



Aydın Dental Journal

Journal homepage: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/adj>
 DOI: 10.17932/IAU.DENTAL.2015.009/dental_v01i2008



İmmatür Daimi Dişlerde Uygulanan Rejeneratif Endodontik Tedaviler

Regenerative Endodontic Treatments Performed on Immature Permanent Teeth

Ayşe Süeda Genç^{1*}, Simin Kocaaydın²

ÖZET

İmmatür daimi dişler, gelişimleri esnasında travma, çürük veya gelişimsel anomaliler sebebiyle vitalitelerini kaybedebilmektedir. Pulpa vitalitesini kaybetmiş dişlerin kök gelişiminin durması ile, apikal gelişim sekteye uğramakta ve kök dentin duvarları yeterli kalınlığa ulaşamamaktadır. Çocuk diş hekimleri için zorlu bir prosedür olan immatür ve devital dişlerin endodontik tedavisi, teknik açıdan hassasiyet gerektirmektedir. Ayrıca ilerleyen zamanlarda zayıf diş dokusu sebebi ile kök kırığı riski artmaktadır. Apeksifikasyon, vital olmayan immatür dişlerde kök ucunda kalsifik bir bariyer oluşturarak endodontik tedavinin yapılmasını sağlayan ve cerrahi olmayan bir yöntemdir. Ancak hem Ca(OH)₂ hem de MTA ile yapılan apeksifikasyon tedavileri, ince dentin duvarlarının kalınlaşmasını ve kök uzunluğunda artışı sağlayamamaktadır. Bununla birlikte, apeksifikasyon apikal kapanmayı indükleyebilirken, pulpa canlılığını koruyamamaktadır. Günümüzde, hasarlı pulpa dokusunun sağlıklı pulpa benzeri doku ile değiştirilmesini amaçlayan rejeneratif endodontik tedavi prosedürü önerilmektedir. Rejeneratif prosedürler, dişin dentin, kök ve dentin-pulpa kompleksinin tedavisi için yapılan biyolojik temelli tedavilerdir. Bu tedavilerin amacı, devital immatür daimi dişlerde klinik semptomların giderilmesi, apikal lezyonun iyileşmesi, kök duvarlarının kalınlığının artması ve kök gelişiminin devam etmesini sağlamaktır. Böylelikle dişler daha dayanıklı bir yapıya sahip olabilmektedir. Bu nedenle, rejeneratif prosedürler açık apeksli immatür dişlerde alternatif ve güncel bir tedavi yaklaşımı olarak önem kazanmaktadır. Bu derlemenin amacı, devital immatür daimi dişlerde uygulanan rejeneratif endodontik tedavilerin ve doku mühendisliği temelinde farklı biyolojik unsurlardan yararlanılarak bu alanda yapılan çalışmaların güncel bilgiler ışığında incelenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Doku mühendisliği, Kök hücreler, Rejeneratif Endodonti.

ABSTRACT

Immature permanent teeth may lose their vitality during their development due to trauma, caries or developmental anomalies. When pulp vitality is lost, root development stops, resulting in open apexed teeth with thin root dentin walls, making the treatment difficult. The endodontic treatment of immature and non-vital teeth is a challenging procedure for pediatric dentists and requires technical sensitivity. Additionally, the risk of root fracture increases due to weak tooth structure. Apexification is a non-surgical method that allows endodontic treatment to be performed by creating a calcific barrier in non-vital immature teeth. However, apexification treatments with both Ca(OH)₂ and MTA fail to thicken thin dentin walls and increase root length. Additionally, while apexification can induce apical closure, it cannot maintain pulp vitality. Nowadays, regenerative endodontic treatment procedure has been suggested to replace the damaged pulp tissue with pulp-like viable tissue. Regenerative procedures are biologically based treatments for the treatment of the dentin, root and dentin-pulp complex of the tooth. The aim of these treatments is to alleviate clinical symptoms in non-vital immature permanent teeth, heal apical lesions, increase the thickness of root walls, and promote continued root development. Thus, these teeth can have a more durable structure. Therefore, regenerative procedures have gained importance as an alternative treatment approach for teeth with open apices. The aim of this review is to examine the current information on regenerative endodontic treatments applied in non-vital immature permanent teeth as well as studies conducted in this field utilizing different biological factors based on tissue engineering principles.

Keywords: Regenerative Endodontics, Stem Cell, Tissue Engineering.

¹Doktora öğrencisi, İstanbul Kent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Kent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Ayşe Süeda GENÇ, e-mail: a.suedaal@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8467-5093, İstanbul Kent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı

Giriş

Bir dişin kök gelişimi, dişin sürmesinin ardından yaklaşık üç sene sonra tamamlanmaktadır. Apeks, bu süreç tamamlanana kadar açık ve diverjan bir şekilde sonlanmaktadır.¹ İmmatür dişler, kök gelişimleri esnasında travma, çürük ve gelişimsel anomaliler gibi sebeplerle vitalitesini kaybedebilmektedir ve bu durum açık apeksli dişlerin tedavisini zorlaştırmaktadır.² Dens invaginatus ve dens evaginatus gibi anomaliler, genellikle dişlerin temizlenmesini zorlaştırarak çürük oluşumuna yol açabilmektedir.³ Ayrıca çiğneme esnasında iletilen kuvvetler, tüberküle travmaya bağlı kırıklara yol açarak diş pulpasında vitalite kaybına sebep olabilmektedir.⁴

Farklı nedenlerle pulpa vitalitesini kaybetmiş dişlerin kök gelişimi durmaktadır. Bundan dolayı kök dentini kalınlaşmamakta ve ince kök dentin duvarları ile diverjan, açık bir apekse sahip immatür dişler ortaya çıkmaktadır. Bu tür dişlerde, apeksin açık bir şekilde sonlanması nedeniyle endodontik tedavi esnasında hermetik bir dolumun sağlanması zorlaşmaktadır. Bunun yanı sıra ilerleyen zamanlarda zayıf diş dokusu sebebiyle kök kırığı riski dişin ağız içindeki devamlılığını risk altında bırakmaktadır.⁵

Kök gelişimi tamamlanmış bir dişin apikal foramen açıklığı genellikle 0,3-0,6 mm aralığındadır. İmmatür bir dişte ise bu açıklık daha fazladır.⁶ Vitalitesini kaybeden immatür daimi dişlerde uygun bir tedavi yapılabilmesi için kökün gelişim evresi ve apikal açıklık değerlendirilmelidir. Kök gelişim evresinin belirlenmesinde en sık kullanılan Cvek sınıflamasına göre kök uzunluğunun yarısından azı oluşmuş aşama evre 1, kök uzunluğunun yarısı oluşmuş aşama evre 2, kök uzunluğunun 2/3' ünün oluştuğu aşama evre 3, kök gelişimi neredeyse tamamlanmış ancak apeksin tam kapanmadığı aşama evre 4, kök gelişiminin tamamlandığı ve apikal açıklığın kapandığı aşama evre 5 olarak tanımlanmaktadır.⁷ Yapılan bu sınıflamaya göre, kök gelişiminin neredeyse tamamlanmış olduğu ancak apeksin tam olarak kapanmadığı durumlarda Mineral Trioksit Agregat (MTA) ile apeksifikasyon tedavisi yapılabilmektedir. Ancak apikal açıklığın diverjan bir şekilde sonlandığı ve henüz kök gelişimi tamamlanmamış nekrotik daimi dişlerde, kök gelişiminin devam etmesini sağlayabilen rejeneratif endodontik tedaviler önerilmektedir.^{8,9}

Gelişimini tamamlamamış daimi dişlerde travmatik yaralanmalar çok sık karşılaşılan ve çocukların %30'unda görülen pulpa nekrozuna sebep olabilen bir diğer durumdur.¹⁰ Mittman ve ark.'nın¹¹ yaptığı

retrospektif bir çalışmada, travmaya uğramış daimi kesici dişlerde revaskülarizasyon tedavisinin klinik ve radyolojik sonuçları değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçlarında dişlerin % 81,3'ünde tedaviye olumlu yanıt alındığı ve hassasiyetlerini geri kazandığı, % 85,7'sinde kemik seviyesinin korunduğu ve mobilite sonuçlarında önemli bir azalma olduğunu ancak vakaların % 18,7'sinin ciddi kök rezorpsiyon nedeniyle çekilmek zorunda kaldığı, % 31,3'ünde ankiloz belirtileri görüldüğü ve takip sırasında dişlerin % 92,9'unda renk değişimi olduğu görülmüştür. Cheng ve ark.'nın¹² yaptığı retrospektif bir çalışmada, travmaya uğramış immatür nekroz dişlerin rejeneratif endodonti ile tedavisinin başarısı değerlendirilmiştir ve avülse dişlerde tedavi başarısının diğer travmatik yaralanmalara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Swaiat ve ark.'nın¹³ yaptığı bir meta analizin sonuçlarına göre, şiddetli travma sonucu nekrotik hale gelen immatür dişlerde rejeneratif endodontik tedavi uygulanması sonrası başarı şansının düşebileceği, ancak bu hipotezi desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenmiştir. Metin girmek için buraya tıklayın veya dokun.

Bu derlemenin amacı, devital immatür daimi dişlerde uygulanan rejeneratif endodontik tedavilerin ve doku mühendisliği temelinde farklı biyolojik unsurlardan yararlanılarak bu alanda yapılan çalışmaların güncel bilgiler ışığında incelenmesidir.

İmmatür Daimi Dişlerde Tedavi Seçenekleri Apeksifikasyon

Apeksifikasyon, vital olmayan açık apeksli immatür dişlerde kök ucunda kalsifik bir bariyer oluşturarak endodontik tedavinin yapılmasını sağlayan ve cerrahi olmayan bir yöntemdir.¹⁴ Oluşturulan bu bariyer sayesinde, bakterilerin ve toksinlerinin apikalden periradiküler dokuya geçmesi önlenir ve kök kanalının sızdırmaz bir şekilde kanal dolgu malzemesi ile doldurulmasını kolaylaştırılır.¹⁵ Kalsiyum hidroksit (Ca(OH)_2) yüksek pH değerine sahip ve sert doku oluşumunu indükleyebilen bir materyaldir. Bu sayede açık apeksli daimi dişlerde kök kanal tedavisi yapılırken guta-perka ve kanal patının periapikal dokulara geçişi önlenmektedir. Ancak Ca(OH)_2 ile yapılan apeksifikasyon tedavisinde ihtiyaç duyulan süre ve çoklu seans gerekliliği hasta uyumunu bozmaktadır. Ayrıca kanalların seans aralarında tekrar enfekte olması riski bulunmaktadır.¹⁶ Bir diğer dezavantaj ise, yüksek alkali pH'a sahip Ca(OH)_2 uygulanmasının zaman içerisinde diş yapısını zayıflatacağı ve kırıklara yol açacağı düşüncesidir.¹⁷ Bununla ilgili Andreason ve

ark.'nın yaptığı bir çalışmada $\text{Ca}(\text{OH})_2$ uygulanıp bekletilen dişlerin kırılma dayanımında azalma olduğu görülmüştür.¹⁸

Son zamanlarda, MTA apeksifikasyon işleminde yaygın olarak kullanılan bir materyal haline gelmiştir. MTA materyalinin kullanımının, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ kullanımına göre bazı avantajları bulunmaktadır. MTA tek seansta uygulanabilir bir materyal olduğundan tedavi süresi kısaltmakta ve dişin üst yapısının ertelemeyen yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda seans aralarında kök kanallarının tekrar enfekte olmasının önlenmesi, kök fraktür riskinin azalması ve tekrarlayan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ uygulanmasından dolayı dentinde meydana gelen olumsuz etkilerin önlenmesi gibi avantajları bulunmaktadır.¹⁹ Ancak geleneksel olarak hem $\text{Ca}(\text{OH})_2$ apeksifikasyonu hem MTA ile apikal tıkaç oluşturulması, ince dentin duvarlarının kalınlaşmasını ve kök uzunluğunda artışı sağlayamamaktadır.^{20,21}

Rejeneratif Endodontik Tedavi ile Apeksogenezis

Rejeneratif endodontik tedavi, dişin dentin, kök ve dentin-pulpa kompleksindeki hasarın tedavisi için yapılan biyolojik temelli tedavilerdir.²² Bu prosedürlerin uygulanmasındaki hedef, nekrotik hale gelmiş pulpa ve açık apekse sahip gelişmekte olan dişlerde klinik semptomların ortadan kaldırılması ve apikal lezyonun iyileşmesini sağlarken aynı zamanda kök duvarlarının kalınlığının artması ve kök gelişiminin devam etmesini sağlamaktır.²³ Bu şekilde diş kökleri, daha dayanıklı bir yapıya sahip olabilmektedir. Ancak apeksogenezis tedavisinde kullanılan bazı materyallerden dolayı renk değişikliği, antibiyotikli patların kullanımına bağlı bakteri direncinin gelişmesi, alerjik reaksiyonlar gibi klinik ve biyolojik komplikasyonlar gözlenebilmektedir.²⁴ Apeks çapı ve hasta yaşı rejeneratif endodontik tedavinin başarısını etkileyen faktörlerdir. Açık apeksli bir diş, mezenkimal kök hücrelerin kanal içine doğru göç etmesine izin vererek konak hücrenin kök kanal boşluğunda yeni doku oluşturmaya olanak sağlamaktadır. Apikal açıklık miktarı arttıkça bu göç kolaylaşmaktadır. Hastanın yaşı ise, kök oluşumu aşaması ve apikal çap ile doğrudan ilişkilidir.²⁵ Estefan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada rejeneratif endodontik tedavi uygulanmış 9-18 yaş arası hastalarda 12 ay sonunda yapılan değerlendirmede 9-13 yaş arasında rejeneratif endodontik tedavi uygulamalarının daha başarılı sonuç verdiği bildirilmiştir.²⁶ Bu durum genç hastaların daha fazla iyileşme kapasitesine sahip olması ve kök hücre rejeneratif potansiyelinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir.²⁶⁻²⁸ Ayrıca,

rejeneratif endodontik tedavi uygulamalarının süt dişlerinde gerçekleştirilmesinin, daimi dişlerin sürme düzeninde bozulmaya yol açabileceği bildirilmiştir. Bu nedenler rejeneratif endodontik tedaviler süt dişlerinde önerilmemektedir.²⁹ Kök morfolojisi vaka seçiminde dikkate alınması gereken bir diğer husustur. Yapılan çalışmalar, preoperatif olarak daha geniş apikal çaplara (≥ 1 mm) sahip dişlerde kök kalınlığı, uzunluğu ve apikal daralma konusunda daha büyük artışlar olduğunu göstermiştir.²⁶ Kontrolsüz diyabet, uzun süreli hormon ilacı kullanımı veya immün sistem bozukluğuna sahip hastalarda kökteki enfeksiyonu kontrol altına almak zordur ve kontrol edilmeyen hipertansiyon hastalarında, serebrovasküler hastalarda ve koroner arter hastalıklarında rejeneratif endodontik tedavi önerilmemektedir.³⁰

Iwaya ve ark.'nın 2001 yılında apikal kanama oluşturarak yaptığı çalışma, rejeneratif endodonti alanında yapılan çalışmaların temelini oluşturmuştur. Yapılan bu çalışmada 13 yaşındaki bir hastada nekrotik ve immatür mandibular ikinci premolar dişte standart kanal tedavi protokolü ve apeksifikasyon yerine rejeneratif tedavi denendiği ve yapılan bu çalışmanın sonucunda yapılan radyografik incelemede, antimikrobiyal protokolün tamamlanmasından 5 ay sonra apikal kapanmanın başladığı görülmüştür. Kanal duvarının kalınlaşması ve tam apikal kapanmanın 30 ay sonra doğrulanması, genç bir daimi diş pulpasının bakteri içermeyen bir kanal boşluğuna yeniden oluşması potansiyelini göstermiştir.³¹

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, vitalitesini kaybetmiş matür dişler üzerinde rejeneratif endodontik prosedür uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, klinik semptomların düzeldiği ve vitalite testine pozitif yanıt alınabildiği bildirilmiştir. Ancak daha uzun süreli takip süresine ve kanıta dayalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.^{32,33}

Rejeneratif Endodontik Uygulamalar

Rejeneratif endodontik tedavilerin amacı biyolojik temelli prosedürler ile dentin-pulpa kompleksi hücrelerinin fonksiyonlarının ve canlılığının tekrar kazanılmasıdır.³⁴ Doku mühendisliği, insan hücrelerini veya doku ve organlarını yenileyerek kaybedilmiş fonksiyonları onarmak amacıyla kullanılan multidisipliner bir alandır.³⁵ Bu amaçla rejeneratif endodontide doku mühendisliği kök hücreler, büyüme faktörleri ve doku iskeletleri olmak üzere 3 ana unsuru içermektedir.³⁶

Kök Hücreler

Bütün dokuların kökeni olan kök hücreler sürekli bölünebilirler ve değişik hücre türlerine dönüşerek farklı dokuları oluşturabilirler.³⁷ Oral dokularda birçok kök hücre mevcut olup, rejeneratif tedavilerde çoğunlukla daimi diş pulpası kök hücreleri (DPSCs), apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), süt dişi pulpası kök hücreleri (SHEDs), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs) ve dental folikül kök hücreleri (DFSCs) rol almaktadır.³⁸

SHED özellikle nörorejeneratif açıdan aktif multipotent kök hücrelerdir.³⁹ Pulpal rejenerasyonda çevredeki ağrı, basınç, sıcaklık gibi değişikliklere tepki verilmesini sağlayan nosiseptörlerin ve kan damarlarının oluşumuna yardımcı olur. SHED'lerin en büyük dezavantajı ise bu hücrelerin saklanması zor olmasıdır.⁴⁰

DPSC, odontoblast benzeri hücrelere dönüşebilme ve dentin-pulpa kompleksine benzeyen bir yapı oluşturabilme potansiyeli ile odontoblastların yedek bir kaynağı olarak görülmektedir.⁴¹

SCAP, gelişmekte olan dişlerin apikal papillasından elde edilmektedir ve farklı analizler sonucunda DPSC'lerden farklı olduğu görülmüş ve proliferasyon ve mineralizasyon özellikleri yönüyle DPSC'lerden daha gelişmiş bir potansiyele sahip olduğu keşfedilmiştir.⁴² Ayrıca kök dentini için primer odontoblast kaynağı olduğu ve aynı zamanda kök gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir.⁴³

Dental folikül kök hücreleri diş germini çevreleyen mezenkimal dokuyu oluşturur. Dental kök gelişimi boyunca alveoler kemik, periodontal ligament, osteoblast, sementoblast ve fibroblastların oluşumundan sorumludur.⁴⁴

Kemik ve sement oluşumunda rol alan PDLSC diş kökünün çevresindeki kemik ve sement arasında bulunmaktadır.⁴⁵ Bazı mobilizasyon faktörlerinin PDLSC'lere uygulanması apikal kapanmanın sağlanmasına katkıda bulunabilir.⁴⁶

Kemik iliği stromal kök hücreleri (BMMSC) osteoblastlara, adipositlere ve kondrositlere farklılaşma yeteneğine sahiptir.⁴⁷ Bu özellikleri sayesinde BMMSC'ler pulpa revaskularizasyon tedavisi için iyi hücre kaynakları sağlayabilir.⁴⁸

Doku İskeleleri

Doku iskeleleri, kök hücrelerin hücre dışı matrikse ve birbirine bağlandığı ve kök hücrelerin farklılaşmasında anahtar rol oynayan büyüme

faktörlerinin bulunduğu yapıdır.⁴⁹ Doku iskelesine, konsantre büyüme faktörü (CGF), trombositten zengin plazma (PRP), trombositten zengin fibrin (PRF) ve kan pıhtısı örnek verilebilir. Bu örnekler rejeneratif endodontik tedavide denenmiş ve kullanılması için önerilen doku iskeleleridir.⁵⁰

Kan pıhtısı, kök hücrelerin çoğalmasını ve hedef dokuya farklılaşmasını sağlayan büyüme faktörlerini içeren iskelelerdir.⁵¹ Amerikan Endodontistler Derneği (AAE)'nin mevcut rejeneratif endodonti prosedürlerine göre kan pıhtısının içerdiği büyüme faktörlerinin indükleyici özelliğini ortaya çıkarmak ve bu sayede pulpa dokusunun fonksiyonlarının geri kazanılması için kök apeksinden 2 mm taşkın olacak şekilde enstrümantasyon ile kanama oluşturulmalıdır ve kanın kanal boşluğuna yerleşmesi sağlanmalıdır. Bu sayede iskele görevi görececek bir kan pıhtısı oluşturularak trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) ve mezenkimal kök hücrelerin bölgeye yerleşmesi sağlanmaktadır.⁸ Ancak apikal kanamanın kanal içindeki boşluğa erişiminin sağlanması periapikal dokulardaki tahribat sebebiyle bazen mümkün olmayabilmektedir.⁵² Ayrıca uygulanan anestezi solüsyondaki vazokonstriktörler de kan pıhtısı oluşumuna olumsuz etki edebilmektedir. Böyle bir olumsuz etki ile karşılaşmamak için vazokonstriktör içermeyen lokal anestezi uygulanmalıdır.⁵³

PRP, bir kişinin kendi kanından elde edilen özel konsantre trombositler olarak hazırlanır ve büyüme faktörleri açısından zengin bir iskele görevi görebilmektedir.^{54,55} PRP'deki trombositler, büyüme faktörlerinin salınmasını sağlayarak hasarlı pulpa dokusunun tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.⁵⁶ PRP'nin önemli bir avantajı kişinin kendi kanından yapıldığı için bulaşıcı hastalık riski olmamasıdır. PRP birçok avantaja sahip olmakla birlikte, lif polimerizasyonunu arttırmak için eklenen trombin ve kalsiyum klorürün çapraz enfeksiyon ve bağışıklık reddi gibi olumsuzlukları mevcuttur.⁵⁷ PRP, pıhtı oluşumundan sonraki ilk 15-60 dakika boyunca PRF'ye kıyasla önemli ölçüde daha fazla büyüme faktörü salmaktadır. PRP tarafından kısa sürede yüksek konsantrasyonlardaki biyoaktif moleküllerin salınmasının faydalı etkilerden sorumlu olabileceği söylenmiştir.⁵⁸ Sabetti ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizin sonuçlarına göre kan pıhtı iskelesi protokolüyle karşılaştırıldığında hem PRP hem de PRF'nin birincil ve ikincil sonuçları değerlendirmede en büyük başarıyı gösterdiği ve PRP'nin 6-12 ayda kök uzamasındaki artış açısından daha başarılı olduğu görülmüştür.⁵⁹

PRF, kök hücre proliferasyonu ve farklılaşmasına elverişli üç boyutlu bir mimariye sahip olması ve biyoaktif moleküller içermesi nedeniyle PRP'ye bir alternatiftir.⁶⁰ Bu otolog doku iskeleleri, rejeneratif vakalarda başarıyla kullanılabilen iskelelerdir.⁶¹ PRF'deki bağışıklık hücreleri ve hücreler arası iletişim sağlayan sitokinler de enfeksiyona karşı savaşabilir.⁶² PRF'nin PRP'ye kıyasla büyüme faktörlerinin daha uzun süreli salınmasına olanak tanıyan yoğun ve stabil bir fibrin ağından oluşması ise PRF'nin bir diğer avantajıdır.⁵⁸

CGF, yüksek miktarda büyüme faktörü salgılamakta ve üstün rejeneratif kapasite sergilemektedirler.⁶³ CGF'den üretilen iskele, doğala benzer bir yapıdadır ve bol miktarda büyüme faktörü ve protein içermektedir.⁶⁴ CGF'nin iskele olarak kullanımında SCAP'leri kanal boşluğu içerisine doğru yerleşmesini sağlayarak pulpanın rejenerasyonunu teşvik etmede uygun biyolojik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir.⁶⁵

Gelişimini tamamlamamış nekrotik dişlerin rejenerasyonunda trombosit konsantrasyonlarına ilişkin klinik çalışmaların üzerine yapılan bir sistematik incelemede, PRP veya PRF'nin iskele olarak kullanımının dentin duvarlarının kalınlığının artması ve kök gelişiminin sağlanmasında kan pıhtısının iskele olarak kullanımından önemli ölçüde üstün olmadığını göstermiştir.⁶⁶

İmmatür nekrotik dişlerde apeksifikasyon ve rejeneratif endodontik tedavi uygulanmasının klinik sonuçlarının karşılaştırıldığı bir sistematik incelemede, otolog trombositlerin apikal kapanmayı ve pulpa vitalite testlerin yanıtı önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Buna karşın, rejeneratif endodontik prosedür ile tedavi edilen olgunlaşmamış nekrotik dişlerde kök uzaması, dentin duvarı kalınlığı veya başarı oranı açısından kan pıhtısı oluşturulması veya otolog trombositler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.⁶⁷ Bu bulgu Panda ve ark. tarafından yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla da desteklenmiştir.⁶⁸ Bunun olası sebeplerinden birisi olarak periapikal bölgeden kanamanın indüklenmesi ve immatür nekrotik dişlerin revaskularizasyon prosedüründe kök kanalına kan pıhtısı gönderilmesinin anjiyogenezi destekleyen bir iskele görevi görmesi, periapikal bölgeden kök hücrelerin göçü için bir yol sağlaması ve pulpa rejenerasyonunu ve kökün olgunlaşmasını indüklemesi gösterilmektedir.⁶⁹

Shivashankar ve ark.⁶¹ 9 yaşındaki erkek bir hastanın vitalitesini kaybetmiş maksiller santral kesici dişine

rejeneratif endodontik tedavi yapılmış ve iskele olarak PRF kullanılmıştır. İlgili dişin 1 yıl sonraki radyografik incelemesinde dentin duvarlarında kalınlaşmanın devam ettiği, kök uzaması, periapikal lezyonun gerilediği ve apikal kapanmanın devam ettiği görülmüştür ve iskele olarak PRF'nin kullanılabilecek uygun bir biyomateryal olduğu sonucuna varmışlardır.⁶¹ İmmatür nekrotik dişlerde apeksifikasyon ve rejeneratif endodontik tedavi uygulanmasının klinik sonuçlarının karşılaştırıldığı bir sistematik incelemenin sonuçlarına göre PRF'nin PRP'den daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmüştür.⁶⁷ Bunun nedenleri arasında PRF'nin PRP'ye kıyasla büyüme faktörlerinin daha yavaş salınmasına olanak tanıyan yoğun ve stabil bir fibrin ağından oluşması olarak düşünülmektedir.⁵⁸ Faizuddin ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer olarak immatür daimi dişlerde PRF'nin uygun bir iskele olduğunu söylemişlerdir.⁷⁰

Büyüme Faktörleri

Günümüzde rejenerasyon tedavilerinde kullanılan büyüme faktörleri, hücre davranışlarını yönlendirmeleri ve doku tamirini destekleme gibi özelliklerinden dolayı önemli araştırma konularından birisidir.⁷¹ Bu faktörler, hücreler arası iletişimde önemli bir rol oynamaktadır ve organizmanın gelişimini, büyümesini, doku onarımını ve denge süreçlerini düzenlemektedir. Büyüme faktörleri dokudaki rejenerasyonun sağlanması amacıyla genellikle iskele içerisinde yerleştirilmektedirler ve aynı zamanda dentin matriksinden salınabilmektedirler.^{72,73} Dentin matriksine gömülü olan ve odontoblastlar tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin çürük gibi sebeplerle demineralizasyon gerçekleştiğinde ve kök kanalının dezenfeksiyonu için kullanılan etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), sodyum hipoklorit (NaOCl), klorheksidin diglukonat (CHX) gibi irrigasyon solüsyonları ile kanal içi medikamanların uygulanmasıyla salınabileceği gösterilmiştir.^{74,75}

Rejeneratif Endodontik Tedavi için Klinik Hususlar

AAE, bu konuda "Rejeneratif Prosedür için Klinik Hususlar" klavuzunu geliştirmiştir.²³ AAE'nin rejeneratif endodonti için geçerli klinik protokollerine göre, kök kanalının dezenfektanlarla mekanik preparasyon olmadan temizlenmesi ve kanal boyundan 2 mm taşkın olacak şekilde enstrümantasyon ile kanamanın oluşturulması ve kanal boşluğuna yerleşmesi gerekmektedir. Oluşturulan kan pıhtısı, pulpa boşluğunda yeni doku oluşumunda bir iskele olarak görev görecek

ve kök hücrelerin bölgeye gelmesini sağlayacaktır ve bu sayede kök oluşumu devam edecektir.⁷⁶ AAE prosedürlerine göre tedavinin başarısı belirli hedefler ile ölçülmektedir. İlk hedef hastanın mevcut semptomlarının giderilmesi ve kemik dokunun iyileşmesidir. İkincil hedef, ilgili dişte kök uzunluğunda ve kök genişliğinde artış görülmesidir. Fakat bu durum istenilir ancak gerekli değildir olarak belirtilmiştir. Üçüncül hedef ise dişe yapılan canlılık testlerine pozitif yanıt alınmasıdır. Ayrıca Avrupa Endodonti Derneği (ESE), revitalizasyon prosedürlerini klinik kılavuzla birlikte yayınlamıştır.⁷⁷ AAE tedavi prosedürü ile ESE tarafından yayınlanan prosedür arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Anestezik solüsyonda bulunan ve vazokonstriksiyon sağlayan epinefrin nedeniyle kan pıhtısının oluşturulamaması, kök hücrelerin göçünü engellemektedir.⁵³ Bu sebeple AAE, vazokonstriktör içermeyen %3'lük mepivacaine kullanımını önermiştir. Ayrıca pulpa dokusunun endodontik alet ile temizlenmesiyle ilgili bir bilgi verilmemiştir. NaOCl kullanımında ise uygun konsantrasyon %1.5 olarak belirtilmiştir. AAE prosedürüne göre 2.seans randevusu 1-4 hafta sonra verilmektedir. Ayrıca 6, 12, 24. aylarda ve ilk 2 yıldan sonra yıllık olarak takip önerilmektedir. Klinik ve radyografik muayenede ağrı, yumuşak dokuda şişlik veya sinüs yolu, apikal radyolusensi, kök duvarlarının genişliğinin artması, kök uzunluğunda artış ve pulpa canlılık testlerine yanıt değerlendirilmelidir. Kök duvar genişliğinde artış genellikle kök uzunluğundaki artıştan önce görülür ve tedaviden 12-24 ay sonra ortaya çıkmaktadır.²³

ESE görüş bildirisinde ise, mevcut öneriler vazokonstriktör içermeyen anestezik solüsyonların kullanımı olmasına rağmen, oluşabilecek ağrı hissinin kan pıhtısı oluşumunu engelleyebileceği belirtilmiştir.^{77,78} Ayrıca, uygun endodontik aletler kullanılarak herhangi bir mekanik enstrümantasyon yapılmaksızın nekrotik pulpa dokusu temizlenmektedir. İrrigasyon solüsyonu olan NaOCl'in uygun konsantrasyonu % 1,5 ile % 3 arası olarak belirtilmiştir. NaOCl'nin canlı dokulara sitotoksik etkisini azaltmak için 5 ml steril serum fizyolojik ile yıkama önerilmiştir. Ayrıca üçlü antibiyotik patının dezavantajlarına bağlı olarak Ca(OH)₂ kullanımının önerildiği bildirilmiştir. Bu prosedüre göre, ikinci seans randevusu 2-4 hafta sonra verilmelidir. Takip randevuları ise 6, 12, 18, 24. aylarda olmalıdır ve takip programı 5 yıl boyunca devam etmelidir. Ancak uzun süredir devam eden enfeksiyon vakalarında, enflamasyon belirtilerinin ortadan kaldırılmasının zor olduğu durumlarda (örneğin

kanal içi medikamentin ikinci kez uygulanması), enflamatuvar kök rezorpsiyonu varlığında ve alternatif tedavinin değerlendirilebileceği durumlarda (örneğin ototransplantasyon) 3 aylık takipler önerilmektedir. Ayrıca ortodontik tedavi planlanan vakalarda, dişlerin revitalizasyonundan sonra iltihaplanma ve apikal kök rezorpsiyonunun daha belirgin olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle kemik iyileşmesi beklenmeli, revitalizasyon sonrası dişler ortodontik tedavi kapsamı dışında tutulmalı veya ortodontik tedavi sırasında takip aralıkları kısaltılmalıdır.^{77,79}

Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan İntrakanal İrrigasyon Solüsyonları

Bakteriyel eliminasyon, rejeneratif endodontik tedavide sağlanması gereken ön koşuldur.^{80,81} Rejeneratif endodontik prosedürde yaygın olarak kullanılan kök kanal irrigasyon solüsyonları CHX, EDTA ve NaOCl'dir.⁸² AAE prosedürlerine göre önerilen ideal NaOCl oranı %1,5 olarak belirlenmiştir. Zizka ve ark.'nın 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada %1'lik NaOCl kullanılan olguların klinik başarısının düşük olduğu belirtilmiştir.⁸³ Yüksek konsantrasyonlarda NaOCl kullanımının ise kök hücreler için zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.^{84,85} NaOCl'nin yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığı durumlarda, kök kanal mikroçevresini olumsuz yönde değiştirdiği ve kök hücre sağ kalımını ve tutunmasını azalttığı belirtilmektedir.⁸⁶

Dentin yüzeyine EDTA uygulanması hücrelerin göçünü, yapışmasını ve farklılaşmasını sağlarken aynı zamanda etkili bir şekilde TGF- β salgıladığı bilinmektedir.⁸⁷ EDTA ile irrigasyon dentin dokusunda demineralizasyona neden olarak dentin matrisinden büyüme faktörlerinin salınmasını, DPSC'lerin migrasyonunu ve farklılaşmasını sağlamaktadır.^{88,89} ESE ve AAE'nin klinik kılavuzları, hücre canlılığını, farklılaşmasını optimize etmek ve büyüme faktörlerinin dentin matrisinden salınımını arttırmak için rejeneratif endodontik prosedürde NaOCl kullanımından sonra %17'lik EDTA kullanılmasını tavsiye etmektedir. Farhad Mollashahi ve ark.'nın yaptığı bir çalışma %2'lik CHX, %5,25'lik NaOCl ve %17'lik EDTA kullanımının SCAP üzerine etkileri karşılaştırılmıştır ve bu çalışmanın sonuçları CHX'in daha az sitotoksikiteye sahip olduğunu göstermiştir.⁹⁰

Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan İntrakanal Medikamanlar

Farklı enstrümantasyon sistemleri, kök kanal duvarlarının %2,6 ile %80 arasında öngörülemez bir alanını etkileyememektedir.⁹¹ Bu alanlarda mikroorganizma varlığının devam etmesi tedavinin

başarısını da etkilemektedir. Rejeneratif endodontinin başarıyla sonuçlanabilmesi için mikroorganizmaları kanallardan tam olarak uzaklaştırmaya çalışılmalıdır. AAE protokülüne göre, immatür daimi dişlerin rejeneratif endodontik tedavisinde enfekte hale gelen kök kanallarındaki bakteri türlerini ortadan kaldırmak için antimikrobiyal etkisi sebebiyle üçlü ve ikili antibiyotik patı önerilen intrakanal medikamanlar arasındadır. Üçlü antibiyotik patı siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinin 1-5 mg/ml'lik konsantrasyonda ve 1:1:1 oranında karıştırılması ile hazırlanmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılarak çalışmalar yapılmıştır ancak bu çalışmalar sınırlı sayıda olduğu için daha yüksek konsantrasyonlar şu anda önerilmemektedir. Diş renklemeleri üçlü antibiyotik patında bulunan minosiklin ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple minosiklin içermeyen ikili antibiyotik patı veya minosiklin yerine başka bir antibiyotik eklenmesi (örneğin klindamisin, amoksisilin, sefaklor) diğer bir alternatiftir. Minosiklin kullanımı durumunda renklemenin azaltılması için medikaman mine sement sınırı altında bırakılmalıdır ve pulpa odası bir dentin adeziv ile örtülmelidir.²³

Antibiyotiklerin kombine kullanımında karşılaşılabilecek bazı riskler bulunmaktadır. Bakteri direnci gelişimi ve alerjik reaksiyon gelişmesi gibi durumlar söz konusu olabilmektedir.^{24,92} Ancak yapılan bu antibiyotik kombinasyonunun polimikrobiyal enfeksiyonda etkili olacağı ve sinerjistik etkide bulunacağı varsayılmaktadır.⁹³

Hoshino ve ark.⁹⁴ ile Sato ve ark.⁹⁵ kök kanallarında in vitro olarak üçlü antibiyotik patı kullanmıştır. Antibiyotik kombinasyonunun bakterisidal etkinliği sayesinde kök kanallarındaki bakterileri yok etmek için etkili olduğunu söylemişlerdir.

Rejeneratif endodontinin temellerini atan Iwaya ve ark.³¹ tarafından yapılan çalışmada kanal dezenfeksiyonunu sağlamak için ikili antibiyotik patı kullanılmıştır ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Metronidazol ve siprofloksasin içeren ikili antibiyotik patı minosiklin içermediği için üçlü antibiyotik patı gibi istenmeyen diş renklemelerine sebep olmamaktadır.⁹⁶ Sato ve ark., minosiklinin dişte renk değişimine neden olduğundan dolayı üçlü antibiyotik uygulanmasında minosikline alternatif bir antibiyotik kullanılmasını önermişlerdir.⁹⁵ Benzer şekilde Montero-Miralles ve ark., ikili antibiyotik patının minosiklin içermediğinden üçlü antibiyotik patına karşı iyi bir alternatif olduğunu vurgulamışlardır.⁹⁷ Ruparel ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ikili ve üçlü antibiyotik patı uygulanmasında SCAP'ların

sağ kalım oranlarına etkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak bir farklılık bulunamamıştır.⁸⁵ Ancak, her iki antibiyotik patı da rejeneratif endodontide önerilse de uygun oranlarda hazırlanan üçlü antibiyotik patının kanallarda daha etkili bir antimikrobiyal olduğu da söylenmektedir.⁹⁸

Gharechahi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada siprofloksasin, metronidazol ve minoksiklin içeren üçlü antibiyotik patı, renklemeye sebep olduğundan dolayı minoksiklin yerine sefaklor içeren antibiyotik patı ve ikili antibiyotik patının etkinliği incelenmiştir. Üçlü antibiyotik patında bulunan minosiklin yerine sefaklor kullanımının, bakterisidal etkinliği sağlarken aynı zamanda minosiklin ile ilişkili renk değişikliği komplikasyonlarını potansiyel olarak azaltılabilir olduğu sonucuna varmışlardır.⁹⁹

Rejeneratif endodontik tedavi prosedürlerinde tercihler arasında bulunan üçlü antibiyotik patı başarılı sonuçlar vermesine rağmen minosikline bağlı renklenme, antibiyotikli pat kullanımına bağlı gelişen bakteriyel direnç ve alerjik reaksiyonlar gibi dezavantajlarından dolayı Ca(OH)₂ patı önerilen patlar arasındadır.^{77,100} Antimikrobiyal etkinliğinin yüksek olması, büyüme faktörlerinin dentinden salınmasını uyarması, dişte renklemeye sebep olmaması, rejeneratif endodontik tedavilerde tercih edilen seçenekler arasında olmasını sağlamaktadır.¹⁰¹ Tagelsir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 3 hafta boyunca bekletilen bir E.faecalis biyofilmi üzerine Ca(OH)₂ ve ikili antibiyotik uygulanmış, sonuçlar değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre Ca(OH)₂ ve ikili antibiyotik patının biyofilm üzerine benzer etkisi olduğunu görülmüştür.¹⁰² Berkhoff ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada üçlü antibiyotik patı ve Ca(OH)₂'in kanaldan uzaklaştırılabilme başarısı incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre üçlü antibiyotik patının kanaldan temizlenmesinin daha zor olduğu ve Ca(OH)₂'in kanaldan daha başarılı bir şekilde uzaklaştırılabildiğinden Ca(OH)₂ kullanımını önermişlerdir.¹⁰³

Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar

MTA biyouyumlu, kan varlığında sertleşebilen, sert doku oluşumunu indükleyebilen ve yüksek pH özelliğiyle antibakteriyel etkiye sahip bir materyaldir.¹⁰⁴ Biodentin, uygulanabilirliği kolay, biyoaktif ve biyouyumlu bir materyal olduğu bilinmektedir.¹⁰⁵

Arslan ve ark.'nın periapikal lezyona sahip dişler de rejeneratif endodontik prosedürlerini uyguladığı ve MTA kullanarak yaptıkları çalışmada MTA kullanımı

başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür.¹⁰⁶

Luo Z ve ark.'nın biodentin kullanımının SCAP üzerindeki etkilerini inceledikleri bir çalışmada biodentinin materyalinin pulpa ile temas ederek yerleştirildiğinde kök hücrelerin çoğalmasını, migrasyonunu ve adezyonunu önemli ölçüde artırdığını bulmuştur. Bu durumun biodentinin biyoaktivite ve biyouyumluluk gibi özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁰⁷

Subramanyam ve ark.¹⁰⁸ yaptığı bir çalışmada, kan ve tükürüğün MTA ve biodentinin basınç direncine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre MTA ve biodentinin basınç direncinin kan ve tükürük kontaminasyondan önemli ölçüde etkilenmediği ve rejeneratif endodonti prosedürlerinde kullanımı uygun materyaller olduğu sonucuna varmışlardır. Metin girmek için buraya tıklayın veya dokununuz.

Elnaghy ve ark.¹⁰⁹ 60 adet çekilmiş insan maksiller kesici dişte AAE protokolüne göre rejeneratif endodontik prosedürü uygulamış ve siman olarak MTA ile biodentine karşılaştırılmıştır. 12 ay sonra yapılan kontrolde Biodentin ve MTA ile doldurulan dişlerin kırılma dirençleri arasında fark bulunmamıştır. Metin girmek için buraya tıklayın veya dokununuz.

Sonuç

Farklı sebeplerle nekroz hale gelmiş immatür daimi dişlerde, kök gelişiminin devam etmesi ve dentin-pulpa kompleksinin onarımını sağlaması yönüyle rejeneratif endodontik prosedür başarıyla uygulanabilen ve apeksifikasyona alternatif bir tedavi seçeneğidir.

Etik Kurul Onayı

Makalemiz derleme türünde olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede yazarlarının hiçbirinin makalede bahsi geçen konu veya malzemeyle ilgili herhangi bir ilişkisi, bağlantısı veya parasal çıkar durumu söz konusu değildir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Yazar Katkısı

Fikir: A.S.G., S.K. Tasarım: A.S.G., S.K. Denetleme: A.S.G., S.K. Kaynaklar: A.S.G., S.K. Malzemeler: A.S.G., S.K. Veri toplama: A.S.G., S.K. Analiz: A.S.G., S.K.; Literatür: A.S.G.; Yazı: A.S.G., S.K.; Eleştirel İnceleme: A.S.G., S.K.

Kaynakça

1. Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol.* 2005;21(1):1-8. doi: 10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x.
2. Koç S, Del Fabbro M. Does the Etiology of Pulp Necrosis Affect Regenerative Endodontic Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-analyses. *J Evid Based Dent Pract.* 2020;20(1):101400. doi :10.1016/j.jebdp.2020.101400.
3. Yang J, Zhao Y, Qin M, Ge L. Pulp revascularization of immature dens invaginatus with periapical periodontitis. *J Endod.* 2013;39(2):288-92. doi: 10.1016/j.joen.2012.10.017.
4. Mukhopadhyay S, Ghosh C, Roy P, Paul T. Dens evaginatus in association with supernumerary teeth: Report of a case. *Nigerian J Exp Clin Biosci.* 2014;2(1):64-6. doi:10.4103/2348-0149.135733.
5. Feigin K, Shope B. Regenerative Endodontics. *J Vet Dent.* 2017;34(3):161-78. doi:10.1177/0898756417722022.
6. Alaşam A. "Kök ucu Kapanmamış Genç Sürekli Dişlerde Kök Gelişimi Teşviki ve Tedavi Yöntemleri," In Endodonti, Ankara: Özyurt Matbaacılık, 2012, pp.1303-1332.
7. 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. doi: 10.1111/j.1600-9657.1992.tb00228.x.
8. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A, Lin LM, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J.* 2018;51(12):1367-88. doi: 10.1111/iej.12954.
9. 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. doi: 10.1016/j.joen.2016.10.030.
10. Andreasen JO, Pitt Ford TR. A radiographic study of the effect of various retrograde fillings on periapical healing after replantation. *Endod Dent Traumatol.* 1994;10(6):276-81. doi:10.1111/j.1600-9657.1994.tb00084.x.
11. Mittmann CW, Kostka E, Ballout H, Preus M, Preissner R, Karaman M, Preissner S. Outcome of revascularization therapy in traumatized immature incisors. *BMC Oral Health.* 2020;20:207. doi:10.1186/s12903-020-01193-5.
12. J, Yang F, Li J, Hua F, He M, Song G. Treatment Outcomes of Regenerative Endodontic Procedures in Traumatized Immature Permanent Necrotic Teeth: A Retrospective Study. *J Endod.* 2022;48(9):1129-36. doi: 10.1016/j.joen.2022.03.015.
13. Swaikat M, Faus-Matoses I, Zubizarreta-Macho Á, Ashkar I, Faus-Matoses V, Bellot-Arcis C, Iranzo-Cortés JE, Montiel-Company JM. Is Revascularization the Treatment of Choice for Traumatized Necrotic Immature Teeth? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(7):2656. doi: 10.3390/jcm12072656.
14. Sheehy EC, Roberts GJ. Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review. *Br Dent J.* 1997;183(7):241-6. doi: 10.1038/sj.bdj.4809477.
15. Lin JC, Lu JX, Zeng Q, Zhao W, Li WQ, Ling JQ. Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(7):523-30. doi: 10.1016/j.jfma.2016.01.010.
16. 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. doi: 10.1111/aej.12087.
17. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J.* 2011;44(8):697-730. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01886.x.
18. 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. doi:10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x.
19. Kumar A, Yadav A, Shetty N. One-step apexification using platelet rich fibrin matrix and mineral trioxide aggregate apical barrier. *Indian J Dent Res.* 2014;25(6):809-12. doi: 10.4103/0970-9290.152210.
20. Moreno-Hidalgo MC, Caleza-Jimenez C, Mendoza-Mendoza A, Iglesias-Linares A. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis. *Int Endod J.* 2014;47(4):321-31. doi:10.1111/iej.12154.
21. Felipe WT, Felipe MCS, Rocha MJ. The effect of mineral trioxide aggregate on the apexification and periapical healing of teeth with incomplete root formation. *Int Endod J.* 2006;39(1):2-9. doi:10.1111/j.1365-2591.2005.01037.x.
22. American Association of Endodontists Special Committee on the Scope of Endodontics. AAE Position Statement: Scope of Endodontics: Regenerative Endodontics. 2013.
23. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure Revised 5/18/2021.
24. 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. doi:10.1128/AEM.01078-12.
25. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod.* 2013;39(3 Suppl):S30-43. doi: 10.1016/j.joen.2012.
26. Estefan BS, El Batouty KM, Nagy MM, Diogenes A. Influence of Age and Apical Diameter on the Success of Endodontic Regeneration Procedures. *J Endod.* 2016;42(11):1620-5. doi: 10.1016/j.joen.2016.06.020.
27. Nakashima M, Iohara K. Mobilized dental pulp stem cells for pulp regeneration: initiation of clinical trial. *J Endod.* 2014;40(4 Suppl):S26-32. doi: 10.1016/j.joen.2014.01.020.
28. Kellner M, Steindorff MM, Stempel JF, Winkel A, Kühnel MP, Stiesch M. Differences of isolated dental stem cells dependent on donor age and consequences for autologous tooth replacement. *Arch Oral Biol.* 2014;59(6):559-67. doi:10.4103/2348-0149.135733
29. Fang Y, Wang X, Zhu J, Su C, Yang Y, Meng L. Influence of Apical Diameter on the Outcome of Regenerative Endodontic Treatment in Teeth with Pulp Necrosis: A Review. *J Endod.* 2018;44(3):414-31. doi: 10.1016/j.joen.2017.10.007.
30. Wei X, Yang M, Yue L, Huang D, Zhou X, Wang X, et al. Expert consensus on regenerative endodontic procedures. *Int J Oral Sci.* 2022;14(1):55. doi: 10.1038/s41368-022-00206-z.
31. 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. doi: 10.1034/j.1600-9657.2001.017004185.x.
32. Mittal N, Baranwal HC, Kumar P, Gupta S. Assessment of pulp sensibility in the mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy with various scaffolds-Randomised clinical trial. *Indian J Dent Res.* 2021;32(2):216-20. doi: 10.4103/ijdr.ijdr_253_21.
33. Youssef A, Ali M, ElBokel A, Hassan R. Regenerative endodontic procedures for the treatment of necrotic mature teeth: A preliminary randomized clinical trial. *Int Endod J.* 2022;55(4):334-6. doi: 10.1111/iej.13681.
34. Chandki R, Kala M, Banthia P, Banthia R. From stem to roots: Tissue engineering in endodontics. *J Clin Exp Dent.* 2012;4(1):e66-71. doi: 10.4317/jced.50678.
35. Sedgley CM, Botero TM. Dental stem cells and their sources. *Dent Clin North Am.* 2012;56(3):549-61. doi: 10.1016/j.cden.2012.05.004.
36. 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. doi: 10.1089/ten.TEB.2018.0073.
37. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5.
38. Campanella V. Dental Stem Cells: Current research and future applications. *Eur J Paediatr Dent.* 2018;19(4):257. doi: 10.23804/ejpd.2018.19.04.1.
39. Sakai K, Yamamoto A, Matsubara K, Nakamura S, Naruse M, Yamagata M, Sakamoto K, Tauchi R, Wakao N, Imagama S, Hibi H, Kadomatsu K, Ishiguro N, Ueda M. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms. *J Clin Invest.* 2012;122(1):80-90. doi: 10.1172/JCI59251.
40. Kobayashi Y, Shimizu E. Current and Future Views on Cell-Homing-Based Strategies for Regenerative Endodontics. *Clinical Approaches in Endodontic Regeneration.* 2018:139-59. doi:10.1007/978-3-319-96848-3_8.
41. Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, Samaranyake LP, Zhang C. The interplay of dental pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration in vivo. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(3-4):550-63. doi: 10.1089/ten.TEA.2014.0154.
42. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, Huang GT. 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. doi: 10.1016/j.joen.2007.11.021.
43. Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Tsiftoglou A, Garefis P, Koidis P, Geurtsen W. Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP). *Arch Oral Biol.* 2011;56(7):709-21. doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.12.008.
44. Handa K, Saito M, Yamauchi M, Kiyono T, Sato S, Teranaka T, Sampath Narayanan A. Cementum matrix formation in vivo by cultured dental follicle cells. *Bone.* 2002;31(5):606-11. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00868-2.
45. Isaka J, Ohazama A, Kobayashi M, Nagashima C, Takiguchi T, Kawasaki H, Tachikawa T, Hasegawa K. Participation of periodontal ligament cells with regeneration of alveolar bone. *J Periodontol.* 2001;72(3):314-23. doi: 10.1902/jop.2001.72.3.314.
46. Wu Z, Dai W, Wang P, Zhang X, Tang Y, Liu L, Wang Q, Li M, Tang C. Periostin promotes migration, proliferation, and differentiation of

- human periodontal ligament mesenchymal stem cells. *Connect Tissue Res.* 2018;59(2):108-19. doi: 10.1080/03008207.2017.1306060.
47. Abdallah BM, Kassem M. New factors controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis. *Bone.* 2012;50(2):540-5. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.030.
 48. Ruangsawasdi N, Zehnder M, Patcas R, Ghayor C, Siegenthaler B, Gjoksi B, Weber FE. Effects of Stem Cell Factor on Cell Homing During Functional Pulp Regeneration in Human Immature Teeth. *Tissue Eng Part A.* 2017;23(3-4):115-23. doi: 10.1089/ten.TEA.2016.0227.
 49. Kim JK, Shukla R, Casagrande L, Sedgley C, Nör JE, Baker JR Jr, Hill EE. Differentiating dental pulp cells via RGD-dendrimer conjugates. *J Dent Res.* 2010;89(12):1433-8. doi: 10.1177/0022034510384870.
 50. Glynis A, Foschi F, Kefalou I, Koletsi D, Tzanetakis GN. Regenerative Endodontic Procedures for the Treatment of Necrotic Mature Teeth with Apical Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endod.* 2021;47(6):873-82. doi: 10.1016/j.joen.2021.03.015.
 51. Dianat O, Mashhadi Abas F, Paymanpour P, Eghbal MJ, Haddadpour S, Bahrololumi N. Endodontic repair in immature dogs' teeth with apical periodontitis: blood clot vs plasma rich in growth factors scaffold. *Dent Traumatol.* 2017;33(2):84-90. doi: 10.1111/edt.12306.
 52. 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. doi: 10.1016/j.joen.2012.06.025.
 53. Dabbagh B, Alvaro E, Vu DD, Rizkallah J, Schwartz S. Clinical complications in the revascularization of immature necrotic permanent teeth. *Pediatr Dent.* 2012;34(5):414-7.
 54. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-beta1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(6):724-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.016.
 55. Ding RY, Cheung GS, Chen J, Yin XZ, Wang QQ, Zhang CF. Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *J Endod.* 2009;35(5):745-9. doi: 10.1016/j.joen.2009.02.009.
 56. Slavkin HC, Bartold PM. Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontol 2000.* 2006;41:9-15. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00172.x.
 57. Franco D, Franco T, Schettino AM, Filho JM, Vendramin FS. Protocol for obtaining platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma (PPP), and thrombin for autologous use. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(5):1254-9. doi: 10.1007/s00266-012-9957-3.
 58. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016;20(9):2353-60. doi: 10.1007/s00784-016-1719-1.
 59. Sabeti M, Ghobrial D, Zanjir M, da Costa BR, Young Y, Azarpazhooh A. Treatment outcomes of regenerative endodontic therapy in immature permanent teeth with pulpal necrosis: A systematic review and network meta-analysis. *Int Endod J.* 2024;57(3):238-55. doi: 10.1111/iej.13999.
 60. Murray PE. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Can Induce Apical Closure More Frequently Than Blood-Clot Revascularization for the Regeneration of Immature Permanent Teeth: A Meta-Analysis of Clinical Efficacy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018;6:139. doi: 10.3389/fbioe.2018.00139
 61. Shivashankar VY, Johns DA, Vidyanath S, Kumar MR. Platelet Rich Fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex. *J Conserv Dent.* 2012;15(4):395-8. doi: 10.4103/0972-0707.101926.
 62. Zhou R, Wang Y, Chen Y, Chen S, Lyu H, Cai Z, Huang X. 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. doi: 10.1016/j.joen.2017.07.021.
 63. Li Z, Liu L, Wang L, Song D. The effects and potential applications of concentrated growth factor in dentin-pulp complex regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):357. doi: 10.1186/s13287-021-02446-y.
 64. 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. doi: 10.1007/s10047-013-0711-7.
 65. 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. doi: 10.1111/iej.13045.
 66. 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. doi: 10.3109/09537104.2015.1131255.

67. Panda P, Mishra L, Govind S, Panda S, Lapinska B. Clinical Outcome and Comparison of Regenerative and Apexification Intervention in Young Immature Necrotic Teeth-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(13):3909. doi: 10.3390/jcm11133909.
68. Panda S, Mishra L, Arbildo-Vega HI, Lapinska B, Lukomska-Szymanska M, Khijmatgar S, Parolia A, Bucchi C, Fabbro MD. Effectiveness of Autologous Platelet Concentrates in Management of Young Immature Necrotic Permanent Teeth-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells.* 2020;9(10):2241. doi: 10.3390/cells9102241.
69. Management of Non-Vital Permanent Teeth with Incomplete Root Formation. Available online: <https://ukdiss.com/examples/non-vital-permanent-teeth-incomplete-root.php> (accessed on 26 July 2021).
70. Faizuddin U, Solomon RV, Mattapathi J, Guniganti SS. Revitalization of traumatized immature tooth with platelet-rich fibrin. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(4):574-6. doi: 10.4103/0976-237X.169858.
71. Nyberg E, Holmes C, Witham T, Grayson WL. Growth factor-eluting technologies for bone tissue engineering. *Drug Deliv Transl Res.* 2016;6(2):184-94. doi: 10.1007/s13346-015-0233-3.
72. 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. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.
73. Kim SG. Biological Molecules for the Regeneration of the Pulp-Dentin Complex. *Dent Clin North Am.* 2017;61(1):127-41. doi: 10.1016/j.cden.2016.08.005.
74. Smith AJ, Scheven BA, Takahashi Y, Ferracane JL, Shelton RM, Cooper PR. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol.* 2012;57(2):109-21. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.07.008.
75. Galler KM, Buchalla W, Hiller KA, Federlin M, Eidt A, Schiefersteiner M, Schmalz G. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *J Endod.* 2015;41(3):363-8. doi: 10.1016/j.joen.2014.11.021.
76. 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. doi: 10.1016/j.joen.2010.10.009.
77. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B, Lambrechts P. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J.* 2016;49(8):717-23. doi: 10.1111/iej.12629.
78. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, McClanahan SB. Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod.* 2010;36(3):536-41. doi: 10.1016/j.joen.2009.10.006.
79. Kindelan SA, Day PF, Kindelan JD, Spencer JR, Duggal MS. Dental trauma: an overview of its influence on the management of orthodontic treatment. Part 1. *J Orthod.* 2008;35(2):68-78. doi: 10.1179/146531207225022482.
80. 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. doi: 10.1016/j.joen.2017.06.029.
81. Chrepa V, Joon R, Austah O, Diogenes A, Hargreaves KM, Ezeldeen M, Ruparel NB. Clinical Outcomes of Immature Teeth Treated with Regenerative Endodontic Procedures-A San Antonio Study. *J Endod.* 2020;46(8):1074-84. doi: 10.1016/j.joen.2020.04.008.
82. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakis GN, Agrafioti A. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod.* 2015;41(2):146-54. doi: 10.1016/j.joen.2014.08.003.
83. Žižka R, Belák Š, Šedý J, Fačevicová K, Voborná I, Marínčák D. Clinical and Radiographic Outcomes of Immature Teeth Treated with Different Treatment Protocols of Regenerative Endodontic Procedures: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(8):1600. doi: 10.3390/jcm10081600.
84. Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, Khaing ZZ, Schmidt CE, Teixeira FB, Diogenes A. Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod.* 2014;40(1):51-5. doi: 10.1016/j.joen.2013.07.026.
85. 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. doi: 10.1016/j.joen.2012.06.018.
86. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM, Diogenes A. 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. doi: 10.1016/j.joen.2011.05.013.
87. Dos Reis-Prado AH, Abreu LG, Fagundes RR, Oliveira SC, Bottino MC, Ribeiro-Sobrinho AP, Benetti F. Influence of ethylenediaminetetraacetic acid on regenerative endodontics: A systematic review. *Int Endod J.* 2022;55(6):579-612. doi: 10.1111/iej.13728.
88. Galler KM, Widbiller M, Buchalla W, Eidt A, Hiller KA, Hoffer PC, Schmalz G. EDTA conditioning

- of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *Int Endod J*. 2016;49(6):581-90. doi: 10.1111/iej.12492.
89. Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, Cavender AC, Hartgerink JD, Hecker S, Schmalz G. Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *J Endod*. 2011;37(11):1536-41. doi: 10.1016/j.joen.2011.08.027.
 90. 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. doi: 10.22037/iej.2016.7.
 91. Lopes RMV, Marins FC, Belladonna FG, Souza EM, De-Deus G, Lopes RT, Silva EJNL. Untouched canal areas and debris accumulation after root canal preparation with rotary and adaptive systems. *Aust Endod J*. 2018;44(3):260-6. doi: 10.1111/aej.12237.
 92. Barnes GW, Langeland K. Antibody formation in primates following introduction of antigens into the root canal. *J Dent Res*. 1966;45(4):1111-4. doi: 10.1177/00220345660450041501.
 93. Malu K, Khubchandani M. Triple Antibiotic Paste: A Suitable Medicament for Intracanal Disinfection. *Cureus*. 2022;14(9):e29186. doi: 10.7759/cureus.29186.
 94. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, Iwaku M. 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. doi: 10.1111/j.1365-2591.1996.tb01173.x.
 95. 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. doi: 10.1111/j.1365-2591.1996.tb01172.x.
 96. Akcay M, Arslan H, Yasa B, Kavruk F, Yasa E. Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by various antibiotic pastes used in revascularization. *J Endod*. 2014;40(6):845-8. doi: 10.1016/j.joen.2013.09.019.
 97. 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. doi: 10.1111/iej.12913.
 98. Makandar SD, Noorani TY. Triple antibiotic paste—Challenging intracanal medicament: A systematic review. *Journal of International Oral Health*. 2020;12(3):189-96. doi: 10.4103/jioh.jioh_213_19.
 99. Gharechahi M, Kafi MH, Javidi M, Jafari N, Joibary Moghaddam M. The Efficacy of Different Antibiotic Compounds in Regenerative Treatment of Immature Necrotic Teeth. *Front Dent*. 2024;21:1. doi: 10.18502/fid.v21i1.14638.
 100. Kim JH, Kim Y, Shin SJ, Park JW, Jung IY. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *J Endod*. 2010;36(6):1086-91. doi: 10.1016/j.joen.2010.03.031.
 101. Mohammadi Z, Shalavi S. Is chlorhexidine an ideal vehicle for calcium hydroxide? A microbiologic review. *Iran Endod J*. 2012;7(3):115-22.
 102. Tagelsir A, Yassen GH, Gomez GF, Gregory RL. Effect of Antimicrobials Used in Regenerative Endodontic Procedures on 3-week-old *Enterococcus faecalis* Biofilm. *J Endod*. 2016;42(2):258-62. doi: 10.1016/j.joen.2015.09.023.
 103. Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB, Diogenes A. Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *J Endod*. 2014;40(8):1172-7. doi: 10.1016/j.joen.2013.12.027.
 104. Economides N, Pantelidou O, Kokkas A, Tziafas D. Short-term periradicular tissue response to mineral trioxide aggregate (MTA) as root-end filling material. *Int Endod J*. 2003;36(1):44-8. doi: 10.1046/j.0143-2885.2003.00611.x.
 105. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod*. 1993;19(12):591-5. doi: 10.1016/S0099-2399(06)80271-2.
 106. Arslan H, Ahmed HMA, Şahin Y, Doğanay Yıldız E, Gündoğdu EC, Güven Y, Khalilov R. Regenerative Endodontic Procedures in Necrotic Mature Teeth with Periapical Radiolucencies: A Preliminary Randomized Clinical Study. *J Endod*. 2019;45(7):863-72. doi: 10.1016/j.joen.2019.04.005.
 107. Luo Z, Li D, Kohli MR, Yu Q, Kim S, He WX. Effect of Biodentine™ on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells. *J Dent*. 2014;42(4):490-7. doi: 10.1016/j.jdent.2013.12.011.
 108. Subramanyam D, Vasantharajan M. Effect of Oral Tissue Fluids on Compressive Strength of MTA and Biodentine: An In vitro Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(4):ZC94-6. doi: 10.7860/JCDR/2017/24510.9722.
 109. Elnaghy AM, Elsaka SE. Fracture resistance of simulated immature teeth filled with Biodentine and white mineral trioxide aggregate—an in vitro study. *Dent Traumatol*. 2016;32(2):116-20. doi: 10.1111/edt.12224.