTA-T'nin (%17 EDTA + %0.2 *Lauryl sodyum sülfat*) etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, %70 etanol'ün önemli ölçüde daha temiz kök kanal duvarları oluşturduğunu göstermişlerdir ($p<0.05$). Bu sonuçlar, solüsyonun düşük yüzey geriliminin sağladığı bir avantajla dentin tübüllerinin daha derin bölgelerinde etkinlik göstererek diğer solüsyonlara kıyasla dentin tübüllerinde daha derin bölgelerin temizlemesini sağlayabilmesiyle açıklanabilir. Öte yandan çalışmamızdaki Etanol + PUI alt grubu, GA + PUI alt grubuna göre etkili bir temizleme etkinliği göstermiştir ($p<0.05$). %10 Glikolik asit, her iki medikament grubunda da en yüksek skorların ortaya çıkmasına sebep olarak en düşük temizleme etkinliğini göstermiştir. Altıntaş ve arkadaşları (331), kök kanallarına uyguladıkları kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılmasında %17 EDTA, %10 glikolik asit ve %70 etanolün etkinliğini kıyaslamışlardır. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde %10 glikolik asit, en yüksek kalıntı skorlarına sebep olmuştur. Öte yandan Keskin ve arkadaşları (329), çekilmiş dişlerde simüle ettikleri rezorbsiyon kavitelerine

yerleştirdikleri kalsiyum hidroksit patını %5, %10 glikolik asit, %17 EDTA ve %10 sitrik asit solüsyonları ile uzaklaştırmışlardır. İrrigasyon tekniği olarak çalışmamıza benzer şekilde geleneksel iğne ile irrigasyon ve pasif ultrasonik irrigasyon teknikleri kullanılmıştır. Pasif ultrasonik irrigasyonla aktive edilen grupta %10 glikolik asit, diğer irrigasyon solüsyonlarına oranla daha çok kalsiyum hidroksit uzaklaştırmıştır ($p < 0.05$). Geleneksel iğne ile irrigasyon grubunda ise kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılma seviyesi kullanılan farklı solüsyonlardan etkilenmemiştir ($p > 0.05$). Bahsedilen çalışmada glikolik asit solüsyonundan elde edilen pozitif sonuçlar, çalışmamızla uyum göstermemektedir. Bunun sebebi, simüle edilen kavitelerin küçüklüğü ve son yıkamanın distile su ile yapılması olabilir.

Çalışmamızdaki solüsyon gruplarının her biri bireysel olarak değerlendirildiğinde, kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılması hususunda geleneksel iğne ile irrigasyon ve aktivasyon yöntemlerinin (SA ve PUI) etkinlikleri benzer bulunmuştur ($p > 0.05$). Literatürde, iğne ile irrigasyon veya diğer aktivasyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar, farklı sonuçları karşımıza çıkarmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar pasif ultrasonik irrigasyonun EndoActivator'e olan üstünlüğünü gösterirken (332-334), diğerleri kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılmasında benzer bir etkinlik gösterdiklerine işaret etmektedir (335-338).

Bununla birlikte bir dizi alışma, EndoActivator ve pasif ultrasonik irrigasyonun, geleneksel iğnelerle uygulanan irrigasyona üstünlüğünü ifade etmektedir (292, 327, 328, 339). Sarıçam ve arkadaşları (340) ise, antibiyotik patının uzaklaştırılması amacıyla irrigasyon solüsyonu olarak %17 EDTA solüsyonunu kullandıkları çalışmalarında, farklı irrigasyon iğnesi ucu tiplerini ve EndoActivator'un etkinliğini karşılaştırmıştırlardır. Mikro-BT verilerine göre iğne ile irrigasyon ve EndoActivator'un etkinliği arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bununla birlikte Lloyd ve arkadaşları (341), mandibular molarların mesial kanallarına uyguladıkları kalsiyum hidroksit patının uzaklaştırılmasında EndoUltra pasif ultrasonik irrigasyon cihazını ve geleneksel iğne ile irrigasyonu kıyasladıkları çalışmalarında, iki yöntemin etkinliği benzer bulunmuştur. Bu sonuç, çalışmamızla benzerlik

göstermekle birlikte; geleneksel iğnelerin uç çapı ile EndoUltra'nın tek çeşit olan uç çapının farklılığına atfedilebilir. Benzer çalışmalarda bu farklı sonuçlar, oluşturulan deney düzeneklerinin veya kullanılan materyallerin farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. %17 EDTA ve %17 EDTA + %0.008 BAK solüsyonları her iki medikament grubunda da en düşük kalıntı skorlarının gözlemlenmesini sağlamışlardır. EDTA solüsyonunun kanıtlanmış etkinliği, çalışmamızda da doğrulanmıştır.
2. En düşük kalıntı skorlarına sahip EDTA solüsyonu gruplarında irrigasyon aktivasyon yöntemleri açısından farklılık bulunamamıştır.
3. %17 EDTA'ya yüzey aktif bir madde olan benzalkonyum klorürün eklenmesi, meydana gelen solüsyon kombinasyonunun etkinliğini artırarak kanal içi medikamentlerin uzaklaştırılmasında fayda sağlamıştır.
4. %70 Etanol, kalıntı skormaları açısından ortalama bir etkinlik göstererek solüsyon üzerine yapılacak olan ileri çalışmalar için umut vadeci sonuçların ortaya çıkmasını sağlamıştır.
5. %10 Glikolik asit solüsyonu, her iki medikament grubunda da en yüksek kalıntı skorlarına sebep olarak en düşük etkinliği göstermiştir. Bu sonuçların ortaya çıkmasıyla ilgili olabileceği düşünülen, solüsyonun sebep olabileceği kimyasal etkileşimler açısından ileri değerlendirmelere ihtiyaç vardır.
6. Uygulanan irrigasyon aktivasyon yöntemleri, her bir solüsyon grubunda benzer etkinlik göstermiştir. Ortaya çıkan sonuçlar, cihazların farklı çalışma özellikleri ile ilgili olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Siqueira JF, Jr., Rôças IN. Clinical implications and microbiology of bacterial persistence after treatment procedures. *J Endod.* 2008;34(11):1291-301.e3.
2. Langeland K. Tissue response to dental caries. *Endod Dent Traumatol.* 1987;3(4):149-71.
3. Tomson PL, Simon SR. Contemporary Cleaning and Shaping of the Root Canal System. *Prim Dent J.* 2016;5(2):46-53.
4. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod.* 2007;33(4):377-90.
5. Silva-Junior MF, Sousa ACC, Batista MJ, Sousa M. Oral health condition and reasons for tooth extraction among an adult population (20-64 years old). *Cien Saude Colet.* 2017;22(8):2693-702.
6. Murray PE. Review of guidance for the selection of regenerative endodontics, apexogenesis, apexification, pulpotomy, and other endodontic treatments for immature permanent teeth. *Int Endod J.* 2023;56 Suppl 2:188-99.
7. Holm-Pedersen P, Lang NP, Müller F. What are the longevities of teeth and oral implants? *Clin Oral Implants Res.* 2007;18 Suppl 3:15-9.
8. Clark D, Levin L. In the dental implant era, why do we still bother saving teeth? *Dent Traumatol.* 2019;35(6):368-75.
9. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J.* 2018;51(12):1367-88.
10. Trope M. Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. *Dent Clin North Am.* 2010;54(2):313-24.
11. Silujjai J, Linsuwanont P. Treatment Outcomes of Apexification or Revascularization in Nonvital Immature Permanent Teeth: A Retrospective Study. *J Endod.* 2017;43(2):238-45.
12. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol.* 2005;21(1):1-8.
13. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol.* 2002;18(3):134-7.
14. Witherspoon DE, Small JC, Regan JD, Nunn M. Retrospective analysis of open apex teeth obturated with mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2008;34(10):1171-6.
15. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *J Endod.* 2009;35(10):1343-9.
16. Huang GT. Apexification: the beginning of its end. *Int Endod J.* 2009;42(10):855-66.

17. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod.* 2004;30(4):196-200.
18. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatr Dent.* 2007;29(1):47-50.
19. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics.* 2013;28(1):2-23.
20. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM, et al. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *J Endod.* 2011;37(8):1109-15.
21. Endodontists AAo. AAE clinical considerations for a regenerative procedure. American association of Endodontists Chicago, IL, USA; 2016.
22. Montero-Miralles P, Martín-González J, Alonso-Ezpeleta O, Jiménez-Sánchez MC, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *Int Endod J.* 2018;51(9):981-8.
23. Hasselgren G, Olsson B, Cvek M. Effects of calcium hydroxide and sodium hypochlorite on the dissolution of necrotic porcine muscle tissue. *J Endod.* 1988;14(3):125-7.
24. Tanomaru JM, Leonardo MR, Tanomaru Filho M, Bonetti Filho I, Silva LA. Effect of different irrigation solutions and calcium hydroxide on bacterial LPS. *Int Endod J.* 2003;36(11):733-9.
25. Peters OA, Schönenberger K, Laib A. Effects of four Ni-Ti preparation techniques on root canal geometry assessed by micro computed tomography. *Int Endod J.* 2001;34(3):221-30.
26. Farhad Mollashahi N, Saberi E, Karkehabadi H. Evaluation of Cytotoxic Effects of Various Endodontic Irrigation Solutions on the Survival of Stem Cell of Human Apical Papilla. *Iran Endod J.* 2016;11(4):293-7.
27. Galler KM, Buchalla W, Hiller KA, Federlin M, Eidt A, Schiefersteiner M, et al. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *J Endod.* 2015;41(3):363-8.
28. Pécora JD, Sousa-Neto MD, Guerisoli DMZ, Marchesan MA. Effect of reduction of the surface tension of different concentrations of sodium hypochlorite solutions on radicular dentine permeability. *Brazilian Dental Journal.* 1998;3(2):38-40.
29. Gambarini G. Shaping and cleaning the root canal system: a scanning electron microscopic evaluation of a new instrumentation and irrigation technique. *J Endod.* 1999;25(12):800-3.

30. Pantoja C, Silva DHD, Soares AJ, Ferraz CCR, Gomes B, Zaia AA, et al. Influence of ethanol on dentin roughness, surface free energy, and interaction between AH Plus and root dentin. *Braz Oral Res.* 2018;32:e33.
31. Engel GT, Goodell GG, McClanahan SB. Sealer penetration and apical microleakage in smear-free dentin after a final rinse with either 70% isopropyl alcohol or Peridex. *J Endod.* 2005;31(8):620-3.
32. Chhabra N, Parolia A. Effect of Various Acid Solutions as an Aid in Removing the OrthoMTA-Based Root Canal Filling. *Materials (Basel).* 2023;16(13).
33. Murphy SK, Zeng M, Herzon SB. A modular and enantioselective synthesis of the pleuromutilin antibiotics. *Science.* 2017;356(6341):956-9.
34. Hashim P. The effect of *Centella asiatica*, vitamins, glycolic acid and their mixtures preparations in stimulating collagen and fibronectin synthesis in cultured human skin fibroblast. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences.* 2014;27:233-7.
35. Gambin DJ, Leal LO, Farina AP, Souza MA, Cecchin D. Antimicrobial activity of glycolic acid as a final irrigant solution for root canal preparation. *Gen Dent.* 2020;68(1):41-4.
36. Dioguardi M, Gioia GD, Illuzzi G, Laneve E, Cocco A, Troiano G. Endodontic irrigants: Different methods to improve efficacy and related problems. *Eur J Dent.* 2018;12(3):459-66.
37. Li J, Parada C, Chai Y. Cellular and molecular mechanisms of tooth root development. *Development.* 2017;144(3):374-84.
38. Chai Y, Maxson RE, Jr. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn.* 2006;235(9):2353-75.
39. Cate AT. The role of epithelium in the development, structure and function of the tissues of tooth support. *Oral Diseases.* 1996;2(1):55-62.
40. Luder HU. Malformations of the tooth root in humans. *Front Physiol.* 2015;6:307.
41. Huang X, Bringas P, Jr., Slavkin HC, Chai Y. Fate of HERS during tooth root development. *Dev Biol.* 2009;334(1):22-30.
42. Arzate H, Portilla Robertson J, Aguilar Mendoza ME. Recombination of epithelial root sheath and dental papilla cells in vitro. *Arch Med Res.* 1996;27(4):573-7.
43. Huang XF, Chai Y. Molecular regulatory mechanism of tooth root development. *Int J Oral Sci.* 2012;4(4):177-81.
44. Xu L, Tang L, Jin F, Liu XH, Yu JH, Wu JJ, et al. The apical region of developing tooth root constitutes a complex and maintains the ability to generate root and periodontium-like tissues. *J Periodontal Res.* 2009;44(2):275-82.

45. Huggins CB, McCarroll HR, Dahlberg AA. TRANSPLANTATION OF TOOTH GERM ELEMENTS AND THE EXPERIMENTAL HETEROTOPIC FORMATION OF DENTIN AND ENAMEL. *J Exp Med.* 1934;60(2):199-210.
46. Bègue-Kirn C, Smith AJ, Lorient M, Kupferle C, Ruch JV, Lesot H. Comparative analysis of TGF beta s, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and in vitro-induced odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol.* 1994;38(3):405-20.
47. Orban B. The epithelial network in the periodontal membrane. *J Am Dent Assoc.* 1952;44(6):632-5.
48. Chabanski MB, Gillam DG, Bulman JS, Newman HN. Prevalence of cervical dentine sensitivity in a population of patients referred to a specialist Periodontology Department. *J Clin Periodontol.* 1996;23(11):989-92.
49. Hecova H, Tzigkounakis V, Merglova V, Netolicky J. A retrospective study of 889 injured permanent teeth. *Dent Traumatol.* 2010;26(6):466-75.
50. Mohammadi Z. Strategies to manage permanent non-vital teeth with open apices: a clinical update. *Int Dent J.* 2011;61(1):25-30.
51. Abbott PV, Yu C. A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system. *Aust Dent J.* 2007;52(1 Suppl):S17-31.
52. Alani A, Bishop K. Dens invaginatus. Part 1: classification, prevalence and aetiology. *Int Endod J.* 2008;41(12):1123-36.
53. Yip WK. The prevalence of dens evaginatus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(1):80-7.
54. Guerrero F, Mendoza A, Ribas D, Aspiazu K. Apexification: A systematic review. *J Conserv Dent.* 2018;21(5):462-5.
55. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod.* 2013;39(3 Suppl):S30-43.
56. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod.* 2011;37(2):133-8.
57. Flanagan TA. What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Aust Endod J.* 2014;40(3):95-100.
58. He L, Kim SG, Gong Q, Zhong J, Wang S, Zhou X, et al. Regenerative Endodontics for Adult Patients. *J Endod.* 2017;43(9s):S57-s64.
59. Trope M. Regenerative potential of dental pulp. *Pediatr Dent.* 2008;30(3):206-10.
60. Elemam RF, Pretty I. Comparison of the success rate of endodontic treatment and implant treatment. *ISRN Dent.* 2011;2011:640509.

61. Gune NS, Katre AN. Dental Practitioner's Perception of the Compliance of Pediatric Patients to Orofacial Myotherapy Treatment Protocols: A Mixed Methods Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2021;14(2):222-8.
62. Kandemir Demirci G, Güneri P, Çalışkan MK. Regenerative Endodontic Therapy with Platelet Rich Fibrin: Case Series. *J Clin Pediatr Dent.* 2020;44(1):15-9.
63. Friend LA. The root treatment of teeth with open apices. *Proc R Soc Med.* 1966;59(10):1035-6.
64. Friend LA. The treatment of immature teeth with non-vital pulps. *J Br Endod Soc.* 1967;1(2):28-33.
65. HJ K, editor 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 1964; 1964.
66. Frank AL. Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *J Am Dent Assoc.* 1966;72(1):87-93.
67. Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endod Dent Traumatol.* 1992;8(2):45-55.
68. Pisanti S, Sciaky I. Origin of calcium in the repair wall after pulp exposure in the dog. *J Dent Res.* 1964;43:641-4.
69. Mitchell DF, Shankwalker GB. Osteogenic potential of calcium hydroxide and other materials in soft tissue and bone wounds. *J Dent Res.* 1958;37(6):1157-63.
70. Holland R, de Mello W, Nery MJ, Bernabe PF, de Souza V. Reaction of human periapical tissue to pulp extirpation and immediate root canal filling with calcium hydroxide. *J Endod.* 1977;3(2):63-7.
71. Schröder U, Granath LE. Early reaction of intact human teeth to calcium hydroxide following experimental pulpotomy and its significance to the development of hard tissue barrier. *Odontol Revy.* 1971;22(4):379-95.
72. Javelet J, Torabinejad M, Bakland LK. Comparison of two pH levels for the induction of apical barriers in immature teeth of monkeys. *J Endod.* 1985;11(9):375-8.
73. Ham JW, Patterson SS, Mitchell DF. Induced apical closure of immature pulpless teeth in monkeys. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;33(3):438-49.
74. Estrela C, Pimenta FC, Ito IY, Bammann LL. Antimicrobial evaluation of calcium hydroxide in infected dentinal tubules. *J Endod.* 1999;25(6):416-8.
75. Heithersay GS. Calcium hydroxide in the treatment of pulpless teeth with associated pathology. *J Br Endod Soc.* 1975;8(2):74-93.
76. Steiner JC, Van Hassel HJ. Experimental root apexification in primates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1971;31(3):409-15.

77. Sigurdsson A, Bourguignon C. CHAPTER 6 - AVULSIONS. In: Berman LH, Blanco L, Cohen S, editors. *A Clinical Guide to Dental Traumatology*. Saint Louis: Mosby; 2007. p. 99-126.
78. Chawla HS. Apical closure in a nonvital permanent tooth using one Ca(OH)₂ dressing. *ASDC J Dent Child*. 1986;53(1):44-7.
79. Cvek M. Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. I. Follow-up of periapical repair and apical closure of immature roots. *Odontol Revy*. 1972;23(1):27-44.
80. Finucane D, Kinirons MJ. Non-vital immature permanent incisors: factors that may influence treatment outcome. *Endod Dent Traumatol*. 1999;15(6):273-7.
81. Flores MT, Andreasen JO, Bakland LK, Feiglin B, Gutmann JL, Oikarinen K, et al. Guidelines for the evaluation and management of traumatic dental injuries. *Dent Traumatol*. 2001;17(1):1-4.
82. Saunders WP, Saunders EM. Coronal leakage as a cause of failure in root-canal therapy: a review. *Endod Dent Traumatol*. 1994;10(3):105-8.
83. Darvell BW, Wu RC. "MTA"-an Hydraulic Silicate Cement: review update and setting reaction. *Dent Mater*. 2011;27(5):407-22.
84. Camilleri J. Hydration mechanisms of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J*. 2007;40(6):462-70.
85. Pariookh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part III: Clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J Endod*. 2010;36(3):400-13.
86. Wang X, Chang J, Hu S. A study on the sealing ability and antibacterial activity of Ca₃SiO₅/CaCl₂ composite cement for dental applications. *Dent Mater J*. 2012;31(4):617-22.
87. Simon S, Rilliard F, Berdal A, Machtou P. The use of mineral trioxide aggregate in one-visit apexification treatment: a prospective study. *Int Endod J*. 2007;40(3):186-97.
88. Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P, Hargreaves KM. Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study. *J Endod*. 2012;38(10):1330-6.
89. Nosrat A, Homayounfar N, Oloomi K. Drawbacks and Unfavorable Outcomes of Regenerative Endodontic Treatments of Necrotic Immature Teeth: A Literature Review and Report of a Case. *Journal of Endodontics*. 2012;38(10):1428-34.
90. Chen X, Bao ZF, Liu Y, Liu M, Jin XQ, Xu XB. Regenerative endodontic treatment of an immature permanent tooth at an early stage of root development: a case report. *J Endod*. 2013;39(5):719-22.
91. Morse DR, O'Larnic J, Yesilsoy C. Apexification: review of the literature. *Quintessence Int*. 1990;21(7):589-98.

92. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod.* 1995;21(7):349-53.
93. Torabinejad M, Hong CU, Lee SJ, Monsef M, Pitt Ford TR. Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. *J Endod.* 1995;21(12):603-8.
94. Steinig TH, Regan JD, Gutmann JL. The use and predictable placement of Mineral Trioxide Aggregate in one-visit apexification cases. *Aust Endod J.* 2003;29(1):34-42.
95. Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kettering JD. Antibacterial effects of some root end filling materials. *J Endod.* 1995;21(8):403-6.
96. Shabahang S, Torabinejad M. Treatment of teeth with open apices using mineral trioxide aggregate. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 2000;12(3):315-20; quiz 22.
97. Wang X, Sun H, Chang J. Characterization of Ca₃SiO₅/CaCl₂ composite cement for dental application. *Dent Mater.* 2008;24(1):74-82.
98. Wongkornchaowalit N, Lertchirakarn V. Setting time and flowability of accelerated Portland cement mixed with polycarboxylate superplasticizer. *J Endod.* 2011;37(3):387-9.
99. Grech L, Mallia B, Camilleri J. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dent Mater.* 2013;29(2):e20-8.
100. Rajasekharan S, Martens LC, Cauwels RG, Verbeeck RM. Biodentine™ material characteristics and clinical applications: a review of the literature. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2014;15(3):147-58.
101. Han L, Okiji T. Uptake of calcium and silicon released from calcium silicate-based endodontic materials into root canal dentine. *Int Endod J.* 2011;44(12):1081-7.
102. Zanini M, Sautier JM, Berdal A, Simon S. Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *J Endod.* 2012;38(9):1220-6.
103. Cehreli ZC, Sara S, Uysal S, Turgut MD. MTA apical plugs in the treatment of traumatized immature teeth with large periapical lesions. *Dent Traumatol.* 2011;27(1):59-62.
104. Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 1999;25(3):197-205.
105. Ostby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontol Scand.* 1961;19:324-53.
106. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol.* 2001;17(4):185-7.

107. Huang GT, Lin LM. Letter to the editor: comments on the use of the term "revascularization" to describe root regeneration. *J Endod.* 2008;34(5):511; author reply -2.
108. Pulyodan MK, Paramel Mohan S, Valsan D, Divakar N, Moyin S, Thayyil S. Regenerative Endodontics: A Paradigm Shift in Clinical Endodontics. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020;12(Suppl 1):S20-s6.
109. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Paradigm lost: a perspective on the design and interpretation of regenerative endodontic research. *J Endod.* 2014;40(4 Suppl):S65-9.
110. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J Endod.* 2008;34(7 Suppl):S51-6.
111. Cao Y, Song M, Kim E, Shon W, Chugal N, Bogen G, et al. Pulp-dentin Regeneration: Current State and Future Prospects. *Journal of Dental Research.* 2015;94(11):1544-51.
112. Orti V, Collart-Dutilleul PY, Piglionico S, Pall O, Cuisinier F, Panayotov I. Pulp Regeneration Concepts for Nonvital Teeth: From Tissue Engineering to Clinical Approaches. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(6):419-42.
113. Huang GT-J, Al-Habib M, Gauthier P. Challenges of stem cell-based pulp and dentin regeneration: a clinical perspective. *Endodontic Topics.* 2013;28(1):51-60.
114. Hu L, Liu Y, Wang S. Stem cell-based tooth and periodontal regeneration. *Oral Diseases.* 2018;24(5):696-705.
115. Jang JH, Shin HW, Lee JM, Lee HW, Kim EC, Park SH. An Overview of Pathogen Recognition Receptors for Innate Immunity in Dental Pulp. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:794143.
116. Bracks IV, Espaladori MC, Barros P, de Brito LCN, Vieira LQ, Ribeiro Sobrinho AP. Effect of ethylenediaminetetraacetic acid irrigation on immune-inflammatory response in teeth submitted to regenerative endodontic therapy. *Int Endod J.* 2019;52(10):1457-65.
117. Morotomi T, Washio A, Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy. *Japanese Dental Science Review.* 2019;55(1):5-11.
118. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, McClanahan SB. Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod.* 2010;36(3):536-41.
119. Lolato A, Bucchi C, Taschieri S, Kabbaney AE, Fabbro MD. Platelet concentrates for revitalization of immature necrotic teeth: a systematic review of the clinical studies. *Platelets.* 2016;27(5):383-92.
120. Ma PX. Scaffolds for tissue fabrication. *Materials Today.* 2004;7(5):30-40.

121. Siqueira Junior JF, Rôças IDN, Marceliano-Alves MF, Pérez AR, Ricucci D. Unprepared root canal surface areas: causes, clinical implications, and therapeutic strategies. *Braz Oral Res.* 2018;32(suppl 1):e65.
122. Berman LH, Hargreaves KM. *Cohen's Pathways of the Pulp: Cohen's Pathways of the Pulp-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2020.*
123. Dutner J, Mines P, Anderson A. Irrigation trends among American Association of Endodontists members: a web-based survey. *J Endod.* 2012;38(1):37-40.
124. Tawakoli PN, Ragnarsson KT, Rechenberg DK, Mohn D, Zehnder M. Effect of endodontic irrigants on biofilm matrix polysaccharides. *Int Endod J.* 2017;50(2):153-60.
125. Hong SW, Baik JE, Kang SS, Kum KY, Yun CH, Han SH. Sodium Hypochlorite Inactivates Lipoteichoic Acid of *Enterococcus faecalis* by Deacylation. *J Endod.* 2016;42(10):1503-8.
126. Boessler C, Peters OA, Zehnder M. Impact of lubricant parameters on rotary instrument torque and force. *J Endod.* 2007;33(3):280-3.
127. Jungbluth H, Marending M, De-Deus G, Sener B, Zehnder M. Stabilizing sodium hypochlorite at high pH: effects on soft tissue and dentin. *J Endod.* 2011;37(5):693-6.
128. Macedo RG, Wesselink PR, Zaccheo F, Fanali D, Van Der Sluis LW. Reaction rate of NaOCl in contact with bovine dentine: effect of activation, exposure time, concentration and pH. *Int Endod J.* 2010;43(12):1108-15.
129. Moorer WR, Wesselink PR. Factors promoting the tissue dissolving capability of sodium hypochlorite. *Int Endod J.* 1982;15(4):187-96.
130. Fedorowicz Z, Nasser M, Sequeira-Byron P, de Souza RF, Carter B, Heft M. Irrigants for non-surgical root canal treatment in mature permanent teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):Cd008948.
131. Pascon FM, Kantovitz KR, Sacramento PA, Nobre-dos-Santos M, Puppini-Rontani RM. Effect of sodium hypochlorite on dentine mechanical properties. A review. *J Dent.* 2009;37(12):903-8.
132. Guivarc'h M, Ordioni U, Ahmed HM, Cohen S, Catherine JH, Bukiet F. Sodium Hypochlorite Accident: A Systematic Review. *J Endod.* 2017;43(1):16-24.
133. Sirtes G, Waltimo T, Schaetzle M, Zehnder M. The effects of temperature on sodium hypochlorite short-term stability, pulp dissolution capacity, and antimicrobial efficacy. *J Endod.* 2005;31(9):669-71.
134. Stojicic S, Zivkovic S, Qian W, Zhang H, Haapasalo M. Tissue dissolution by sodium hypochlorite: effect of concentration, temperature, agitation, and surfactant. *J Endod.* 2010;36(9):1558-62.
135. Estrela C, Estrela CR, Barbin EL, Spanó JC, Marchesan MA, Pécora JD. Mechanism of action of sodium hypochlorite. *Braz Dent J.* 2002;13(2):113-7.

136. Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, Khaing ZZ, Schmidt CE, Teixeira FB, et al. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod.* 2014;40(1):51-5.
137. Chae Y, Yang M, Kim J. Release of TGF- β 1 into root canals with various final irrigants in regenerative endodontics: an in vitro analysis. *Int Endod J.* 2018;51(12):1389-97.
138. Eick JD, Wilko RA, Anderson CH, Sorensen SE. Scanning electron microscopy of cut tooth surfaces and identification of debris by use of the electron microprobe. *J Dent Res.* 1970;49(6):Suppl:1359-68.
139. McComb D, Smith DC. A preliminary scanning electron microscopic study of root canals after endodontic procedures. *J Endod.* 1975;1(7):238-42.
140. Pashley DH. Smear layer: overview of structure and function. *Proc Finn Dent Soc.* 1992;88 Suppl 1:215-24.
141. Calt S, Serper A. Time-dependent effects of EDTA on dentin structures. *J Endod.* 2002;28(1):17-9.
142. von der Fehr FR, Östby BN. Effect of edtac and sulfuric acid on root canal dentine. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1963;16(2):199-205.
143. Arias-Moliz MT, Ferrer-Luque CM, Espigares-Rodríguez E, Liébana-Ureña J, Espigares-García M. Bactericidal activity of phosphoric acid, citric acid, and EDTA solutions against *Enterococcus faecalis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(2):e84-9.
144. Busanello FH, Petridis X, So MVR, Dijkstra RJB, Sharma PK, van der Sluis LWM. Chemical biofilm removal capacity of endodontic irrigants as a function of biofilm structure: optical coherence tomography, confocal microscopy and viscoelasticity determination as integrated assessment tools. *Int Endod J.* 2019;52(4):461-74.
145. Deniz Sungur D, Aksel H, Ozturk S, Yılmaz Z, Ulubayram K. Effect of dentine conditioning with phytic acid or etidronic acid on growth factor release, dental pulp stem cell migration and viability. *Int Endod J.* 2019;52(6):838-46.
146. Verma P, Nosrat A, Kim JR, Price JB, Wang P, Bair E, et al. Effect of Residual Bacteria on the Outcome of Pulp Regeneration In Vivo. *J Dent Res.* 2017;96(1):100-6.
147. Gonçalves LF, Fernandes AP, Cosme-Silva L, Colombo FA, Martins NS, Oliveira TM, et al. Effect of EDTA on TGF- β 1 released from the dentin matrix and its influence on dental pulp stem cell migration. *Braz Oral Res.* 2016;30(1):e131.
148. Conde MC, Chisini LA, Demarco FF, Nör JE, Casagrande L, Tarquinio SB. Stem cell-based pulp tissue engineering: variables enrolled in translation from the bench to the bedside, a systematic review of literature. *Int Endod J.* 2016;49(6):543-50.

149. Li Y, Ge H, Wu L, Lei L, Wang Y, Jiang S, et al. Pretreatment of Root Canal with Photodynamic Therapy Facilitates Adhesion, Viability and Differentiation of Stem Cells of the Apical Papilla. *Photochem Photobiol.* 2020;96(4):890-6.
150. Aksel H, Albanyan H, Bosaid F, Azim AA. Dentin Conditioning Protocol for Regenerative Endodontic Procedures. *J Endod.* 2020;46(8):1099-104.
151. Chauhan S, DiCosimo R, Fallon RD, Gavagan JE, Payne MS. Method for producing glycolic acid from glycolonitrile using nitrilase. *Google Patents*; 2002.
152. Kim SJ, Park JH, Kim DH, Won YH, Maibach HI. Increased in vivo collagen synthesis and in vitro cell proliferative effect of glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1998;24(10):1054-8.
153. Bello YD, Porsch HF, Farina AP, Souza MA, Silva E, Bedran-Russo AK, et al. Glycolic acid as the final irrigant in endodontics: Mechanical and cytotoxic effects. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;100:323-9.
154. Bello YD, Farina AP, Souza MA, Cecchin D. Glycolic acid: Characterization of a new final irrigant and effects on flexural strength and structural integrity of dentin. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;106:110283.
155. Pashley D, Okabe A, Parham P. The relationship between dentin microhardness and tubule density. *Endod Dent Traumatol.* 1985;1(5):176-9.
156. Cruz-Filho AM, Sousa-Neto MD, Savioli RN, Silva RG, Vansan LP, Pécora JD. Effect of chelating solutions on the microhardness of root canal lumen dentin. *J Endod.* 2011;37(3):358-62.
157. Venkataraman KJ, Boominathan SK, Nagappan R, Abraham CS, Kaliyaperumal A, Nachimuthu J, et al. Efficacy of Glycolic Acid on Debris and Smear Removal as a Final Rinse Solution in Curved Canals: A Scanning Electron Microscope Study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2021;13(Suppl 2):S1603-s8.
158. Makkar H, Patri G. Fabrication and Appraisal of Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) - Moxifloxacin Nanoparticles using Vitamin E-TPGS: A Potential Intracanal Drug Delivery Agent. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017;11:ZC05-ZC8.
159. Chou LY, Ming K, Chan WC. Strategies for the intracellular delivery of nanoparticles. *Chemical society reviews.* 2011;40(1):233-45.
160. Gangolli RA, Devlin SM, Gerstenhaber JA, Lelkes PI, Yang M. A Bilayered Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Scaffold Provides Differential Cues for the Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Tissue Eng Part A.* 2019;25(3-4):224-33.
161. Rosales J, Marshall G, Marshall S, Watanabe L, Toledano M, Cabrerizo M, et al. Acid-etching and hydration influence on dentin roughness and wettability. *Journal of dental research.* 1999;78(9):1554-9.
162. Cunningham WT, Cole JS, 3rd, Balekjian AY. Effect of alcohol on the spreading ability of sodium hypochlorite endodontic irrigant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;54(3):333-5.

163. Walton RE. Histologic evaluation of different methods of enlarging the pulp canal space. *Journal of endodontics*. 1976;2(10):304-11.
164. Nagas E, Uyanik MO, Eymirli A, Cehreli ZC, Vallittu PK, Lassila LV, et al. Dentin moisture conditions affect the adhesion of root canal sealers. *J Endod*. 2012;38(2):240-4.
165. Wang Y, Spencer P. Continuing etching of an all-in-one adhesive in wet dentin tubules. *J Dent Res*. 2005;84(4):350-4.
166. WAKABAYASHI H, MASUMOTO K, TACHIBANA H, TUZUKI N. A new instrument for drying root canals. *International Endodontic Journal*. 1987;20(6):298-9.
167. Spangberg L. *Intracanal medication*. 3rd ed. JI.; Taintor J, editor 1985. 566-76 p.
168. Maciel KT, Carvalho RM, Ringle RD, Preston CD, Russell CM, Pashley DH. The effects of acetone, ethanol, HEMA, and air on the stiffness of human decalcified dentin matrix. *J Dent Res*. 1996;75(11):1851-8.
169. Pantoja CAdMS, Silva DHd, Soares AdJ, Ferraz CCR, Gomes BPFdA, Zaia AA, et al. Influence of ethanol on dentin roughness, surface free energy, and interaction between AH Plus and root dentin. *Brazilian oral research*. 2018;32.
170. Ingólfsson HI, Andersen OS. Alcohol's effects on lipid bilayer properties. *Biophysical journal*. 2011;101(4):847-55.
171. Bukiet F, Couderc G, Camps J, Tassery H, Cuisinier F, About I, et al. Wetting properties and critical micellar concentration of benzalkonium chloride mixed in sodium hypochlorite. *J Endod*. 2012;38(11):1525-9.
172. Abou-Rass M, Patonai FJ, Jr. The effects of decreasing surface tension on the flow of irrigating solutions in narrow root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;53(5):524-6.
173. Berutti E, Marini R, Angeretti A. Penetration ability of different irrigants into dentinal tubules. *J Endod*. 1997;23(12):725-7.
174. Hori I, Higo Y, Ohno M, Tsutsui TW, Tsutsui T. Assessment using human dental pulp cells of clastogenicity of antiseptics used in dental practice and agents for root canal enlargement and cleaning. *Odontology*. 2007;95(1):30-7.
175. Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(2):134-9.
176. Pashley DH, Tay FR, Imazato S. How to increase the durability of resin-dentin bonds. *Compend Contin Educ Dent*. 2011;32(7):60-4, 6.
177. Othman HF, Wu CD, Evans CA, Drummond JL, Matasa CG. Evaluation of antimicrobial properties of orthodontic composite resins combined with benzalkonium chloride. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2002;122(3):288-94.
178. Nomura Y, Bhawal UK, Nishikiori R, Sawajiri M, Maeda T, Okazaki M. Effects of high-dose major components in oral disinfectants on the cell cycle and

- apoptosis in primary human gingival fibroblasts in vitro. *Dent Mater J*. 2010;29(1):75-83.
179. Yilmaz Z, Basbag B, Buzoglu HD, Gümüsderelioglu M. Effect of low-surface-tension EDTA solutions on the wettability of root canal dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111(1):109-14.
 180. Huang X, Zhang J, Huang C, Wang Y, Pei D. Effect of intracanal dentine wettability on human dental pulp cell attachment. *Int Endod J*. 2012;45(4):346-53.
 181. Gómez-Suárez C, Busscher HJ, van der Mei HC. Analysis of bacterial detachment from substratum surfaces by the passage of air-liquid interfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67(6):2531-7.
 182. Gottenbos B, Grijpma DW, van der Mei HC, Feijen J, Busscher HJ. Antimicrobial effects of positively charged surfaces on adhering Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48(1):7-13.
 183. Splendiani A, Livingston AG, Nicoletta C. Control of membrane-attached biofilms using surfactants. *Biotechnol Bioeng*. 2006;94(1):15-23.
 184. Pozarowska D, Pozarowski P. Benzalkonium chloride (BAK) induces apoptosis or necrosis, but has no major influence on the cell cycle of Jurkat cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49(2):225-30.
 185. Jaramillo DE, Arriola A, Safavi K, Chávez de Paz LE. Decreased bacterial adherence and biofilm growth on surfaces coated with a solution of benzalkonium chloride. *J Endod*. 2012;38(6):821-5.
 186. Kim DS, Park HJ, Yeom JH, Seo JS, Ryu GJ, Park KH, et al. Long-term follow-ups of revascularized immature necrotic teeth: three case reports. *Int J Oral Sci*. 2012;4(2):109-13.
 187. Kahler B, Mistry S, Moule A, Ringsmuth AK, Case P, Thomson A, et al. Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases. *J Endod*. 2014;40(3):333-8.
 188. Roche Y, Yoshimori RN. In-vitro activity of spiramycin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(3):353-7.
 189. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int Endod J*. 1996;29(2):118-24.
 190. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, et al. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J*. 1996;29(2):125-30.
 191. Ordinola-Zapata R, Bramante CM, Minotti PG, Cavenago BC, Garcia RB, Bernardineli N, et al. Antimicrobial activity of triantibiotic paste, 2%

- chlorhexidine gel, and calcium hydroxide on an intraoral-infected dentin biofilm model. *J Endod.* 2013;39(1):115-8.
192. Chan EK, Desmeules M, Cielecki M, Dabbagh B, Ferraz Dos Santos B. Longitudinal Cohort Study of Regenerative Endodontic Treatment for Immature Necrotic Permanent Teeth. *J Endod.* 2017;43(3):395-400.
 193. Lin J, Zeng Q, Wei X, Zhao W, Cui M, Gu J, et al. Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. *J Endod.* 2017;43(11):1821-7.
 194. Torabinejad M, Nosrat A, Verma P, Udochukwu O. Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulp and Open Apices: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod.* 2017;43(11):1806-20.
 195. Reynolds K, Johnson JD, Cohenca N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *Int Endod J.* 2009;42(1):84-92.
 196. Kahler B, Rossi-Fedele G. A Review of Tooth Discoloration after Regenerative Endodontic Therapy. *J Endod.* 2016;42(4):563-9.
 197. Sedgley CM, Lee EH, Martin MJ, Flannagan SE. Antibiotic resistance gene transfer between *Streptococcus gordonii* and *Enterococcus faecalis* in root canals of teeth ex vivo. *J Endod.* 2008;34(5):570-4.
 198. Kaufman AY, Solomonov M, Galieva D, Abbott PV. Allergic reaction to the tetracycline component of Ledermix paste: a case report. *Int Endod J.* 2014;47(11):1090-7.
 199. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, et al. European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *Int Endod J.* 2018;51(1):20-5.
 200. Ayukawa Y. Pulpal response of human teeth to antibacterial biocompatible pulp-capping agent-improvement of mixed drugs. *Jpn J Conservative Dent.* 1994;37:643-51.
 201. Paryani K, Kim SG. Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. *J Endod.* 2013;39(7):929-34.
 202. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod.* 2012;38(10):1372-5.
 203. Alghilan MA, Windsor LJ, Palasuk J, Yassen GH. Attachment and proliferation of dental pulp stem cells on dentine treated with different regenerative endodontic protocols. *Int Endod J.* 2017;50(7):667-75.

204. Karczewski A, Feitosa SA, Hamer EI, Pankajakshan D, Gregory RL, Spolnik KJ, et al. Clindamycin-modified Triple Antibiotic Nanofibers: A Stain-free Antimicrobial Intracanal Drug Delivery System. *J Endod.* 2018;44(1):155-62.
205. Nygren J. Radgivare Angaende Basta Sattet Att Varda Ah Bevara Tandernas Fuskhet, Osv. Stockholm; 1938.
206. Hermann B. Calciumhydroxid als mittel zum Behandeln und Füllen von Wurzelkanälen. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg. 1920.
207. Garcia G. Bosquejo historico sobre Endodoncia. *Revista Espanfola de Endodoncia.* 1983;1:123-33.
208. Alliet P, Vande Voorde H. Le rov 1e de l'hydroxyde de calcium en Endodontie. *Revue Belge de Medicine Dentaire.* 1988;43:24-39.
209. Estrela C, Pesce HF. Chemical analysis of the liberation of calcium and hydroxyl ions from calcium hydroxide pastes in connective tissue in the dog--Part I. *Braz Dent J.* 1996;7(1):41-6.
210. Spangberg L, Haapasalo M. Rationale and efficacy of root canal medicaments an foot filling materials with emphasis on outcome. *Endodontic Topics.* 2002;2:35-58.
211. Ricci C, Travert V. L'hydroxyde de calcium en endodontie. *Rev Fr Endod.* 1987;6:45-74.
212. Estrela C. Análise química de pastas de hidróxido de cálcio, frente à liberação de íons cálcio, de íons hidroxila e formação de carbonato de cálcio, na presença de tecido conjuntivo de cão. 1994.
213. Siqueira JF, Jr. Strategies to treat infected root canals. *J Calif Dent Assoc.* 2001;29(12):825-37.
214. Siqueira JF, Jr., Lopes HP. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *Int Endod J.* 1999;32(5):361-9.
215. Bystrom A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol.* 1985;1(5):170-5.
216. Stevens RH, Grossman LI. Evaluation of the antimicrobial potential of calcium hydroxide as an intracanal medicament. *J Endod.* 1983;9(9):372-4.
217. Sjögren U, Figdor D, Spångberg L, Sundqvist G. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *Int Endod J.* 1991;24(3):119-25.
218. Han GY, Park SH, Yoon TC. Antimicrobial activity of Ca(OH)₂ containing pastes with *Enterococcus faecalis* in vitro. *J Endod.* 2001;27(5):328-32.

219. DiFiore PM, Peters DD, Setterstrom JA, Lorton L. The antibacterial effects of calcium hydroxide apexification pastes on *Streptococcus sanguis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;55(1):91-4.
220. Siqueira JF, Jr., Lopes HP, de Uzeda M. Recontamination of coronally unsealed root canals medicated with camphorated paramonochlorophenol or calcium hydroxide pastes after saliva challenge. *J Endod.* 1998;24(1):11-4.
221. Haapasalo M, Orstavik D. In vitro infection and disinfection of dentinal tubules. *J Dent Res.* 1987;66(8):1375-9.
222. Safavi KE, Spangberg LS, Langeland K. Root canal dentinal tubule disinfection. *J Endod.* 1990;16(5):207-10.
223. Siqueira JF, Jr., de Uzeda M. Disinfection by calcium hydroxide pastes of dentinal tubules infected with two obligate and one facultative anaerobic bacteria. *J Endod.* 1996;22(12):674-6.
224. Weiger R, Rosendahl R, Löst C. Influence of calcium hydroxide intracanal dressings on the prognosis of teeth with endodontically induced periapical lesions. *Int Endod J.* 2000;33(3):219-26.
225. Sathorn C, Parashos P, Messer H. The prevalence of postoperative pain and flare-up in single- and multiple-visit endodontic treatment: a systematic review. *Int Endod J.* 2008;41(2):91-9.
226. Estrela C, Holland R. Calcium hydroxide. *Endodontic science* Sao Paulo: Editora Artes Medicas Ltda. 2009:744-821.
227. Estrela C, Sydney GB, Bammann LL, Felipe Júnior O. Mechanism of action of calcium and hydroxyl ions of calcium hydroxide on tissue and bacteria. *Braz Dent J.* 1995;6(2):85-90.
228. Mohammadi Z, Dummer PM. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J.* 2011;44(8):697-730.
229. Walton RE. Seltzer and Bender's Dental Pulp edited by Kenneth M. Hargreaves, Harold E. Goodis, Franklin Tay. *Special Care in Dentistry.* 2012;32(5):223-.
230. Holland R. Histochemical response of amputated pulps to calcium hydroxide. *Rev Bras Pesq Med Biol.* 1971;4(1-2):83-95.
231. Athanassiadis B, Abbott PV, Walsh LJ. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Aust Dent J.* 2007;52(1 Suppl):S64-82.
232. Fava LR, Saunders WP. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *Int Endod J.* 1999;32(4):257-82.
233. Gomes BP, Ferraz CC, Vianna ME, Rosalen PL, Zaia AA, Teixeira FB, et al. In vitro antimicrobial activity of calcium hydroxide pastes and their vehicles against selected microorganisms. *Braz Dent J.* 2002;13(3):155-61.

234. Kim SK, Kim YO. Influence of calcium hydroxide intracanal medication on apical seal. *Int Endod J.* 2002;35(7):623-8.
235. Parente JM, Loushine RJ, Susin L, Gu L, Looney SW, Weller RN, et al. Root canal debridement using manual dynamic agitation or the EndoVac for final irrigation in a closed system and an open system. *Int Endod J.* 2010;43(11):1001-12.
236. Haapasalo M, Shen Y, Wang Z, Gao Y. Irrigation in endodontics. *Br Dent J.* 2014;216(6):299-303.
237. Ehrich DG, Brian JD, Jr., Walker WA. Sodium hypochlorite accident: inadvertent injection into the maxillary sinus. *J Endod.* 1993;19(4):180-2.
238. Susila A, Minu J. Activated Irrigation vs. Conventional non-activated Irrigation in Endodontics - A Systematic Review. *Eur Endod J.* 2019;4(3):96-110.
239. Jensen SA, Walker TL, Hutter JW, Nicoll BK. Comparison of the cleaning efficacy of passive sonic activation and passive ultrasonic activation after hand instrumentation in molar root canals. *J Endod.* 1999;25(11):735-8.
240. Tronstad L, Barnett F, Schwartzben L, Frasca P. Effectiveness and safety of a sonic vibratory endodontic instrument. *Endod Dent Traumatol.* 1985;1(2):69-76.
241. Mozo S, Llena C, Forner L. Review of ultrasonic irrigation in endodontics: increasing action of irrigating solutions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(3):e512-6.
242. Ruddle CJ. Hydrodynamic disinfection: tsunami endodontics. *Dent Today.* 2007;26(5):110, 2, 4-7.
243. Ahmad M, Roy RA, Kamarudin AG. Observations of acoustic streaming fields around an oscillating ultrasonic file. *Endod Dent Traumatol.* 1992;8(5):189-94.
244. Neuhaus KW, Liebi M, Stauffacher S, Eick S, Lussi A. Antibacterial Efficacy of a New Sonic Irrigation Device for Root Canal Disinfection. *J Endod.* 2016;42(12):1799-803.
245. Postle HH. Ultrasonic cavity preparation. *The Journal of Prosthetic Dentistry.* 1958;8(1):153-60.
246. Oman CR, Applebaum E. Ultrasonic cavity preparation II. Progress report. *The Journal of the American Dental Association.* 1955;50(4):414-7.
247. Street EV. A critical evaluation of ultrasonics in dentistry. *The Journal of Prosthetic Dentistry.* 1959;9(1):132-41.
248. MJ R. The use of ultrasonics in root canal therapy and root resection. *J Dent Med.* 1957;12:12-8.
249. Martin H, Cunningham WT, Norris JP. A quantitative comparison of the ability of diamond and K-type files to remove dentin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1980;50(6):566-8.

250. Martin H, Cunningham W. Endosonic endodontics: the ultrasonic synergistic system. *International dental journal*. 1984;34(3):198-203.
251. Martin H, Cunningham* W. Endosonics—the ultrasonic synergistic system of endodontics. *Dental Traumatology*. 1985;1(6):201-6.
252. Ahmad M, Ford TRP, Crum LA. Ultrasonic debridement of root canals: an insight into the mechanisms involved. *Journal of Endodontics*. 1987;13(3):93-101.
253. Ahmad M, Pitt Ford TR, Crum LA. Ultrasonic debridement of root canals: Acoustic streaming and its possible role. *Journal of Endodontics*. 1987;13(10):490-9.
254. Lee SJ, Wu MK, Wesselink PR. The effectiveness of syringe irrigation and ultrasonics to remove debris from simulated irregularities within prepared root canal walls. *Int Endod J*. 2004;37(10):672-8.
255. Krell KV, Johnson RJ, Madison S. Irrigation patterns during ultrasonic canal instrumentation. Part I. K-type files. *Journal of Endodontics*. 1988;14(2):65-8.
256. Guerisoli DM, Marchesan MA, Walmsley AD, Lumley PJ, Pecora JD. Evaluation of smear layer removal by EDTAC and sodium hypochlorite with ultrasonic agitation. *Int Endod J*. 2002;35(5):418-21.
257. Mayer BE, Peters OA, Barbakow F. Effects of rotary instruments and ultrasonic irrigation on debris and smear layer scores: a scanning electron microscopic study. *Int Endod J*. 2002;35(7):582-9.
258. Walmsley AD, Williams AR. Effects of constraint on the oscillatory pattern of endosonic files. *J Endod*. 1989;15(5):189-94.
259. Roy RA, Ahmad M, Crum LA. Physical mechanisms governing the hydrodynamic response of an oscillating ultrasonic file. *Int Endod J*. 1994;27(4):197-207.
260. van der Sluis LW, Wu MK, Wesselink PR. The efficacy of ultrasonic irrigation to remove artificially placed dentine debris from human root canals prepared using instruments of varying taper. *Int Endod J*. 2005;38(10):764-8.
261. Sabins RA, Johnson JD, Hellstein JW. A comparison of the cleaning efficacy of short-term sonic and ultrasonic passive irrigation after hand instrumentation in molar root canals. *J Endod*. 2003;29(10):674-8.
262. Ferreira RB, Alfredo E, Porto de Arruda M, Silva Sousa YT, Sousa-Neto MD. Histological analysis of the cleaning capacity of nickel-titanium rotary instrumentation with ultrasonic irrigation in root canals. *Aust Endod J*. 2004;30(2):56-8.
263. Cameron JA. The use of ultrasound in the cleaning of root canals: a clinical report. *J Endod*. 1982;8(10):472-4.
264. Tauber R, Morse DR, Sinai IA, Furst ML. A magnifying lens comparative evaluation of conventional and ultrasonically energized filing. *Journal of endodontics*. 1983;9(7):269-74.

265. Goldman M, White RR, Moser CR, Tenca JI. A comparison of three methods of cleaning and shaping the root canal in vitro. *Journal of endodontics*. 1988;14(1):7-12.
266. Cameron JA. The synergistic relationship between ultrasound and sodium hypochlorite: a scanning electron microscope evaluation. *J Endod*. 1987;13(11):541-5.
267. Cunningham WT, Balekjian AY. Effect of temperature on collagen-dissolving ability of sodium hypochlorite endodontic irrigant. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1980;49(2):175-7.
268. Ahmad M. Measurements of temperature generated by ultrasonic file in vitro. *Endod Dent Traumatol*. 1990;6(5):230-1.
269. Cheung GS, Stock CJ. In vitro cleaning ability of root canal irrigants with and without endosonics. *Int Endod J*. 1993;26(6):334-43.
270. Weller RN, Brady JM, Bernier WE. Efficacy of ultrasonic cleaning. *J Endod*. 1980;6(9):740-3.
271. Yaylali IE, Kececi AD, Ureyen Kaya B. Ultrasonically Activated Irrigation to Remove Calcium Hydroxide from Apical Third of Human Root Canal System: A Systematic Review of In Vitro Studies. *J Endod*. 2015;41(10):1589-99.
272. Nielsen BA, Craig Baumgartner J. Comparison of the EndoVac system to needle irrigation of root canals. *J Endod*. 2007;33(5):611-5.
273. Pouch D, Bohne W, Enkel B, Pilet P, Calas P, Laboux O. Cleaning qualities of Rinsendo: an in vitro study. *European Cells and Materials*. 2007;13(1):27.
274. Metzger Z, Teperovich E, Zary R, Cohen R, Hof R. The self-adjusting file (SAF). Part 1: respecting the root canal anatomy--a new concept of endodontic files and its implementation. *J Endod*. 2010;36(4):679-90.
275. Kato AS, Cunha RS, da Silveira Bueno CE, Pelegrine RA, Fontana CE, de Martin AS. Investigation of the Efficacy of Passive Ultrasonic Irrigation Versus Irrigation with Reciprocating Activation: An Environmental Scanning Electron Microscopic Study. *J Endod*. 2016;42(4):659-63.
276. Duque JA, Duarte MA, Canali LC, Zancan RF, Vivan RR, Bernardes RA, et al. Comparative Effectiveness of New Mechanical Irrigant Agitating Devices for Debris Removal from the Canal and Isthmus of Mesial Roots of Mandibular Molars. *J Endod*. 2017;43(2):326-31.
277. Yamazaki R, Goya C, Yu D-G, Kimura Y, Matsumoto K. Effects of erbium, chromium: YSGG laser irradiation on root canal walls: a scanning electron microscopic and thermographic study. *Journal of endodontics*. 2001;27(1):9-12.
278. Sulewski JG, editor Making the most of the 16th Annual Conference and Exhibition: a practical orientation for attendees. *Academy of Laser Dentistry 16th Annual Conference and Exhibition*; 2009.

279. DiVito E, Peters OA, Olivi G. Effectiveness of the erbium:YAG laser and new design radial and stripped tips in removing the smear layer after root canal instrumentation. *Lasers Med Sci.* 2012;27(2):273-80.
280. Lloyd A, Uhles JP, Clement DJ, Garcia-Godoy F. Elimination of intracanal tissue and debris through a novel laser-activated system assessed using high-resolution micro-computed tomography: a pilot study. *Journal of endodontics.* 2014;40(4):584-7.
281. Li D, Jiang S, Yin X, Chang JWW, Ke J, Zhang C. Efficacy of needle, ultrasonic, and endoactivator irrigation and photon-induced photoacoustic streaming in removing calcium hydroxide from the main canal and isthmus: an in vitro micro-computed tomography and scanning electron microscopy study. *Photomedicine and laser surgery.* 2015;33(6):330-7.
282. Yildirim C, Karaarslan ES, Ozsevik S, Zer Y, Sari T, Usumez A. Antimicrobial efficiency of photodynamic therapy with different irradiation durations. *Eur J Dent.* 2013;7(4):469-73.
283. Yang Q, Liu M, Zhu L, Peng B. Micro-CT study on the removal of accumulated hard-tissue debris from the root canal system of mandibular molars when using a novel laser-activated irrigation approach. *International endodontic journal.* 2020;53(4):529-38.
284. Lukac N, Muc BT, Jezersek M, Lukac M. Photoacoustic endodontics using the novel SWEEPS Er: YAG laser modality. *J Laser Health Acad.* 2017;1:1-7.
285. Aksel H, Küçükkaya Eren S, Serper A. Comparison of triple antibiotic paste removal by different irrigation techniques. *Dent Mater J.* 2017;36(3):303-8.
286. Smith JW. Apexification: management of the immature pulpless tooth. *J Colo Dent Assoc.* 1982;60(6):3-5.
287. Yassen GH, Platt JA, Hara AT. Bovine teeth as substitute for human teeth in dental research: a review of literature. *J Oral Sci.* 2011;53(3):273-82.
288. Aksel H, Askerbeyli-Örs S, Deniz-Sungur D. Vertical root fracture resistance of simulated immature permanent teeth filled with MTA using different vehicles. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(2):e178-e81.
289. Guven Y, Tuna EB, Dincol ME, Ozel E, Yilmaz B, Aktoren O. Long-Term Fracture Resistance of Simulated Immature Teeth Filled with Various Calcium Silicate-Based Materials. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2863817.
290. TULUMBACI F, ARIKAN V, Oba AA, ŞAROĞLU İS. Apical microleakage of various biomaterials in simulated immature apices. *Selcuk Dental Journal.* 2019;6(3):247-53.
291. Nagas E, Cehreli ZC, Uyanik MO, Vallittu PK, Lassila LV. Effect of several intracanal medicaments on the push-out bond strength of ProRoot MTA and Biodentine. *Int Endod J.* 2016;49(2):184-8.

292. Akman M, Akbulut MB, Aydınbelge HA, Belli S. Comparison of different irrigation activation regimens and conventional irrigation techniques for the removal of modified triple antibiotic paste from root canals. *J Endod.* 2015;41(5):720-4.
293. UYSAL O, UYSAL BA, ÖVEÇOĞLU HS. Farklı İrrigasyon Aktivasyon Tekniklerinin Kalsiyum Hidroksit Uzaklaştırmadaki Etkinliğinin Taramalı Elektron Mikroskobu ile İncelenmesi. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi.* 2023;5(2):60-6.
294. Endodontists AAO. AAE clinical considerations for a regenerative procedure. American association of Endodontists Chicago, IL, USA; 2021.
295. Fouad AF, Diogenes AR, Torabinejad M, Hargreaves KM. Microbiome Changes during Regenerative Endodontic Treatment Using Different Methods of Disinfection. *J Endod.* 2022;48(10):1273-84.
296. Kibe AN, Nikhade PP, Thote AP. Comparative Evaluation of the Effect of Six Different Low-Surface-Tension Vehicles on the Penetration of Modified Triple Antibiotic Paste in Dentinal Tubules: An In Vitro Study. *Cureus.* 2023;15(9):e44939.
297. Thakur J, Mohan S. Comparison of Antimicrobial Activity of Triple, Double, and Cefixime-Based Antibiotic Pastes Against *Enterococcus Faecalis*: An In Vitro Study. *Cureus.* 2023;15(8):e44024.
298. Steiner JC, Dow PR, Cathey GM. Inducing root end closure of nonvital permanent teeth. *J Dent Child.* 1968;35(1):47-54.
299. Remington JP, Osol A, Hoover JE. Remington's Pharmaceutical sciences. 17th ed. Easton, Pa.: Mack Easton, Pa.; 1975.
300. Torabinejad M, Walton RE. Endodontics: Principles and Practice: Saunders/Elsevier; 2009.
301. Deniz Sungur D, Aksel H, Purali N. Effect of a Low Surface Tension Vehicle on the Dentinal Tubule Penetration of Calcium Hydroxide and Triple Antibiotic Paste. *J Endod.* 2017;43(3):452-5.
302. Akcay M, Arslan H, Topcuoglu HS, Tuncay O. Effect of calcium hydroxide and double and triple antibiotic pastes on the bond strength of epoxy resin-based sealer to root canal dentin. *J Endod.* 2014;40(10):1663-7.
303. DÜZGÜN S, TOPÇUOĞLU HS, AKPEK F, TOPÇUOĞLU G, ULUSAN Ö, Ahmet A. Kök Kanalının Apikalinde Yapay Olarak Standardize Edilmiş Oluktan Kalsiyum Hidroksitin Uzaklaştırılmasında QMix SOLÜSYONUNUN ETKİNLİĞİ Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2017;27(2):94-9.
304. Keskin C, Güler DH, Sarıyılmaz E. Effect of intracanal time of triple antibiotic paste on its removal from simulated immature roots using passive ultrasonic irrigation and XP-endo Finisher. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2018;12(4):288-93.

305. Thomson A, Kahler B. Regenerative endodontics--biologically-based treatment for immature permanent teeth: a case report and review of the literature. *Aust Dent J.* 2010;55(4):446-52.
306. Ulusoy Ö, Olcay K, Ulusoy M. Effect of various calcium hydroxide removal protocols on the dislodgement resistance of biodentine in an experimental apexification model. *J Dent Sci.* 2021;16(3):964-70.
307. Centenaro CF, Santini MF, da Rosa RA, Nascimento AL, Kuga MC, Pereira JR, et al. Effect of calcium hydroxide on the bond strength of two bioactive cements and SEM evaluation of failure patterns. *Scanning.* 2016;38(3):240-4.
308. Amin SA, Seyam RS, El-Samman MA. The effect of prior calcium hydroxide intracanal placement on the bond strength of two calcium silicate-based and an epoxy resin-based endodontic sealer. *J Endod.* 2012;38(5):696-9.
309. Tatsuta CT, Morgan LA, Baumgartner JC, Adey JD. Effect of calcium hydroxide and four irrigation regimens on instrumented and uninstrumented canal wall topography. *J Endod.* 1999;25(2):93-8.
310. Ustun Y, Düzgün S, Aslan T, Aktı A. The efficiency of different irrigation solutions and techniques for the removal of triple antibiotic paste from simulated immature root canals. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(3):287-92.
311. Galler KM, Widbiller M, Buchalla W, Eidt A, Hiller KA, Hoffer PC, et al. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *Int Endod J.* 2016;49(6):581-90.
312. Naaman A, Kaloustian H, Ounsi HF, Naaman-Bou Abboud N, Ricci C, Medioni E. A scanning electron microscopic evaluation of root canal wall cleanliness after calcium hydroxide removal using three irrigation regimens. *J Contemp Dent Pract.* 2007;8(1):11-8.
313. Rödiger T, Vogel S, Zapf A, Hülsmann M. Efficacy of different irrigants in the removal of calcium hydroxide from root canals. *Int Endod J.* 2010;43(6):519-27.
314. Eymirli A, Nagas E, Uyanik MO, Cehreli ZC. 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.* 2017;35(1):43-8.
315. Guerreiro MYR, Belladonna FG, Monteiro LPB, Lima CO, Silva E, Brandão JMS. The influence of the addition of surfactants to sodium hypochlorite on the removal of hard tissue debris. *Int Endod J.* 2020;53(8):1131-9.
316. Baron A, Lindsey K, Sidow SJ, Dickinson D, Chuang A, McPherson JC, 3rd. Effect of a Benzalkonium Chloride Surfactant-Sodium Hypochlorite Combination on Elimination of *Enterococcus faecalis*. *J Endod.* 2016;42(1):145-9.
317. Kucukkaya Eren S, Bahador Zırh E, Zeybek ND, Askerbeyli Örs S, Aksel H, Parashos P. Effect of benzalkonium chloride addition to EDTA on attachment

- and proliferation of dental pulp stem cells on dentin and on transforming growth factor- β 1 release. *Odontology*. 2021;109(2):313-20.
318. Dainezi VB, Iwamoto AS, Martin AA, Soares LE, Hosoya Y, Pascon FM, et al. Molecular and morphological surface analysis: effect of filling pastes and cleaning agents on root dentin. *J Appl Oral Sci*. 2017;25(1):101-11.
319. Dias-Junior LCL, Castro RF, Fernandes AD, Guerreiro MYR, Silva E, Brandão J. Final Endodontic Irrigation with 70% Ethanol Enhanced Calcium Hydroxide Removal from the Apical Third. *J Endod*. 2021;47(1):105-11.
320. Arslan H, Capar ID, Saygili G, Uysal B, Gok T, Ertas H, et al. Efficacy of various irrigation protocols on the removal of triple antibiotic paste. *Int Endod J*. 2014;47(6):594-9.
321. Godfrey PD, Rodgers FM, Brown RD. Theory versus experiment in jet spectroscopy: Glycolic acid. *Journal of the American Chemical Society*. 1997;119(9):2232-9.
322. DEMİRBAŞ M, MADEN M, ORHAN H. Farklı Konsantrasyonlarda Glikolik Asit Kullanımının Kök Kanal Dolgu Materyallerinin Bağlanma Dayanımı Üzerine Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022;13(2):240-52.
323. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J*. 2016;49(8):717-23.
324. Wiseman A, Cox TC, Paranjpe A, Flake NM, Cohenca N, Johnson JD. Efficacy of sonic and ultrasonic activation for removal of calcium hydroxide from mesial canals of mandibular molars: a microtomographic study. *J Endod*. 2011;37(2):235-8.
325. Nandini S, Velmurugan N, Kandaswamy D. Removal efficiency of calcium hydroxide intracanal medicament with two calcium chelators: volumetric analysis using spiral CT, an in vitro study. *J Endod*. 2006;32(11):1097-101.
326. Kuga MC, Tanomaru-Filho M, Faria G, Só MV, Galletti T, Bavello JR. Calcium hydroxide intracanal dressing removal with different rotary instruments and irrigating solutions: a scanning electron microscopy study. *Braz Dent J*. 2010;21(4):310-4.
327. Capar ID, Ozcan E, Arslan H, Ertas H, Aydinbelge HA. Effect of different final irrigation methods on the removal of calcium hydroxide from an artificial standardized groove in the apical third of root canals. *J Endod*. 2014;40(3):451-4.
328. van der Sluis LW, Wu MK, Wesselink PR. The evaluation of removal of calcium hydroxide paste from an artificial standardized groove in the apical root canal using different irrigation methodologies. *Int Endod J*. 2007;40(1):52-7.

329. Keskin C, Keleş A, Sarıyılmaz Ö. Efficacy of glycolic acid for the removal of calcium hydroxide from simulated internal Resorption cavities. *Clin Oral Investig.* 2021;25(7):4407-13.
330. Salgado RJ, Moura-Netto C, Yamazaki AK, Cardoso LN, de Moura AA, Prokopowitsch I. Comparison of different irrigants on calcium hydroxide medication removal: microscopic cleanliness evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(4):580-4.
331. ALTINTAŞ HD. İrrigasyon Solüsyonlarının Kök Kanalından Kalsiyum Hidroksit Uzaklaştırma Etkinliğinin Değerlendirilmesi. *Akdeniz Diş Hekimliği Dergisi.* 2023;2(2):69-75.
332. Pabel AK, Hülsmann M. Comparison of different techniques for removal of calcium hydroxide from straight root canals: an in vitro study. *Odontology.* 2017;105(4):453-9.
333. Keskin C, Sarıyılmaz E, Sarıyılmaz Ö. Efficacy of XP-endo Finisher File in Removing Calcium Hydroxide from Simulated Internal Resorption Cavity. *J Endod.* 2017;43(1):126-30.
334. Sarıyılmaz E, Keskin C. Evaluation of double and triple antibiotic paste removal efficiency of various irrigation protocols. *Meandros Medical and Dental Journal.* 2019;20(2).
335. Adl A, Razavian A, Eskandari F. The efficacy of EndoActivator, passive ultrasonic irrigation, and Ultra X in removing calcium hydroxide from root canals: an in-vitro study. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):564.
336. Turkeydin D, Basturk F, Kamalı S, Tarçın B, Garip Berker Y, Ovecoglu H. Efficacy of Endoactivator, CanalBrush, and passive ultrasonic irrigation in the removal of calcium hydroxide paste with iodoform and p-chlorophenol from root canals. *Nigerian journal of clinical practice.* 2020;23:1237-42.
337. Khaleel HY, Al-Ashaw AJ, Yang Y, Pang AH, Ma JZ. Quantitative comparison of calcium hydroxide removal by EndoActivator, ultrasonic and ProTaper file agitation techniques: an in vitro study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013;33(1):142-5.
338. Faria G, Viola KS, Kuga MC, Garcia AJ, Daher VB, De Pasquali Leonardo MF, et al. Effect of rotary instrument associated with different irrigation techniques on removing calcium hydroxide dressing. *Microsc Res Tech.* 2014;77(8):642-6.
339. Arslan H, Akcay M, Capar ID, Ertas H, Ok E, Uysal B. Efficacy of needle irrigation, EndoActivator, and photon-initiated photoacoustic streaming technique on removal of double and triple antibiotic pastes. *J Endod.* 2014;40(9):1439-42.
340. Sarıcam E, Ince Yusufoglu S, Kucuk M, Geneci F, Ocak M, Celik HH. Micro-computed tomography assessment of triple antibiotic paste removal using different irrigation methods. *Eur Oral Res.* 2022;56(1):49-54.

341. Lloyd A, Navarrete G, Marchesan MA, Clement D. Removal of calcium hydroxide from Weine Type II systems using photon-induced photoacoustic streaming, passive ultrasonic, and needle irrigation: a microcomputed tomography study. *J Appl Oral Sci.* 2016;24(6):543-8.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 / 1550

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 15 MART 2022 SALI
Toplantı No : 2022/05
Proje No : GO 22/247 (Değerlendirme Tarihi: 15.03.2022)
Karar No : 2022/05-05

Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Eda Ezgi ASLANTAŞ'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dt. Serhat İLGEN'in uzmanlık tezi olan, GO 22/247 kayıt numaralı "*Farklı İrrigasyon Solüsyonları ve İrrigasyon Tekniklerinin Kanal İçi Medikamentlerin Kök Kanalından Uzaklaştırılması Üzerine Etkisi*" başlıklı proje önerisi araştırmamın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 16 Mart 2022 – 16 Kasım 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Başkan)	8. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
2. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Tolga YILDIRIM	(Üye)
3. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Doç. Dr. Merve BATUK	(Üye)
4. Prof. Dr. Sibel PEHLİVA	(Üye)	11. Doç. Dr. Gülten KOÇ	(Üye)
5. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
6. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)	13. Av. Buket ÇINAR	(Üye)
7. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTİK	(Üye)		

EK-2: Orijinallik Raporu

Serhat İlgen Tez

ORJİNALLIK RAPORU

%4

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET KAYNAKLARI

%1

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

openaccess.hacettepe.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

acikders.ankara.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

4

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

5

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

6

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%1

7

docs.neu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

8

tr.m.wikipedia.org

İnternet Kaynağı

<%1

9

www.sporbilim.com

İnternet Kaynağı

<%1

EK-3: Dijital Makbuz



Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Serhat İlgen
 Assignment title: Serhat İlgen Tez
 Submission title: Serhat İlgen Tez
 File name: Yeni_Microsoft_Word_Belgesi.docx
 File size: 1.86M
 Page count: 82
 Word count: 19,563
 Character count: 142,889
 Submission date: 08-Nov-2023 04:55PM (UTC+0300)
 Submission ID: 2221671391

