

DERLEME

Rejeneratif Endodontik Tedavi: Literatür Derlemesi

Enes Mustafa Aşar(0000-0003-3432-8584)^a, Murat Selim Botsalı(0000-0002-5719-5430)^a

Selcuk Dent J, 2022; 9: 336-344(Doi: 10.15311/selcukdentj.1096961)

Başvuru Tarihi: 01 Nisan 2022
Yayına Kabul Tarihi: 07 Nisan 2022

ÖZ

Rejeneratif Endodontik Tedavi: Literatür Derlemesi

Travma, dental anomaliler, çürük gibi nedenlerle dişler kök oluşumunu tamamlayamadan nekroz olabilirler. Açık apeksli dişlerde endodontik tedaviler birtakım zorluklar barındırmaktadır. Kök duvarlarının kırılgan olması, apeksin açık olması endodontik tedaviyi zorlaştıran sebeplerdendir. Rejeneratif endodontik tedavi nekroz olmuş açık apeksli dişlerde semptomların ortadan kalkmasını, kök gelişiminin devam etmesini, dişlerin vitalite kazanmasını sağlayabilen biyolojik temelli endodontik tedavi seçeneğidir. Rejeneratif endodontik tedavide kök kanalları dezenfekte edildikten sonra kanal içerisinde biyolojik bir iskele oluşturulması sağlanır. Bu iskele büyüme faktörleri ve kök hücrelerin de yardımıyla rejeneratif bir pulpa dokusu oluşturmak için destek görevi görür. Organize pulpa dokusu oluşturulması hedeflense de yapılan araştırmalarda gerçek pulpa dokusu oluşumu kanıtlanmamıştır. Günümüzde bu tedavi immatür nekrotik dişlerin endodontik tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Bu tedavinin diş sağlığını üzerinde yüksek başarı oranlarına sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu makalede rejeneratif endodontik tedavi ve bu tedavinin olumlu-olumsuz sonuçlarının güncel literatürdeki yeri derlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELE

Tedavi Sonuçları, Kök Kanal Dezenfeksiyonu, Rejeneratif Endodontik Tedavi

ABSTRACT

Rejeneratif Endodontik Tedavi: Literatür Derlemesi

Due to trauma, dental anomalies, caries, etc., the teeth may lose vitality before they can complete their root formation. Endodontic treatments in open apex teeth present some difficulties. The fragility of the root walls and the open apex are among the reasons that complicate the endodontic treatment. Regenerative endodontic treatment is a biological-based endodontic treatment option that can provide relief of symptoms, continuation of root development, and vitality of teeth in necrotic, open apex teeth. In regenerative endodontic treatment, after the root canals are disinfected, a biological scaffold is formed within the canal. This scaffold acts as a support to form a regenerative pulp tissue with the help of growth factors and stem cells. Although it is aimed to create organized pulp tissue, true pulp tissue formation has not been proven in the studies. Today, this treatment is recommended as the first choice in the endodontic treatment of immature necrotic teeth. Many studies have shown that this treatment has high success rates on dental survival. In this article, regenerative endodontic treatment and its positive and negative results in the current literature are reviewed.

KEYWORDS

Treatment Outcomes, Root Canal Disinfection, Regenerative Endodontic Treatment

Geçmişten Bugüne Rejeneratif Endodonti

Rejeneratif endodonti, 'dentin-kök yapıları ve pulpa-dentin kompleksi hücreleri dahil olmak üzere hasarlı diş yapılarını değiştirmek için tasarlanmış biyolojik temelli prosedürler' olarak tanımlanmaktadır.¹ Cevaplanmamış bir çok soruya rağmen başarılı tedavi sonuçları sayesinde rejeneratif endodontik tedavi (RET) büyük ilgi görmeye başlamıştır.²

İmmatür nekrotik dişlerin endodontik tedavisi kök gelişimi tamamlanmadığı, diş yapıları zayıf ve kırılgan olması sebebiyle zorluklar içermektedir.³ Açık apeksli dişlerde kalsiyum hidroksit kullanımıyla kök apeksi tikanır ve dişler geleneksel kanal tedavisine hazırlanır.⁴ Kalsiyum hidroksit ile yapılan apeksifikasyon tedavisi uzun seanslar gerektirebilir. Alternatif olarak kök ucunun Mineral Trioxide Aggregate (MTA) kullanılarak tikanması ile tek seansta bitirilebilen apeksifikasyon tedavisi de açık apeksli dişlerde sıklıkla tercih edilmektedir.⁵ Bu yöntem ile yapılan tedavi sonuçları başarılı olsa da apeksifikasyon tedavisinde kök gelişimi devam

edemez ve diş kökleri kırılgan kalır.⁶ Ayrıca bu tedavinin kök apeksinin kapanmasını desteklememesi, dişlerin kırılgan yapısını güçlendirebilecek dentin kalınlaşmasını sağlamaması ve dişlerin tekrar vitalite kazanma şansının olmaması gibi dezavantajları vardır.²

Revaskülarizasyon olarak isimlendirilen yeni bir tedavi sonrası apeksifikasyon tedavisinin aksine açık apeksli dişlerde kök gelişiminin devam ettiği ve vitalite testlerine pozitif yanıt alındığı gösterilmiştir.⁷ Bu çalışmayla Iwaya ve ark.⁷ tarafından ilk defa revaskülarizasyon terimini kullanılmıştır. Sonraki yıllarda bu tedavinin sonuçları yumuşak ve sert dokularda yeniden canlandırmaya sebep olabildiği için revaskülarizasyon yerine revitalizasyon kullanılması önerilmiştir.⁸ Revitalizasyon terimini Avrupa Endodonti Derneği de kullanmıştır.⁹ Amerikan Endodontistler Birliği (AAE) de genel olarak bu tedaviyi rejeneratif endodontik prosedürler olarak isimlendirmiştir.¹⁰

^a Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti AD, Konya, Türkiye

Rejeneratif endodontiye Nygaard-Ostby¹¹ ve Nygaard-Ostby & Hjortdal¹² tarafından yapılan çalışmalar ışık tutmuştur. Iwaya ve ark.⁷ apikal periodontitisli ve fistül bulunan açık apeksli dişlerin kök gelişiminin devam ederek apikal kapanmanın tamamlandığını gösterdiler. Daha sonra Banchs & Trope¹³ bu tedaviyi destekleyecek bir çalışma yayınladılar. Bu çalışmada Banchs & Trope farklı olarak kök kanal dezenfeksiyonunda ikili antibiyotik pata minosiklin ekleyerek üçlü antibiyotik patı (TAP) kullandılar. İntrakanal bariyer olarak da cam iyonomer siman yerine MTA kullandılar. Tedavi takibinde yine benzer şekilde semptomların ortadan kalktığını, dentin kalınlaşmasını ve açık kök apeksinin kapandığını gösterdiler.¹³ Bu iki çalışma ve ilerleyen yıllarda yapılan bir çok çalışmanın başarılı sonuçları neticesinde açık apeksli dişlerde RET ilk seçenek olarak düşünülmektedir.¹⁴

Kök Kanal Dezenfeksiyonu

Rejeneratif endodontide apikalde kalan sağlıklı dokuların korunması tedavinin başarısı açısından önemlidir. Çünkü devam eden enfeksiyon periapikal dokularda kök hücrelere ve yeni dokuların oluşmasını sağlayabilecek hücrelere zarar vererek rejenerasyonun başarısız olmasına sebep olabilir.¹⁵ Bu nedenle rejenerasyonun başarısı enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesinden geçmektedir.¹⁶

Kök kanal dezenfeksiyonunda endodontide en önemli irrigasyon ajanı sodyum hipoklorittir.¹⁷ Birçok çalışma sodyum hipokloritin enfekte kök kanalları içerisindeki biyofilm üzerindeki etkinliğini ve başarısını göstermiştir.^{18,19} Rejeneratif endodontide %1-6 arasında değişen oranlarda sodyum hipoklorit ajanlar kullanılmıştır.²⁰ Avrupa endodonti derneği %1,5-3 arasında değişen oranlarda, AAE de %1,5 oranında sodyum hipoklorit kullanımını RET için önermektedir.^{9,10} Sodyum hipoklorit konsantrasyonunun düşük olmasının sebebi apikal papilla kök hücreleri (SCAP) üzerinde oluşabilecek sitotoksik etkisindedir.²¹ Yapılan bir çalışmada etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) öncesi sodyum hipoklorit kullanımı büyüme faktörü salınımını önemli ölçüde azaltmıştır.²² Bu durum sodyum hipokloritin kök hücreler veya hücre proteinleri üzerindeki sitotoksik etkisinden kaynaklanabilir bu nedenle sodyum hipokloritin kök kanal sistemindeki sitotoksik etkisinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır.²

Rejeneratif endodontide önerilen başka bir irrigasyon ajanı da EDTA'dır.^{9,10} EDTA zayıf antimikrobiyal etkilidir ve kök kanal tedavisinde EDTA kullanımının ana nedeni smear tabakasının kaldırılmasıyla daha etkin bir kanal tıkanmasıdır.²³ İlaveten RET seanslarında EDTA kullanımının temel sebebi şelatlama yaparak büyüme faktörlerinin dentin matriksinden salınmasını sağlamasıdır.²² İrrigasyonda %17 konsantrasyonda EDTA kullanımı sodyum hipokloritin kök hücrelere olan sitotoksik etkisini tersine çevirerek zararlı etkisini azaltmaktadır.²¹ EDTA dentin dokusunu demineralize

ederek dentin matriksinde bulunan büyüme faktörlerini açığa çıkarır.²² Rejeneratif endodontide minimal egeleme yapıldığı için EDTA kullanılarak smear tabakası kaldırılır ve bu durum oluşacak rejeneratif dokunun kanal duvarlarına tutunmasını kolaylaştırabilir.²⁴ Biyofilmin kök kanallarında kalması dentin matriksinden salınan büyüme faktörlerinin aktivitelerini ve biyoyararlanımlarını olumsuz etkileyebilir.²⁵ Dentin matriksinden EDTA kullanımıyla salınan büyüme faktörlerinin apikal papilladaki kök hücrelere odontoblast benzeri hücrelere dönüşmesi için sinyal yolladığı gösterilmiştir.²⁶ Tüm bu araştırmalar referans alındığında RET için kanal irrigasyonunda EDTA kullanımı önerilmektedir.

Tedavinin seansları arasında kanal dezenfeksiyonunda kalsiyum hidroksit ve antibiyotikli kanal patları önerilmektedir.¹⁰ Kalsiyum hidroksit antimikrobiyal özelliğinden dolayı çok eski yıllardan bugüne kök kanal tedavisinde kanal içi medikaman olarak kullanılmaktadır.²⁷ Yüksek pH değerine (12,5-12,8) sahip olduğu için çoğu bakteri yaşamına elverişsiz ortam oluşturur.²⁸ Ayrıca kalsiyum hidroksit gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit yapısını hidrolize ederek dış yapılarının bozulmasına neden olur.²⁹ Dentinin tamponlama kapasitesi kalsiyum hidroksitin neden olduğu pH artışını etkileyerek antimikrobiyal etkisini azaltabilir. Bu durum kalsiyum hidroksitin kanal içerisindeki antimikrobiyal etkinliğini sınırlamaktadır.³⁰ Bazı araştırmacılar tarafından kanal içerisinde uzun süre kalsiyum hidroksit kullanımının kök kırığını arttırabileceği düşünülmektedir.³¹ Yakın zamanlı bir araştırmada kanal içerisinde medikaman olarak kalsiyum hidroksit kullanılan ve kullanılmayan dişler arasında kırılma duyarlılığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun sonucunda araştırmacılar kök kırılma riskinin kök gelişim aşamasıyla bağlantılı olabileceğini düşünmüşlerdir.³² İn vitro bir çalışmada apikal hücrelerin dentine bağlanmasının kalsiyum hidroksit kullanıldığında antibiyotikli pata göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir.³³

Antibiyotikler enfeksiyon bölgesindeki mikroorganizmaları seçerek hedef alan ilaçlardır.³⁴ Kök kanallarında enfeksiyonu kontrol altına almak için topikal antimikrobiyal kullanımını ilk tanımlayan Grossman olmuştur.³⁵ Hoshino ve ark.³⁶ in vitro yaptıkları çalışmalarında siprofloksasin, metranidazol, minosiklinden oluşan TAP kullanmışlardır. Çoklu antibiyotik karışımlarının birbirleriyle sinerjik etki oluşturarak enfeksiyonları önleyecekleri düşünülmektedir.³⁷ Fakat bazı durumlarda çoklu ilaç kullanımı antibiyotik direnci gelişmesine neden olabilir.³⁸ Ayrıca kök kanallarından sistemik dolaşıma katılarak sistemik alerjilere sebep olabilirler.³⁹ Biyofilmler dirençli bakterilerden oluşabilir. Hem konağın savunma hücreleri hem de antibiyotiklerden etkilenemeyebilirler.⁴⁰ Antibiyotik konsantrasyonu kök hücrelerin sağkalımı açısından önemlidir. Bu nedenle apikal papilladaki kök hücrelere TAP'ın sitotoksik

etkisini azaltmak için düşük konsantrasyonlarda kullanılması önerilmektedir.² Son tedavi protokolünde TAP için nihai konsantrasyonun 1-5 mg/ml olması AAE tarafından önerilmiştir.¹⁰ Enfekte kök kanallarındaki biyofilmler üzerine yapılan birçok çalışma ne irrigasyon solüsyonlarının ne de kanal içi medikamanların bakterileri tamamen elimine edemediğini göstermiştir.^{41,42} Bu sebeple dezenfeksiyonun daha etkin olması için kök kanallarında mekanik debridman önerilmektedir.⁴³ Fakat açık apeksli dişlerde RET sırasında kökler zayıf ve kırılabilir olduğu için kök kanallarında mekanik debridman önerilmemektedir.⁴⁴ Mekanik debridman olmadan etkin bir kanal dezenfeksiyonu yapılabilmesi tartışılan konulardandır.²⁵ Tüm endodontik tedavilerde olduğu gibi RET için de enfeksiyonun kontrol altına alınması tedavi başarısının anahtarıdır.¹⁶ Konsantrasyonları yüksek olduğunda sodyum hipoklorit gibi TAP da kök hücrelere sitotoksik etki oluşturarak zarar verebilir ki bu durum açık apeksli dişlerde kök gelişiminin devam etmesini zorlaştırır.^{21, 45}

Kök Hücreler ve Büyüme Faktörleri

Kök hücreler diğer hücre ve dokulara farklılaşabilen hücrelerin üretimini ve çoğalmalarını sağlayan hücrelerdir.⁴⁶ Vücudumuzun tüm dokularının oluşumunda kök hücreler rol almıştır.⁴⁷ Farklı hücrelere dönüşme potansiyellerinin aynı olmaması yüzünden embriyonik ve doğum sonrası kök hücreler olarak ikiye ayrılırlar. Embriyonik kök hücrelerin farklılaşma potansiyeli çok daha yüksektir fakat son yıllarda doğum sonrası kök hücrelerin de farklılaşma kapasitelerinin beklenilenden daha iyi olduğu anlaşılmıştır.¹ Doğum sonrası kök hücreler göbek kordonu, periferik kan, kemik iliği, yağ dokusu, dişlerdeki pulpa dokusu gibi neredeyse tüm vücut dokularında bulunabilmektedir.⁴⁸ Embriyonik kök hücrelere kıyasla farklılaşma potansiyeli zayıf da olsa kolay temin edilebilen doğum sonrası kök hücreler son yıllarda popülerlik kazanmıştır.¹ Hastanın kendisinden üretilen doğum sonrası kök hücreler rejenerasyonun sağlanmasında RET için umut vadetmektedir.⁴⁹

Dişler ve çevre dokularında birçok doğum sonrası kök hücre bulunsa da rejeneratif endodonti SCAP, periodontal ligament kök hücresi, dental pulpa kök hücreleri gibi apikal dokularda canlı kalmış hücrelerden yardım almaktadır.⁵⁰ Ayrıca SCAP rejenerasyonu teşvik ederek dentin mikro yapısına çok benzeyen odontoblast benzeri hücrelere farklılaşma yeteneği gösteren ve kendini yenileyen hücrelerdir. Aynı zamanda apikal papilla mezenkimal kök hücrelerden zengin bir yapıdır. Bu nedenle özellikle açık apeksli dişlerde SCAP sağlıklı ve canlı kalmalıdır ki bu durum RET için önem taşımaktadır.⁵¹ Açık apeksli dişlerde kök kanalları içerisine apikal kanamayla mezenkimal kök hücreler taşınmaktadır. Kanama yoluyla kök kanallarına giren kök hücreler rejeneratif sürecin başlamasına temel oluştururlar.⁵²

Hücrelerin hayatta kalmaları, çoğalmaları, göç etmeleri, farklılaşması gibi birçok fonksiyonları büyüme faktörleri olarak isimlendirilen ve hücrelere bağlanan polipeptitler sayesinde düzenlenir.⁵³ Büyüme faktörlerinin salınmasını RET dezenfeksiyonunda kullanılan materyaller etkileyebilir.²² Örneğin dentinde gömülü olarak bulunan büyüme faktörleri EDTA şelasyonu ile çözünen dentin dokusundan salınabilir.⁵⁴ Büyüme faktörleri kök hücre fonksiyonlarını düzenledikleri için iskeleler içerisine yerleştirilerek rejenerasyonu destekler.⁵³ Anjiyogenez ve matriks sentezini artırır. Böylece dokulardaki iyileşmeye ve rejenerasyona yardımcı olurlar.⁵⁵

Kan Pıhtısı ve İskeleler

Pulpa rejenerasyonu için kök kanallarında büyüme faktörlerinden zengin ve rejeneratif dokuya iskele olarak desteklik sağlayan yapılar tedavi başarısında büyük önem taşımaktadır.⁵⁶ Rejeneratif endodontide ideal iskele yapısal olarak dayanıklı olmalı, hücrelere uygun ortam sağlamak için gözenekli olmalı, beslenme ve oksijenlenme gibi madde iletimi sağlayabilecek kapasitede olmalı, zamanla biyolojik olarak bozunmalı, inflamatuvar reaksiyon göstermemelidir.⁵⁷

Rejeneratif endodontide iskele oluşturmak amacıyla kullanılan en basit ve kolay yöntem apikal kanatma sağlanmasıyla kanal içerisinde pıhtı formasyonudur. Apikalden kanal içine gelen kanamayla rejenerasyonu oluşturacak mezenkimal kök hücreler ve büyüme faktörleri kök kanallarına girer.⁵² Kan içerisinde fagositler, immünoglobulinler, antibakteriyel polipeptitler, proinflamatuvar sitokinler gibi savunma hücreleri de bulunmaktadır. Her ne kadar bugüne kadar tartışılmamış olsa da kan pıhtısı antibakteriyel olarak kök kanallarında yaşayabilecek bakterileri ortadan kaldırılabılır.² Bu yöntemde periapikal dokuların fazla hasar gördüğü durumlarda apikalden kanama sağlamak her zaman mümkün olmayabilir. Kanama elde edilemezse tedavi periapikal dokular iyileşene kadar gecikebilir.⁵⁸

Kan pıhtısına alternatif olarak hastadan alınan kandan elde edilen büyüme faktörlerince zengin trombosit konsantreleri kullanılabilir.¹⁰ Birçok çalışmada otolog iskele olarak trombosit zengin plazma (TZP)^{59,60} ve trombosit zengin fibrin (TZF)^{61,62} kullanılmıştır. Bu iskeleler kan pıhtısıyla karşılaştırıldığında özellikle çocuk hastadan kan alınma zorluğu, maliyetin yüksek olması, santrifüjleme prosedürlerinin karmaşık ve zor olması gibi dezavantajlara sahiptir.^{63,64} Kök gelişimi ve dentin kalınlaşması üzerinde kan pıhtısıyla kıyaslandığında TZP ve TZF iskelelerinin daha başarılı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.⁶⁵ Hatta TZF ile kan pıhtısının birlikte kullanılması, sadece kan pıhtısı kullanılmasına göre tedavi sonuçlarını daha iyi bir yere taşımamıştır.⁶⁶ Bugüne kadar yapılan çalışmalarda TZP ve TZF iskelelerinin kan pıhtısına üstünlüğü kanıtlanmamıştır.² Geleneksel TZP ve TZF iskelelerinin yanında yeni nesil iskele olarak konsantre büyüme

faktörü (KBF) rejeneratif endodontide kullanılmaya başlanmıştır.⁶⁷ Bu iskele rejeneratif endodontiden önce sıklıkla kemik rejenerasyonunda kullanılmıştır.⁶⁸ Alınan kan tüplere konularak farklı devir ve sürelerde programlanır ve santrifüjlenir.⁶⁹ Bu kontrollü yapılan santrifüjleme sayesinde tüp camına sıkça çarpan trombositler yırtılarak daha fazla büyüme faktörü açığa çıkarılır.⁷⁰ Antikoagülan gibi katkı maddeleri gerektirmediği için KBF de TZF gibi kolayca hazırlanabilmektedir.⁷¹ Aynı zamanda KBF zengin sitokin içeriği sayesinde apikal papilladaki kök hücreleri kanal içerisine yönlendirilerek rejenerasyona katkı sağlar.⁷²

Klinik, histolojik ve radyolojik açıdan tedavi sonuçları

İmmatür nekrotik dişlerde RET klinik araştırmalar ve yapılan tedaviler ışığında temelde üç farklı hedefe odaklanmaktadır.¹⁰ Temel ve nihai hedef semptomların ortadan kaldırılması radyografik iyileşmenin görülmesidir. İlk hedefe çok yüksek oranlarda ulaşılmaktadır.⁷³ İkinci hedef dentin kalınlığında ve kök uzunluğunda artış olmasıdır. Fakat ikinci hedefin sonuçları çok değişkenlik göstermektedir.^{73,74} Dentin kalınlaşması ve kök uzunluk artışının diş yapısını güçlendireceğine inanılsa da bunu kanıtlayacak yeterli çalışma bulunmamaktadır.² Fakat köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada RET sonrasında sement birikiminin kırılma direncini arttırdığı gösterilmiştir.⁶⁶ Üçüncü hedef ise dişlerin vitalite testlerine pozitif yanıt vermesidir. Bu hedefe araştırmalarda vitalite sonucu paylaşılan RET vakalarının ortalama %50'sinin ulaştığı bildirilmiştir.⁵⁰

Thibodeau ve ark.⁷⁵ 2007 yılında pulpa rejenerasyonunu gözlemlemek için köpeklerin immatür dişleri üzerinde çalışma yapmışlardır. Kan pıhtısıyla RET yapılan köpeklerin immatür dişlerinde sert ve yumuşak bağ dokusu oluştuğunu göstermişlerdir.⁷⁵ İlerleyen yıllarda RET alanında kısıtlı sayıda histolojik çalışmalar kök kanal boşluğunda kemik, sement, periodontal ligament benzeri dokuların oluştuğunu bildirmişlerdir.^{24,76,77} İnsan dişlerinde yapılan çalışmalarda da RET sonrası kök kanallarında oluşan dokuların hayvanlarda yapılan çalışma sonuçlarıyla benzer olduğu gösterilmiştir.^{78,79} Kök kanallarında RET sonrası sert doku oluşumu kanal içerisine gelen kök hücrelerin periodontal ligament, kemik iliği gibi sert doku üretme potansiyeline sahip olmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir.²

Radyografik olarak RET sonrası dişlerin kök gelişimi, apekslerinin uzama şekli, kanal kalsifikasyonları gibi birçok faktör incelenebilmektedir.^{62,74,80} Bu tedavinin radyografik sonuçlarını tahmin etmek zordur. Chen ve ark.⁷⁴ ortaya çıkan kök yanıt tiplerini sınıflandırmıştır. Bu sınıflamada kök apeksinin uzayıp kalınlaşması (tip 1), apeksin körleşerek kapanması (tip 2), apeksin açık kalması (tip 3), şiddetli kanal obliterasyonu (tip 4), MTA altında dentin bariyeri (tip 5) olmak üzere 5 farklı yanıt bulunmaktadır.⁷⁴ Sonraki yıllarda bu kök yanıt tiplerine ana diş kökünden ayrılarak gelişen farklı bir yanıt tipi

daha eklenmiştir.⁸¹ Ayrıca RET sonrasında sık görülen başka bir bulgu da kök kanallarında görülen kalsifikasyonlardır.⁸⁰ Zamanla ilerleyici doğası sebebiyle kısmi olarak başlayan kalsifikasyonlar zamanla tam kanal obliterasyonuna dönebilir.⁸² Tüm bu çeşitli radyografik sonuçlar RET için olası ve beklenen sonuçlardır. Semptom görülmedikçe obliterasyon dahi olsa yeniden endodontik tedavi planlanması önerilmemektedir.⁸³

Rejenerasyon orijinal dokuya benzer şekilde oluşan dokuyla hasarlı olan dokuların biyolojik fonksiyonlarının restorasyonudur. Onarım da hasarlı dokuların orijinal dokudan farklı dokularla tamir edilmesidir.⁸⁴ Yapılan araştırmalar sonucunda RET sonrasında rejeneratif bir pulpa dokusundan ziyade kemik, sement benzeri onarıcı dokular oluşmaktadır. Bu nedenle bu tedavinin sonucunda pulpa rejenerasyonundan bahsetmek zordur.⁸⁵ Gerçek pulpa dokusunun rejenerasyonu olmasa da kök kanallarında oluşan onarıcı dokularla diş sağkalımı devam etmektedir.²

Başarısızlık ve İstenmeyen Sonuçlar

Literatürde RET sonrası başarısızlığı tanımlayan net bir fikir birliği bulunmamaktadır.⁸⁶ Tedavi sonrası semptomların (ağrı, perküsyon hassasiyeti, fistül, mobilite, şişlik) devam etmesi başarısızlığın kesin bir göstergesi olarak düşünülmektedir.⁸⁷ Ayrıca literatürde bazı çalışmalarda başarısızlık olarak görülen renklenme,⁵⁸ kök uzunluk artışının olmaması,⁸⁸ kanal içerisine kan girmemesi,⁵⁹ koronal sızıntı,⁸⁹ dişte kırık oluşması⁹⁰ gibi bulgular tartışılmıştır.

Bir derleme makalesinde RET yapılan tüm vakalar etyolojik açıdan incelenmiştir. Vakaların etyolojisinde %30'unda travma, %22'sinde dens evaginatus etken olarak bulunmuştur.⁵⁰ Travmatik yaralanmalar kök rezorbsiyona neden olabilir, apikal papilla ve Hertwig epitel kök kılıfına zarar verebilir.^{91,92} Bu sebeple travmatik diş yaralanmalarında RET başarısızlıkla sonuçlanabilir.⁸⁶ Lin ve ark.⁹² diş travma etyolojisine sahip olan RET vakalarının dens evaginatus etyolojisine sahip olan RET vakalarına göre anlamlı derecede daha başarısız olduğunu göstermişlerdir.

Sistemik bir derlemede RET sonuçlarının başarısız olmasında inatçı enfeksiyon bulgularının yüksek oranlarda (%79) etkili olduğu bildirilmiştir.⁸⁶ Başka bir araştırmada rezidüel bakteri biyofilmleri ve oluşturdukları yan ürünlerin kök hücrelerdeki osteojenik farklılaşmayı önemli ölçüde değiştirdiği bildirilmiştir.²⁵ Bu nedenle RET için dezenfeksiyon protokolleri önemlidir ve dezenfeksiyonun RET sonuçlarının başarısı üzerinde etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.^{87,92-94} Kök kanal dezenfeksiyonunda irrigasyon ajanları ve kanal patlarının bakteriyel biyofilmler üzerinde konsantrasyonlarına bağlı olarak etkinlikleri artmaktadır.⁸⁶ Fakat RET protokollerinde özellikle apikal papillada bulunan kök hücrelerin canlılığını

devam ettirebilmesi için düşük konsantrasyonlarda irrigasyon solüsyonları ve kanal patları önerilmektedir.^{10,95}

Başarısızlık sebebi olarak değerlendirilmese de kök kanallarında kan pıhtısı oluşturmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumlarda periapikal dokular iyileşene kadar ilk seans tekrar edilmelidir.^{58,59,96} Ayrıca alternatif bir çözüm olarak çok köklü dişlerde kanama sağlanan kök kanallarından kan enjektörle alınarak kanamanın elde edilemediği kök kanallarına yerleştirilebilir.⁹⁷ Fakat tek köklü dişlerde bunu sağlamak mümkün değildir.⁶² Bazı çalışmalarda yeterli kanama elde edilemese dahi dentin kalınlığının ve kök uzunluğunun arttığı gösterilmiştir.⁹⁸

Diş kırılmasını başarısızlık olarak değerlendiren bazı çalışmalar literatüre bildirilmiştir.^{90,99} İmmatür dişlerde kökün servikal üçlüsü kırılmaya en hassas bölgedir.¹⁰⁰ Ayrıca RET seanslarında kullanılan kanal patlarının da köklerin servikal üçlüsünü kırılmaya karşı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir.¹⁰¹

Bazı çalışmalarda renklenme başarısızlık olarak nitelendirilmiş^{58,88} olmasına karşın çalışmaların büyük kısmında koronal renklenme başarısızlık olarak değerlendirilmemiştir.^{102,103} Minosiklin içeren antibiyotik patı, kök kanallarında oluşan kanama, MTA kullanımı gibi sebepler RET sonrasında koronal renklenmeye yol açabilir.¹⁰⁴ Diş sağkalımı üzerinde olumsuz etkisi olmasa da estetik açıdan hasta odaklı bakıldığında istenmeyen bir sonuçtur. Minosiklin içermeyen kanal patı kullanımı, kalsiyum hidroksit içerikli kanal patı kullanımı, mine-sement birleşiminin altına kanal patı uygulanması, pulpa odasına bonding ajan uygulanması, MTA yerine biodentin tercih edilmesi renklenmenin azaltılması için önerilen uygulamalardır.⁸⁶

Tedavi başarısızlığında MTA apeksifikasyonu en sık tercih edilen tedavi seçeneğidir. Ayrıca başarısızlık durumunda yeni bir tedaviye başlanmadan önce yoğun bir dezenfeksiyon tekrarı planlanabilir.⁸⁶ Başarısız olmuş RET sonrasında ikinci kez RET denenene ve başarılı sonuçlar elde edilmiş çalışmalar da bulunmaktadır.^{87,105}

SONUÇ

Sonuç olarak RET diş sağkalımı açısından yüksek başarı oranlarına sahiptir. Fakat rejenera olmuş gerçek pulpa dokusu oluşumu ispatlanamadığı için histolojik açıdan soru işaretleri barındırmaktadır. Eldeki çalışmalar ışığında RET klinik, radyografik ve histolojik açıdan öngörülemez sonuçlar göstermektedir. Buna göre rejeneratif endodontinin doğasının daha net anlaşılabilmesi için daha fazla kontrollü prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Kim S, Malek M, Sigurdsson A, Lin L, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J.* 2018;51(12):1367-88.
3. Law AS. Considerations for regeneration procedures. *Pediatr Dent.* 2013;35(2):141-52.
4. Frank AL. Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *J Am Dent Assoc.* 1966;72(1):87-93.
5. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol.* 2005;21(1):1-8.
6. Nicoloso GF, Goldenfum GM, Pizzol TdSD, Scarparo RK, Montagner F, de Almeida Rodrigues J, et al. Pulp revascularization or apexification for the treatment of immature necrotic permanent teeth: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(5):305-13.
7. 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.
8. Huang GT-J, Lin LM. Comments on the use of the term "revascularization" to describe. *J Endod.* 2008;34(5):511.
9. Galler K, 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.
10. Endodontists AAo. Clinical considerations for a regenerative procedure. American association of Endodontists Chicago; 2018. p. 1-7.
11. Östby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy an experimental histologic study. *Acta Odontol Scand.* 1961;19(3-4):323-53.
12. Nygaard-Östby B, Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Eur J Oral Sci.* 1971;79(3):333-49.
13. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod.* 2004;30(4):196-200.
14. Lin LM, Kahler B. A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(3 Suppl 1):41-51.
15. Kim SG. Infection and pulp regeneration. *Dent J (Basel).* 2016;4(1):1-13.
16. Fouad AF. Microbial factors and antimicrobial strategies in dental pulp regeneration. *J Endod.* 2017;43(9):46-50.
17. Mohammadi Z. Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. *Int Dent J.* 2008;58(6):329-41.
18. Sena N, Gomes B, Vianna M, Berber V, Zaia A, Ferraz C, et al. In vitro antimicrobial activity of sodium hypochlorite and chlorhexidine against selected single-species biofilms. *Int Endod J.* 2006;39(11):878-85.
19. Spratt D, Pratten J, Wilson M, Gulabivala K. An in vitro evaluation of the antimicrobial efficacy of irrigants on biofilms of root canal isolates. *Int Endod J.* 2001;34(4):300-7.
20. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakis GN, Agrafioti A. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod.* 2015;41(2):146-54.
21. Martin DE, De Almeida JFA, 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.
22. Galler KM, Buchalla W, Hiller K-A, 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.
23. Mohammadi Z, Shalavi S, Jafarzadeh H. Ethylenediaminetetraacetic acid in endodontics. *Eur J Dent.* 2013;7(1):135-42.
24. Yamauchi N, Nagaoka H, Yamauchi S, Teixeira FB, Miguez P, Yamauchi M. Immunohistological characterization of newly formed tissues after regenerative procedure in immature dog teeth. *J Endod.* 2011;37(12):1636-41.
25. Vishwanat L, Duong R, Takimoto K, Phillips L, Espitia CO, Diogenes A, et al. Effect of bacterial biofilm on the osteogenic differentiation of stem cells of apical papilla. *J Endod.* 2017;43(6):916-22.
26. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod.* 2008;34(2):166-71.
27. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J.* 2011;44(8):697-730.
28. Estrela C, Sydney GB, Bammann LL, Felipe Junior O. Mechanism of the action of calcium and hydroxy ions of calcium hydroxide on tissue and bacteria. 1995:1-6.
29. Safavi KE, Nichols FC. Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *J Endod.* 1993;19(2):76-8.
30. Sathorn C, Parashos P, Messer H. Antibacterial efficacy of calcium hydroxide intracanal dressing: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2007;40(1):2-10.
31. 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.

32. Kahler SL, Shetty S, Andreasen FM, Kahler B. The effect of long-term dressing with calcium hydroxide on the fracture susceptibility of teeth. *J Endod.* 2018;44(3):464-9.
33. Kitikuson P, Srisuwan T. Attachment ability of human apical papilla cells to root dentin surfaces treated with either 3Mix or calcium hydroxide. *J Endod.* 2016;42(1):89-94.
34. Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, Roitt I, Chiodini PL. *Mims' medical microbiology*: Elsevier Health Sciences; 2012.
35. Grossman LI. Sterilization of infected root canals. *J Am Dent Assoc.* 1972;85(4):900-5.
36. 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.
37. Rybak MJ, McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. *Drugs.* 1996;52(3):390-405.
38. Perron GG, Kryazhimskiy S, Rice DP, Buckling A. Multidrug therapy and evolution of antibiotic resistance: when order matters. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(17):6137-42.
39. Barnes GW, Langeland K. Antibody Formation in Primates Following Introduction of Antigens into the Root Canal. *J Dent Res.* 1966;45(4):1111-4.
40. Roilides E, Simitsopoulou M, Katragkou A, Walsh TJ, Ghannoum M, Parsek M, et al. How Biofilms Evade Host Defenses. *Microbiol Spectr.* 2015;3(3):1-10.
41. Chávez de Paz LE, Bergenholtz G, Svensäter G. The Effects of Antimicrobials on Endodontic Biofilm Bacteria. *J Endod.* 2010;36(1):70-7.
42. Haapasalo M, Shen Y. Current therapeutic options for endodontic biofilms. *Endod Topics.* 2010;22(1):79-98.
43. Haapasalo M, Endal U, Zandi H, Coil JM. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. *Endod Topics.* 2005;10(1):77-102.
44. Khoshkhounejad M, Sharifian M, Assadian H, Afshar MS. Antibacterial effectiveness of diluted preparations of intracanal medicaments used in regenerative endodontic treatment on dentin infected by bacterial biofilm: An ex vivo investigation. *Dent Res J (Isfahan).* 2021;18:1-8.
45. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CCR, Diogenes A. Direct Effect of Intracanal Medicaments on Survival of Stem Cells of the Apical Papilla. *J Endod.* 2012;38(10):1372-5.
46. Rao MS. Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem Cells Dev.* 2004;13(5):452-5.
47. Smith AG. Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17(1):435-62.
48. Gimble JM, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy.* 2003;5(5):362-9.
49. Téclès O, Laurent P, Zygouritsas S, Burger A-S, Camps J, Dejou J, et al. Activation of human dental pulp progenitor/stem cells in response to odontoblast injury. *Arch Oral Biol.* 2005;50(2):103-8.
50. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Topics.* 2013;28(1):2-23.
51. Huang GT-J, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J Endod.* 2008;34(6):645-51.
52. 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.
53. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):585-601.
54. Smith A, Scheven B, Takahashi Y, Ferracane J, Shelton R, Cooper P. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol.* 2012;57(2):109-21.
55. Metlerska J, Fagogeni I, Nowicka A. Efficacy of autologous platelet concentrates in regenerative endodontic treatment: a systematic review of human studies. *J Endod.* 2019;45(1):20-30.
56. Altai M, Richards L, Rossi-Fedele G. Histological assessment of regenerative endodontic treatment in animal studies with different scaffolds: A systematic review. *Dent Traumatol.* 2017;33(4):235-44.
57. Taweewattanapaisan P, Jantararat J, Ounjai P, Janebodin K. The effects of EDTA on blood clot in regenerative endodontic procedures. *J Endod.* 2019;45(3):281-6.
58. 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. *J Endod.* 2012;38(10):1428-34.
59. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME, Sonmez H. Efficacy of platelet-rich plasma as a scaffold in regenerative endodontic treatment. *J Endod.* 2015;41(1):36-44.
60. Narang I, Mittal N, Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: a clinical study. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):63-8.

61. Bakhtiar H, Esmaeili S, Tabatabayi SF, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PM. Second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) as a scaffold in regenerative endodontics: a case series. *J Endod.* 2017;43(3):401-8.
62. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli ZC. Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: a prospective randomized trial. *J Endod.* 2019;45(5):560-6.
63. Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J (Isfahan).* 2016;13(5):379-86.
64. Nivedhitha MS, Deepak S, Jacob B, Siddique R. Scaffolds in Regenerative Endodontics: A Review. *Restor Dent Endod.* 2020;5(2):89-98.
65. 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.
66. Zhou R, Wang Y, Chen Y, Chen S, Lyu H, Cai Z, et al. Radiographic, histologic, and biomechanical evaluation of combined application of platelet-rich fibrin with blood clot in regenerative endodontics. *J Endod.* 2017;43(12):2034-40.
67. Borsani E, Bonazza V, Buffoli B, Cocchi M, Castrezzati S, Scari G, et al. Biological characterization and in vitro effects of human concentrated growth factor preparation: An innovative approach to tissue regeneration. *Biol Med (Aligarh).* 2015;7(256):2-11.
68. Qiao J, An N, Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets.* 2017;28(8):774-8.
69. Xu F, Qiao L, Zhao Y, Chen W, Hong S, Pan J, et al. The potential application of concentrated growth factor in pulp regeneration: an in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):1-16.
70. Nguyen T-H, Palankar R, Bui V-C, Medvedev N, Greinacher A, Delcea M. Rupture forces among human blood platelets at different degrees of activation. *Scientific reports.* 2016;6(1):1-12.
71. Honda H, Tamai N, Naka N, Yoshikawa H, Myoui A. Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model. *J Artif Organs.* 2013;16(3):305-15.
72. Hong S, Li L, Cai W, Jiang B. The potential application of concentrated growth factor in regenerative endodontics. *Int Endod J.* 2019;52(5):646-55.
73. Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, Kang J, Duggal M, Nazzal H. Regenerative endodontic therapy in the management of nonvital immature permanent teeth: A systematic review—outcome evaluation and meta-analysis. *J Endod.* 2017;43(9):1453-64.
74. Chen MH, Chen KL, Chen CA, Tayebaty F, Rosenberg P, Lin L. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *Int Endod J.* 2012;45(3):294-305.
75. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 2007;33(6):680-9.
76. da Silva LAB, Nelson-Filho P, da Silva RAB, Flores DSH, Heilborn C, Johnson JD, et al. Revascularization and periapical repair after endodontic treatment using apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing in dogs' teeth with apical periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(5):779-87.
77. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT-J. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 2010;36(1):56-63.
78. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod.* 2013;39(1):138-44.
79. Becerra P, Ricucci D, Loghini S, Gibbs JL, Lin LM. Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J Endod.* 2014;40(1):133-9.
80. Chueh L-H, Ho Y-C, Kuo T-C, Lai W-H, Chen Y-HM, Chiang C-P. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. *J Endod.* 2009;35(2):160-4.
81. Jiang X, Liu H, Peng C. Continued root development of immature permanent teeth after regenerative endodontics with or without a collagen membrane: A randomized, controlled clinical trial. *Int J Paediatr Dent.* 2022;32(2):284-93.
82. Song M, Cao Y, Shin S-J, Shon W-J, Chugal N, Kim RH, et al. Revascularization-associated intracanal calcification: assessment of prevalence and contributing factors. *J Endod.* 2017;43(12):2025-33.
83. Geisler TM. Clinical considerations for regenerative endodontic procedures. *Dent Clin.* 2012;56(3):603-26.
84. Vinay K, Abbas AK, Fauston N, Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. New Delhi, India. 2005:628-36.

85. Lin L, Rosenberg P. Repair and regeneration in endodontics. *Int Endod J.* 2011;44(10):889-906.
86. Almutairi W, Yassen GH, Aminoshariae A, Williams KA, Mickel A. Regenerative endodontics: a systematic analysis of the failed cases. *J Endod.* 2019;45(5):567-77.
87. Chaniotis A. Treatment Options for Failing Regenerative Endodontic Procedures: Report of 3 Cases. *J Endod.* 2017;43(9):1472-8.
88. Nosrat A, Li KL, Vir K, Hicks ML, Fouad AF. Is Pulp Regeneration Necessary for Root Maturation? *J Endod.* 2013;39(10):1291-5.
89. Bukhari S, Kohli MR, Setzer F, Karabucak B. Outcome of Revascularization Procedure: A Retrospective Case Series. *J Endod.* 2016;42(12):1752-9.
90. Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, Nguyen TT, Albert J, Abu-Melha AS, et al. Radiographic and Clinical Outcomes of the Treatment of Immature Permanent Teeth by Revascularization or Apexification: A Pilot Retrospective Cohort Study. *J Endod.* 2014;40(8):1063-70.
91. Soares DL, Lemos GC, Primi R, Almeida LS. The relationship between intelligence and academic achievement throughout middle school: The role of students' prior academic performance. *Learn Individ Differ.* 2015;41:73-8.
92. 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.
93. Lin LM, Shimizu E, Gibbs JL, Loghin S, Ricucci D. Histologic and Histobacteriologic Observations of Failed Revascularization/Revitalization Therapy: A Case Report. *J Endod.* 2014;40(2):291-5.
94. Žižka R, Buchta T, Voborná I, Harvan L, Šedý J. Root Maturation in Teeth Treated by Unsuccessful Revitalization: 2 Case Reports. *J Endod.* 2016;42(5):724-9.
95. 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.
96. Botero TM, Tang X, Gardner R, Hu JCC, Boynton JR, Holland GR. Clinical Evidence for Regenerative Endodontic Procedures: Immediate versus Delayed Induction? *J Endod.* 2017;43(9):75-81.
97. Cehreli ZC, Isbitiren B, Sara S, Erbas G. Regenerative Endodontic Treatment (Revascularization) of Immature Necrotic Molars Medicated with Calcium Hydroxide: A Case Series. *J Endod.* 2011;37(9):1327-30.
98. Yassen GH, Chu T-MG, Eckert G, Platt JA. Effect of Medicaments Used in Endodontic Regeneration Technique on the Chemical Structure of Human Immature Radicular Dentin: An In Vitro Study. *J Endod.* 2013;39(2):269-73.
99. Peng C, Yang Y, Zhao Y, Liu H, Xu Z, Zhao D, et al. Long-term treatment outcomes in immature permanent teeth by revascularisation using MTA and GIC as canal-sealing materials: a retrospective study. *Int J Paediatr Dent.* 2017;27(6):454-62.
100. Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Dent Traumatol.* 1992;8(2):45-55.
101. Yassen GH, Vail MM, Chu TG, Platt JA. The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. *Int Endod J.* 2013;46(7):688-95.
102. McTigue DJ, Subramanian K, Kumar A. Management of immature permanent teeth with pulpal necrosis: A case series. *Pediatr Dent.* 2013;35(1):55-60.
103. Nagata JY, Figueiredo de Almeida Gomes BP, Rocha Lima TF, Murakami LS, de Faria DE, Campos GR, et al. Traumatized Immature Teeth Treated with 2 Protocols of Pulp Revascularization. *J Endod.* 2014;40(5):606-12.
104. Kahler B, Rossi-Fedele G. A Review of Tooth Discoloration after Regenerative Endodontic Therapy. *J Endod.* 2016;42(4):563-9.
105. Al-Tammami MF, Al-Nazhan SA. Retreatment of failed regenerative endodontic of orthodontically treated immature permanent maxillary central incisor: a case report. *Restor Dent Endod.* 2017;42(1):65-71.

Corresponding Author:

Enes Mustafa AŞAR
 Selçuk University, Faculty of Dentistry, Department of
 Pediatric Dentistry Konya, Turkey
 E-mail: enesmustafasar@gmail.com