

## REVASKÜLARİZASYON

### REVASCULARIZATION

Tugce Nur PEKDEMİR<sup>1\*</sup>, Ismet Rezani TOPTANCI<sup>1</sup>, Cansu Osmanogulları Sarıyıldız<sup>1</sup>,  
Ebru AKLEYİN<sup>1</sup>, İzzet YAVUZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği / Diyarbakır

#### Özet

Genç daimi dişlerde, bilindiği gibi enfeksiyon ve ya travma gibi nedenlerden ötürü pulpanın canlılığını yitirmesi ile kök gelişimi durmaktadır. Apeksifikasyon veya revaskülarizasyon gibi tedaviler ile gereken kök ucu gelişimi uyarılarak kök ucu kapanması sağlanabilmektedir. Pulpa-dentin kompleksi, zararlı uyarılara karşı savunmada önemli bir rol oynayan fonksiyonel bir yapıdır. Travma ve enfeksiyon sonrası doku onarımı ve rejenerasyonunun sağlanmasında en önemli bileşendir. İnsan dişlerinin sağlığı, sert dokunun bütünlüğüne ve beslenme kaynağından sorumlu olan pulpa ve periodontal dokuların aktivitesine bağlıdır. Pulpa dokusunun yeterli beslenmesi olmadan, dişlerin dış etkenlere dayanımları azalır. Olgunlaşmamış kalıcı dişlerde kök gelişimi de etkilenebilir. Bu derlemenin amacı, revaskülarizasyon tedavisinde kullanılan güncel materyal ve yöntemleri literatür eşliğinde ele alıp okuyucuya sunmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Revaskülarizasyon, Rejenerasyon, Pulpa

#### Abstract

In young permanent teeth, root development can be stop by the loss of pulp vitality due to reasons such as infection or trauma. Treatments such as apiculture or revascularization can be used to induce root canal closure by stimulating root growth. The pulp-dentin complex is a functional structure that plays a pivotal role in the defense against noxious stimuli and Tissue repair and regeneration after trauma and infection. the health of human teeth depends on the integrity of the hard tissue and the activity of the pulp and periodontal tissues, which are responsible for nutritional supply Without enough nutrition of the pulp tissue, the strength of the teeth to the external factors decreases. Root development can also be affected in immature permanent teeth. The aim of this review is to present the current materials and methods used in revascularization therapy in the context of the literature.

**Key words:** Revascularization, Regeneration, Pulp

#### Giriş

Rejeneratif tıp; travma, hastalık, kanser ya da doğumsal nedenlerle hasara uğramış, yitirilmiş doku ve organların tekrar oluşumunu hedeflemektedir (1) , Diş hekimliğinde uygulanan rejeneratif işlemlerin başlangıcı ise

1952 yılında Hermann'ın (2), kalsiyum hidroksit (Ca(OH)<sub>2</sub>) materyali uygulayarak yaptığı vital amputasyon tedavisi olarak kabul edilmektedir. Rejeneratif endodontide geliştirilmekte olan yöntemler; kök kanalının revaskülarizasyonu, kök hücre tedavisi, pulpa implantı, scaffold (iskelet, çatı) implantı, enjekte edilebilir scaffold uygulamaları, üç boyutlu hücre yazılımı ve gen terapisi şeklinde sıralanabilir (3).

Kök gelişimini tamamlamamış, nekrotik pulpalı dişlerde kök gelişiminin sağlanması ve dentin duvarlarının olgunlaşması için ideal tedavi yöntemi; pulpa dentin kompleksinin rejenerasyonuna ve tamirine izin vermek üzere pulpa vitalitesini yerine koyan

#### İletişim Adresi

Dt. Tuğçe Nur PEKDEMİR  
Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi  
Pedodonti Anabilim Dalı, 21280  
Bornova-İZMİR

e-mail: [dt.tugce.tnp@gmail.com](mailto:dt.tugce.tnp@gmail.com)

revaskülarizasyon işlemidir. Revaskülarizasyon; nekrotik pulpalı ve kök gelişimini tamamlamamış dişlerde pulpa boşluğundaki vaskülariteyi yeniden oluşturarak kök gelişiminin devamlılığını ve o bölgedeki apikal periodontitisin iyileşmesini sağlayan bir tedavi işlemidir(4).

Bilinmesi gereken önemli hususlardan biri de revaskülarizasyon tedavisi uygulanacak dişe mekanik preparasyon yapılmaması gerektiğidir(5). Zaten zayıf olan kök dentinini daha da inceltmenin yanında apikal papilla hücrelerine zarar vermemize neden olabilir.

### **KANAL İÇİ DEZENFEKSİYON İrrigasyon**

Revaskülarizasyon tedavisinin başarısı kök hücrelerin zarar görmemesine bağlıdır(6). Bu da irrigasyon ve kanal içi dezenfeksiyon materyallerinin önemini artırmaktadır.

Yapılan birçok çalışmanın(7,8) özeti olarak; sodyum hipokloritin apikal papilla kök hücreleri üzerindeki negatif etkileri, final irrigasyonda EDTA kullanımı ile minime indirgenmektedir. Çünkü dentin yüzeyinin dekalsifikasyonu, smear tabakasının kaldırılması, dentin tübüllerinin ve kollagen fibrillerin açığa çıkması ve dentin matriksinden büyüme faktörlerinin salınması, dentin yüzeyinde hücreliferansiyasyon için gereklidir. EDTA ile hücreliferansiyasyon, doku formasyonu ve rejenerasyonu için gerekli optimal koşulların sağlandığı rapor edilmiştir (9).

### **Üçlü Antibiyotik Patı (ÜAP)**

Metranidazol, siprofloksasin ve minosiklin içeren üçlü antibiyotik pat ilk defa 1996 yılında Hoshino ve ark. (10) tarafından geliştirilmiştir. Hoshino ve ark.(10) bu ilaçların tek başına kullanıldığında bakterileri tamamen ortadan kaldıramadığını, bir arada kullanıldıklarında ise etkinliklerinin arttığını göstermişlerdir.

Üçlü Antibiyotik Patının İçeriği (3 Mix-MP):

Antibiyotikler (3Mix): siproflaksasin 200 mg, metronidazol 500 mg, minosiklin 100mg

Taşıyıcı (MP): macrogol merhem, propylen glycol (10).

Üçlü Antibiyotik Patının Hazırlanışı: Antibiyotik karışımı (3 Mix), çapraz kontaminasyon riskine dikkat edilerek hazırlanmalıdır. Öncelikle, bistüri yardımıyla ilaçların dış kapsülleri kesilir ve her kapsül

açılarak, içerikleri ayrı havanlara boşaltılır. Her havandaki antibiyotik içeriği, ince bir toz haline gelinceye kadar dövülür ve sonrasında her birinden eşit oranda alınarak (1/1/1) karıştırılır (11).

Taşıyıcı (MP) hazırlanırken, macrogol merhemi ve propylen glycol eşit oranlarda karıştırılarak (1/1) opak bir karışım elde edilmeye çalışılır (11).

Küçük porsiyonlara ayrılan antibiyotik karışımı taşıyıcıyla karıştırılır. 1 ölçü taşıyıcıya 7 ölçü antibiyotik, standart karışım oranıdır. İdeal kıvamın özelliği, yumuşak fakat dağılmayacak kıvamda olmasıdır (11).

Er ve ark.(12) dens invaginatusu ve geniş periapikal lezyonu olan mandibuler premolar dişe  $Ca(OH)_2$  kullanarak tedavisi başlanmış ancak 3 ay sonunda periapikal lezyonda genişleme görülünce ÜAP uygulanmasına geçilmiş ve bu tedavi sonucunda belirgin bir periapikal iyileşme gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Filho ve ark.(13) ÜAP'nın biyoyumlu olduğunu deneysel çalışmaları ile kanıtlamışlardır fakat Ruparel ve ark.(14) kök hücreler üzerinde; ÜAP, ikili antibiyotik patı (metranidazol, siprofloksasin), modifiye üçlü antibiyotik patı (siprofloksasin, metranidazol, sefaklor), Augmentin (amoksisilin, klavulonik asit) ve  $Ca(OH)_2$ 'in sitotoksik etkilerini araştırmışlar ve bu antibiyotiklerin konsantrasyona bağlı olarak apikal papilladaki kök hücrelere zararlı etkileri olduğunu, ayrıca  $Ca(OH)_2$ 'in tüm konsantrasyonlarda kök hücre yaşamı ve çoğalmasını uyardığını rapor etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada ÜAP'nin bakteriyel dirence ve alerjik reaksiyonlara sebep olabileceğini de bildirmişlerdir. Minosiklin kalsiyum iyonlarıyla şelasyon oluşturup çözünmez bir kitle oluşturmaktadır (15). Bu sebepten ötürü dişte renklenmeye sebep olduğundan kullanımı sınırlıdır (16).

### **$Ca(OH)_2$ ve %2'lik Klorheksidin Diglukonat Jel Kombinasyonu:**

$Ca(OH)_2$ 'in antimikrobiyal özelliği olması(17), dişte renklenmeye sebep olmaması (18),biyoaktif dentin matriks komponentleri salınımını sağlayabilmesi (19) gibi özelliklerinden dolayı diğer kanal içi ilaçlara alternatif olarak kullanılabilir. CHX ise antimikrobiyal etkili ve apeksi açık dişlerde periapikal dokularla temasında diğer

solüsyonlara göre daha az toksik etki gösterdiği için tercih edilmektedir (20).

Nagata ve ark.(21) çalışmalarında kök gelişimini tamamlamamış nekroze pulpalı üst keser dişle sahip 22 hastayı 2 gruba ayırarak 1. Gruba ÜAP, 2. Gruba ise Ca(OH)<sub>2</sub> ve CHX'in % 2'lik formunu uygulamışlardır. ÜAP kullanılan dişlerde renklenme görülmesi dışında her iki uygulamada da yakın klinik ve radyografik bulgular elde etmişlerdir. Ca(OH)<sub>2</sub>'in farklılaşmamış hücre ve dentin kök duvarlarına etkisi hala tartışmalı olsa da; bu çalışma % 2'lik CHX jel ile kombine kullanıldığında dentin duvar kalınlığını artırıp, kök gelişimini sağlayarak apikal tıkanma oluşturduğunu göstermektedir. Ca(OH)<sub>2</sub>, % 2'lik CHX ile birlikte kullanıldığında endodontik patojenlere karşı antimikrobiyal etkisinin arttığı bu çalışma ile kanıtlanmıştır.

Fakat Bose ve ark.(22) ve Banchs ve ark.(6) çalışmalarında Ca(OH)<sub>2</sub>'in yüksek pH'ından dolayı apikal kök hücrelerini etkilememesi adına sadece koronal kök kısmına uygulanmasını önermektedirler.

Iwaya ve ark.(23), Neha ve ark.(4) ve Çehrel ve ark.(24) da bu bilgiyle uyumlu olarak yaptıkları vaka çalışmalarında kök kanalının sadece servikal üçlünde Ca(OH)<sub>2</sub> kullanarak revaskülarizasyon tedavisinde başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.

### **Fotoaktif Dezenfeksiyon(FAD)**

Düşük seviyedeki lazer enerjisi oksijen salan boyaların fotokimyasal aktivasyonuna, mikroorganizmalarda DNA ve membran tahribine sebep olur. Fotoaktif boya tekniği düşük enerjide görünür, kırmızı yarı-iletken diyot lazer kullanılarak ve tolyum klorid boyası ile yapılır (25).

Bakteriler, mantarlar, virüsler ve tek hücreli mikroorganizmalar fotodinamik terapi ile serbest oksijen radikalleri oluşturularak ortadan kaldırılabilir (26).

Fotoaktif dezenfeksiyonun, tek başına NaOCl irigasyonundan daha etkili olduğu bildirilmiştir (27).

Johns ve ark.(28) periapikal lezyona sahip her biri 20 dişten oluşan 3 gruba sırası ile; üçlü antibiyotik patı, kalsiyum hidroksit ve FAD uygulamışlardır. Çalışmalarının sonucunda hem klinik hem de radyografik olarak FAD'ın periapikal lezyon iyileşmesine yardımcı olduğunu, aynı zamanda diğer gruplara oranla

en etkin dezenfeksiyon yönteminin FAD olduğu sonucunu bildirmişlerdir.

Revaskülarizasyon tedavisinde FAD kullanımı ile ilgili ilk klinik çalışma yine Johns ve ark.(29) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 9 yaşındaki hastanın pulpa nekrozu sonucunda koronal renklesme görülen ve kök gelişimini tamamlamamış üst santral kesicilerine, FAD uygulayıp ve doku iskelesi olarak trombositten zengin fibrin(PRF) kullanarak revaskülarizasyon tedavisi gerçekleştirmişlerdir. On aylık takip sonunda üst santral kesicilerin kök gelişiminin gözlemlendiğini rapor etmişlerdir. Ancak tedavi sonunda ilgili dişlerden elektrikli pulpa testine yanıt alamadıklarını da bildirmişlerdir. Literatür taramasında bu konu ile ilgili henüz yeterli çalışma bulunmadığından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### **DOKU İSKELESİ TEMİNİ**

Doku iskelesi; hücre fonksiyonlarının düzenlemek, hücrelere mekanik destek vermek için kullanılan 3 boyutlu geçici yapılardır (30).

Nekroze olmuş dişler boş kalan kök kanallarını kendi periapikal alanından yeni bir doku üreterek dolduramazlar (31). Bu nedenle yeni oluşacak dokulara destek olmak amacıyla kan (apikal irritasyonla), trombositten zengin plazma (PRP) ve trombositten zengin fibrin (PRF) gibi otojen materyaller kullanılmaktadır.

### **Kan Pıhtısı**

Steril bir kanal aleti ile apikal bölgede irritasyonla kanama sağlanması ile elde edilen kan pıhtısı (32) hem doku iskelesi, hem odontoblast benzeri hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan bazı faktörleri de salgılar.(5) Aynı zamanda da anjiyogenezise de yardımcı olur (33).

Ancak kanama randevular arası periapikal koagülasyon nekrozuna neden olan Ca(OH)<sub>2</sub> veya vazokonstriktörlü lokal anestezi kullanımıyla azalabilmektedir. Ayrıca kan pıhtısı içerisindeki büyüme faktörükonsantrasyonunun sınırlı olması revaskülarizasyon tedavisinin başarı oranını düşürebilmektedir (34).

### **Trombositten Zengin Plazma (PRP)**

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü-β, insülin benzeri büyüme faktörü, epitelyal hücreli büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerinden zengin

birinci jenerasyon bir otologtrombosit konsantrasyonudur (35).

PRP, sığır trombini veya kalsiyum sülfatla aktive edilmekte, böylelikle bahsi geçen büyüme faktörleri salınabilmektedir (36), ancak sığır trombininin hemoraji, tromboz ve sistemik lupus eritomatozus (SLE) gibi önemli immün reaksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir (37). Yapılan son çalışmalarda, sığır trombininin neden olduğu bu olumsuzluklardan ötürü PRP'yi aktive etmek için kalsiyum sülfat kullanılmaktadır (36).

Jadhav ve ark.(32) immatür, devital ve apikal periodontitisli üç hastanın her iki maksiller kesici dişinde kemomekanik dezenfeksiyon sağladıktan sonra PRP kullanarak veya kullanmadan revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır. Altıncı ve 12. aylarda yapılan radyografik kontrollerde; PRP kullanılan dişlerde apikal iyileşme, apikal kapanma ve dentin duvarında kalınlaşma kullanılmayan dişlere oranla daha belirgin izlenmiştir. Ayrıca PRP kullanımının büyüme faktörlerinin sürekli salınımını sağladığı rapor edilmiştir.

Bezgin ve ark.(38)ise yaptıkları çalışmada 20 adet nekroze immatür tek köklü dişin ÜAP ile dezenfeksiyonu sağlayıp dişleri iki gruba ayırmışlardır. Dişlerin bir kısmında doku iskelesi olarak PRP, diğer kısmında ise kan pıhtısı kullanıp 18 ay süreyle takip etmişlerdir. Sonuç olarak, revaskülarizasyontedavisinde PRP'nin başarılı bir doku iskelesi olarak kullanılabileceğini ancak PRP kullanılan dişlerle kan pıhtısı uygulananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını da bildirmişlerdir.

### **Trombositten Zengin Fibrin(PRF)**

Dohan ve ark. tarafından 2006 yılında geliştirilen ikinci jenerasyontrombosit konsantrasyonu olan PRF,PRP ile kıyaslandığında, sığır trombini veya kalsiyum sülfatla aktive etme gibi işlemlere gerek olmadığından daha basit, pratik ve masrafsız olmasına ek olarak;büyüme faktörlerini kendi biyolojik iskelesiyle birlikte salgılamakta ve uygulamadan sonra hızlıca çözünmemektedir (39,40,41).

Shivashankar ve ark.(42) yaptıkları çalışmada;9 yaşında erkek hastanın, travmayabağlı Ellis sınıf 4 kırık ve nekroza bağlı renklenme görülen, kök gelişimini tamamlamamış, açık apeksli11 numaralı dişini 20 ml % 5,25 NaOCl ve 10 ml % 0,2 CHX ile

yıkandıktan sonra ÜAP uygulamışlardır. Üçüncü haftanın sonunda ÜAP'ı kanaldan uzaklaştırıp, PRF doku iskelesi uygulamışlardır. 12 aylık takip sonucunda dişin soğuk ve elektrikli vitalite testine yanıt verdiği; periapikal iyileşme, apikal kapanma, kök dentin duvar kalınlığında artış görüldüğü bildirmişlerdir. Sonuç olarak; kanal dezenfeksiyonunun etkili uygulandığı durumlarda enfekte immatur dişlerin revitalizasyonu mümkündür ve PRF pulpa dentin kompleksinin rejenerasyonu için ideal biyomateryaldir. PRF'in dezavantajı olarak sadece manipülasyonunun zor olduğunu belirtmişlerdir.

## **GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

### **Kök Hücreler**

Dental pulpa kök hücre kaynağı olarak kullanılan ilk dental dokudur ve buradan elde edilen kök hücrelerin (DPSCs) postnatal dental pulpa benzeri kök hücreler olduğu bildirilmiştir.(43) Daha sonra dört dental kökenli mezenşimal kök hücre daha tanımlanmıştır. Bunlar; süt dişlerinden elde edilen kök hücreler (SHED)(44), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs)(45), dental folikül progenitor kök hücreleri (DFPCs)(46) ve apikal papilla kaynaklı kök hücrelerdir (SCAP)(47). Postnatal dental pulpa kök hücrelerinin odontoblastlara farklılaşabildiği, ayrıca gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında, farelere transplantasyondan sonra dentin-pulpa kompleksi oluşturabildiği de görülmüştür (48).

Zhu ve ark.(49) köpek dişleri üzerinde yaptıkları çalışmada immatür 56 tane küçük azı dişinde apikal periodontitis gelişimini indükledikten sonra bu dişleri dört deney grubu ve iki kontrol grubuna ayırmışlardır. Deney grubundaki dişleri %1,25 NaOCl ile yıkandıktan sonra ÜAP uygulamışlardır. Daha sonra bu dişleri dört gruba ayırıp, sırası ile kan pıhtısı, dental kök hücre, yalnız PRP, PRP ve dental kök hücre kombinasyonu uygulamışlardır. Çalışmalarının sonucunda PRP ile birlikte dental kök hücre kombinasyonu tedavisinin vital doku rejenerasyonunu arttırdığı görülmüştür. Daha sonra aynı araştırmacılar bu çalışmadaki dişlerde oluşan yeni dokuları analiz etmek için yaptıkları yeni çalışmalarında, immunohistokimyasal ve histokimyasal yöntemlerle spesifik işaretleyicileri saptayarak tanımlamayı hedeflemişlerdir. Periodontal ligament(PDL) için periostin, odontoblast için dentin sialoprotein ve nestin; kemik doku için

kemik sialoprotein ve osteokalsin, osteoklastik aktivite için de TRAP (tartarat rezistan asit fosfataz) işaretleyicilerini kullanmışlardır. Sonuç olarak; periostin pozitif doku, PDL'den başlayıp kanal iç yüzeyine kadar devam etmiştir. Kanalda mineral adacıkları saptanmıştır. Aynı zamanda kanal boşluğunda TRAP, osteokalsin ve kemik sialoprotein de saptanmış olup bunlar kemik dokusunun varlığına işaretler. Kanal boşluğu iç yüzeyindeki mineralize dokuda TRAP negatif saptanmıştır. Örneklerin hiçbirinde nestin pozitif doku saptanmamıştır. Ancak PDL, dentin tübülleri ve kanal içerisindeki fibröz dokuda dentin sialoprotein saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda 4 grup arasında herhangi bir fark olmadığı rapor edilmiştir; aynı zamanda rejeneratif endodontik tedavi sonrası köpeklerin kök kanallarında oluşan dokunun pulpa dokusu olmadığı, sadece periodontal dokunun gözlemlendiği bildirilmiştir(50).

### **Büyüme Faktörleri**

Pulpa ve dentinde bulunan ana büyüme faktörleri; kemik morfogenetik büyüme faktörü (BMP) (51), dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ )(52) ve fibroblastik büyüme faktörüdür (FGF).(53) TGF- $\beta$  dentin matriksinden odontoblast diferansiyasyonu ve proliferasyonu için sinyal üretimini sağlar.(54) BMP ise kalsiyum hidroksitle kıyaslandığında daha yüksek miktarda odontoblastik aktivitenin gerçekleştiği, birçok yeni tübülün ve homojen dentinin olduğu tamiratı uyandır. BMP-2, 4 ve 7 direkt olarak kök hücrelerden odontoblastlara farklılaşmayı dentin formasyonu oluşturmayı sağlar (55). Günümüzde sadece TGF- $\beta$ 1 ve  $\beta$ 3'ün odontoblast farklılaşmasını uyurabildiği gösterilmiştir (56). Doku mühendisliği alanında büyüme faktörleri halen araştırma safhasındadır ve faktörlerin birçoğunun yarı ömürlerinin kısa olması rejeneratif tedavilerde etkin kullanılabilmesine engel olmaktadır (55).

### **Gen Terapisi**

Gen terapisi, yarı ömrü kısa olan büyüme faktörü vermek yerine bu faktörü kodlayan genin verilmesi esasına dayanmaktadır. Viral ve non viral olmak üzere iki yöntemi bulunmaktadır (55). Viral yöntemde hastalık yapıcı etkisi ortadan kaldırılmış viral genoma istenen büyüme faktör geni entegre ettirilip vücuda verilir ve böylece viral genom insan genomuna entegre olarak istenen gen dokuya yerleştirilmiş olur (57). Non viral

metotlar ise ultrason ve elektroporasyon yöntemidir (58).

Sağlık açısından yüksek riskli olması nedeniyle gen tedavilerinin rejeneratif pulpa tedavilerinde kullanımı yakın gelecekte mümkün görülmemektedir. Gen tedavisi yeni bir alandır ve nekrotik pulpa dokusunun kurtarılma potansiyeline dair yeterli kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (59).

### **Üç boyutlu Hücre Yazılımı**

Teorik olarak bu teknikte, pulpa dokusunu tekrar oluşturmak ve hidrojel içine hücre tabakalarını dağıtmak için sprey boya cihazlarına benzeyen özel bir cihaz kullanılmakta ve daha sonra elde edilen yapı, cerrahi olarak implante edilmektedir (60).

Bu yöntemin dezavantajı (pulpa dokusunun oryantasyonu açısından); temizlenmiş ve şekillendirilmiş kök kanal sistemi içerisine yerleştirilen pulpa dokusunun apikali ve krunali arasında asimetri oluşmasıdır. Ayrıca, bu yöntemde her bireyin pulpa kavitesi için ayrı bir üç boyutlu modelin yapılması gerekmektedir. İnsanların oldukça kompleks ve değişken bir anatomiye sahip 32 dişinin, dişten dişe ve bireyden bireye değişkenliği göz önüne alındığında bu işlem oldukça zordur. Üretilen dokuların dar kanallarayerleştirilebilmesi için de çalışmalar ihtiyacı duyulmaktadır (59,61).

### **PULP-DENTİN KOMPLEKSİNİN YENİLENMESİNİN ÖNEMİ**

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, klinik olarak uygun rejenerasyon protokolleri uygulandığı zaman meydana gelen dokuların periodontal orijinli olduğu ve oluşan dokuların periodontal ligament, sement ve kemik benzeri dokular olduğu görülmüştür (62,63). Özellikle, rejeneratif endodontik tedavide kullanılan çeşitli klinik protokoller, apikal periodontitin iyileşmesi, kök uzunlukları ve kalınlıklarının artması veya canlılığın yeniden kazanılması gibi mükemmel klinik sonuçları güvenilir bir şekilde vermiştir (64). Histolojik ve klinik sonuçlardan elde edilen kanıtlar, başarılı rejeneratif endodontik vakalardan elde edilen radyografik bulguların sadece kök kanal boşluğunda meydana getirilen ektopik doku oluşumu olduğunu göstermektedir (65-69).

Klinik açısından, rejeneratif endodontik tedavinin amacı, apikal periodontitisi önlemek, iyileştirmek ve olgun olmayan nekrotik dişleri

kök hacmini arttırarak kırılmaya daha az duyarlı hale getirmektedir. Ancak yapılan tedavinin nasıl olacağı ve hangi dişte nasıl bir yöntem izleneceği tam olarak kesinlik kazanmamıştır (70-73). Tersine, biyolojik bir bakış açısından, pulp-dentin kompleksi, immün savunma mekanizmalarının aktive edilmesinde ve doku zedelenmesi veya enfeksiyonu üzerinde rejenerasyon / onarımın başlatılmasında çok önemlidir (70,71,72). Örneğin aktive edilmiş sinirlerden salınan P maddesi ve kalsitonin ile üretilen peptitler gibi nöropeptitler, nörojenik inflamasyonu başlatır, immün yanıtların kontrolü ile pulp-dentin kompleksinin rejenerasyonunu sağlar ve doku oluşturan hücreleri uyarır (74). Kök kanalındaki fibröz bağ dokusunun oluşumu Ostby ve Nygaard-Ostby ve Hjortdal'ın daha önceki çalışmalarında detaylı olarak bildirilmiştir (75,76). Ancak bağışıklık makenizması ve homeostazis bağlamında rejenere olacak tübüler dentin ve odontoblastik tabakalar araştırmacılar tarafından daha az ilgi görmüştür.

### Sonuç

Genç, immatür dişlere canlılıklarını yeniden kazandırmak adına yapılan işlemler, artık daha çok kök hücre, gen terapisi gibi doku mühendisliği alanına doğru kaymaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar umut vadetmekle birlikte, daha çok çalışmaya ve bu çalışmaların uzun vadedeki takip raporlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak teknolojinin bu denli hızlı gelişmesiyle bu tedavi şeklinin ileride rutin klinik uygulamalar arasında yerini alacağına inanmaktayız.

### Kaynaklar

1. F. Kök hücre. Bilim ve Teknik, 2002; 2: 1-15.
2. Hermann BW. On the reaction of the dental pulp to vital amputation and calyx capping. Dtsch Zahnartzl Z, 1952; 7: 1446-47.
3. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. J Endod, 2007; 33: 377-90.
4. Neha K, Kansal R, Garg P, Joshi R, Garg D, Grover HS. Management of immature teeth by dentin-pulp regeneration: a recent approach. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16: 997-1004.
5. Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. J Endod 2013; 39: 319-326.
6. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol. J Endod, 2004; 30: 196-200.

7. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM, et al. Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. J Endod 2011; 37(8):1109-15.
8. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry--part I: stem cell sources. J Prosthodont Res 2012; 56(3):151-65.
9. Akyıldız BM, Sönmez I. Rejeneratif Endodontik Tedavi: Bir Literatür Derlemesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Dent-Special Topics 2016; 2(1):1-12.
10. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I et al. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. Int Endod J, 1996; 29: 125-30.
11. Yılmaz A. Rejeneratif Endodonti. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2012; 46(3):91-98.
12. Er K, Kustarci A, Ozan U, Tasdemir T. Nonsurgical endodontic treatment of Dens invaginatus in a mandibular premolar with large periradicular lesion: a case report. J Endod 2007; 33: 322-324.
13. Gomes-Filho JE, Duarte PC, de Oliveira CB, Watanabe S, Lodi CS, Cintra LT, et al. Tissue reaction to a triantibiotic paste used for endodontic tissue self-regeneration of nonvital immature permanent teeth. J Endod 2012; 38: 91-94.
14. 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: 1372-1375.
15. Tanase S, Tsuchiya H, Yao J, Ohmoto S, Takagi N, Yoshida S. Reversed-phase chromatographic analysis of antibiotics. Application of pair tetracycline to discolored teeth. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1998; 706: 279285.
16. 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: 1086-1091.
17. Lana PE, Scelza MF, Silva LE, Mattos-Guaraldi AL, Hirata Junior R. Antimicrobial activity of calcium hydroxide pastes on Enterococcus faecalis cultivated in root canal systems. Braz Dent J 2009; 20: 32-36.
18. Chueh LH, Ho YC, Kuo TC, Lai WH, Chen YH, Chiang CP. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. J Endod 2009; 35: 160-164.
19. 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.
20. Gomes-Filho JE, Aurelio KG, Costa MM, Bernabe PF. Comparison of the biocompatibility of different root canal irrigants. J Appl Oral Sci 2008; 16: 137-144.
21. Nagata JY, Gomes BP, Rocha Lima TF, Murakami LS, de Faria DE, Campos GR, et al. Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization. J Endod 2014; 40: 606-612.
22. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. J Endod 2009; 35: 1343-1349.
23. Iwaya S, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with periradicular abscess after luxation. Dent Traumatol 2011; 27: 55-58.
24. Cehreli ZC, Isbitiren B, Sara S, Erbas G. Regenerative endodontic Treatment (revascularization) of immature

- necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. *J Endod* 2011; 37: 1327-1330.
25. Hatipoğlu M, Aytekin Z, Harorlu OT. Diş Hekimliğinde Fototerapi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2016;7(1):44-48.
26. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Wang CY, et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol* 2000 2009; 51: 109-140.
27. Bago I, Plecko V, Gabric Panduric D, Schaperl Z, Baraba A, Anic I. Antimicrobial efficacy of a high-power diode laser, photo-activated disinfection, conventional and sonic activated irrigation during root canal treatment. *Int Endod J* 2013; 46: 339-347.
28. Johns DA, Varughese JM, Thomas K, Abraham A, James EP, Maroli RK. Clinical and radiographical evaluation of the healing of large periapical lesions using triple antibiotic paste, photoactivated disinfection and calcium hydroxide when used as root canal disinfectant. *J Clin Exp Dent* 2014; 6:230-236.
29. Johns DA, Shivashankar VY, Krishnamma S, Johns M. Use of photoactivated disinfection and platelet-rich fibrin in regenerative Endodontics. *J Conserv Dent* 2014; 17: 487-490.
30. Albuquerque MT, Valera MC, Nakashima M, Nor JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. *J Dent Res* 2014; 93: 1222-1231.
31. Silva RV, Silveira FF, Nunes E. Apexification in non-vital teeth with immature roots: report of two cases. *Iran Endod J* 2015; 10: 79-81.
32. Jadhav GR, Shah N, Logani A. Comparative outcome of revascularization in bilateral, nonvital, immature maxillary anterior teeth supplemented with or without platelet rich plasma: A case series. *J Conserv Dent* 2013; 16: 568-572.
33. Hargreaves KM, Geisler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *Pediatr Dent* 2008; 30: 253-260.
34. Yılmaz G, Nur BG, Tanriver M, Altunsoy M, Ok E. Revaskularizasyon ve Uygulama Yöntemleri. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2016; 37(2): 88-98.
35. 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: 745-749.
36. Intini G, Andreana S, Intini FE, Buhite RJ, Bobek LA. Calcium sulfate and platelet-rich plasma make a novel osteoinductive biomaterial for bone regeneration. *J Transl Med* 2007; 5: 13.
37. Cronstein BN. Bovine thrombin and systemic autoimmunity. *Am J Pathol* 2003; 162: 1389; 1389-1390.
38. Bezgin T, Yılmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME, Sonmez H. Efficacy of Platelet-rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics* 2015; 41: 36-44.
39. Hotwani K, Sharma K. Platelet rich fibrin - a novel acumen into regenerative endodontic therapy. *Restor Dent Endod* 2014; 39: 1-6.
40. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37-44.
41. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res* 2008; 19: 42-46.
42. 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: 395-398.
43. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13625-13630.
44. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5807-5812.
45. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004; 364: 149155.
46. Morsczeck C, Gotz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kuhn U, Mohl C, et al. Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol* 2005; 24: 155-165.
47. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006; 1: 79.
48. Dissanayaka WL, Zhu X, Zhang C. Characterization of Jin L. dental pulp stem cells isolated from canine premolars. *J Endod* 2011; 37: 1074-1080.
49. Zhu W, Zhu X, Huang GT, Cheung GS, Dissanayaka WL, Zhang C. Regeneration of dental pulp tissue in immature teeth with apical periodontitis using platelet-rich plasma Fibrin and dental pulp cells. *Int Endod J* 2013; 46: 962-970.
50. Zhu X, Wang Y, Liu Y, Huang GT, Zhang C. Immunohistochemical and histochemical analysis of newly formed tissues in root canal space transplanted with dental pulp stem cells plus platelet-rich plasma. *J Endod* 2014; 40: 1573-1578.
51. Nakashima M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 369-376.
52. Chan CP, Lan WH, Chang MC, Chen YJ, Lan WC, Chang HH, et al. Effects of TGF-beta s on the growth, collagen synthesis and collagen lattice contraction of human dental pulp fibroblasts in vitro. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 469-479.
53. Ishimatsu H, Kitamura C, Morotomi T, Tabata Y, Nishihara T, Chen KK, et al. Formation of dentinal bridge on surface of regenerated dental pulp in dentin defects by controlled release of fibroblast growth factor-2 from gelatin hydrogels. *J Endod* 2009; 35: 858-865.
54. Smith AJ, Matthews JB, Hall RC. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) in dentin matrix. Ligand activation and receptor expression. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 179-184.
55. Bansal R, Bansal R. Regenerative endodontics: a state of the art. *Indian J Dent Res* 2011; 22: 122131.
56. Canoğlu E, Çehrelci ZC. Rejeneratif Pulpa Tedavilerinde Bir Güncelleme. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2008; 32(2): 21-27.
57. Rutherford RB. BMP-7 gene transfer to inflamed ferret dental pulps. *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 422-424.
58. Heller R, Heller LC. Gene electrotransfer clinical trials. *Adv Genet* 2015; 89: 235-262.
59. Altın KT, Ekçi ES, Gürdoğan EB, Şenöz D. Rejeneratif Pulpa Tedavilerine Genel Bir Bakış. *Cumhuriyet Dental Journal* 2015; 19(3): 238-246.

60. Şanjana NE, Fuller SB. A fast flexible ink-jet printing method for patterning dissociated neurons in culture. *J Neurosci Methods*, 2004; 136: 151-163.
61. Barron JA, Krizman DB, Ringeisen BR. Laser printing of single cells: statistical analysis, cell viability and stress. *Ann Biomed Eng* 2005; 33(2): 121-130.
62. Becerra P, Ricucci D, Loghin S, et al. Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J Endod* 2014; 40(1): 133-9.
63. Lei L, Chen Y, Zhou R, et al. Histologic and immunohistochemical findings of a human immature permanent tooth with apical periodontitis after regenerative endodontic treatment. *J Endod* 2015; 41(7): 1172-9.
64. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakis GN, et al. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod* 2015; 41(2): 146-54.
65. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, et al. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2007; 33(6): 680-9.
66. Wang X, Thibodeau B, Trope M, et al. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2010; 36(1): 56-63.
67. Yamauchi N, Nagaoka H, Yamauchi S, et al. Immunohistological characterization of newly formed tissues after regenerative procedure in immature dog teeth. *J Endod* 2011; 37(12): 1636-41.
68. Zhu X, Zhang C, Huang GT, et al. Transplantation of dental pulp stem cells and platelet-rich plasma for pulp regeneration. *J Endod* 2012; 38(12): 1604-9.
69. Tawfik H, Abu-Seida AM, Hashem AA, et al. Regenerative potential following revascularization of immature permanent teeth with necrotic pulps. *Int Endod J* 2013; 46(10): 910-22.
70. Gomes-Filho JE, Duarte PC, Ervolino E, et al. Histologic characterization of engineered tissues in the canal space of closed-apex teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2013; 39(12): 1549-56.
71. Torabinejad M, Faras H, Corr R, et al. Histologic examinations of teeth treated with 2 scaffolds: a pilot animal investigation. *J Endod* 2014; 40(4): 515-20.
72. Torabinejad M, Milan M, Shabahang S, et al. Histologic examination of teeth with necrotic pulps and periapical lesions treated with 2 scaffolds: an animal investigation. *J Endod* 2015; 41(6): 846-52.
73. Saoud TM, Zaazou A, Nabil A, et al. Histological observations of pulpal replacement tissue in immature dog teeth after revascularization of infected pulps. *Dent Traumatol* 2015; 31(3): 243-9.
74. Caviedes-Bucheli J, Munoz HR, Azuero-Holguin MM, et al. Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. *J Endod* 2008; 34(7): 773-88.
75. Ostby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontol Scand* 1961; 19: 324-53.
76. Nygaard-Ostby B, Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Scand J Dent Res* 1971; 79(5): 333-49.