# BÖLÜM 2

# REJENERATİF ENDODONTİDE KANAL İÇİ MEDİKAMENT KULLANIMI

**Ahter ŞANAL ÇIKMAN**[1]
**Nihan ÇELİK**[2]

## GİRİŞ

İmmatür dişlerde travma, çürük veya anatomik varyasyonlar nedeniyle pulpa nekrozu gelişme riski oldukça yüksektir[(1).] Geleneksel olarak immatür dişleri tedavi etmek için uzun süreli kalsiyum hidroksit ($Ca(OH)_2$) apeksifikasyonu ve mineral trioksit agregat (MTA) ile tek seans apeksifikasyon gibi farklı klinik yöntemler kullanılmaktadır. Her iki tedavi yöntemi ile apikal kapanma sağlansa da, kök gelişiminin durması ve dentin duvarlarının ince kalması, immatür daimi dişin prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir[(2, 3)]. İlk defa 2001 yılında, Iwaya ve ark. nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin pulpa dokusunun revaskülarizasyonunu desteklemek için rejenerasyon tedavisinin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir [(4)].

Rejeneratif endodontik prosedürler (REP) olarak da adlandırılan revaskülarizasyon tedavisi, hasarlı pulpa-dentin kompleksinin bütünlüğünü yeniden sağlayarak kök gelişimini devam ettirmeyi hedefleyen biyolojik temelli bir işlemdir[(5),(2)]. REP'ler, hem ince kalan dentin duvarlarının kalınlaşmasını sağlayarak dişin kırılganlığını azaltır hem de pulpanın revaskülarizasyonu ile dişin vitalisini geri kazanmasına olanak sağlar[(6)].

Amerikan Endodonti Derneği (American Association of Endodontists, AAE) tarafından hazırlanan klinik rehberde belirtilen tedavi protokolüne göre, ilk seansta kök kanalının % 1.5'lik sodyum hipoklorit ile irigasyonunun ardından, 1-4 hafta boyunca kanal içi medikament uygulanması önerilmektedir. İkinci seansta ise klinik belirti ve semptom yoksa kök kanalı, dentinden büyüme faktörlerinin salınımını sağlayan % 17'lik EDTA ile irige edildikten sonra, apikal bölgedeki kök

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti AD., ahterdeha@hotmail.com
[2] Arş. Gör., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti AD., dt.nihancelik@gmail.com

hücrelerin kanal içerisine ulaşması için apikalde kanama indüklenir. Daha sonra, kök kanalı içerisinde oluşan pıhtının üzerine mine-sement sınırının altında 3-4 mm olacak şekilde MTA yerleştirilir ve sızdırmaz bir koronal restorasyon ile tedavi tamamlanır[7, 8].

REP'lerin başarısı öncelikle kanal boşluğunun kimyasal debridmanına bağlıdır. Mekanik enstrümantasyon ise kök kanal duvarlarını zayıflatmamak için ya hiç yapılmaz ya da minimum düzeyde yapılmalıdır[9]. Kök kanal boşluğunun etkili bir şekilde dezenfekte edilebilmesi için irigasyon solüsyonlarına ek olarak, bakteri içermeyen biyolojik bir ortamın oluşturulması için kanal içi medikament kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır[10].

REP'de kullanılan irigasyon solüsyonları ve medikamentlerin maksimum antibakteriyel etkinlik sağlamakla birlikte kök hücre canlılığını, proliferasyonunu ve farklılaşmasını devam ettirmek için minimum sitotoksisite sergilemeleri gerekir[1]. REP kök hücre temelli tedaviler olduğundan doku rejenerasyonunun sağlanabilmesi için kök hücrelerin canlılığını sürdürmesi önemlidir. Periradiküler bölgedeki kök hücreler farklılaşmayı takiben, kök oluşumunu devam ettirirler. Bu hücreler aynı zamanda pulpanın vaskülaritesinin devam etmesinde de rol oynarlar[1, 11].

REP'de kanal içi medikament olarak sıklıkla $Ca(OH)_2$ ve üçlü antibiyotik patı (ÜAP) kullanılmaktadır[12, 13]. ÜAP hem kök kanal sisteminde yaygın olarak bulunan birçok patojene karşı etkili olduğu hem de kök gelişiminin devam etmesini sağladığı için sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak bu avantajlarının yanı sıra, ÜAP bakteriyel direnç gelişebilmesi, alerjik reaksiyonlara sebep olması, koronal renkleşmeye neden olması, dentinin fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirebilmesi gibi dezavantajlara da sahiptir. Bu dezavantajlar göz önünde bulundurulduğunda, $Ca(OH)_2$'in antibakteriyel etkinliği, apikal papilladaki kök hücrelerin canlılığını devam ettirmesi, dentinden büyüme faktörlerinin ve biyomoleküllerin salınımını arttırması ve kron renkleşmesine sebep olmaması gibi özellikleri, $Ca(OH)_2$'in kanal içi medikament olarak alternatif bir ajan olduğunu düşündürmektedir. Avrupa Endodonti Derneği (European Society of Endodontology,ESE), kanal içi medikament olarak kronda renkleşme yapmayan $Ca(OH)_2$'i önermesine rağmen, AAE ise ÜAP'yi önermektedir[7, 14]. Günümüzde kullanılan patlar ideal özelliklerin hepsini taşımadığından alternatif materyal arayışı sürmektedir[15, 16]. Propolis rejenerasyon tedavisinde rutin olarak uygulanmasa da antibakteriyel, antienflamatuar ve biyouyumluluk gibi özelliklerinden dolayı alternatif bir materyal olabileceği düşünülmektedir[17].

## Kalsiyum Hidroksit

$Ca(OH)_2$ antimikrobiyal etkinliği, koronal renklenmeye neden olmaması, dentinden büyüme faktörleri ve biyomoleküllerin salınımını sağlayabilmesi ve rutin klinik uygulamada kullanım kolaylığı gibi özelliklerinden dolayı kanal içi medikament olarak tercih edilmektedir [15, 18-20]. Terapötik etkilerini dentinden büyüme faktörlerinin salınmasını sağlayarak gösterir[21]. Transforme edici büyüme faktör-beta (Transforming Growth Factor-β, TGF-β) gibi büyüme faktörleri, apikal papilladaki kök hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve hücresel sinyalizasyonunda görev alarak pulpa dentin kompleksinin rejenerasyonunda önemli rol oynar[22, 23].

$Ca(OH)_2$'in pH'sı yaklaşık 12.5–12.8'dir ve suda düşük çözünürlüğe sahip olup vital dokularla doğrudan temas ettiğinde doku sıvılarında hemen çözünmez. Antimikrobiyal aktivitesi ise, yüksek derecede alkali bir ortama yol açan hidroksil iyonlarının salınımıyla ilgilidir [24, 25]. $Ca(OH)_2$ birçok endodontik patojene karşı geniş etki spektrumuna sahip olmasına rağmen dentin tübüllerine yeterince difuze olamadığı ve dentinin tamponlayıcı etkisi nedeniyle alkali pH'ı sürdürülemediği için *Enterococus feacalis* ve *Candida albicansa* karşı etkisizdir [26-29].

Endodontik tedavilerde seanslar arası uygulanan antimikrobiyal ajanlar, yeterli derecede kök kanal dezenfeksiyonu sağlamak için 1 hafta ile birkaç ay arasında değişen sürelerde uygulanabilmektedir[30]. AAE, klinik REP için kanal içi medikamentin en az 1 hafta süreyle uygulanmasını önermektedir [31]. $Ca(OH)_2$'in uzun süreli uygulanması dentini olumsuz etkileyebilir. Bazı araştırmacılar $Ca(OH)_2$'i 30 gün boyunca uyguladıklarında basınç kuvvetlerine karşı dentin direncinde önemli bir düşüş olduğunu gösterirken[32, 33], Andresen ve ark. $Ca(OH)_2$'in daha uzun süreli kullanımının kök yapısını zayıflattığını ve fraktür riskini arttırdığını ancak 30 günlük uygulamanın kök dayanımını önemli ölçüde azaltmadığını bildirmişlerdir[34]. Yılmaz ve ark.nın mikrosertlik değerlendirilmesi üzerine yaptıkları çalışmada ise, 4 hafta boyunca $Ca(OH)_2$ uygulanan dişlerde 1-2 ve 4. haftalarda mikrosertlik değerlerinde azalma ölçülmüş ancak sadece 4. haftanın sonundaki değerlerde anlamlı bir düşüş olduğu rapor edilmiştir[35]. Çehreli ve ark.da yaptıkları çalışma sonucunda benzer sonuçlar elde etmiş olup, 1 aydan daha uzun süre için $Ca(OH)_2$ kullanımında dikkatli olunması gerektiğini bildirmişlerdir[13].

REP sırasında uygulanan kanal içi medikamentler, radiküler dentinin fiziksel ve mekanik özelliklerini olumsuz etkileyebilir[36]. Yapılan çalışmalarda $Ca(OH)_2$'in, dentin bükülme dayanımını, mikro sertliğini ve kırılmaya karşı kök direncini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir[37, 38]. Dentin dayanımı hidroksiapatit ve kollajen fibriller arasındaki bağlantı ile belirlenir ve bu bağlantının bozulması

$Ca(OH)_2$'in güçlü alkalin özelliğiyle ilgilidir. Dentin yapısındaki bozulma, dentin içindeki kollajen ağı ve hidroksilapatit kristalleri arasında bağlayıcı ajan olarak görev yapan asit proteinlerinin ve proteoglikanların nötralizasyonu, çözünmesi veya denatürasyonuyla meydana gelir[39].

Kanal içi medikamentler antibakteriyel etkinlik gösterirken aynı zamanda apikal papilladaki kök hücrelere de zarar vermemelidir. REP'de bu hücrelerin farklılaşması ve canlılığını sürdürmesi önemli hedeflerden biridir. Apikal papilladaki kök hücreler apikal periodontitis varlığında bile canlılığını korumakta ve rejenerasyon tedavisiyle birlikte dezenfekte edilmiş kök kanal boşluğuna göç ederek dentin üretmek için odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmaktadırlar[40, 41]. Bose ve ark. ve Banchs ve ark. $Ca(OH)_2$'in yüksek pH'ından dolayı apikal papilladaki kök hücrelerinin etkilenmemesi için yalnızca koronal yarıda kullanılmasını önermektedirler[11, 12]. Bununla birlikte, Ruparel ve ark. apikal papilladaki kök hücrelerin doza bağlı olarak canlılıklarını sürdürme ve farklılaşmalarına ilişkin çalışmalarında, $Ca(OH)_2$'in hiçbir konsantrasyonda apikal papilladaki kök hücrelere zarar vermediğini, hatta 1 mg / mL konsantrasyonda hücre proliferasyon ve canlılığını önemli ölçüde arttırdığını rapor etmişlerdir[42]. Althumary ve ark. da $Ca(OH)_2$, ÜAP (minosiklin, metronidazol, siprofiloksasin) ve ikili antibiyotik patını (siprofiloksasin, metronidazol) 1 hafta ve 4 hafta süreyle kullandıkları çalışmalarında, $Ca(OH)_2$'in apikal papilladaki kök hücrelerin proliferasyon ve canlılığını önemli ölçüde arttırdığını bildirmişlerdir [43]. Ayrıca rejeneratif tedavilerde hem bu kök hücreleri korumak hem de ince duvarlı immatür dişlerin kırılganlığını minimuma indirmek için mekanik enstrümantasyon ya hiç yapılmaz ya da minimal düzeyde yapılır[9, 11, 44]

Uygulama sonrası $Ca(OH)_2$'in kanaldan tamamen uzaklaştırılamaması önemli bir sorundur. $Ca(OH)_2$'in uzun süreli kullanımı ve kanaldan tamamen uzaklaştırılamaması, alkalin pH'ı ve düşük moleküler ağırlığı nedeniyle dentin kollajen matrisinin denatürasyonuna yol açabilir. Bu da pulpal rejenerasyon için temel hücresel bileşenlerin canlılığını tehlikeye atabilir[35, 37]. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda $Ca(OH)_2$ medikasyonu ile uzun süre takip edilen kök kanallarında kısmi obliterasyonlara rastlandığı bildirilmiştir[4, 13, 19, 45, 46]. Bu durum, rejeneratif endodontik tedavi ile indüklenen kök gelişimi paterninin fizyolojik maturogenezden farklı olabileceğini düşündürmektedir[19].

## Antibiyotikli Patlar

Enfekte kök kanalının dezenfeksiyonu için topikal antimikrobiyal ajan kullanımı ilk defa Grossman (1972) tarafından tarif edilmiştir[47]. REP'de antibiyotik patlarının yaygın olarak kullanılmasının ana nedeni, dentin tübüllerindeki bakte-

rileri yok etme yeteneğidir[48]. Kök kanal enfeksiyonlarının karmaşık yapısından dolayı tek bir antibiyotikle aseptik bir ortam oluşturulması mümkün değildir. Bu nedenle mikrobiyal direnci önlemek için endodontik patojenlere karşı kombine antibiyotik kullanımı oldukça önemlidir [49].

REP'de kanal içi medikament olarak en yaygın kullanılan antibiyotik patı; metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin kombinasyonundan oluşan ÜAP'dır. Bunun dışında metronidazol /siprofloksasin (ikili antibiyotik patı), metronidazol / siprofloksasin /sefaklor, metronidazol /siprofloksasin/amoksisilin, metronidazol/ siprofloksasin/klindamisin gibi farklı antibiyotik kombinasyonları da kullanılmaktadır [4, 50, 51].

Antibiyotik patlarının kullanılan konsantrasyonlarına bağlı olarak apikal kök hücrelere ciddi zararlı etkileri vardır [42, 43]. Ruparel ve ark nın yaptığı çalışmada; ÜAP, ikili antibiyotik patı, metronidazol/siprofloksasin/sefoklor kombinasyonu, Augmentin ve $Ca(OH)_2$'in 100 mg/mL ile 0.01 mg/mL. arasında değişen konsantrasyonlarının apikal papilladaki kök hücrelere etkileri değerlendirilmiştir. Kullanılan antibiyotik patlarının hepsi 1, 10 ve 100 mg/mL' de apikal kök hücrelerin canlılığını önemli ölçüde azaltmıştır. 0.1 ve 0.01 mg / mL'deki daha düşük konsantrasyonlarda ise zararlı etkilerinin olmadığı rapor edilmiştir [42]. Althumary ve ark. da ÜAP ve ikili antibiyotik patı kullanarak yaptıkları çalışmalarında 1000 mg / mL konsantrasyonda 7 gün sonunda apikal papillada canlı kök hücre saptanmazken, 1 mg / mL'lik konsantrasyonda kontrol grubuyla benzer sonuçlar elde edildiğini rapor etmişlerdir [43].

ÜAP endodontik patojenlere karşı antimikrobiyal etkinlik göstermesi ve kök gelişimini devam ettirmesine rağmen[20], bakteriyel direnç gelişmesi, alerjik reaksiyon[52, 53], koronal renkleşme[54], dentin demineralizasyonu [10] ve dentin mikrosertliği ve fraktür direncinde azalma [38] gibi istenmeyen etkiler de gösterebilmektedir.

ÜAP içeriğindeki minosiklinden dolayı dentinde renk değişikliğine neden olabilmektedir [1, 54, 55]. Miller ve ark. minosiklinin sefaklor ile yer değiştirmesinin, renk değişikliği riskini azaltabileceğini rapor ederken [55], Akçay ve ark. metranidazol ve siprofloksasini doksisiklin, amoksisilin veya sefaklorla karıştırarak elde edilen üçlü antibiyotik patlarının da klinik olarak görünür kron renklenmesine neden olduğunu; ikili antibiyotik patı ve $Ca(OH)_2$'in ise renk değişikliğine neden olmadığını belirtmişlerdir [56].

ÜAP kullanımı, dentin bükülme dayanımını, mikro sertliğini ve kökün kırılmaya karşı direncini önemli ölçüde azaltır [38]. Yılmaz ve ark. ÜAP, ikili antibiyotik patı ve $Ca(OH)_2$'in dentin mikrosertliği üzerindeki etkilerini karşılaştırdıkları

çalışmalarında 4 hafta sonunda ÜAP ve ikili antibiyotik patının dentin mikrosertliğini önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir[35]. Yassen ve ark. nın yaptığı çalışmada da metilselüloz esaslı ÜAP veya $Ca(OH)_2$ kullanımının ÜAP'na kıyasla daha az dentin demineralizasyonuna ve mikrosertlikte daha az bir düşüşe yol açtığı bildirilmiştir [36].

ÜAP dentinde derin bir penetrasyon sergiler. Kök kanalından uzaklaştırılamayan patın, pH›ı düşürerek dentin demineralizasyonuna yol açtığı bildirilmiştir[10, 57]. Berkof ve ark. Çalışmalarında ÜAP ve $Ca(OH)_2$'in 4 hafta sonunda farklı irigasyon teknikleri ile kök kanalından uzaklaştırılmasını incelemişlerdir. Sonuçta, ÜAP' nın kullanılan irigasyon tekniğinden bağımsız olarak yaklaşık % 88'inin kök kanal sisteminde kaldığı ve dentin içerisinde 350 um'ye kadar penetre olduğu, $Ca(OH)_2$'in ise yaklaşık % 98'inin uzaklaştırıldığı ve ilk 50 µm'ye kadar penetre olduğu rapor edilmiştir [57]. Arslan ve ark.nın yaptığı çalışmada ise ÜAP'ını 1 hafta boyunca kanalda bekletip % 1 NaOCl içeren pasif ultrasonik irigasyonla muamele ettiklerinde kanal patının büyük oranda kanaldan uzaklaştığını ancak tamamen kanaldan uzaklaştırmanın mümkün olmayacağını rapor etmişlerdir [58].

MTA fonksiyonel kuvvetler ve endodontik-restoratif materyallerin yerleştirilmesinden kaynaklanan kuvvetler karşısında yer değiştirmeye karşı dirençli olmalı ve dentine adezyonunu kaybetmemelidirler[59]. Araştırmacılar, antibiyotik patları ve $Ca(OH)_2$'in dentine penetrasyonundan dolayı MTA ve biodentinin dentine adezyonunun ekilendiğini ve bunun da mikrosızıntıya neden olabileceği rapor etmişlerdir[60-63]. Türk ve ark. 4 hafta gibi kısa bir sürede ÜAP ve ikili antibiyotik patının, MTA'nın yer değiştirme direncini önemli ölçüde azalttığını, 2 ve 4 haftalık $Ca(OH)_2$ uygulamasının ise MTA'nın yer değiştirme direncini etkilemediğini bildirmişlerdir. Ayrıca, tüm medikamentlerin 12 haftalık uygulama sonrasında MTA'nın yer değiştirme direncini azalttığını rapor etmişlerdir [63]. MTA ve biodentinin kıyaslandığı diğer bir çalışmada, antibiyotik patlarının 2 hafta uygulanmasıyla dentindeki yer değiştirme dirençlerinin azaldığı, $Ca(OH)_2$'in ise her iki materyalin de yer değiştirme direncini etkilemediği ve biodentinin MTA'ya oranla bağlanma kuvvetinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir [64]. Ancak, Topçuoğlu ve ark. minosiklin içerikli ÜAP, sefaklor içerikli ÜAP ve $Ca(OH)_2$'in 3 haftalık uygulamadan sonra MTA'nın yer değiştirme direncinin etkilenmediğini ancak ikili antibiyotik patı uygulamasıyla azaldığını rapor etmişlerdir [62].

Klinikte yaygın kullanılan üçlü ve ikili antibiyotik patlarının yanı sıra, Amoksisilin ve klavulonik asit kombinasyonunun (Augmentin) da penisilin alerjisi öyküsü olmayan hastalar için önemli bir medikament alternatifi olabileceği gündeme gelmiştir [65]. Birçok antibiyotiğin aksine Augmentin, bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe eder ve insan hücreleri hücre duvarı içermediğinden antibiyotik

sadece bakteri hücrelerine karşı etki gösterir[66]. Nosrat ve ark.nın yaptığı klinik çalışmada Augmentin içerikli patın primer ve inatçı endodontik patojenlere karşı etkili olduğu ve periradiküler doku iyileşmesinde iyi bir enfeksiyon kontrolü sağladığı bildirilmiştir. Ancak, 31 aylık kontrolde periapikal lezyonun tamamen iyileşmesine ve apikal açıklığın kapanmasına rağmen kök boyunun uzamaması ve dişin vitalite testine negatif yanıt vermesi, Augmentinin REP'de kullanımıyla ilgili daha fazla klinik çalışma gerektiğini göstermektedir [67].

## Propolis

Rejeneatif endodontide ÜAP ve $Ca(OH)_2$, endodontik patojenlerin elimine edilmesinde oldukça etkili olmalarına rağmen sahip olduğu dezavantajlarından dolayı bu medikamentlere alternatif materyal arayışı sürmektedir. Son zamanlarda kullanımı artan Propolis, insan sağlığı ve veterinerlik alanında yararlı bir malzeme olarak kabul edilmektedir[68].

Propolis, bal arıları tarafından çiçek, ağaç yaprakları ve bitkilerin reçinesinden toplanan yapışkan doğal bir maddedir[69]. Terapötik ve biyouyumluluk özelliklerinden dolayı diş hekimliğinde; çürük önleyici ajan, dentin hipersensitivitesinin önlenmesi, periodontal tedaviler, avulse dişlerin saklanması ve pulpa kuafajı tedavilerinde kullanılmaktadır[70-72]. Propolisin anti-inflamatuar, antioksidan, antitümöral ve rejeneratif özelliklerinin yanı sıra antimikrobiyal aktiviteye de sahip olduğu bilinmektedir[73]. Awawdeh ve ark. ve Rezende ve ark. nın yaptığı çalışmalarda Propolisin *E.feacalise* karşı $Ca(OH)_2$'den daha etkili olduğu rapor edilirken, benzer şekilde Shrivastava ve ark. de propolisin antimikrobiyal etkinliğinin, antibiyotiklerle kombine veya tek başına kullanıldığında $Ca(OH)_2$ kullanımına kıyasla daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir[70, 74, 75]. Propolisin ÜAP ve $Ca(OH)_2$ ile karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda ise *E.faecalis* ve *C. albicansa* karşı daha etkili olduğunu ve kanal içi medikament olarak $Ca(OH)_2$ ve ÜAP'ına alternatif olabileceğini bildirmişlerdir[76, 77]. Ayrıca propolisin periodontal ligament fibroblast hücrelerine toksik etkisinin, $Ca(OH)_2$'den 10 kat daha az olduğu rapor edilmiştir [78]. Kanaldan uzaklaştırılan pat miktarlarına bakıldığında ise; propolisin $Ca(OH)_2$'den daha kolay uzaklaştırıldığı ve ÜAP ile arasında anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir[79]. Propolisin bu avantajları yanında koronal renkleşmeye sebep olması önemli bir dezavantajıdır[17].

Rejenerasyon tedavisinde dentinden büyüme faktörlerinin salınımı, dentin pulpa kompleksinin oluşturulmasında oldukça önemlidir. Ansorge ve ark. Propolis'in, odontoblastların farklılaşması için önemli olan TGF Beta-1 büyüme faktörü üretimini uyardığını rapor etmişlerdir[80]. Ahanga ve ark.nın yaptığı çalışmada ise perivasküler bögedeki kök hücrelerin Propolis tarafından da stimule edildiği bil-

dirilmiştir[68]. Yapılan deneysel bir hayvan çalışmasında, Propolisin REP sırasında kanal içi medikament olarak etkinliği araştırılmış ve Propolis ve ÜAP arasında antimikrobiyal etkinlik açısından herhangi bir fark görülmediği gibi, REP' de başarı kriterleri arasında yer alan kök uzunluğunun artması, dentinin kalınlaşması ve apikal açıklığın azalması gibi parametrelerde de ÜAP'ye benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir [81].

TY ve ark. nın yaptığı 18 aylık klinik bir çalışmada çeşitli antibiyotik patları ve Propolisin revaskülarizasyona etkisi değerlendirilmiştir. Propolis dahil test edilen tüm kanal içi medikamentlerin, immatür daimi anterior dişlerde kök gelişimini devam ettirdiği ve başarılı bir pulpal revaskülarizasyon sağladığı bildirilmiştir [17].

Sonuç olarak, rejeneratif endodontide uygulanan prosedürler ve kullanılan materyaller, kök kanalını etkili bir şekilde dezenfekte etmeli, periapikal dokularla biyolojik olarak uyumlu olmalı, etkili dozda ve etkili sürede kullanılarak dentinin fiziksel ve kimyasal özelliklerini korumalıdır. Alternatif materyallerin kullanımıyla ilgili daha kesin sonuçların elde edilebilmesi için daha uzun klinik gözlem süresine sahip daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Rejeneratif endodonti, antibiyotik patları, kalsiyum hidroksit

## KAYNAKLAR

1. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, et al. An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic topics*, 2013, 28: 2-23.
2. Huang GJ. Apexification: the beginning of its end. *International endodontic journal*, 2009, 42: 855-866.
3. Lin LM, Kahler B. A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 2017, 51: S41.
4. Iwaya Si, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental Traumatology*, 2001, 17: 185-187.
5. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of endodontics*, 2007, 33: 377-390.
6. Chueh L-H, Huang GT-J. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *Journal of endodontics*, 2006, 32: 1205-1213.
7. American Association of Endodontists. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure Revised 6-8-16. 2016.
8. Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, et al. Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *Journal of endodontics*, 2011, 37: 1536-1541.
9. Fouad AF, Verma P. Healing after regenerative procedures with and without pulpal infection. *Journal of endodontics*, 2014, 40: S58-S64.
10. Yassen GH, Chu T-MG, Eckert G, et al. Effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the chemical structure of human immature radicular dentin: an in vitro study. *Journal of endodontics*, 2013, 39: 269-273.
11. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *Journal of endodontics*, 2004, 30: 196-200.

12. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *Journal of endodontics*, 2009, 35: 1343-1349.
13. Cehreli ZC, Isbitiren B, Sara S, et al. Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. *Journal of endodontics*, 2011, 37: 1327-1330.
14. Galler K, Krastl G, Simon S, et al. European Society of Endodontology position statement: revitalization procedures. *International endodontic journal*, 2016, 49: 717-723.
15. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ. The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. *Biomaterials*, 2006, 27: 2865-2873.
16. Lana PEP, Scelza MFZ, Silva LE, et al. Antimicrobial activity of calcium hydroxide pastes on Enterococcus faecalis cultivated in root canal systems. *Braz Dent J*, 2009, 20: 32-36.
17. TY AMY, El-Ashry S, El-Batoty K, et al. Efficiency of Triple Antibiotic Mixture and Propolis as Intracanal Medication in Revascularization process in immature apex: A clinical study. *Glob J Medical Clin Case Rep*, 2019, 6: 019-025.
18. Behnen MJ, West LA, Liewehr FR, et al. Antimicrobial activity of several calcium hydroxide preparations in root canal dentin. *Journal of endodontics*, 2001, 27: 765-767.
19. Chueh L-H, Ho Y-C, Kuo T-C, et al. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. *Journal of endodontics*, 2009, 35: 160-164.
20. Windley III W, Teixeira F, Levin L, et al. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste. *Journal of endodontics*, 2005, 31: 439-443.
21. Smith AJ, Cassidy N, Perry H, et al.. Reactionary dentinogenesis. *International Journal of Developmental Biology*, 2003, 39: 273-280.
22. Smith AJ, Matthews JB, Hall RC. Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1) in dentine matrix: Ligand activation and receptor expression. *European Journal of Oral Sciences*, 1998, 106: 179-184.
23. Chang H-H, Chang M-C, Wu I-H, et al. Role of ALK5/Smad2/3 and MEK1/ERK signaling in transforming growth factor beta 1–modulated growth, collagen turnover, and differentiation of stem cells from apical papilla of human tooth. *Journal of endodontics*, 2015, 41: 1272-1280.
24. Gomes BPFdA, Ferraz CCR, Vianna ME, et al. In vitro antimicrobial activity of calcium hydroxide pastes and their vehicles against selected microorganisms. *Braz Dent J*, 2002, 13: 155-161.
25. Fava L, Saunders W. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *International endodontic journal*, 1999, 32: 257-282.
26. Paikkatt JV, Sreedharan S, Philomina B, et al. Efficacy of various Intracanal medicaments in human primary teeth with necrotic pulp against Candida biofilms: An in vivo study. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 2017, 10: 45.
27. Hui SHH, Ariffin Z, Alam MK. In vitro study of antibacterial properties of endodontic sealers and medications towards Streptococcus mutans and Enterococcus feacalis. *International Medical Journal*, 2013, 20: 493-495.
28. Siqueira Jr J, Lopes H. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *International endodontic journal*, 1999, 32: 361-369.
29. Haapasalo H, Sirén E, Waltimo T, et al. Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an in vitro study. *International endodontic journal*, 2000, 33: 126-131.
30. Alsubait SA, Hashem Q, AlHargan N, et al. Comparative evaluation of push-out bond strength of ProRoot MTA, bioaggregate and biodentine. *The journal of contemporary dental practice*, 2014, 15: 336-340.
31. Endodontists AAo. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure Revised 4/1/2018. 2018.
32. Sahebi S, Moazami F, Abbott P. The effects of short-term calcium hydroxide application on the strength of dentine. *Dental Traumatology*, 2010, 26: 43-46.
33. White JD, Lacefield WR, Chavers L, et al. The effect of three commonly used endodontic materials on the strength and hardness of root dentin. *Journal of endodontics*, 2002, 28: 828-830.

34. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental Traumatology*, 2002, 18: 134-137.
35. Yilmaz S, Dumani A, Yoldas O. The effect of antibiotic pastes on microhardness of dentin. *Dental Traumatology*, 2016, 32: 27-31.
36. Yassen GH, Eckert GJ, Platt JA. Effect of intracanal medicaments used in endodontic regeneration procedures on microhardness and chemical structure of dentin. *Restorative dentistry & endodontics*, 2015, 40: 104-112.
37. Yassen G, Vail M, Chu T, et al. The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. *International endodontic journal*, 2013, 46: 688-695.
38. Yassen G, Platt J. The effect of nonsetting calcium hydroxide on root fracture and mechanical properties of radicular dentine: a systematic review. *International endodontic journal*, 2013, 46: 112-118.
39. Mackie I, Bentley E, Worthington H. The closure of open apices in non-vital immature incisor teeth. *British dental journal*, 1988, 165: 169-173.
40. Huang GT-J, Sonoyama W, Liu Y, et al. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *Journal of endodontics*, 2008, 34: 645-651.
41. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *Journal of endodontics*, 2008, 34: 166-171.
42. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of endodontics*, 2012, 38: 1372-1375.
43. Althumairy RI, Teixeira FB, Diogenes A. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *Journal of endodontics*, 2014, 40: 521-525.
44. Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. *Journal of endodontics*, 2011, 37: 562-567.
45. Reynolds K, Johnson J, Cohenca N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspids using a modified novel technique to eliminate potential coronal discolouration: a case report. *International endodontic journal*, 2009, 42: 84-92.
46. Iwaya Si, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with periradicular abscess after luxation. *Dental Traumatology*, 2011, 27: 55-58.
47. Grossman LI. Sterilization of infected root canals. *The Journal of the American Dental Association*, 1972, 85: 900-905.
48. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, et al. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *International endodontic journal*, 1996, 29: 118-124.
49. Abbott PV. Selective and intelligent use of antibiotics in endodontics. *Australian Endodontic Journal*, 2000, 26: 30-39.
50. Feigin K, Shope B. Regenerative Endodontics. *J Vet Dent*, 2017, 34: 161-178.
51.Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatric dentistry*, 2007, 29: 47-50.
52. Häusermann P, Scherer K, Weber M, et al. Ciprofloxacin-induced acute generalized exanthematous pustulosis mimicking bullous drug eruption confirmed by a positive patch test. *Dermatology*, 2005, 211: 277-280.
53. Isik S, Karakaya G, Erkin G, et al. Multidrug-induced erythema multiforme. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2007, 17: 196.
54. Rodríguez-Benítez S, Stambolsky C, Gutiérrez-Pérez JL, et al. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using triantibiotic paste and platelet-rich plasma: a radiographic study. *Journal of endodontics*, 2015, 41: 1299-1304.
55. Miller EK, Lee JY, Tawil PZ, et al. Emerging therapies for the management of traumatized immature permanent incisors. *Pediatric dentistry*, 2012, 34: 66-69.

56. Akcay M, Arslan H, Yasa B, et al. Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by various antibiotic pastes used in revascularization. *Journal of endodontics*, 2014, 40: 845-848.
57. Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB, Diogenes A. Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *Journal of endodontics*, 2014, 40: 1172-1177.
58. Arslan H, Capar I, Saygili G, et al. Efficacy of various irrigation protocols on the removal of triple antibiotic paste. *International endodontic journal*, 2014, 47: 594-599.
59. Shokouhinejad N, Nekoofar MH, Iravani A, et al. Effect of acidic environment on the push-out bond strength of mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*, 2010, 36: 871-874.
60. Alsubait S, Alsaad N, Alahmari S, et al. The effect of intracanal medicaments used in Endodontics on the dislocation resistance of two calcium silicate-based filling materials. *BMC Oral Health*, 2020, 20: 1-7.
61. Nagas E, Cehreli Z, Uyanik M, et al. Effect of several intracanal medicaments on the push-out bond strength of ProRoot MTA and Biodentine. *International endodontic journal*, 2016, 49: 184-188.
62. Topçuoğlu HS, Arslan H, Akçay M, et al. The effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the dislocation resistance of mineral trioxide aggregate to root canal dentin. *Journal of endodontics*, 2014, 40: 2041-2044.
63. Turk T, Ozisik B, Aydin B. Time-dependent effectiveness of the intracanal medicaments used for pulp revascularization on the dislocation resistance of MTA. *BMC Oral Health*, 2015, 15: 130.
64. Turk T, Fidler A. Effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on push-out bond strength of MTA and Biodentine. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2016, 30: 140-144.
65. Baumgartner JC, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *Journal of endodontics*, 2003, 29: 44-47.
66. Kim S, Malek M, Sigurdsson A, et al. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *International endodontic journal*, 2018, 51: 1367-1388.
67. Nosrat A, Li KL, Vir K, et al. Is pulp regeneration necessary for root maturation? *Journal of endodontics*, 2013, 39: 1291-1295.
68. Ahangari Z, Naseri M, Jalili M, Mansouri Y, Mashhadiabbas F, Torkaman A. Effect of propolis on dentin regeneration and the potential role of dental pulp stem cell in Guinea pigs. *Cell Journal (Yakhteh)*, 2012, 13: 223.
69. Ahangari Z, Naseri M, Vatandoost F. Propolis: chemical composition and its applications in endodontics. *Iranian endodontic journal*, 2018, 13: 285.
70. Shrivastava R, Rai VK, Kumar A, et al. An in vitro Comparison of Endodontic Medicaments Propolis and Calcium Hydroxide alone and in Combination with Ciprofloxacin and Moxifloxacin against Enterococcus Faecalis. *The journal of contemporary dental practice*, 2015, 16: 394-399.
71. Saleh RS, Nagi SM, Khallaf ME, et al. In-vivo assessment of dentin bridge formation after using MTA and experimental PropolisPaste as direct pulp capping material. *RESEARCH JOURNAL OF PHARMACEUTICAL BIOLOGICAL AND CHEMICAL SCIENCES*, 2016, 7: 1244-1250.
72. Ikeno K, Ikeno T, Miyazawa C. Effects of propolis on dental caries in rats. *Caries Research*, 1991, 25: 347-351.
73. Sforcin JM, Bankova V. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *Journal of ethnopharmacology*, 2011, 133: 253-260.
74. Rezende GPdSR, Costa LRdRS, Pimenta FC, et al. In vitro antimicrobial activity of endodontic pastes with propolis extracts and calcium hydroxide: a preliminary study. *Braz Dent J*, 2008, 19: 301-305.
75. Awawdeh L, AL-Beitawi M, Hammad M. Effectiveness of propolis and calcium hydroxide as a short-term intracanal medicament against Enterococcus faecalis: A laboratory study. *Australian Endodontic Journal*, 2009, 35: 52-58.
76. Kousedghi H, Ahangari Z, Eslami G, et al. Antibacterial activity of propolis and Ca (OH) 2 against Lactobacillus, Entrococus facalis, Peptostreptococus and Candida albicans. *African Journal of Microbiology Research*, 2012, 14: 3510-3515.

77. Madhubala MM, Srinivasan N, Ahamed S. Comparative evaluation of propolis and triantibiotic mixture as an intracanal medicament against Enterococcus faecalis. *Journal of endodontics*, 2011, 37: 1287-1289.
78. Al-Shaher A, Wallace J, Agarwal S, et al. Effect of propolis on human fibroblasts from the pulp and periodontal ligament. *Journal of endodontics*, 2004, 30: 359-361.
79. Rouhani A, Erfanzadeh M, Jafarzadeh H, et al. Comparison of Residual Triple Antibiotic Paste, Propolis and Calcium Hydroxide on Root Canal Walls in Natural Open Apex Teeth: An In Vitro Study. *Iranian endodontic journal*, 2018, 13: 25.
80. Ansorge S, Reinhold D, Lendeckel U. Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF-β1 production of human immune cells. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 2003, 58: 580-589.
81. El-Tayeb MM, Abu-Seida AM, El Ashry SH, et al. Evaluation of antibacterial activity of propolis on regenerative potential of necrotic immature permanent teeth in dogs. *BMC Oral Health*, 2019, 19: 174.