

## Bölüm 8

# REJENERATİF ENDODONTİK UYGULAMALAR

Işıl KAYA BÜYÜKBAYRAM<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Doku mühendisliğindeki gelişmeler tıp ve diş hekimliğindeki uygulamaları da çarpıcı biçimde değiştirmektedir. Doku mühendisliği, mühendislik ve yaşam bilimlerinin prensiplerini biyolojik fonksiyonun restorasyonu, sürdürülmesi veya değiştirilmesine yönelik uygulayan disiplinler arası bir alandır. Kök hücreler, büyüme faktörleri ve yapı iskeleleri (biyolojik matrisler) arasındaki etkileşimi içerir (1).

Rejeneratif diş hekimliği kayıp bir dokunun fonksiyonel rejenerasyonunu sağlamak için kök hücrelerin, büyüme faktörlerinin ve yapı iskelelerinin uzamsal ve zamansal birleşimi ile doku mühendisliği ilkelerini uygulamaktadır. Rejeneratif endodontinin temelleri, yaralanmış bir pulpanın fizyolojik fonksiyonunu korumak amacıyla ilk vital pulpa tedavisi girişimleriyle bir asır öncesine dayanmaktadır (2). 1756'da Phillip Pfaff, bildirilen ilk pulpa kuafajı prosedürünü gerçekleştirmiştir. D.W. Herman, 1921'de hem vital hem de vital olmayan tedavilerde kullanılmak üzere biyouyumlu bir ajan olarak kalsiyum hidroksiti tanıtmıştır.

Literatürde, iskele materyalleri ve kök hücreler kullanılarak pulpa ve dentin rejenerasyonunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (3, 4, 5).

Gelişmekte olan dişler travma, çürük ve dens invaginatus gibi gelişimsel diş anomalileri nedeniyle pulpa nekrozu riski altındadır. Pulpa nekrozu teşhisi konulan açık apeksli dişler, geleneksel olarak uzun süreli kalsiyum hidroksit tedavisi (6, 7). veya mineral trioksit agregat (MTA) materyali kullanılarak apikal tıkaçın tek seansta oluşturulmasıyla (apeksifikasyon) tedavi edilebilmektedir (8). Bu tedaviler genellikle patolojinin belirti ve semptomlarının çözülmesiyle sonuçlanırsa da, kök gelişiminin devamlılığı mümkün olmamaktadır (9). Kök olgunlaşma

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD, isilkayabuyukbayram@aydin.edu.tr

süreci, kök uzamasını, apikal kapanmayı ve daha fazla kök kalınlaşmasını içerir. Bu süreçte, Hertwig kök kılıfı ve apikal papilla arasındaki epitelyal-mezenkimal etkileşimler aracılık eder (10). Bu süreç boyunca, apikal papilla sayesinde kök hücreler göç edip farklılaşarak odontoblastları ve fibroblastları oluşturdukça, kök olgunlaştıkça apikal papilla boyutunu küçülterek, pulpa-dentin kompleksi oluşur.

Rejeneratif endodontik prosedürler, dentin, kök yapıları ve pulpa-dentin kompleksinin hücreleri gibi hasarlı yapıları değiştirmek için tasarlanmış biyolojik temelli prosedürler olarak tanımlanmıştır (11). Bu yeni tedavi modeli, apikal periodontitisin iyileşmesine ek olarak, normal pulpa fizyolojik fonksiyonlarını desteklemeyi amaçlayan bir tedavi alternatifi olarak ortaya çıkmıştır. Bu prosedürlerin temel amacı, diş ömrünü ve işlevini desteklemek için pulpa-dentin kompleksinin bileşenlerini ve normal işlevini yeniden oluşturmaktır.

### **Kök Kanalının Revaskülarizasyonu**

Nekroze genç daimi dişlerin rejenerasyonu birtakım zorluklar içermektedir. Revaskülarizasyon veya endodontik tedavilerin başarısı dişin apeksindeki canlı dokuların herhangi bir zarar görmemiş olmasıyla ilişkilidir (12). Bu nedenle, kanal içi dezenfeksiyonunda kullanılan irrigasyon ve kanal medikamentleri oldukça önem taşır. Kullanılan bu materyallerin minimum toksik etkiye sahip olması kök hücrelerin canlılığını ve proliferasyon yeteneğini artırır (13).

Günümüzde revaskülarizasyon uygulamalarında kullanılan kök kanal medikamentleri ve doku iskele materyalleri doku mühendisliğine ilişkin güncel yaklaşımlarla sürekli geliştirilmektedir.

### **Üçlü Antibiyotik Patı**

Üçlü antibiyotik pat karışımı ilk defa 1996 yılında Hashino ve ark. tarafından oluşturulmuştur. Hashino ve ark. (13) her antibiyotiğin farklı farklı bakteri gruplarına etkisi olduğunu ve bu yüzden tek başına kullanıldığında etkilerinin yetersiz olduğunu fakat bir arada kullanıldığında ise istenilen ve beklenen etkiyi gösterdiklerini bildirmişlerdir (13). Üçlü antibiyotik pat karışımının özellikle E. faecalis ve E. faecium'a karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır (14).

Üçlü antibiyotik pat karışımı hazırlanırken çapraz enfeksiyon riskine önem verilerek hazırlanmalıdır. Kapsüller kesilip içerikler farklı kaplara konulur. Antibiyotikler ince toz haline gelene kadar ezilir. Ezilen antibiyotiklerden 1:1:1

oranında her ilaçtan alınır ve karışım hazırlanır. Taşıyıcı hazırlanırken ise macrogol ve propilen glikol 1:1 oranla karıştırılarak opak bir karışım hazırlanır. Antibiyotik karışım küçük miktarlara ayrılır ve taşıyıcıyla karıştırılır. 1 ölçü taşıyıcıya 7 ölçü antibiyotik standart karışım oranı olarak belirlenmiştir. İdeal kıvam yumuşak olmalıdır fakat dağılmaması istenmektedir (13). İdeal bir taşıyıcı, hazırlanan karışımı daha kolay ve daha iyi yayılmasını sağlamalıdır. Sement ve periradiküler dokuya antibiyotik difüzyonu, tedavinin başarısına çok büyük bir katkı sağlar ve tedavinin başarı oranını yükseltir (15, 16).

Literatürde apikal foremen genişliği 1,1 mm civarında olan ve tekrar soketine yerleştirilen avülse dişlerin dahi revaskularizasyonunun sağlanabildiği bildirilmiştir (17). Yapılan araştırmalar sonucunda kök ucu gelişimini tamamlamış nekroze pulpalı dişlerde, endodontik eğeler kullanılarak apikalde yaklaşık 1-2 mm çaplı bir foramen oluşturularak periferik kanlanmanın kanal içine taşınabileceği görüşü savunulmaktadır (18) Enfekte nekroze pulpalı olgunlaşmamış dişlerde üçlü antibiyotik pat karışımıyla yapılan rejeneratif tedavilerde kök kanallarındaki antibakteriyal etkinliğinin çok iyi olduğu tespit edilmiştir (19).

Ruparel ve ark. (20) kök hücreler üzerinde; üçlü antibiyotik pat, ikili antibiyotik pat (metranidazol, siprofloksasin), modifiye üçlü antibiyotik pat (siprofloksasin, metranidazol, sefaklor), Augmentin ve kalsiyumhidroksit ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ )'in hücrel toksik faaliyetleri üzerine çalışmalar yapmışlardır ve bu materyallerin kullandıkları miktar ve yoğunluğa bağlı olarak kök ucu papillalarındaki kök hücrelere zararlı etkilerinin olduğunu, bununla birlikte  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'in tüm konsantrasyonlarda kök hücre yaşamı ve çoğalmasını indüklediğini rapor etmişlerdir. Yine yapılan çalışmalarda üçlü antibiyotik patin bakteriyel direnç gelişimine ve alerjik tepkilerin ortaya çıkmasına neden olabileceği rapor edilmiştir (20).

Minosiklin kalsiyum iyonlarına şelasyon ile bağlanarak ayrışması zor bir yapı oluşturmaktadır (21). Oluşan bu mekanizma dişlerde renk değişimine neden olduğu için kök kanalları içerisinde minosiklin kullanımı sınırlandırılmaktadır (22). Yapılan çalışmalarda minosiklinin renklenme dezavantajı nedeniyle yerine amoksisilin, sefaklor, sefosadin, fosfomisin veya rokitamisin kullanımının önerildiği görülmektedir (23).

Farklı antibiyotik seçiminin yanı sıra, renklenmeyi önleme amaçlı kavitenin iç yüzeylerine bonding ajan kullanılması tavsiye edilmektedir. Ancak bu uygulama renklenmeyi engellemekten ziyade azaltmaya yardımcı olur (24). Bununla

birlikte, yapılan bazı çalışmalara göre bir antibiyotik olan Augmentin'in de rejeneratif endodontik tedavilerde üçlü antibiyotik pat karışımı kadar etkili olduğu öne sürülmüştür (25).

### **Kalsiyum Hidroksit**

Kalsiyum hidroksitin regeneratif endodontik tedavide kanal içi medikament olarak kullanımı bir çok araştırmacı tarafından önerilmiştir (26-28). Kalsiyum hidroksit yüksek ph sahip olması nedeniyle (12.5-12.8) birçok bakteri türünün yaşaması için elverişsiz bir ortam oluşturarak antimikrobiyal etkinlik göstermektedir (29). Ayrıca antimikrobiyal etkinliğinin yanısıra , dişlerde renklenmeye neden olmaması, Transforme edici büyüme faktör-beta (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörleri, apikal papilladaki kök hücrelerin farklılaşması, çoğalmasında etkili olarak pulpa dentin kompleksinin rejenerasyonunda önemli rol oynar (30, 31).

Soares ve ark. (32) nekroze pulpalı ve kök gelişimini tamamlamamış santral dişin kural ve orta üçlü bölgelerine  $\text{Ca(OH)}_2$  ve CHX'in % 2'lik jel formunu yerleştirmişlerdir. Bu araştırmanın sonucunda dişin kök kanalının boyutunun azaldığını, dentin iç yüzeyinde daha mineralize bir doku birikiminin olduğunu ve kök ucunun kapandığını bildirmişlerdir.

Nagata ve ark. (16) ise araştırmalarında 11 hastanın kök gelişimini tamamlamamış ve nekroze pulpaya sahip üst santral dişlerine üçlü antibiyotik pat karışımı (Metranidazol, siprofloksasin, minosiklin), benzer özelliklere sahip diğer 11 hastanın yine aynı şekilde üst santral dişlerine kalsiyum hidroksit ( $\text{Ca(OH)}_2$ ) ve klorheksidin (CHX) in % 2'lik jel formu uygulanmıştır. Bu araştırmanın sonucunda üçlü antibiyotik pat karışımı kullanılan vakalarda dentinde renklenme görülmesi dışında iki yöntem arasında pek bir fark olmadığı benzer klinik ve radyografik bulgular kullanılarak gösterilmiştir.

Regenerative endodontik prosedürlerin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada, kök kanal medikamenti olarak vakaların %80'ninde üçlü antibiyotik patın tercih edildiği tespit edilmiştir. İkinci en çok tercih edilen ise kalsiyum hidroksit olmuştur (33). Kalsiyum hidroksit antibiyotikli patla karşılaştırıldığında, birçok bakteri türüne karşı antibakteriyal etkinliği daha düşük olsa da (34), kök hücrelere karşı daha düşük sitotoksite göstermesi (35) bioaktif büyüme faktörlerinin işlem görmüş dentinden salınımını sağlanması (36) ve kök hücrelerin canlılığının devamı ve çoğalmasındaki etkileri nedeniyle ter-

cih edilmektedir (37). Öte yandan Andreasen ve ark. (38) kanal boşluğuna uygulanan kalsiyum hidroksit  $\text{Ca(OH)}_2$ 'in kök dentini ile etkileşimi sonucunda kök kırılma riskini arttırabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Yassen ve ark (39) ise kalsiyum hidroksitin kısa vadeli kullanımının kırılma direncini azaltmayacağını belirtilmiştir.

Uygun kök kanal medikamenti seçerken kök kanal dentininden uzaklaştırılabilme özelliği de dikkate alınmalıdır. Berkhoff ve ark (40) radiografik olarak işaretlenmiş üçlü antibiyotik patı ve kalsiyum hidroksiti çekilmiş dişlerde standardize edilmiş kök kanallarına yerleştirmişler ve farklı irrigasyon teknikleri ile uzaklaştırma etkinliklerini karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda üçlü antibiyotik patın %80'nin üzerinde dentinden uzaklaştırılamadığını gözlemlemişlerdir. Öte yandan, radyolojik olarak işaretlenmiş  $\text{Ca(OH)}_2$  büyük oranda (%98) uzaklaştırılabildiği tespit edilmiştir. Kök kanalından uzaklaştırılamayan medikamentlerin kök hücre biyolojisi, dezenfeksiyon ve klinik sonuç üzerindeki etkileri halen araştırılmaktadır.

## **Revaskülarizasyon Uygulamalarında Otojen Doku Kullanımı**

Kök hücre, reseptör molekülleri ve doku iskelesi, revaskülarizasyon mekanizmalarının gerçekleşmesinde ve başarısında çok önemli bir yere sahiptir (41). Doku iskelelerinin iki ana görevi bulunmaktadır. Bunlar; hücre fonksiyonlarını indükleyerek hücrelerin tutunmasını ve çoğalmasını sağlamak ve hücrelere tutunabilecekleri üç boyutlu yapısal desteği sağlamaktadır (42,43). Nekroze pulpa temizlendikten sonra dişlerin kanallarında oluşan pulpa boşluğu kendiliğinden yeni bir doku üretme özelliğine sahip değildir. Büyüme ve farklılaşma için üç boyutlu bir doku iskelesine ihtiyaç duymaktadır (44).

Ekstrasellüler matriks elemanlarının kök hücre farklılaşmasına etki ettiği bilinmektedir. Bu nedenle büyüme faktörlerini de içeren uygun üç boyutlu doku iskelesi seçici olarak bağlanarak hücrelere yer sağlar ve zamanla da rezorbe olur (45).

## **Kan Pıhtısı**

Araştırmacıların büyük bir çoğunluğu gelişimini tamamlamamış enfekte dişlerin revaskülarizasyon tedavisinde kullanılacak kan pıhtısının doku iskelesi gibi işlev görebileceğini savunmaktadırlar. Kanama endodontik tedavide kullanılan eğeler ile periapikal bölgenin kanatılması ile sağlanır (46).

Dezenfeksiyonu sağlanmış bir kanalda oluşan kan pıhtısı destek görevi görür. Ayrıca odontoblast benzeri hücrelerin büyümesini sağlayacak etkilere de sahiptir. Oluşturulan kanama ile kolaylaştırılan damarlanma iyileşme için çok önemli bir rol oynamaktadır.

Diğer yandan kanama, seanslar arası pıhtı yapısının nekroze olmasına neden olan  $Ca(OH)_2$  veya vazokonstriktörlü lokal anestezi kullanımıyla ilgili olarak azalabilmektedir. Ayrıca kan pıhtısı içerisindeki büyüme faktörü miktarının yeterli olmaması revaskülarizasyon kapasitesini ve tedavinin başarı oranını düşürebilmektedir (47).

### **Trombositten Zengin Plazma**

PRP, normal üst sınır seviyesinin üzerinde bir trombosit konsantrasyonuna sahip bir otolog plazma hacmi olarak tanımlanır. PRP terimi ilk kez 1970'lerde hematologlar tarafından oluşturulmuştur ve başlangıçta trombositopenili hastaları tedavi etmek için kullanılmıştır.

Trombositten zengin plazma (PRP), yoğun konsantrasyonda büyüme faktörleri içeren birinci jenerasyon bir trombosit paketidir ve rejenerasyon tedavilerinin başarısının artırılması konusunda çok yararlı etkileri ortaya konulmuştur (47,48).

Trombositten zengin plazmanın içeriğinde; trombosit köken alan büyüme faktörü, indükleyici büyüme faktörü- $\beta$ , insülin benzeri büyüme faktörü, epitelyal büyüme faktörü gibi farklı faktörler içermektedir. Trombositten zengin plazma içerisindeki büyüme faktörlerinin salınımı için ortama trombin ya da kalsiyum bağlı ürünler (Ca sülfat, Ca fosfat) ilave edilmeli ve de santrifüj mekanizması kullanılmalıdır (46).

Plazmanın içeriğinde trombosit yoğunluğu ve büyüme faktörleri miktarı ne kadar çok ise kök hücre proliferasyonu ve rejenerasyonu o kadar başarılı olmaktadır. Salınan bu faktörler hücrelerin bölünme, kemotaksis, diferansiyasyon ve rejenerasyon sağlama açısından önemlidir. PRP'nin hazırlanma aşamasının; hastalardan kan alma zorluğu, özel ekipman ve PRP belirteci gerektirmesi gibi zorlukları vardır (49).

Torabinejad ve ark. (50) yaptıkları çalışmada 11 yaşındaki bir hastanın yalnızlıkla çekilmiş ve hemen yerine reimplante edilmiş üst çene ikinci küçükakazı dışında rejenerasyon tedavisi amaçlı PRP materyalini kullanmışlardır. Pulpa nekrozu ve apikal periodontitis gözlenen diş öncelikle %5,25 sodyum hipoklo-

rit (NaOCl) ile irrije edilmiş sonrasında üçlü antibiyotik pat uygulanmıştır. Üç haftalık takibin sonunda kanal tekrar açılarak antibiyotik karışım temizlenmiş ve hastadan alınan kan ile hazırlanan PRP mine-sement sınırına gelecek şekilde yerleştirilmiş ve mineral trioksit agregat (MTA) uygulayarak kapatılmıştır. Beş buçuk ay sonra yapılan klinik ve radyografik incelemelerde palpasyonda ve perküsyonda hassasiyet olmadığı, apikal bölgedeki lezyonun iyileşmiş olduğu en önemlisi kök gelişimi ve kök ucu kapanmasının sağlandığı rapor edilmiştir. Ayrıca işlem yapılan dişin vitalite testlerine (soğuk testi, elektrikli pulpa testi) birinci premolar dişle yakın pozitif cevaplar verdiğini tespit etmişlerdir.

Yapılan bir başka çalışmada, Bezgin ve ark. (51) üçlü antibiyotik pat ile dezenfeksiyonu sağladıkları 20 adet pulpal nekrozlu immatür tek köklü dişi iki gruba ayırmış ve bir gruba doku iskelesi olarak PRP diğer gruba kan pıhtısı uygulamışlardır. 18 aylık takip sonucunda revaskülarizasyon tedavisinde başarılı bir doku iskelesi olarak PRP'nin kullanılabilir olduğunun bunun yanında PRP ile kan pıhtısı uygulanan dişler arasında istatistiksel olarak önemli sayılabilecek bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

### **Trombositten Zengin Fibrin**

İkinci jenerasyon bir trombosit paketi olarak geliştirilen trombosit zengin fibrin (PRF) Dohan ve ark. çalışmalarıyla geliştirilmiştir (52,53).

Trombositten zengin fibrinin en önemli özelliği PRP ile karşılaştırıldığında sığır trombini veya kalsiyum sülfat ile aktivasyon gerektirmemesidir. Bu nedenle daha kısa sürede, masrafsız ve kolay uygulanmaktadır (54).

PRF, büyüme faktörlerinden zengin bir yapı iskelesi sağlayarak, hücresel proliferasyonu ve farklılaşmayı artırarak nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin revaskülarizasyonu için idealdir. Doku büyümesi için bir matris görevi görür (55). Ayrıca, fibrin matrisi rezorbe olurken büyüme faktörlerinin kademeli olarak salınması, devamlı bir iyileşme süreci sağlar (56). Shivashankar ve ark., (57) pulpa nekrozu ve açık apeksi olan bir dişte PRF kullanımını takiben dentin duvarlarında kalınlaşma, kökte uzama,periapikal lezyonda gerileme ve apikal kapanma gözlediklerini bildirmişlerdir.

Rudagi ve Rudagi (58) ,apikal bariyer olarak MTA'nın ve doku iskelesi olarak otojen trombosit zengin fibrin membranının kombine kullanımı ile başarılı iyileşme ve apeksifikasyon rapor etmişlerdir. Bunlara ilave olarak, PRF, diş pulpa hücresi proliferasyonunu, alkalın fosfataz aktivitesinde yukarı regülasyonu

ve zamana bağlı bir şekilde osteoprotegerin ekspresyonunu arttırmıştır (59). PRF kullanılarak genç kalıcı dişlerde yapılan pulpotominin olumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir (60).

PRF de PRP gibi trombosit, büyüme faktörleri ve rejenerasyonu sağlayan sitokinler içerir. Son dönemlerde yapılan araştırmalarda PRF'nin PDGF ve TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörlerinin uygulamadan sonraki ilk 28 günde sürekli bir şekilde salınımını sağladığı rapor edilmiştir. Bunlara ek olarak; PRF büyüme faktörlerini kendi iskelesiyle birlikte salgılamakta ve sonrasında hemen rezorbe olmamaktadır (53-60).

PRP ve PRF iskelelerinin yanı sıra son dönemlerde konsantre büyüme faktöründe (CGF) regeneratif uygulamalarda doku iskelesi olarak kullanılmıştır. Hong ve ark (61) CGF nin , SCAP'lerin çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını teşvik ettiğini ve umut verici bir biyomateriyal olarak regeneratif endodontik uygulamalarda kullanılabileceğini bildirmiştir.

## **Doku Mühendisliği**

Doku mühendisliği, dokuların ve organların normal yapı ve işlevlerini iyileştirmek ya da kaybedilen yapıları yeniden sağlamak amacıyla biyoloji ve mühendislik prensipleriyle yapılan çok yönlü bir çalışma alanıdır. Bunlar; kök hücreler, doku iskelesi ve büyüme faktörleridir. Doku mühendisliği de bu üç faktörü sağlayarak işleyen bir daldır.

## **Kök Hücre Kullanımı**

Kök hücreler organizmadaki hücre, doku ve organların ana hücre kaynağıdır. Kök hücreler organizmadaki her türlü hücreye dönüşme kapasitesine sahip öncül hücrelerdir. Kök hücreler embriyolojik kaynaklı ve yetişkin vücudundan elde edilenler olarak ikiye ayrılırlar. Kök hücrelerin özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

1. Uygun büyüme ortamlarına kendileri gidip yerleşebilir.
2. Proliferasyon yetenekleri vardır.
3. Başka hücre tiplerine diferansiye olup bu hücre tipinde proliferere olabilirler.
4. Kendi yenilenmelerini ve devamlılıklarını sağlayabilirler.
5. Tahrip olmuş bir doku bölgesini onarabilme potansiyeline sahiptirler.



Kök hücreler farklılaşma yetenek ve kapasitelerine göre sınıflandırılırlar;

- a. Totipotent: Sınırsız farklılaşma diferansiyasyon yeteneğine sahip olan kök hücreleridir. Embriyojenik kök hücre tipidir. Ceninden elde edilir. Her türlü hücreye dönüşebilme yeteneği vardır.
- b. Pluripotent: Sınırlı farklılaşma özelliğine sahiptir. Endoderm, mezoderm ve ektoderm tabakalarının birinden köken alan dokulara farklılaşabilir. Yine de vücuttaki bir çok doku ve organın onarılmasında görev alır. Embriyojenik kök hücrelerdendir.
- c. Multipotent: Daha sınırlı farklılaşma kapasitesine sahip kök hücrelerdir. Hematopoetik kök hücrelere örnek verilebilir.
- d. Unipotent: Sadece bir tür hücreye farklılaşabilen kök hücrelerdir. Kas dokusu içerisindeki uydu hücreler örnek olarak gösterilebilir (62).

Embriyonik kök hücreler pluripotent özelliğe sahiptir ve doku rejenerasyonu için en uygun tip olarak kabul edilmektedir. Ancak etik ve immünolojik nedenlerden dolayı kullanımı sınırlandırılmıştır ve daha çok erişkin kök hücreler ile ilgili araştırmalar vardır. Ancak erişkin kök hücreler yüksek farklılaşma yeteneğine sahip değildir.

Yapılan araştırmalarda diş pulpasının kök hücre kaynağı olarak kullanılan ilk dokulardan olduğu görülmüştür. Bu kök hücrelerin dental pulpa benzeri kök hücreler olduğu bildirilmiştir. Daha sonra dört mezenşimal kökenli kök hücre daha tanımlanmıştır. Bunlar;

- Süt dişi kaynaklı kök hücreler (SHED)
- Periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs)
- Dental folikül kaynaklı kök hücreler (DFPCs)
- Apikal papilladan elde edilen kök hücreler (SCAP) (63-68).

Erişkin dental pulpa kök hücrelerinin (DFPCs) odontoblastlara diferansiye olduğu görülmüş ve yapılan hayvan deneylerinde, farelere transplantasyonda dentin-pulpa kompleksi oluşturabildiği de görülmüştür (63).

Dissanakaya ve ark. (69) 10 aylık köpeklerin küçük azı dişlerinden izole ettikleri kök hücrelerin kapasitelerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaların sonucunda, DFPCs tipi kök hücrelerin odontoblast benzeri hücrelere diferansiye olduğu, alkalen fosfataz aktivitesini arttırdığını, dentin sialoprotein salgıladığını ve hipermineralize doku geliştirebildiğini göstermişlerdir.

Zhu ve ark. (70) köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda kök gelişimi tamamlanmamış 56 premolar dişte apikal lezyon oluşturulduktan sonra bu dişler dört deney grubu ve iki kontrol grubuna ayrılmıştır. Deney grubundaki dişler NaOCl ile irige edildikten sonra kanal içi üçlü antibiyotik pat uygulaması ile dezenfeksiyonları sağlanmıştır. Daha sonra bu dişler dört gruba ayrılmıştır. Gruplara kan pıhtısı, dental kök hücre, yalnız PRP, PRP ve dental kök hücre kombinasyonu uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda 4 grup arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca tedavi sonrası kök kanallarında oluşmuş olan dokunun pulpa dokusu değil, periodontal doku olduğu bildirilmiştir.

### **Büyüme Faktörleri**

Büyüme faktörleri, hücre yüzeyinde mevcut reseptörlere bağlanan ve hücrelerin büyümesini, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu indükleyen sinyaller oluşturan protein yapılarıdır. Pulpa ve dentin dokusunda mevcut olan ve tespit edilen büyüme faktörleri şunlardır;

- Kemik morfogenetik büyüme faktörü (BMP): Odontoblastik aktiviteyi ve birçok yeni tübül ve homojen dentinin tamiratını uyarır. BMP-2, kök hücrelerden odontoblastlara farklılaşmayı uyarır.
- Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ): Dentin matriksinden odontoblast diferansiyasyonu ve proliferasyonu için sinyal üretir.
- Fibroblastik büyüme faktörüdür (FGF) (18,71-75).

Rejeneratif endodontik tedavilerin temel felsefesi trombositlerin ve dentinde bulunan büyüme faktörlerinin yararları üzerine kurulmuştur. Yapılan araştırmalar dentin dokusu içerisinde rejenerasyonda çok önemli görevleri olan birçok biyoaktif molekül bulunduğunu göstermiştir. Fakat bu faktörlerin büyük bir kısmının yaşam sürelerinin yetersiz olması rejeneratif tedavilerde kullanımlarında başarısız olunmasına neden olmaktadır.

Rejeneratif endodontide özellikle önemli fonksiyonları bulunan büyüme faktörleri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (İGF) olarak sıralanabilir (75).

## **Gen Terapisi**

Bu yöntem yeni geliştirilmekte olup, hala araştırma aşamasındadır. Gen terapisinde dokuya büyüme faktörünü vermenin aksine, dokuya bu faktörü kodlayan gen verilmektedir. Gen terapisinin başarısı doğru zamanlama ve gerektiği kadar gen indüksiyonunun oluşturulmasına bağlıdır. Viral ve non-viral prosedürlerle hücrelere gen gönderilebilmektedir.

Viral yöntemde hastalık yapıcı etkisi olmayan virüs genine istenen büyüme faktör geni yerleştirilir ve vücuda verilir. Böylece gönderilen gen, insan gen dizilimine işlenerek dokuya yerleştirilmiş olur. Non-viral yöntemler ise ultrason ve elektroporasyon yöntemidir (77,78). Bu uygulamaların revaskülarizasyon tedavilerinde kullanımı ile ilgili çok yönlü çalışmalar henüz yetersizdir. Fakat yapılan çalışmalar incelendiğinde, gen terapisinin sağlık yönünden riskinin fazla olması sebebiyle yakın zamanda rejeneratif endodontide kullanımının pek mümkün olmadığı belirtilmiştir (18).

## **Üç Boyutlu Hücre Yazılımı**

Bu yöntemde teorik olarak sprey boya cihazlarına benzeyen özel bir cihaz kullanılarak hidrojel içine hücre tabakaları dağıtılır ve bu dağıtılan hücre tabakaları pulpa dokusu oluşumunu sağlar (79). Üç boyutlu yayma tekniği ile doğal pulpa dokusunun tam olarak yapısal benzeri oluşturulabilmektedir.

Bu yöntemde, farklı hücrelerin tam yerinde konumlanması büyük bir avantajdır. Fakat araştırmalarda üç boyutlu hücre yazılımı ile in vivo olarak işlevsel doku henüz yaratılamamıştır (80).

## **Rejeneratif Tedavinin Avantajları ve Dezavantajları**

Rejeneratif endodontik tedavi klinikte uygulaması kolay bir tedavidir. Klinikte kullandığımız el aletleri ve ilaçlar ile uygulayabildiğimiz, pahalı olmayan bir biyoteknolojidir.

- Rejeneratif tedavi sonrası dış kaynaklı patojen bulaşı bildirilmemiştir (18,81).
- Enfeksiyon kontrol altına alındığı için genellikle ekstra seanslara ihtiyaç oluşmamaktadır.
- Diş canlılığını kazandığı için kök gelişimini sürdürmekte, yeni dentin oluşumu ve sert doku birikimiyle lateral dentin duvarları güçlenmektedir.
- Bu uygulama ile kök yapısı oluşabilecek kırıklara karşı daha dayanıklı bir hale gelir.

- Pulpa dokusu tamamen nekroz olduysa revaskülarizasyonun gerçekleşmesi mümkün olmayabilmektedir.
- Hastada sistemik bir rahatsızlık veya immünolojik problemler varsa tedavinin başarı oranı azalmaktadır.
- İskele olarak kullanılan kan pıhtısının içeriğindeki hücrelerin yoğunluğu ve hücre çeşitliliği tahmin edilemediği için bu bir dezavantaj olarak görülmektedir (71).
- Uzun dönemde kök kanalı içerisinde sert doku oluşumuna bağlı obliterasyonlar gelişebilir (82).
- Dirençli bakteri suşlarının gelişimi ve alerjik reaksiyonlar gibi klinik ve biyolojik komplikasyonlar gözlenebilir.

## **SONUÇ**

Doku mühendisliğinin diş hekimliğine entegre edilmesi, klinisyenlerin hastaları tedavi etme şeklini temelden değiştirirken, gelecekteki ilerlemeleri ve tedavileri teşvik eden verimli bir araştırma alanı sağlamıştır.

Rejeneratif endodontik tedavilerin diş kayıplarını engellemede önemli bir yeri bulunmaktadır. Yapılan uygulamalar zarar görmüş dişin dentin ve pulpasının yenilenmesini amaçlamaktadır. Regeneratif endodontik uygulamalar geliştirilerek, doğala en yakın dokulara ulaşmak için araştırmalar son hızıyla devam etmektedir.

## **KAYNAKLAR**

1. d'Aquino De Rosa R, A, Laino G, et al: Human dental pulp stem cells: from biology to clinical applications, J Exp Zool Part B: Molecular and Developmental Evolution 2009;312B: 408.
2. Dammaschke T. The history of direct pulp capping, J Hist Dent 2008;56: 9.
3. Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, et al: Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics, J Endod 2011;37: 1536.
4. Ishizaka R, Iohara K, Murakami M, et al: Regeneration of dental pulp following pulpectomy by fractionated stem/progenitor cells from bone marrow and adipose tissue, Biomaterials 2012;33: 2109.
5. Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, et al: SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium, J Dent Res 2010;89: 791.

6. 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: 45.
7. Cvek M. Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. IV. Periodontal healing and closure of the root canal in the coronal fragment of teeth with intra-alveolar fracture and vital apical fragment. A follow-up, *Odontol Revy* 1974;25: 239.
8. Witherspoon DE, Small JC, Regan JD, et al: Retrospective analysis of open apex teeth obturated with mineral trioxide aggregate, *J Endod* 2008;34: 1171.
9. 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.
10. Xu L, Tang L, Jin F, et al: The apical region of developing tooth root constitutes a complex and maintains the ability to generate root and periodontium-like tissues, *J Periodon Res* 2009;44: 275.
11. Musson DS, McLachlan JL, Sloan AJ, et al: Adrenomedullin is expressed during rodent dental tissue development and promotes cell growth and mineralization, *Biol Cell* 2010;102: 145.
12. 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 s:319-326
13. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, et al. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J* 1996; 29 s: 125-130.
14. Iwaku M, Hoshino E, Kota K. Lesion sterilization and tissue repair (LSTR) therapy: New pulpal treatment. How to conserve infected pulps. Tokyo, Japan: Nihon-Shikahyoron; 1996.
15. Parasuraman VR, Muljibhai BS, Muljibhai BS. 3Mix-MP in Endodontics-An overview. *J Dent Med Sci.* 2012;3:36-45.
16. Nagata JY, Gomes BP, Rocha Lima TF, Murakami LS, de Faria DE, Campos GR, de Souza-Filho FJ, Soares Ade J. Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization. *J Endod.* 2014;40:606-12.
17. Kling M, Cvek M, Mejare I. Rate and predictability of pulp revascularisation in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Endod Dent Traumatol*, 1986; 2s: 83-89.
18. Kim S, Malek M, Sigurdsson A, Lin L, Kahler B. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J.* 2018;51(12):1367-88
19. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E (1996) Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *International Endodontic Journal* 29, 118-24.
20. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A (2012) Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of Endodontics* 38, 1372-5.

21. Tanase S, Tsuchiya H, Yao J, Ohmoto S, Takagi N, Yoshida S. Reversed-phase ion-pair chromatographic analysis of tetracycline antibiotics. Application to discolored teeth. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 706: 279285
22. 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 s: 1086-1091.
23. Akcay M, Arslan H, Topcuoglu HS, Tuncay O. Effect of calcium hydroxide and double and triple antibiotic pastes on the bond strength of epoxy resin-based sealer to root canal dentin. *J Endod* 2014; 40 s: 1663-1667
24. Reynolds K, Johnson JD, Cohenca N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *Int Endod J* 2009; 42 s: 84-92.
25. Fouad AF, Nosrat A (2013) Pulp regeneration in previously infected root canal space. *Endodontic Topics* 28, 24–37.
26. Sjögren U, Figdor D, Spångberg L, Sundqvist G (1991) The antimicrobial effect of calcium hydroxide a short-term intracanal dressing. *International Endodontic Journal* 24, 119-25.
27. Siqueira JF Jr, Lopes HP (1999) Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *International Endodontic Journal* 32, 361—9.
28. Mohammadi Z, Dummer PMII (2011) Properties and application of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International Endodontic Journal* 44, 697 \_730.
29. Estrela C, Sydney GD, Bammau LL, Felipe JO (1995) Mechanism of action on calcium hydroxyl ions of calcium hydroxide on tissue and bacteria. *Brazilian Dental Journal* 6, 85-90.
30. 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
31. Galler KM, Buchalla W, Hiller K-D et al. (2015) Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *Journal of Endodontics* 41, 363—8. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, et al: The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components, *Biomaterials* 2006;27: 2865.
32. Soares Ade J, Lins FF, Nagata JY, Gomes BP, Zaia AA, Ferraz CC, et al. Pulp revascularization after root canal decontamination with calcium hydroxide and 2% chlorhexidine gel. *J Endod* 2013; 39 s: 417-420
33. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakis GN, Agrafioti A. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod.* 2015;41(2):146-154.
34. Arruda MEF, Neves MAS, Diogenes A, et al. Infection Control in Teeth with Apical Periodontitis Using a Triple Antibiotic Solution or Calcium Hydroxide with Chlorhexidine: A Randomized Clinical Trial. *J Endod.* 2018;44(10):1474-1479.

35. Althumairy RI, Teixeira FB, Diogenes A. Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla, *J Endod* 2014;40: 521
36. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ. The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bioactive dentine matrix components. *Biomaterials*. 2006;27(14):2865-2873. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.12.020
37. Gelbier MJ. Pulp capping and pulpotomy: 1750 - 2008, *Dent Hist* 2010;58:.
38. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. Longterm calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol* 2002; 18 s: 134-137.
39. Yassen GH, Vail MM, Chu TG, et al: The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine, *Int Endod J* 2013;46: 688.
40. Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB, et al: Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures, *J Endod* 2014;40: 1172
41. Tong HJ, Rajan S, Bhujel N, Kang J, Duggal M, Nazzal H. Regenerative endodontic therapy in the management of nonvital immature permanent teeth: A systematic review—outcome evaluation and metaanalysis. *J Endod*. 2017;43(9):1453-64.
42. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu TM, Kowolik MJ, et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration--a materials perspective. *Dent Mater* 2012; 28 s: 703-721
43. Albuquerque MT, Valera MC, Nakashima M, Nor JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. *J Dent Res* 2014; 93 s:1222-1231
44. Narang I, Mittal N, Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemp Clin Dent* 2015; 6 s: 63-68
45. 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 s: 997-1004.
46. 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 s: 568-572
47. Hargreaves KM, Geisler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *Pediatr Dent* 2008; 30 s : 253-260.
48. 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 s: 745-749
49. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91 s: 987-996.
50. Torabinejad M, Turman M. Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. *J Endod* 2011; 37 s: 265-268.
51. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME, Sonmez H. Efficacy of Platelet-rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics* 2015; 41 s: 36-44

52. Hotwani K, Sharma K. Platelet rich fibrin - a novel acumen into regenerative endodontic therapy. *Restor Dent Endod* 2014; 39 s: 1-6.
53. 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 s: 37-44
54. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Plateletrich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res* 2008; 19 s: 42-46.
55. Ulusoy AT, Turedi I, Cimen M, Cehreli ZC. Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: a prospective randomized trial. *J Endod.* 2019;45(5):560-6
56. A. Simonpieri, M. Del Corso, G. Sammartino, and D. M. Dohan Ehrenfest, "The relevance of choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. part I: a new grafting protocol," *Implant Dentistry*, vol. 18, no. 2, pp. 102–111, 2009.
57. V. Y. Shivashankar, D. A. Johns, S. Vidyanath, and M. R. Kumar, "Platelet rich fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex," *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, vol. 15, no. 4, pp. 395–8, 2012.
58. K. Rudagi and B. Rudagi, "One-step apexification in immature tooth using grey mineral trioxide aggregate as an apical barrier and autologous platelet rich fibrin membrane as an internal matrix," *Journal of Conservative Dentistry*, vol. 15, no. 2, p. 196, 2012.
59. F. M. Huang, S. F. Yang, J. H. Zhao, and Y. C. Chang, "Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells," *Journal of Endodontics*, vol. 36, no. 10, pp. 1628–1632, 2010.
60. H. Hiremath, S. Saikalyan, S. S. Kulkarni, and V. Hiremath, "Second-generation platelet concentrate (PRF) as a pulpotomy medicament in a permanent molar with pulpitis: a case report," *International Endodontic Journal*, vol. 45, no. 1, pp. 105–112, 2012.
61. 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.
62. Robey PG. Stem cells near the century mark. *J Clin Invest* 2000; 105 s: 1489-1491
63. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 s: 13625-13630.
64. 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;10 s: 5807-5812
65. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004; 364: s:149-155.
66. 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 s: 155-165.



67. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cellmediated functional tooth regeneration in swine. PLoS One 2006; 1 s: 79
68. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. J Endod 2008; 34 s: 166-171
69. Dissanayaka WL, Zhu X, Zhang C, Jin L. Characterization of dental pulp stem cells isolated from canine premolars. J Endod 2011; 37 s: 1074-1080.
70. 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 s: 15731578.
71. Nakashima M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. Cytokine Growth Factor Rev 2005; 16 s: 369-376
72. Chan CP, Lan WH, Chang MC, Chen YJ, Lan WC, Chang HH, et al. Effects of TGF-beta on the growth, collagen synthesis and collagen lattice contraction of human dental pulp fibroblasts in vitro. Arch Oral Biol 2005; 50 s: 469-479.
73. 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 s: 858-865
74. Smith AJ, Matthews JB, Hall RC. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) in dentine matrix. Ligand activation and receptor expression. Eur J Oral Sci 1998; 106: 179-184.
75. Kabakçı H F, Erdemir, A. Rejeneratif Endodontide Büyüme Faktörleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2018, 28(1), s:113-124.
76. Smith AJ, Scheven BA, Takahashi Y, Ferracane JL, Shelton RM, Cooper PR. Dentine as a bioactive extracellular matrix. Arch Oral Biol 2012; 57 s: 109-121
77. Rutherford RB. BMP-7 gene transfer to inflamed ferret dental pulps. Eur J Oral Sci 2001; 109 s: 422-424.
78. Zhang Y, Shi B, Li C, Wang Y, Chen Y, Zhang W, et al. The synergetic bone-forming effects of combinations of growth factors expressed by adenovirus vectors on chitosan/collagen scaffolds. J Control Release 2009; 136 s: 172-178
79. Sanjana NE, Fuller SB. A fast flexible ink-jet printing method for patterning dissociated neurons in culture. J Neurosci Methods 2004;136:151-163.
80. Barron JA, Krizman DB, Ringeisen BR. Laser printing of single cells: statistical analysis, cell viability, and stress. Ann Biomed Eng 2005;33 s:121-130.
81. Kundabala M, Parolia A, Neeta S. Regenerative Endodontics: A Review Malaysian Dental Journal 2010; 31 s: 94-100
82. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? J Endod 2004; 30 s: 196-200

