

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
TEDAVİ BÖLÜMÜ

GLUCOCORTICOSTERİODLER, ANTİBİOTİKLER, CALCIUM HYDROXIDE, SODIUM FLUORÜR
DEĞİŞİK KOMBİNASYONLARININ VE İYOD PATİNİN PERİAPİKAL PROÇESLERİN
TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Dt. M. Reşit ÇELEBİ

Doktora Tezi
Erzurum, 1975

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
III. ÖZEL ÇALIŞMALAR	9
A. Klinik Çalışmalar (İnvivo)	9
1- Materyal	
2- Metod	
B. Eksperimental Çalışmalar	13
1- Materyal	
2- Metod	
IV. BULGULAR	14
A. Klinik Bulgular	
B. Eksperimental (İnvitro) çalışmalar ile ilgili bulgular ..	
1- Röntgenolojik bulgular	28
2- Histolojik bulgular	31
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	43
1- İnvitro bulguların tartışması	43
2- İnvivo bulguların tartışması	47
VI. ÖZET	49
VII. LİTERATÜR	50

G İ R İ Ő

Sosyo kültürel ve sosyo ekonomik nedenler ile günümüzde diş hekimine müracaat eden hastaların büyük bir yüzdesinin ileri safhada pulpa patolojisi ve bu patolojik durumun periapikal sahaya atlaması ile de periapikal patoloji gösterdiği mzahade edilmektedir.

Kliniğimize müracaat eden vak'aların büyük bir yüzdesinin periapikal patoloji gösterdiğini yaptiğımız klinik ve röntgenolojik tetkikler ile saptamıŐ bulunmaktayız. Bhaskar'ın (1) araştırma neticelerine göre, periapikal patoloji gösteren vak'aların dağılımları yapılırsa, %48 vak'ada Dental Granüloma, %42 vak'ada Radiküler Kist, %3,7 vak'ada Residüel Kist, %2,5 vak'ada Apikal Sikatris, %1,2 vak'ada birinci safhada Sementoma, %1,4 vak'ada Dental Abse, %1,5 vak'ada da Dev Hücreli Periapikal lezyonlar ile yabancı cisim reaksiyonu olduğu görülmüştür. Bu periapikal patolojik grnmlerim giderilmesi; gerek endodontik, gerekse exodontik metodlar ile veya bunların kombinasyonuyla gerçekleŐtirilebilir. Exodontik müdahaleler genellikle endodontik müdahalelerin yeterli olmadiğı vak'alarda tatbik sahası bulurlar. Exodontik müdahalelerin yapılması gerektiği halde yapılamadığı vak'alarda endodontik metodlar ile dişin ağızdan tutulmasına gayret etmek, gerek hekim gerekse hasta için uzun zaman almakta ise de birçok vak'ada endodontik müdahale ile baŐarıya ulaŐılabilir (2).

Dental Granülom ve periapikal abse gösteren vak'aların tedavisinde rutin endodontik metodların yanı sıra, Glucocorticosteroid'lerin ve endodontik tedavide rutin olarak kullanılan preparatlar ile Antibiyotik + Corticosteroid + Calcium hydroxide ve Antibiyotik + Corticosteroid + Sodium Fluorrl preparatların bu lezyonların iyileŐtirilmesindeki rolünü mukayeseli olarak tetkik etmek gayesi ile bu araştırma yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Periapikal proçesler genellikle bakteri infeksiyonuna bağlı olarak oluşa- bildiği gibi fizyolojik tolerans limitlerinin üstünde dişi etkileyen şimik, ter- mik, travmatik, vs. gibi nedenlerle de oluşabilir. Periapikal proçes, gösteren vak'aların büyük bir yüzdesi akut semptomlar geçtikten ve vaka kronikleştikten sonra rontgen tetkiklerinde periapikal radiolüsens görünüm verirler. Bu tip kro- nikleşmiş vak'alar aşırı iritasyonlar veya periapikal doku direncinin azalmasına bağlı olarak akut bir görünüm kazanabilirler. Bu semptomları gösteren dişler kli- nik olarak perküsyonda hassasiyet gösterdikleri gibi vitalite testlerinde pulpa nekrozuna bağlı olarak negatif veya çok yüksek seviyede pozitif cevap verirler.

Periapikal proçesleri sınıflandırmak gerekirse bunları akut ve kronik ola- rak ikiye ayırabiliriz (3).

1. Akut periapikal proçesler
 - a) Akut apikal periodontitis
 - b) Akut apikal abse
2. Kronik periapikal proçesler
 - a) Kronik apikal abse
 - b) Kronik apikal periodontitis (Granüloma)
 - c) Apikal kist

Glucocorticosteroid'lerin Farmako-Fizyolojisi :

Araştırmamızda kullandığımız preparatların ve benzerlerinin tesir mekaniz- malarını kısaca gözden geçirmek yerindedir.

Glucocorticosteroid'lerden 17-hidroksil corticoid'ler, cortisol ve bunun sentetik deriveleri günümüzde tedavi maksadı ile kullanılmaktadır. Cortisol sa- kin bir insanda bazal sekresyon olarak yetişkinde günde 20 mgr. olarak salgılan- maktadır. Corticotropin ile stress altında yapılan maksimum stümülasyonlarda cor- tisol salgı miktarı beher saat için 10 mgr., gün için ise 240 mgr. olarak hesap- lanmıştır. Antiinflamatuvar tedavide kullanılan dozlar 240 mgr'mı geçmediğinde

farmako-fizyolojik limitler için de mütalâa edilebilirler (4). Tedavide kullanılan muhtelif corticosteroid'lerin izafi anti-inflamatuar potansiyelleri Tablo No. 1' de gösterilmiştir.

Tablo I.
(Williams'dan alınmıştır)

<u>COTICOSTEROİD'İN CİNSİ</u>	<u>CORTİSOLE NAZARAN</u> <u>ANTI-İNFLAMATUAR POTANSİYELİ</u>	<u>İZAFİ SODYUM TUTMA</u> <u>AKTİVİTESİ</u>
Cortisol	1	++
Cortisone acetate	0,8	++
Prednisolone (1-2 dehydrocortisol)	4	+
Prednisone (1-2 dehydrocortisone)	3,5	+
Triamcinolone (9 alfa-fluoro-16 alfa hydroxyprednisolone)	5	0
6-Methylprednisolone (6 alfa-methyl- prednisolone)	5	0
Haldranolone (6 alfa-fluoro-16 alfa- methyl-prednisolone)	10	0
Betamethasone (9 alfa-fluoro-16 beta- methyl-prednisolone)	25	0
Dexamethasone (9 alfa-fluoro-16-alfa- methyl-prednisolone)	30	0
9 alfa-Fluorohydrocortisone	15	++++

Tabloda görüleceği üzere, sentetik olarak hazırlanan corticosteroid'ler cortisolden daha tesirlidirler. Preparatın anti-inflamatuar potansiyelinin yükselmesi, sodyum retansiyonunu minimuma indirmektedir. Bu durum prednisolonun aşağısında kalan ve 9-alfa-Fluorohydrocortisone dışındaki bütün sentetik corticosteroid'lerde belirgindir.

Corticosteroid'lerin anti-inflamatuar potansiyelinin yükselmiş olması

artan kapiler frajilite, deride görülen ekimozlar, osteoporosis kemikteki kalsiyum kaybı, diabet, asabi teşevvüşler ve mevcut ülserasyonların genişlemesi gibi yan tesirleri ortadan kaldırmamakta ve bu yan tesirler tedavide çözümlenmesi gereken bir sorun olarak ortada kalmaktadır⁽⁴⁾.

Corticosteroid'ler muhtelif yollardan kullanılırlar. Oral yollardan kullanılmalarında absorbsiyonları iyi ve karaciğer tarafından yıkılımları normal olarak yapılabilir. Corticosteroid'lerin İV. İM. olarak kullanılan preparatları ağız yolundan tatbik edilemeyen hastalarda ve kandaki seviyesini yüksek bulunması gereken âcil durumlarda endikedir. Depo şeklindeki solusyonlar, mafsala yapılan enjeksiyonlarda kullanılabilir. Bu tip preparatlarda aktivite süresini uzatmak için çinko bileşikleri de preparatlara ilâve edilmektedir⁽⁴⁾.

Corticosteroid'ler bir haftalık veya daha uzun süreli olarak muhtelif hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Bu husus komumuz dışında kaldığından hangi hastalıklarda kullanıldıklarına burada değinmeyeceğiz. Bizim açımızdan corticosteroid'lerin bağ dokusu ve kemik dokusu üzerindeki anti-inflamatuvar tesirleri önemlidir.

Cortisol glucocorticosteroid'lerin en ilkel tipi olup, bu preparat prednisolon'lu preparatlara nazaran herpes simplex veya süperimpoze mantar infeksiyonlarına olan dispozisyonu minimumda tutar. Corticosteroid'lerin uzun süre kullanılmasına bağlı olarak virülans göstermeyen mikroorganizmaların virülans kazandıkları ve infeksiyonlara sebep oldukları bilinmektedir. Bu nedenle, corticosteroid'lerin spesifik antibiotiklerle kombine edilmesi suretiyle uzun süre corticosteroid tatbikinde süper impoze infeksiyonlar önlenir. Prednisolon'lu preparatların sistemik olarak kullanılmalarında veya yumuşak dokuda ülserasyon gösteren odaklarda topikal olarak tatbikinde, ülserasyonun büyüdüğü ve kanamaya olan temayülün arttığı bilinmektedir. Corticosteroid'ler genellikle periferik rezistansı düşürürler. Doku perfüzyonunu ve venöz dönüşümü arttırırlar. Sistemik olarak tatbiklerinde kalp üzerinde pozitif bir inotropik tesir gösterirler.

Hücresel seviyede hücre lisosomlarınca sağlanan ve hidroliz yapan enzimlerin azalmasında rol oynarlar⁽⁴⁾.

Corticosteroid'lerin topikal olarak tatbiklerinde, lokal dolaşımında bir bozukluk söz konusu idiyse, bu dolaşımın düzeldiği görülür. Dolaşımdaki bu düzelme ödemde bir azalma ve asidoz halinin giderilmesi şeklinde tezahür eder. Asidozun giderilmesi sinoviyal sıvıda steroid tatbikinden önce ve sonra yapılan pH ölçmelerinde bariz olarak tesbit edilmiştir⁽⁵⁾.

Corticosteroid'lerin lokal infiltrasyonunu takiben ligamentlerde kopmalar olabileceğine dair araştırma neticeleri bulunmaktadır⁽⁶⁾. Bu araştırmacılar uzun süre lokal steroid tatbikini takiben corticosteroid tatbik edilen sahadaki ligamentlerin koptuğunu göstermişlerdir. Corticosteroid'lerin hücresel seviyedeki etkileri Berliner⁽⁷⁾, Barber⁽⁸⁾, Cornman⁽⁹⁾, Kaufman⁽¹⁰⁾ ve arkadaşlarınınca gösterilmiştir. Bu araştırmacılar uzun süre corticosteroid kullanılması halinde başlangıçta fibroblastik aktivite üzerinde inhibe edici, daha sonra ise bu inhibisyonun fibroblastların kazandıkları rezistans nedeniyle azaldığını göstermişlerdir. Bu araştırmacıların bulgularına ters düşen araştırma neticeleri de mevcuttur. Corticosteroid'lerin fibroblastik proliferasyonu inhibe etmedikleri ve ayrıca bu hücrelerde vakuollenmeler meydana getirdikleri ifade edilmektedir⁽¹¹⁾. Öte yandan corticosteroid tatbiki ile fibroblastik inhibisyona bağlı olarak kollagen sentezinin inhibe olduğu ve lokal olarak tatbik edilen corticosteroid'lerin skatris dokusunun ufalttığı veya tamamen kaldırdığı tesbit olunmuştur^{(12),(13)}.

Nettelblad ve arkadaşlarının⁽¹⁴⁾ araştırmalarına göre zedelenmiş dokulara tatbik edilen steroidlerle bağ dokusundaki hyoluronik asidin polimerize olduğu, vasküler duvarların stabilite kazandığı, damar permeabilitesinin dikkate değer seviyede azaldığı tesbit olunmuştur. Corticosteroid'ler permeabilitenin azalmasına bağlı olarak ödem oluşumunu önler gibi görünmektedirler. Bu araştırmalara ilâve olarak glucocorticosteroid'lerin lisosomal entegriteyi arttırdıkları ve bu nedenle de hidrolitik enzimlerin kötü tesirlerini önlediği gözlenen

hususlar arasındadır⁽¹⁵⁾.

Weismann⁽¹⁶⁾ kronik inflamasyon gösteren vak'alarda sahada birikmiş olan lenfositlerin kıkırdak ve diğer bağ dokusu elementleri üzerine yıkıcı bir tesiri olduğunu araştırmalarında tesbit etmiştir. Bu tip vak'alarda glucocorticosteroid tatbiki lenfositolitik aktiviteyi arttırmakta ve bu şekilde doku yıkılımı önlenmektedir.

Moleküler seviyede yapılan araştırmalarda kollagen bio-sentezi inhibisyonunun pre-kollagen polipeptik teşekkülü inhibisyonu ile gerçekleştirildiği gösterilmiştir^{(17),(18)}.

Corticosteroid'lerin kemik üzerine etkileri ile ilgili araştırmalarda^{(19),(20),(21),(22)} düşük dozdaki cortisol tatbikinin kemik rezorbsiyonunu stimüle ettiği, yüksek dozdaki cortisol tatbikinde ise kemik rezorbsiyonunun inhibe olduğu gözlenmiştir. Örneğin; günde 5 mgr. cortisol'ün 5 gün süre ile tatbiki kemik rezorbsiyonunu stimüle etmiş, günde 20 ile 70 mgr/kgr. verilen dozlar ise kemik rezorbsiyonunu inhibe eder olarak görülmüştür. Alveol kemiğinde yüksek dozda yapılan tatbikatta rezorbtif aktivitede belirgin bir inhibisyon meydana gelmiş olup, bunun yanı sıra da osteoblastik aktivite de bir depresyon meydana geldiği görülmüştür⁽²⁰⁾.

Aynı araştırmacılar^{(21),(22)} yukarıdaki bu bulguların yanı sıra cortisol'un kemik hücreleri üzerine direkt bir inhibisyon etkisi gösterdiğini ve bu inhibisyonun, proliferatif aktivite inhibisyonu olduğunu göstermişlerdir.

Corticosteroid'lerin yüksek dozda ve devamlı olarak kullanılması alveol kemiğinde de bir osteoporozite meydana getirebilir. Bu durum corticosteroid'lerin nitrogen dengesini negatif yönde etkilemesi ile meydana gelir⁽²²⁾. Bu tip osteoporoz vak'aları bilhassa ~~post~~-menapose devresindeki kadınlarda ve bazı bazal metabolizma rahatsızlığı olan vak'alarda daha bariz olarak meydana gelebilmektedir. Corticosteroid'lerin bu etkileri tedavi açısından zayıf kaldıkları noktalardan biridir.

Araştırmamızda kullanmış olduğumuz Calcium Hydroxide pulpa kuafajında ve vital pulpatomide, tamir dentinini oluşturabilmek için mezankimal doku stimulanı olarak kullanılmaktadır. Bilindiği gibi hafif iritan olan maddeler mezankimal doku üzerine stümüle edici tesir gösterirler. Günümüzde Calcium Hydroxide antibiyotik ve corticosteroid'ler ile kombine edilerek endodontik tedavide tatbik sahası bulmaktadırlar⁽²⁴⁾. Ayrıca calcium hydroxide taşıyan antibiyotikli preparatlar apeksi kapanmamış dişlerde bir pulpektomi gerekliliği var ise, böyle dişlerin apekslerinin kapatılmasında kullanılabilirler⁽²⁵⁾. Calcium hydroxide aşırı alkaleen pH'sı olan bir materyaldir (pH = 12-13). Böyle bir pH'da bu materyal ile kombine edilen antibiyotiklerin aktivitelerinden kaybedecekleri şüphesizdir. Nitekim, Austin Kutscher⁽²⁴⁾ calcium hydroxide ile hazırlanmış muhtelif antibiyotik kombinasyonlarından sadece terramycine, auromycine ve streptomycine'nin dışında kalan antibiyotiklerin aktivitelerini tamamen kaybettiklerini tesbit etmiştir.

Bilindiği üzere yüksek dozda ve uzun süre tatbik edilen prednisolone deriveleri kemik üzerinde osteoporoz meydana getirirler. Günümüzde osteoporozitenin tedavisi için toksik olmayan dozlarda flour bileşikleri kullanılmaktadır. Flour aynı zamanda diş minelerinde remineralizasyon gayesi ile topikal olarak tatbik edilmektedir. Flour tatbik edilen dişlerde tükürkte bulunan inorganik elementlerin flour muvacehesinde diş minesini üzerine hidroksiapatit veya Fluor apatit kristalleri şeklinde çöktüğü bilinmektedir⁽²⁶⁾.

Corticosteroid'lerin periapikal süreçlerin tedavisindeki rolü ile ilgili invivo araştırma neticeleri de mevcuttur. Periapikal dokulara ve pulpaya tatbik edilen glucocorticosteroid'li preparatlardan ledermix veya cortril'in periapikal dokularda olumsuz bir tesir meydana getirmediği tesbit edilmiştir⁽²⁷⁾. Ancak, bu preparatların pulpada semente benzer birikmeler meydana getirdiği ve sementumun apikal kanal içerisinde doğru yürüdüğü aynı araştırmacılar tarafından ifade edilmektedir. Jakop ve Dolezal⁽²⁸⁾ periapikal lezyon gösteren gangrenli dişlerden poliantibiyotik ve hydrocortison ile tedavi ettikleri vak'alarda ilk

üç ayda takip olunabilen 99 vak'anın %34,3'de periapikal kemikte tam bir regenerasyon, %50,5 vak'ada kısmi bir regenerasyon, %15,2 vak'ada herhangi bir iyileşme olmadığını görmüşlerdir. Daha sonra 18 aylık kontrolde takip edilen 66 vak'anın %81,8'inde periapikal regenerasyon tam olarak tesbit edilmiş %1,6 vak'ada kısmen, %0,75 vak'ada herhangi bir kemik regenerasyonu tesbit olunamamıştır. Bu araştırmacılar tatbik ettikleri metodun periodonsiyumda akut inflamasyon gösteren durumlarda iyi netice verdiğini ifade etmektedirler.

Stromberg⁽²⁹⁾, periapikal sahada meydana gelmiş olan travmaya bağlı proseslerin iyileşmesinde Depo-Medrolü kullanmış; ancak Depo-Medrolün ne vasküler, ne de sellüler elementler üzerine etkili olmadığını tesbit etmiştir. Bu durum Depo-Medrolün çok küçük dozda tatbik edilmiş olmasından veya kullanılan solüsyonun bir kısmının kontrol dolgusu prosüdürleri sırasında o sahadan uzaklaştırılmış olması ile izah edilebilir.

ÖZEL ÇALIŞMALAR

Bu bölümdeki çalışmalarımızı iki grupta sınıflandırabiliriz.

1- Klinik çalışmalar (invivo)

11- Köpekte eksperimental çalışmalar (invitro)

1- KLİNİK ÇALIŞMALAR

MATERYAL METOD : Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Tedavi Kliniğimize müracaat eden ve,

a) Akut apikal abse

b) Kronik apikal abse

c) Kronik apikal periodontitis (Granüloma) semptomu veren 95 vak'a üzerinde yapılmıştır. Bu hastalardan %90'nın takibi mümkün olmuştur. Vak'aların yaş grubuna göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II.

Sex ve Yaş gruplarına göre vak'aların dağılımı

Yaş Grubu	Erkek	Kadın
10 - 14	9	3
15 -19	3	1
20 - 24	8	16
25 - 29	12	6
30 - 34	13	5
40 - 44	4	1
45 - 49	2	-
50 - 54	3	-
Toplam	57	38
Genel Toplam	95	

Klinik olarak tedavi ettiğimiz vak'alar 3-6-12 aylık süreler içerisinde kontrol edilmiştir. Vak'aların %51'i ön dişler grubunda %44'ü küçük ve büyük azı dişlerinde yapılmıştır.

Tedavi edilen vak'aların dişlere göre dağılımı tablo II'de gösterilmiştir (Tablo II).

Araştırmamızda preparat olarak,

1- Antibiotikler

2- Corticosteroid preparatları

3- Calcium Hydroxide

4- Sodium Fluor'ür

5- İyod patı kullandık. Kanal sterilizasyonu için kullandığımız antibiyotikler, kanal kültürü yapıldıktan sonra bir antibiyogram ile tesbit edilmeye çalışılmıştır.

Bu maksatla sinerjik tesir gösterebilen,

1- Penicillin + Streptomycine

2- Penicillin + Sulfonamid

3- Tetracycline + Cloramfenicol

4- Eritromycine + Sulfonamid

5- Eritromycine + Ampicillin kombinasyonlarının iyi bir kanal sterilizasyonu verdiğini iki veya üç tatbikatta negatif kültür elde etmek suretiyle tesbit ettik.

TABLO III.

Araştırmada Kullanılan dişlerin alt ve üst çeneye göre dağılımları

<u>Maksilla</u>		<u>Mandibula</u>
Santral	16	5
Lateral	18	-
Kanin	9	3
Premoler	19	16
Molar	1	8
Toplam	63	32
Genel Toplam	95	

Calcium Hydroxid'e kombine edilen bir çok antibiotiğin sterilizasyon sağlamadığı ve bu nedenle antibiotik Calcium Hydroxide kombinasyonunun pH = 8-9 civarında hazırlanması gerektiğini A. Kutscher⁽²⁴⁾ gözlemiştir. Araştırmamızda yüksek bazik pH'da aktivitesini kısmende olsa kaybetmeyen Streptomycine, Aureomycine ve Oxytetracyclin'i Antibiotik olarak kullandık.

Yukarda verdiğimiz ve kanal sterilizasyonu için kullandığımız antibiotiklerin yanı sıra super-impoze mantar infeksiyonlarını engellemek için antibiotik kombinasyonlarımıza antifungal preparatları ilâve ettik.

Cortison preparatı olarak, Triamcinolone-Acetonide (Kenacort-A İntromüsküler Retard), Dexamethasone 21-phosphate (Dekort Enjektabl flakon), Prednisolone Sodiusuccinate (Solu-Dacortin) kullandık. Calcium Hydroxide ve Sodium Fluor'ür tatbik ettiğimiz gruplarda antibiotik + cortison kombinasyonlarına calcium Hydroxide ve Sodium Fluor'ür eudistile içinde eritip bu kombinasyonlara ilâve ettik.

Araştırmamızda kullanılan preparatlar ve bu vak'aların preparatlara göre dağılımı Tablo IV.'de gösterilmiştir.

TABLO IV

Preparatlara göre vak'aların dağılımı

PREPARATLAR	VAK'A SAYISI	
	ERKEK	KADIN
CORTIZON	7	6
ANTİBİYOTİK+CORTIZON	19	13
ANTİBİYOTİK+CORTIZON+Ca(OH) ₂	15	5
ANTİBİYOTİK+CORTIZON+NaF	10	6
IYOD PATİ	6	8
TOPLAM	57	38
GENEL TOPLAM	95	

Araştırmamıza giren akut apikal abse, kronik apikal abse ve kronik apikal eriodontitis (Granuloma) teşhisleri klinik ve röntgenolojik bulgulara dayalı olarak tesbit olunmuşlardır. Vak'aların bu teşhislere göre dağılımları Tablo V'de gösterilmiştir.

TABLO V

Periapikal Proses teşhislerine göre vak'aların dağılımı

TEŞHİS	ERKEK	KADIN
Akut Apikal Abse	16	13
Kronik Apikal Abse	19	11
Kronik Apikal Periodontitis (Granüloma)	12	14
Toplam	57	38
Genel Toplam	95	

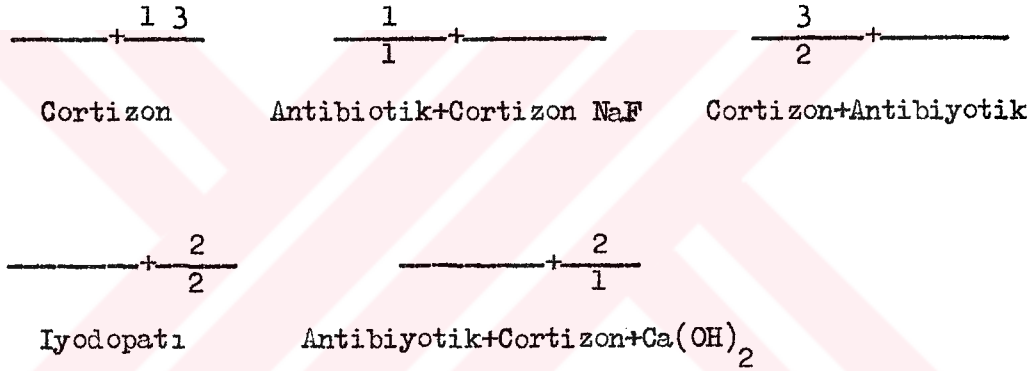
Kanalların bio-mekanik olarak hazırlanması Grossman⁽³⁰⁾ tarafından tav-

siye edilen yöntemlere uygun olarak yapılmıştır. Ayrıca apeksine rutin klasik endodontik aletlerle ulaşılması mümkün olan vak'alarda giromatik seti kullanılmıştır.

II- EKSPERİMENTAL (İN VİTRO) ÇALIŞMALAR

Araştırmamızda 45, 25 kgr. ağırlığında bir köpeği deney hayvanı olarak kullandık. Köpek üzerindeki çalışmalarımız için Sodium Pentobarbitak "Sodium Ethyl (1-Methylbutyl) Barbiturate" 600 mgr. mı 50 cc de %0,9 Sodium clorür'de gözdükten sonra intra-peritonal olarak tatbik ettik. Hayvan 12 dakika sonra derin anesteziye girdi ve 8 saat süreyle anestezi altında kaldı.

Çalıştığımız dişlerin formülü aşağıdaki gibidir.



Bu dişler pulpaları açık bırakıldıktan sonra ve periapikal sahalarında röntgenolojik olarak radiolüsens odaklar meydana geldiği tesbit edildikten sonra Grossman⁽³⁰⁾ tarafından tavsiye edilen bio-mekanik kanal hazırlama yöntemlerine uygun olarak hazırlanmıştır. Bu hazırlama amelyesi tamamlandıktan sonra yukarıda formülü verilen dişlerde, formül altındaki preparatlar birer hafta (7 gün) aralıklarla 10 hafta süresince tatbik olunmuşlardır.

Bu preparatların her tatbikatında kanallar önce temizlenmişler sonra %3 lük Hidrojen Peroksit ve %5 lik Sodium Hipoklorid ile yıkanmışlar, steril paper-points'lerle kurulanmışlar ve her defasından muhtemel bir kontaminasyon olabi-

leceği düşüncesiyle kanal kültürleri yapılmıştır. Kanal muhtevalarına göre elde edilen antibiogramlar ile de spesifik antibiotikler invivo çalışmalarımızda olduğu gibi tatbik olunmuşlardır. Kültür için besi yeri olarak kanlı jeloz, E.M.B. çikolata Mac. Conkey jelozu kullanılmıştır.

Geçici dolgu şekli olarak, kanal ağızları ve öz odası çinko oksit öjenol, kavitenin geri kalan kısımları ise oksifosfat simanı ile kapatılmıştır. Bu şekilde hermetik muvakkat bir dolgulama uygulanmıştır.

Hayvanın genel anesteziye alınmasını takiben her tedavi seansınra röntgenolojik kontrolleri yapılmıştır. Radiolüsens odaklar meydana geldikten 10 hafta sonra hayvan genel anesteziye alınıp A. Carotis Comminusu kesilerek öldürülmüştür. Hayvanın alt ve üst çeneleri çıkarılarak %10 luk formol'de tesbit edildikten sonra gerekli histolojik preparatlar Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji bölümünce hazırlanmıştır.

Kollagen yapısı ve diğer bağ dokusu komponentlerini görmek maksadı ile Van-Gieson boyama metodunu, hücreseel seviyedeki değerlendirmeler içinde Hema-toxylen-Eosin boyama metotlarını uyguladık.

DULGULAR :

Klinik (invivo) ve Röntgenolojik Dulgular: Muhtelif preparatlar ile yaptığımız endodontik tedavilerle Akut Apikal Abse, Kronik Apikal Abse, Kronik Apikal Periodontitis (Granuloma) gösteren vak'aların 3-6-12 aylık takiplerinde gerek klinik gerek radiolojik olarak yaptığımız tetkiklerde 7 vak'ada başarısızlığa uğradık (%7,3). Aşağıda resimler negatiften pozitif aktarılmadığından radiolüsens olarak görülen sahalar resimlerde radiopak olarak görülmektedir. Ayrıca resimlerdeki 1 nolu röntgen filmi tedaviden önceki, 2 nolu film tedaviden 3 ay sonraki 3 nolu film tedaviden 6 ay sonraki, 4 nolu film ise tedaviden 12 ay sonraki durumu göstermektedir (Resim 1).

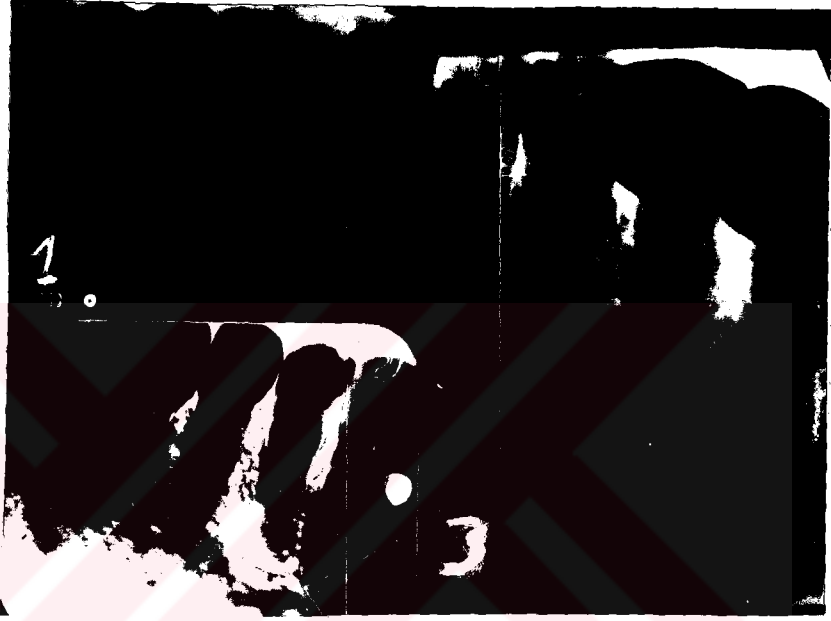


Şekil 1. Akut apikal abse teşhisi ile tedaviye aldığımız bir vak'ada, Kanal Sterilizasyonunu takiben sadece Cortison tetkik ettiğimiz periapikal sahada kemik yıkılımı bariz olarak görülmektedir.

Akut apikal abse semptomlarıyla tedaviye aldığımız vak'alardan 3 ay sonra periapikal radiolüsens görünümünün tam olarak ortadan kalktığını Cortison+ Antibiyotik kombinasyonu tatbik ettiğimiz 2 vak'ada tesbit ettik.

Aynı süre içersinde kanal sterilizasyonunu takiben sadece Cortison tatbik ettiğimiz vak'aların 3'ünde periapikal radiolüsens görünümünün küçüldüğünü aynı durumun antibiyotik+cortison tatbik edilen 8 vak'ada, antibiyotik+cortison+calcium hydroxide tatbik edilen 1 vak'ada, antibiyotik+cortison+sodium fluor'ür tatbik edilen 1 vak'ada, iyod pat tatbik edilen 5 vak'ada görüldüğünü tesbit ettik. Kanal sterilizasyonunu takiben iyod patı tatbik edilen 1 vak'ada periapikal radiolüsens görünümünün tam olarak ortadan kalktığını gözledik. Aynı süre

içinde röntgenolojik olarak apikal radiolüsens görünümün aynı kaldığını, ancak klinik olarak hiçbir semptom göstermediği tesbit olundu. Antibiyotik+cortison tatbik ettiğimiz 2 vak'a ile Antibiyotik+Cortison+Calcium tatbik ettiğimiz 1 vak'ada röntgenolojik olarak her hangi bir kemik regenerasyona görmemiş olmamıza rağmen bu vak'aların tamamen normal fonksiyon gösterdiğini klinik olarak tesbit ettik.



Resim 2. Akut Periapikal abse teşhisi ile tedaviye aldığımız bu vak'ada, kanal sterilizasyonunu takiben Antibiyotik+Cortison tatbik ettiğimiz periapikal sahada 6 ay sonra tam iyileşme görülmektedir.

Akut Apikal Abse gösteren takip edebildiğimiz vak'aların 6 aylık klinik ve röntgenolojik takiplerinde, kanal sterilizasyonunu takiben, sadece kortizon tatbik ettiğimiz 3 vak'ada, Antibiyotik+Cortison tatbik ettiğimiz 4 vak'ada (Resim 2), antibiyotik+cortison+sodyum fluorür tatbik ettiğimiz bir vak'ada

(Resim 3), iyodoform patı tatbik ettiğimiz 2 vak'ada gerek klinik gerekse röntgenolojik olarak antibiotik+cortison tatbik ettiğimiz 7 vak'ada, antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz 2 vak'ada kanal sterilizasyonu takiben iyod patı tatbik ettiğimiz 4 vak'ada klinik olarak tam fonksiyon gösteren bir durum bulunduğunu ancak, röntgenolojik olarak apikal radiolüsens görünümünün kısmen küçüldüğünü tesbit ettik. Antibiotik+cortison kombinasyonu tatbik ettiğimiz 1 vak'a ile iyod patı tatbik ettiğimiz bir başka vak'ada klinik bir problem görülmemesine rağmen röntgenolojik olarak periapikal radiolüsens görünümünün aynı kaldığını bu gözlem devresinde tesbit etmiş bulunuyoruz.



Resim 3- Akut Periapikal abse teşhisi ile tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben antibiotik+cortison+sodium Fluor'ür tatbik ettiğimiz periapikal sahadaki iyileşme görülmektedir.

Akut apikal abse semptomlarıyla tedaviye aldığımız vak'aların 12 aylık takip edebildiğimiz gözlemlerinde kanal sterilizasyonunu takiben sadece cortison tatbik ettiğimiz iki vak'ada, antibiotik+cortison tatbik ettiğimiz 4 vak'a ile, iyodoform patı tatbik ettiğimiz 1 vak'ada klinik ve röntgenolojik olarak tam bir iyileşme olduğunu gözledik. Aynı süre sonunda yaptığımız klinik ve röntgenolojik tetkiklerde antibiotik+cortison tatbik edilen bir vak'ada, antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik edilen 2 vak'ada, iyodoform patı tatbik edilen bir vak'ada klinik olarak tam iyileşme röntgenolojik olarak da periapikal radiolüsens görünümünde kısmi bir daralma ve küçülme olduğunu tesbit ettik.

Kronik Apikal abse teşhisi ile tedaviye aldığımız ve takip edebildiğimiz vak'aların üç ay sonraki tetkiklerinde antibiotik+cortison+sodium Fluor'ür tatbik ettiğimiz bir vak'ada klinik ve röntgenolojik olarak tam iyileşme meydana geldiğini tesbit ettik. Kanal sterilizasyonunu takiben sadece cortison tatbik ettiğimiz 4 vak'ada antibiotik+cortison tatbik ettiğimiz 7 vak'ada, antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz 2 vak'ada cortison+antibiotik+sodium fluor'ür tatbik ettiğimiz 9 vak'ada iyod patı tatbik ettiğimiz 3 vak'ada klinik olarak tam bir fonksiyon hali olduğunu röntgenolojik olarak da periapikal radiolüsens görünümünde kısmi bir küçülme olduğunu gözledik. Aynı süre sonunda sadece cortison tatbik ettiğimiz iki vak'ada, antibiotik+cortison tatbik ettiğimiz 7 vak'ada antibiotik+cortison+sodium fluor'ür tatbik ettiğimiz 1 vak'ada klinik olarak herhangi bir semptom görmemize rağmen yaptığımız röntgenolojik tetkiklerde periapikal radiolüsens görünümünde herhangi bir tekâmül tesbit edilememiştir.



Resim. 4. Kronik periapikal abse teşhisi ile tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben yalnız cortison tatbik ettiğimiz periapikal sahadaki iyileşmeyi görmekteyiz.

Bu gruba giren vak'alardan 6 ay sonra takip edebildiğimiz sadece cortison tatbik edilen 4 vak'ada klinik olarak tam bir iyileşme görmemize rağmen röntgenolojik tetkiklerde bu vak'alarda periapikal radiolüsens görünümün kısmi bir tekâmül gösterdiğini tesbit ettik (Resim 4). Aynı süre içersinde sadece cortison tatbik edilen vak'alarda klinik semptomların ortadan kalkdığını ancak periapikal radiolüsens görünümünde herhangi bir gerileme olmadığı görüldü. Bu süre sonunda yaptığımız tetkiklerde antibiotik+cortison tatbik ettiğimiz vak'aların tümünde klinik olarak bütün semptomların ortadan kalkmasına karşılık

radlyolojik olarak periapikal radiolüsens görünümünde bir vak'ada radiolüsens görünümünün tamamen ortadan kalktığını, 9 vak'ada kısmen ortadan kalktığını 3 vak'ada da radiolüsens görünümünün aynı kaldığını tesbit ettik. Antibiyotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz vak'alarda yine klinik olarak tam bir iyileşme tesbit etmemize karşılık röntgenolojik olarak 1 vak'ada periapikal radiolüsens görünümünde tamamen ortadan kalktığını (Resim 5) 4 vak'ada kısmen ortadan kalktığını iki vak'ada da radiolüsens görünümünün aynı kaldığını tesbit ettik.



Şekil 5- Kronik periapikal abse teşhisiyle tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben antibiyotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz periapikal sahadaki iyileşmeyi görmekteyiz.

Antibiyotik+cortison+sodium fluor'ür tatbik ettiğimiz vak'aların 1 tanesinde klinik ve röntgenolojik olarak tam bir iyileşme 7 sinde de klinik olarak herhangi bir semptom görülmemesine rağmen röntgenolojik olarak kemik dokusunda kısmi bir iyileşme olduğunu bir vak'ada da klinik olarak başarılı olmamıza rağmen röntgenolojik olarak periapikal radiolüsens görünümünün ilk röntgen görünümüne nazaran aynı görünümde kaldığını tesbit ettik. Kanal sterilizasyonunu takiben iyod patı tatbik ettiğimiz kronik apikal apse gösteren 1 vak'ada 6 ay süre sonra yaptığımız takipte klinik ve röntgenolojik olarak tam bir iyileşme iki vak'ada klinik olarak tam bir iyileşme olmasına karşın periapikal radiolüsens görünümünde kısmi bir iyileşme olduğunu gözledik.



Resim 6-- Kronik periapikal abse teşhisiyle tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben antibiyotik+cortison tatbik ettiğimiz periapikal sahadaki iyileşmeyi görmekteyiz.

Kronik apikal abse gösteren vak'aların 12 ay takip edebildiğimiz kısmında sadece cortison tatbik edilen iki vak'ada klinik ve röntgenolojik olarak tam bir iyileşme bir vak'ada klinik olarak tam bir iyileşme olmasına karşın periapikal radiolüsens görünümde kısmen bir gelişme 1 vak'ada da radiolüsens görünümün klinik semptomlar tamamen ortadan kalkmasına rağmen aynı kaldığını tesbit ettik. Bu süre sonunda antibiotik+cortison tatbik edilen 1 vak'ada gerek röntgenolojik gerekse klinik olarak tam bir iyileşme bulunduğunu (Resim 6) 4 vak'ada klinik olarak tam bir iyileşme fakat röntgenolojik olarak kısmi bir iyileşmenin gerçekleştiği gözlemlendi. Antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik edilen bir vak'ada röntgenolojik olarak kemikte kısmi bir regenerasyon görülmesine rağmen klinik olarak tam başarılı olunmuştur. Bu kombinasyonun tatbik edildiği bir başka vak'ada da klinik olarak hastanın bütün şikâyetleri giderilmiş olmasına rağmen röntgenolojik olarak tedavi başlangıcındaki radiolüsens görünümü aynı kaldığı tesbit olundu. Antibiotik+cortison+sodium Fluor'ür tatbik ettiğimiz vak'aların bir tanesinde 12 ay sonraki takibimizde gerek klinik gerekse röntgenolojik tam bir iyileşme, iki vak'ada da klinik olarak tam bir iyileşme görülmesine rağmen röntgenolojik olarak kısmi bir iyileşme olduğu görülmüştür. Kronik apikal apse gösteren ve kanal sterilizasyonunu takiben iyod patı tatbik ettiğimiz bir vak'ada da klinik ve röntgenolojik olarak tam bir iyileşme tesbit edildi.

Kronik Apikal Periodontitis (Granüloma): Teşhisinin röntgenolojik olarak konulduğu vak'aların 3 aylık takibinde sadece cortison tatbik edilen 2 vak'ada röntgenolojik olarak periapikal radiolüsens görünümde ilk görünüme nazaran kısmi bir ufalma olduğunu, 3 vak'ada ise röntgen tetkikinde radiolüsens görünümün ilk görünüme nazaran aynı kaldığını tesbit ettik. Bu gruba giren tüm vak'alar genellikle Subklinik semptomlar gösterdiğinden klinik olarak değerlendirilmelerinin geçerli bir değerlendirme olmadığı kanaatindeyiz. Antibiotik+cortison tatbik ettiğimiz 5 vak'ada periapikal radiolüsens görünümde ilk görünüme nazaran kısmi bir küçülme olduğunu (Resim 7) 2 vak'ada ise bu görünümün

bu görünümün aynı kaldığı tesbit edildi. Antibiyotik+cortison+calcium hydroxide tatbik edilen 3 vak'ada radiolüsens görünümün ilk görünümüne nazaran kısmen küçüldüğünü 5 vak'ada ise aynı kaldığını gözledik. Antibiyotik+cortison+sodium fluor'ür tatbik edilen 1 vak'ada radiolüsens görünüm kısmi olarak küçüldüğünü 1 vak'ada ise aynı kaldığı görüldü.



Resim 7. Kronik apikal periodontitis (Granüloma) teşhisi ile tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben Antibiyotik+cortison tatbik ettiğimiz apikal sahadaki granülomda kısmi küçülmeyi görmekteyiz.

İyod patı tatbik edilen 3 vak'ada kısmi bir küçülme 1 vak'ada ise radiolüsens görünümün aynı kaldığı gözlemlendi.



Resim 8. Kronik apikal periodontitis (Granüloma) teşhisi ile tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz apikal sahadaki granülomda tamamen ortadan kalktığını görmekteyiz.

Kronik apikal periodontitis (Granüloma), vak'aların 6 aylık takibinde; sadece kortizon tatbik edilen 2 vak'ada kısmi iyileşmenin olduğu 3 vak'ada ise radiolüsens görünümün tedavi öncesi ilk röntgen görünümün tedavi öncesi ilk

röntgen görünümüne nazaran aynı kaldığı görüldü. Antibiyotik+cortison tatbik edilen vak'ada tam 6 vak'ada kısmi bir iyileşme 1 vak'ada ise durumun aynı kaldığı gözlemlendi. Antibiyotik+cortison+calcium hydroxide tatbik edilen 1 vak'anın periapikal olarak tam bir iyileşme gösterdiği (Resim 8) 6 tanesinin ise kısmi bir periapikal iyileşme gösterdiği gözlemlendi. (Resim 9) Antibiyotik+cortison+sodium fluor'ür tatbik edilen 1 tam iyileşme 1 vak'ada periapikal (Resim 10) olarak granülomun kısmi bir küçülmesi bir diğesinde ise aynı kaldığı görüldü. İyod patı tatbik edilen 3 vak'ada granülomun kısmi bir küçülme gösterdiği 1 vak'ada ise granülomun aynı kaldığı görüldü, Resim 9-10.



Resim 9- Kronik apikal periodontitis (Granüloma) teşhisi ile tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben antibiyotik+cortison+sodium Flour'ür tatbik ettiğimiz apikal sahadaki granülomda tamamen ortadan kalktığını görmekteyiz.



Resim 10- Kronik apikal periodontitis teşhisi ile tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz apikal sahadaki granüloma kısmi bir küçülme olduğunu görmekteyiz.

Kronik apikal periodontitis (granüloma) gösteren vak'alardan 12 aylık süre ile takip edebildiğimiz sadece cortison verilen 1 vak'ada granülomun büyüklüğünün aynı kaldığı antibiotik+cortison verilen 4 vak'ada kısmi olarak granülomun küçüldüğünü 1 vak'ada da aynı kaldığını tesbit ettik. Antibiotik+cortison+calcium hydroxide verilen 1 vak'ada periapikal görünümün tamamen ortadan kalktığını 3 vak'ada ise radiolüsens görünümün küçüldüğünü gözledik (Resim 10). Antibiotik+cortison+sodium Fluor'ür verdiğimiz 1 vak'ada röntgenolojik olarak

iyileşmenin tam 1 vak'ada kısmi küçülme olduğunu, iyod patı tatbik edilen 1 vak'ada da kısmi olarak görünümün ilk görünüme nazaran ufaldığını gözledik (Resim 11).



Resim 11- Kronik apikal periodontitis (Granüloma) teşhisi ile tedaviye aldığımız bu vak'ada kanal sterilizasyonunu takiben iyod patı tatbik ettiğimiz apikal sahadaki granülomda kısmi bir küçülme olduğunu görmekteyiz.

Klinik gözlemlerimiz arasında sadece cortison ve cortison+antibiyotik tatbik ettiğimiz vak'alarda akut semptomların ilk seansı takiben derhal geçtiğini antibiyotik+cortison+sodium Fluor'ür tatbik ettiğimiz vak'alar ile antibi-

otik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz vak'alarda az da olsa bir periapikal iritasyon meydana geldiğini ancak bu durumun 24 saat sonra geçtiğini hastalardan aldığımız anamnezlerden tesbit ettik.

Akut apikal proçes gösteren vak'alarda ağrı duyusunun hemen ortadan kaldırılması için kanal sterilizasyonu için kullandığımız antibiotiklerin cortison ile kombine edilmeleri yüzde yüz denilebilecek seviyede akut semptomların giderilmesinde yararlı olmuştur. Kronik apikal periodontitis (Granüloma) gösteren vak'alarda kanal sterilizasyonu sırasında uyguladığımız cortison bu tip dişlerin daha evvel perküsyonda göstermiş oldukları künt ağrı duyusunu da ortadan kaldırmıştır.

A. Röntgenolojik Bulgular:

Periapikal proçes meydana geldikten hemen sonra periapikal sahada görülen radiolüsens görünüm Resim 12'de görülmektedir.



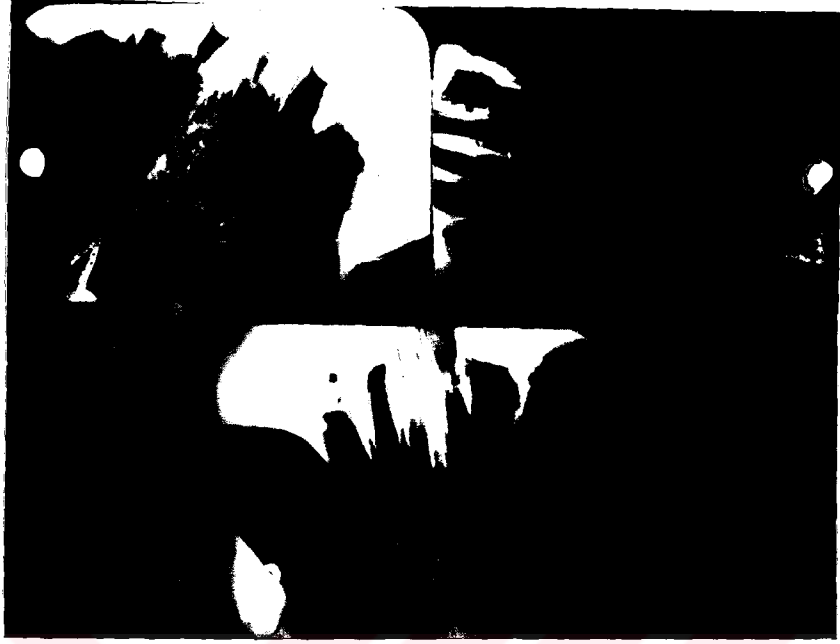
Resim 12.

Kullandığımız muhtelif preparatların tatbikini takiben bir ay sonra çekilen röntgen görünümleri Resim 13'de görülmektedir.



Resim 13.

Aynı preparatların tatbiki ile on hafta sonraki radiolojik görünüm Resim 14'de görülmektedir.



Resim 14.

Son olarak çekilen grafiden görüleceği üzere; sadece cortison tatbik ettiğimiz $\frac{1}{3}$ nolu dişlerde periapikal olarak radiolüsens odakların küçüldüğü ve bu odakların radiopaklaşmaya başladığı görülmektedir.

Antibiyotik+cortison+sodium fluor'ür tatbik ettiğimiz $\frac{1}{1}$ no. lu dişlerde periapikal radiolüsens görünümün bariz olarak küçüldüğü görülmektedir.

Antibiyotik+cortison tatbik ettiğimiz $\frac{3}{2}$ nolu dişlerin periapikal sahalarındaki radiolüsens görünümünde kısmi bir küçülme meydana geldiğini görebiliriz.

İyod patı tatbik ettiğimiz $\frac{2}{2}$ nolu dişlerin periapikal sahalarındaki radiolüsens görünümünde, taşkın dolgu yapılmasına rağmen kısmi bir küçülme meydana geldiği görülmektedir.

Antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz $\frac{2}{2}$ nolu dişlerin periapikal sahalarında oluşmuş bulunan radiolüsens görünümün bariz olarak azaldığı görülmektedir.

Grafilere negatiften pozitif aktarılmadığından radiolüsens görünüm radiopak olarak görülmektedir.

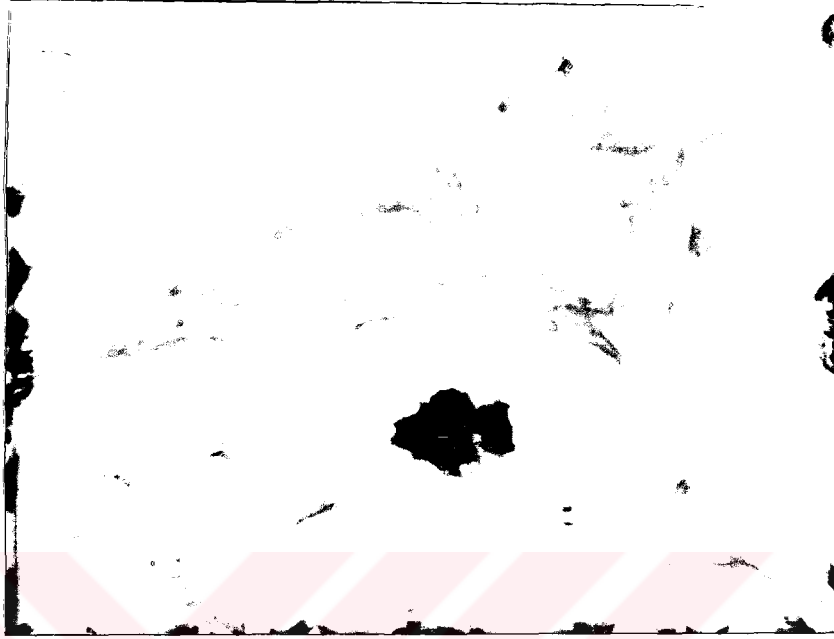
II. Eksperimental (İnvitro) Çalışmalar ile İlgili

A- Röntgenolojik Bulgular (İnvitro)

B- Histolojik (İnvitro) Bulgular

B- Histolojik Bulgular :

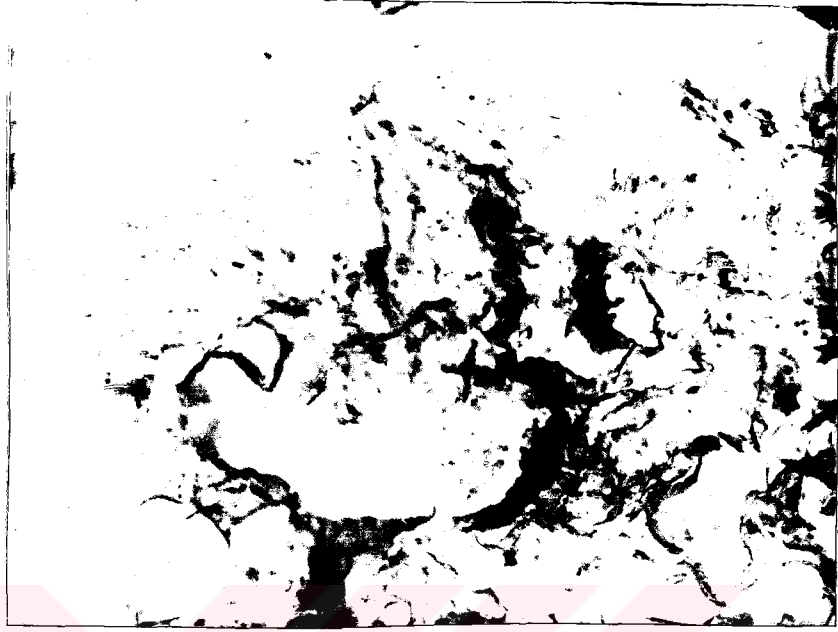
Periapikal süreç meydana geldikten sonra 10 hafta süreyle sadece cortison tatbik ettiğimiz periapikal sahada gevşek bağ dokusu sahalarının içerisinde damardan zengin ve damarların çevresinde lenfosit histiosit ve tek tük polimorf nüveli lökositlerden teşekkül eden selüler bir yapı mevcuttur. Ayrıca periapikal sahada dissemine tarzda ve yer yer bir kaç bir araya gelmiş fasiform veya aralarında yıldız şeklinde bağlantı bulunan alveol kemiği hücreleri görülmektedir. Periapikal sahada bağ dokusu fibrillerinin gevşediği ve normal stürüktür görünümünün kaybolduğu ve bu gevşekliğe bağlı olarak vakuollenmeler görülmektedir. Bu boşluklarının bazılarının içerisinde yıldız şeklinde kemik hücreleri, bazılarının da ise vakuol çevresinde bu tip hücrelere rastlanılmaktadır. Diğer bazı vakuollerde muntazam olmayan mavimtrak ince diziler halinde calcium inkrüstasyonlarını belgeleyen odaklar müşahade edilmiştir. Vakuoller sahaların dışında kalan bazı bölgelerde inceli kalınlı şeritler halinde bir kısmında az bir kısmında kireç maddesi bulunmayan osteoporozu ifade eden sahalar tesbit edilmiştir (Resim 15, 16, 17).



Resim 15. Sadece cortison tatbik edilen dişin periapikalinden alınan kesit (Hematoxylen-Eosin 40x).



Resim 16. Sadece cortison tatbik edilen dişin periapikalinden alınan kesit (Hematoxylen-Eosin 10x).



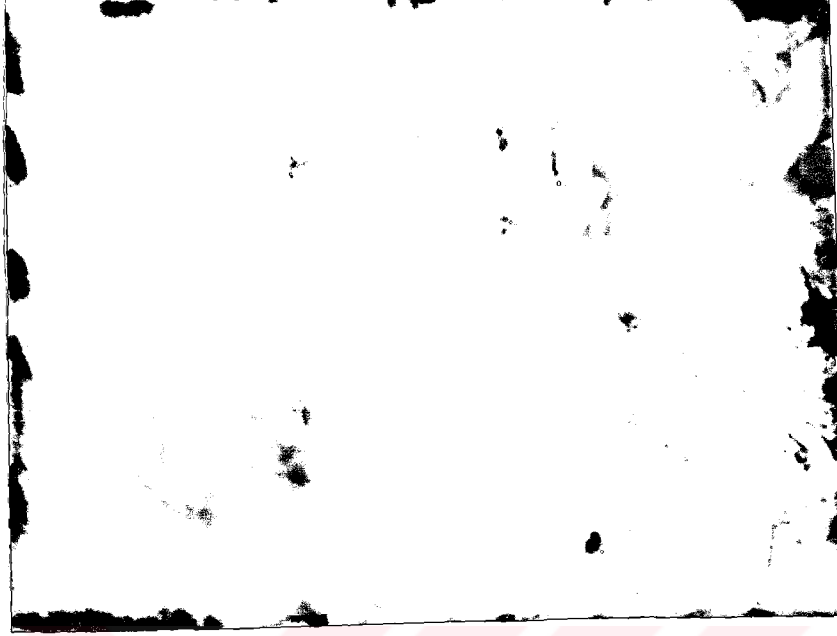
Resim 17. Sadece Cortison tatbik ettiğimiz dişin periapikal sahasından alınan kesit (Hematoxylin-Eosin 20x).

Antibiyotik+cortison+calcium hydroxide; preparatı tatbik edilen periapikal bölgeye isabet eden kısımlarda gevşek bağ dokusu fibrillerinin arasında kümeler halinde yerleşme gösteren lenfosit histiasit fusiform şekilli fibrositler ve az sayıda fibroblastların bulunduğu görülmektedir. Burada görülen mono ve polinükleer hücrelerin kısmi bir necrobioza uğradığı çekirdeklerdeki karyokinez halinde tanımlanabilir. Stoplazmik değişik hadiselerini işaret eden bulgular arasında hücre konturlarının kaybolması ve bir çok sahada bu yapının hayali görünümde bulunması karakteristiktir. Bazı kısımlarda damarların aralarında monohistio-lenfositer karakterli bir granülasyon dokusu mevcuttur. Bu görünümde yer alan hücreler yalnız Cortison tatbik edilen durumdaki kesitlerden farklı olarak polinükleer hücre sayısında ileri derecede bir azalma göstermektedir. (Bu durum antibiyotik+cortison kombinasyonun iltihabi akut halden kronik hale geçirmiş ol-

masının ifadesi olarak tanımlanabilir). Bağ dokusu hücrelerinden fibro-histiostik hücrelerden ibaret ve kordonlar tarzından dizilim gösteren bölgeler görülmüştür (Bu durum tamir proğesi ile ilgili olabilir). Arada ve bilhassa bağ dokusu içersinde irili ufaklı kireç inklüstasyonları ihtiva eden odakların şekillendiği gözlenmiştir. Periapikal sahada çeşitli reaktiv hadiselerin teşekkül ettiği yanı bir tarafta nekroz bir tarafta da necrobiozdan nekroza kadar giden değişiklikler görülmüştür. Granulasyon dokusu hücrelerinde bir aktivasyon yani aşırı bir proliferasyon alanları görülmüş olup bu alanlar içersinde yer yer irili ufaklı ve dissemine bir tarzda kireç inklükasyonlarını ihtiva eden kemikleşme odaklarını teşekkül etmeye başladığı görülmüştür.

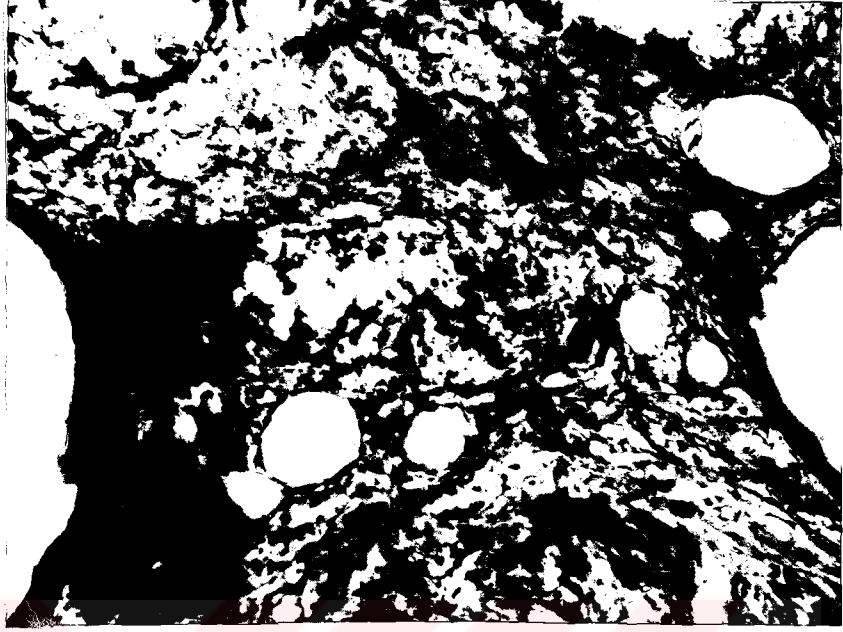


Şekil 18. Antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik edilen dişin periapikal sahasından alınan kesit (Hemotoxylen-Eosin 10x).



Şekil 19. Antibiyotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz dişin periapikal sahasından alınan kesit (Hematoxylen-Eosin 20x).

Polimorf çekirdekli lökositlerde, bu sahalarda bir azalma olduğu ve hatta bu hücrelerin tamamen ortadan kalktığı söylenebilir (bu durum kireçlenme odakları civarında iltihabi vetirenin akut halde kronik hale geçmesini veya bir iyileşmenin ifadesi olabilir) (Resim 20).

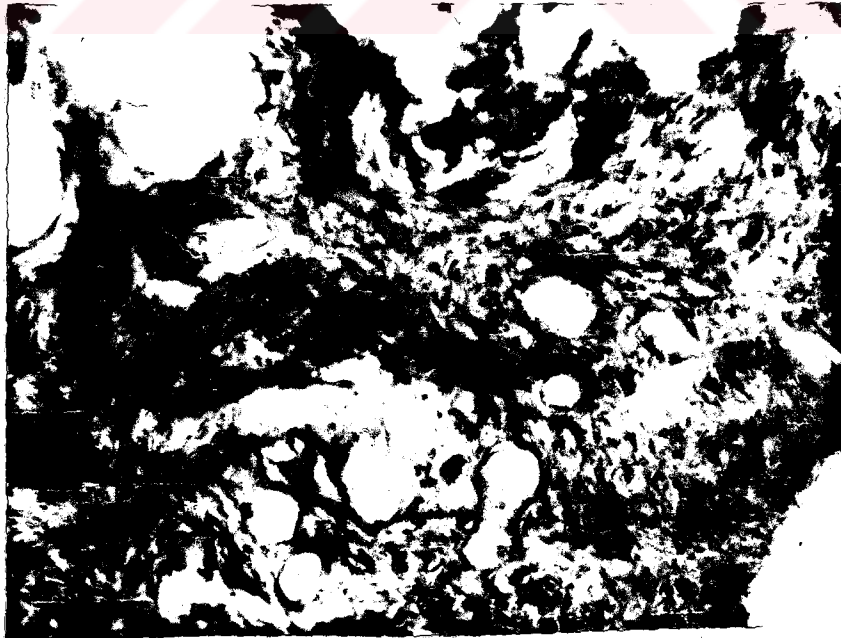


Resim 20. Antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz dişin periapikalinden alınan kesit (Van-Gieson 20x).

Van-Gieson boyama ile yapılan preparatların tetkikinde Antibiotik+cortison+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz dişlerde hematoxylen eosin ile boyamalarda kaydedilen ve verilen bulguların dışında başka bir durum tesbit edilemedi.



Resim 21. Antibiotik+cortison+sodium Fluor'ür tatbik ettiğimiz dişin periapikalinden alınan kesit (Hematoxylen-Eosin 10x).



Resim 22. Antibiotik+cortison+sodium Fluor'ür tatbik edilen dişin periapikal sahasından alınan kesit (Van-Gieson 20x).

Cortison+antibiotik+sodium fluor'ür tatbik edilen vak'alarda periapikal bölgede inceli kalınlı ve çeşitli şekiller gösteren bağ dokusu bölmeleri arasında gene inceli kalınlı çeşitli şekiller gösteren kireçlenme odakları ihtiva eden kireç inkrüstasyonları ve kemik lamelleri mevcuttur. Daha çok damar çevresinde fibroblastik histiositik-fibrositik selüler bir yapı mevcuttur. Burada dikkati çeken husus kapiler çevrede monositik ve polimorfonükleer hücrelerin bulunmayışıdır (Olayın tetkikinde başlangıçta teşekkül etmiş bulunan granulasyon dokusunun alveol kemiğine primitif hücrelerini teşkil edecek olan bağ dokusu hücrelerine dönüşmemiş olması bu dokuda kemik teşekkülünün meydana gelmiş olmasının bir ifadesidir).



Resim 23. İyod patı tatbik ettiğimiz dişin periapikal sahasından alınan kesit (Van-Gieson 4x).

İyod patı: Preparatı tatbik edilen periapikal bölgede foramen apikaleden dental kanala doğru bir granülasyon dokusunun invagüne olduğu bu bağ dokusunun çoğunluğunun kollagen fibril demetlerinden müteşekkil olduğunu ve demetler arasında histiosit ve fibrositlerin bulunması karakteristiktir. Kanal içersinde proliferan olan bağ dokusunun bilhassa damar çevrelerinde histiosit konsantrasyonu bakımından kanal dışındaki sahalara nazaran daha fazla olduğu karakteristik bulgulardır. Kanal içersinde dentine yakın kısımlarda kesintiler gösteren ince bağ dokusu şeridi hücreden hemen hemen tamamen yoksun bulunmaktadır. Tek tük rastlanılan hücrelerin hemen hepsi nekroz veya nekrobiyoz gösteriyordu. Hücreler arası bazı sahalarda bol miktarda içleri eozinofilik homogen bir madde ile dolu kapillerler ve bunların yanında çeşikli çapta boşluklar mevcuttur. Periapikal bölgede yer alan bazı damarların çevrelerinde mononükleer histiositer hücreler görülmektedir. Bu kısımlara yakın bölgelerde yer alan bağ dokusunda bir gevşeme fibrillerde bir incelme ve dağılma mevcuttur. Bu görünüş bize bir taraftan şekillenmiş bulunan granülasyon dokusunun zamanla hücreden fakirleşerek fibrilleşmeye doğru gittiğini ve bu fibrilleşmede bir çok sahada kondansasyonlar bulunduğunu bir başka deyimle sikatrisyel bir dokunun oluştuğunu ifade etmektedir.



Resim 24. İyod patı tatbik edilen dişin periapikalinden aldığımız kesit (Hemotoxylin-Eosin 20x).

Bu preparatın Van-Giesson ile yapılan tetkiklerinde bulgular hematoxylen eosin ile yapılan tetkiklere uymaktadır. Ancak bu tetkikte kollagen fibril yapısı tematoxylen eosin'den daha belirgin olarak ortaya konulmaktadır.



Şekil 25. Antibiyotik+cortison tatbik ettiğimiz dişin periapikalinden alınan kesit (Hemotoxylen-Eosin 4x).



Resim 26. Antibiyotik+cortison tatbik ettiğimiz dişin periapikalinden alınan kesit (Hematoxylen-Eosin 20x).

Antibiyotik+cortison: Tatbik edilen preparatta periapikal bölgedeki bağ dokusunun yer yer gevşemeler gösterdiği ve yer yer de birbirinden ayrıldığı damar kesitlerinin çevresinde monositer ve bağ dokusu hücrelerinden ibaret bir selüler kolleksiyon görülmüştür. Bu yapı içersinde yer yer gayri muntazam şekilli irili ufaklı ve bir kısımda ve bilhassa kenar kısımlarında az sayıda kireç ihtiva eden kemik trabekülleri görülmüştür.



Şekil 27. Antibiyotik+cortison tatbik ettiğimiz dişin periapikalinden alınan kesit (Van-Gieson 20x).

Van-Gieson boya metodu ile boyanan preparatların tetkikinde, bulgular boyanan preparatların tetkikinde, bulgular hematoxylen-Eosin ile yapılan tetkiklere uymaktadır. Bundan başka koyda diğer bir şey tesbit edilememiştir.

İN VİTRO BULGULARIN TARTIŞMASI

Cortisonun damar permeabilitesinde ve doku perfizyonunda rol oynayan bir steroid olduğu bizlerce bilinen bir husustur. Histolojik olarak yaptığımız tetkiklerde damar çevresindeki sahalarda tek tük polimorf nüveli lokosit görmemize karşın bol miktarda doku menşeli histiositler görmemiz saf cortizon tatbik ettiğimiz periapikal dokuda cortisonun damar permeabilitesini normale dönüştürdüğünün bir ifadesidir. Ayrıca periapikal sahada damardan zengin bir bölge görmüş olmamız doku perfizyonu açısından corticosteroidlerin pozitif etkilerinin bir belgesidir. Periapikal sahada yıldız şeklinde tek tük alveol kemiğı hücreleri görmemiz cortico steroid'lerin kemik hücresi aktivitesinde etkin olduğunu belirlemektedir. Nitekim, düşük dozdaki cortisol tatbikinin kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiği ancak yüksek dozdaki cortisol tatbikinin kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği muhtelif araştırmacılarca gözlenmiştir^{(19), (20), (21), (22)}. Araştırmamızda yüksek dozda corticosteroid kullandığımızdan alveol kemiğine yüksek dozda cortison tatbikinde rezorbtif aktivitede belirgin bir inhibisyon meydana gelmiş olabilir. Cortico steroidlerin yüksek dozda tatbiki ile osteoblastik aktivitede bir depresyon meydana geldiğini bilmekteyiz. Cortico-streidlerin osteoblastik aktivite üzerindeki rolleri ile ilgili bulgularımızda bu araştırmayı doğrulamaktadır. Periapikal bağ dokusu fibrillerin gevşemesi normal sükrüktürün bozulması ve buna bağlı olarak gördüğümüz hücreler arası sahaların genişlemesi kollagen biosentezi inhibisyonunun ve kollagenolitik aktivitenin bir eseridir. Berliner⁽⁷⁾ Barber⁽⁸⁾, Corman⁽⁹⁾, Cauffman⁽¹⁰⁾ gösterdiğine göre uzun süre mafsal içersine tatbik edilen glucocorticosteroidlerin ligamentlerde kopmalar yapılabildiğı tesbit olunmuştur. Bu bulgular periapikal sahada görmüş olduğumuz fibriler seviyedeki lizis'i doğruluyacak niteliktedir. Granulasyon dokusunda bu kollagenolitik faaliyete bağlı olarak bir ufalma meydana gelmesi ve hatta apikal skatris gösteren vak'alarda apikal ekatris'in ortadan kalkması corticosteroidlerin kollagenolitik aktivitelerinin bir ifadesi olarak kabul olunabilir.

Nettelblad⁽¹⁴⁾ ve arkadaşları doku yıkılımı gösteren bağ dokusuna tatbik edilen steroidlerle bağ dokusundaki hyaluronik asidin polimerize olduğunu vasküler duvarların stabilite kazandığını, damar permeabilitesinin dikkate değer seviyede azaldığını tesbit etmişlerdir. Permeabilite azalmasına bağlı olarak ve venöz dönüşümünün düzelmesiyle ödemin ortadan kalkması klinik olarak tedaviye aldığımız dişlerin semptom göstermemesini doğrulayacak özelliklerdir.

Corticosteroidlerin fibroblastik proliferasyonu inhibe ettikleri ve ayrıca bu hücrelerde vakuollenme meydana getirdikleri bilinmektedir. Bu bulgu periapikal sahada gördüğümüz fibroblastik vakuollenmeyle aynı paralelde bulunan bir bulgudur. Bazı intestisiyel sahalarda muntazam olmayan mavimtrak kalsiyum inkrütasyonlarını görmemiz rezorptif sürecin yanı sıra bir mineral appozisyonunun da ifadesi olabilir.

Cortison antibiotik tatbik ettiğimiz dişlerde hazırlanan histolojik preparatta periapikal bölgedeki bağ dokusunun yer yer gevşemiş olması cortison'un antibiotik ile kombine edilmesinin bağ dokusu kollagen yıkılımını önleyemediğinin bir işaretidir. Damar kesitleri çevresinde monositer ve bağ dokusu hücrelerinden ibaret selüler bir yapı görmemiz doku perfizyonunun düzelmesi ve kapiler permeabilitenin akut safhadan kronik safhaya veya iyileşme safhasına geçmesinin neticesi olabilir.

Cortico-steroidleri antibiyotiklerle kombine etmemizin sebebi antibiyotiklerin saha sterilizasyonu yapmasının yanı sıra cortico, steroidlerin istenmeyen bazı yan tesirlerini hafifletmek gayesine matuftur.

Ayrıca corticosteroidler kronik iltihabı belirleyen lenfositler üzerinde litik bir tesire sahiptirler⁽³¹⁾. Bu nedenle koruyucu bir bariyer vazifesi gören lenfositlerden boşalan yeri antibiyotikler ile takviye etmek bir tedavi alternatififi olarak düşünülebilir.

Cortison+antibiotik+calcium hydroxide tatbik ettiğimiz dişlerin periapi-

kal dokularında bağ dokusu elementlerinde görmüş olduğumuz gevşeme hali bu preparatın bir komponenti olan cortison'un aktivitesine bağlıdır. Hücresel seviyede periapikal sahada lenfosit histiosit fusiform şekilli fibrosit ve fibroblastları görmemiz periapikal sürecin kronik halden iyileşme haline dönüşümünün bir ifadesidir. Nitekim sadece cortison tatbik edilen preparatlardan farklı olarak polimorfonükleer lökosit sayısında azalma olmuş olması periapikal iyileşmeye geçişin bir başka ifadesidir.

Tamir süreci ile ilgili olarak bağ dokusu hücrelerinden fibro-histiositik hücrelerden oluşan kordon görmüş olmamız iyileşme süreciyle ilgilidir. Bu preparatta gördüğümüz en ilginç bulgu bağ dokusu içinde tesbit ettiğimiz kalsifikasyon inkrüstasyonlarıdır. Bu tip kalsifikasyon odaklarının oluşması pulpa kuafajında meydana gelen tamir sürecine benzer bir mekanizma ile yani, calcium hydroxide'nin doku sitümülanı olarak fonksiyon görmesi ile meydana gelmiş olabilir.

Ayrıca bazı periapikal sahalarda nekrozdaki nekrobiyoz kadar giden değişiklikler görmüş olmamız iki şekilde izah olunabilir: Bunlardan birincisi esasen mevcut olan hücre yıkılımı veya 12-13 pH gösteren calcium hydroxide'nin periapikal dokuda böyle bir yıkılım hazırlamış olmasıdır. Ancak araştırmamızda tatbik ettiğimiz calcium hydroxide+cortison+antibiyotik ile kombine edildiğinden preparatımızın pH'sı 8 ila 9 civarındadır. Bu pH'nın periapikal bağ dokusunda nekroz veya nekrobiyoz ile ilgili değişiklikleri oluşturmayacağına tersine diferansiye olmamış bağ dokusu hücrelerinin aktivitesini arttıracığına inanıyoruz. Ayrıca, kalsifikasyon odakları civarında polimorf nüveli lökositlerin azalması veya tamamen ortadan kalkması, tamir organik matrixinin (Granülasyon dokusunun) bu tip preparat ile normalden daha erken kalsifiye olmasını ifade edebilecek niteliktedir.

Antibiyotik+cortison+sodium Flour'ür tatbik ettiğimiz preparatta, antibiyotik+cortison+calcium hydroxide preparatında elde edilen histolojik görünüm-ler elde edilmiştir. Burada diğer preparattan farklı bulunan Sodium Flor'ürün

granülasyon dokusu içerisinde, kalsifikasyon odakları meydana getirmesi, bu tuzun hücreler arası sıvıda bulunan kalsiyumu, bu odaklara mal etmesi şeklinde izah edilebilir. Nitekim, invitro olarak yapılan araştırmalarda dekalsifiye edilmiş diş dokularının kalsiyum ihtiva eden bir media'da tekrar sertleştiği ve rekalsifikasyon sürecinin, fluor tuzları ihtiva eden ortamlarda daha hızlı bir şekilde olduğu tesbit olunmuştur⁽²⁶⁾. Fluor bileşiklerinin günümüzde osteoporozis tedavisinde bir tedavi alternatifi olarak kullanıldığını bilmekteyiz. Sodyum Fluorür, bu araştırmalarımızda muhtemelen, kortikosteroide bağlı alveoler osteoporoziteyi önleyecek bir neden olabilir.

Kanal sterilizasyonunu takiben, kullandığımız iyodoform kanal dolgu maddesi periapikal bölgede, Foramen Apikale'den dental kanala doğru bir granülasyon dokusunun invaginasyonunu göstermiştir. Bu durum iyod patının periapikal tamir dokusu tarafından rezorpsiyona uğraması ile izah edilebilir. Bağ dokusu yoğunluğunun bu preparatta kollagen fibril demetlerinden müteşekkil olması, demetler arasında fibrosit ve histiositlerin bulunması, iyodoformlu preparatların kollagen sentezini stimüle ettiklerini ve antibiotik+cortison+sodium Fluorür, antibiotik+cortison+calcium Hydroxide preparatlarından farklı olarak periapikal sahada kalsifikasyon odaklarını oluşturmadığını ifade etmektedir. Bu durumda, iyodoformlu preparatların doku stimülanı olarak değil, doku dostu olduğunu belgelemektedir.

Experimental çalışmalarımızdaki röntgenolojik bulgularımıza göre; sadece cortison tatbik ettiğimiz dişlerde, periapikal sahada kısmi bir iyiye gidiş görülmesine karşın, diğer preparatlarda belirgin bir şekilde periapikal radiolüsens görünümünün azalması karakteristiktir. Experimental çalışma süresi 10 haftayı kapsadığından, periapikal sahada gördüğümüz radiolüsens görünüm, şayet daha uzun bir sürede takip edilebilse idi, muhtemelen tamamen ortadan kalkardı. Nitekim klinik olarak yaptığımız ve bir yıl süre ile takip ettiğimiz vakaların büyük bir yüzdesinde, periapikal görünümün dikkate değer bir şekilde iyiye doğru yöneldiğini tespit etmiş bulunuyoruz.

KLİNİK VE RÖNKGENOLOJİK BULGULARIN TARTIŞMASI

Klinik olarak kanal sterilizasyonunu takiben kullandığımız ve periapikal sahaya zerk ettiğimiz Antibiyotik+cortison kombinasyonunun hemen hemen bütün akut belirtileri bir seansta ortadan kaldırdığını tespit etmiş bulunuyoruz. Corticosteroidlerin periapikal kapiller permeabiliteyi azaltıcı, doku perfüzyonunu artırıcı yönde rol oynaması ödemin ortadan kalkmasında ve binnetice akut semptomların giderilmesinde etkin olmaktadır. Nitekim gerek çiğneme fonksiyonunda gördüğümüz fonksiyonel durum, gerekse klinik olarak yapmış olduğumuz perküsyon ve palpasyon testleri bu yöndeki başarılarımızı doğrulamaktadır. Fistüllenmiş kronik apikal abse gösteren vak'alarda fistül ağzının ortadan kalkmış olması, alveol kemiğindeki regeneratif değişikliklere bağlanabilir. Bu durum muhtemelen infeksiyon nedenlerinin ortadan kalkmasına bağlanabileceği gibi kullandığımız preparatlardan calcium Hydroxide ve sodium Fluor'ür taşıyan preparatların, periodontal membran üzerinden alveol kemiği sahalarına tesirli olmaları ile de izah olunabilir.

Röntgenolojik olarak yaptığımız tetkiklerde; antibiyotik+cortison kombinasyonlarının, gerek akut apikal apse, gerekse kronik apikal apse vak'alarında 3-6 aylık gözlemlerde belirgin bir iyileşme göstermesi, bu preparatların bu tip vak'alarda geçerli bir tedavi şekli olacağını doğrulamaktadır. Bu preparatların Calcium Hydroxide veya Sodium Fluor'ür ile kombine edilmeleri, cortisonun uzun süre kullanılmasına bağlı olarak oluşan osteoblastik inhibisyonu önlemek ve hatta osteoblastik aktiviteyi arttırmak açısından faydalı olur kanaatindeyiz. İyod patı ile tedavi ettiğimiz vak'alarda, periapikal iyileşmenin antibiyotik+cortisonun diğer kombinasyonlarına nazaran daha düşük seviyede cereyan ettiğini ve invitro bulgularda gördüğümüz gibi periapikal iyileşmenin fibro-histiositik bantlar şeklinde oluşmuş olması ve herhangi bir şekilde kalsifikasyon odakları görülmemesi, röntgende gördüğümüz kısmi iyileşmenin nedenleri olabilir.

Akut apikal proçes gösteren bir vak'amızda, tatbik etmiş olduğumuz saf cortisonun periapikal sahada aşırı bir yıkılım yapmış olması, kanal kültüründe yanlış negatif kültür elde etmemize ve iltihabi vetirenin cortisonlama neticesi

doğan osteoporozite ile diğer komik sahalarına atlaması ile izah olunabilir. Nitekim kùltür media'sında kullanmış olduğumuz antibiotikleri inhibe edici maddelerin kullanılmaması, bu tip yanlış negatif kùltür neticeleri vermektedir.

Rontgenolojik bulgularımıza dayalı olarak, akut periapikal ve kronik periapikal abselerin 6 ve 12 aylık takiplerimizde, vak'aların büyük bir yüzdesinin kısmi veya tam olarak iyileştiğini periapikal radyolojik görünümlerin mukayesesinden gözlemiş bulunuyoruz. İyileşme sırası ile; antibiotik+cortison+Calcium+Hydroxide, antibiotik+cortison+Sodium Fluor'ür, antibiotik+cortison, iyod patı ve yalnız cortison preparatlarında görülmüştür. Cortisonun periapikal proçeslerde yalnız olarak kullanılması kanaatimizce, iyi bir tedavi uygulaması değildir. Bu preparatın antibiotiklerle veya Calcium Hydroxide ve Sodium Fluor'ürle kombine edilmesi, akut ve kronik periapikal apse tedavilerinde iyi bir tedavi alternatififi olabilir.

Kronik apikal periodontitis (Granuloma) gösteren vak'alarda, cortison ve cortisonla kombine edilmiş diğer preparatlar (antibiotik+cortison, antibiotik+cortison+Calcium Hydroxide, antibiotik+cortison+sodium Fluor'ür) ve iyod patı kısa vadede periapikal iyileşmede etkin olarak görülmemelerine rağmen, uzun vadede periapikal doku iyileşmesinde etkin rol oynayabilirler. Nitekim 6 aylık takiplerde antibiotik+cortison+Calcium Hydroxide, antibiotik+cortison tatbik edilen vak'alarda, kısmi iyileşmeyi diğer kombinasyonlara veya preparatlara nazaran daha fazla görmüş olmamız, bu kombinasyonların periapikal patolojik granülasyon dokusu üzerinde iyi bir tedavi göstermelerinin ifadesidir.

SONUÇ : Özet olarak ifade edersek; kanal sterilizasyonunu takiben kullanılabilir olacak olan muhtelif preparatlardan cortisonla kombine edilmiş antibiotik, Calcium Hydroxide ve Sodium Fluor'ür taşıyan preparatlar, akut ve kronik periapikal apse vak'alarında ve kronik apikal periodontitis (Granuloma) teşhisi konmuş dişlerde alışıl gelmiş klasik kanal dolgu maddelerinin yerine başarı ile kullanılabilirler.

Ö Z E T

Akut ve Kronik Periapikal abse ve Granülom gösteren 95 vak'ada kanal sterilizasyonunun takiben tatbik edilen Cortizon, Antibiyetik + Cortison, Antibiotik + Cortison + Calcium Hydroxide, Antibiotik + Cortison + Sodium Flour'ür, İyod Patının periapikal iyileşmede ne derece etkin oldukları klinik röntgenolojik ve eksperimental (histolojik) olarak değerlendirilmiştir.

Bu değerlendirme neticelerine göre Antibiotik + Cortison + Calcium Hydroxide, Antibiotik + Cortison + Sodium Fluor'ürlü preparatların periapikal süreçleri diğer üç preparata nazaran daha etkin olarak iyileştirdikleri gözlenmiştir. Ayrıca klinik olarak Cortison taşıyan tüm preparatların klinik semptomları tamamen ortadan kaldırdığı Akut ve Kronik periapikal abse gösteren dişler ile Dental Granülom gösteren dişlerde çığneme fonksiyonlarında tam bir iyiye dönüş sağlandığı gözlenmiştir. Bu durum klinik olarak 3-6-12 aylık kontrollerde tesbit olunmuştur.

Araştırma bulgularının ışığı altında Antibiotik + Cortison + Calcium Hydroxide kombinasyonu ile Antibiotik + Cortison + Sodium Flour'ür kombinasyonlarının rutin olarak kullanılan kanal dolgu maddelerinin yerine periapikal kemik regenerasyonunu stimüle etmeleri açısından endodontide başarıyla kullanılabileceği belgelenmiştir.

L İ T E R A T Ü R

1. Bhaskar, S.N.,: Synopsis of oral pathology Third Edition, The C.V. Mosby Company, St. Louis 1969.
2. Bayırlı G.,: Kök kanallarında negatif Kültür Elde Edildikten sonra doldurulan dişlerin iyileşmesinin tetkiki, Diş Hekimliği Dergisi, Cilt 4, Sayı 1, Ocak 1973; Cilt 4, Sayı 2, Nisan 1973.
3. Gürkan, S.J., Bayırlı, G., Sandallı, P.: Diş Hastalıkları ve Konservatif Diş Tedavisi. Bozak Matbaası, 1972.
4. Williams, R. H.,: Text Book of Endocrinology. Saunders Comp. 1970.
5. Goldie, İ.,: Local Steroid therapy inpainful Orthopedic Conditions, Scott. Med. İ., 17: 176-186, 1972.
6. Hauck, J. C.: The Effect of cortisol and Salicilate upon connective tissue. American Journal of Pathology, 41, 365, 1962.
7. Berliner, D.,: Studies of the mechanics by which cells become resistant to corticosteroids, cancer research, 25, 1095, 1965.
8. Barber, M., Delaunay, J.: Effect du plasma preleve chez des cobayes trates par ta cortisone sur des cultures in vitro de fibroblastes et de macrophages, Annales de I'Institute Pasteur, 81, 193, 1951.
9. Cornman, J.: Selective damage to fibroblasts by desoxycorticosterone in cultures of mixed tissues, Science, 113, 37, 1951.
10. Kaufman, N., Mason, E.J., Kinney, T.D.: Effect of Steroids on fibroblast conigration in vitro, American Journal of Pathology, 29, 761, 1953.
11. Steen, A.: Effect of cortisone ou tissue cultures, British Journal of Ofhtalomology, 35, 741, 1951.

12. Griffith. D.: The treatment of Keloids with triamcinolone acetonide, Plastic and reconstructive surgery and the Transplantation Bulletin, 38, 202, 1966.
13. Gross Feld. H., Ragan. C.: Action of Hydrocortisone on cells in tissue cultures. Proceedings of the Society for experimental Biology and medicine 86, 63, 1954.
14. Nettlblad, E., Sundblad, L.: On intraarticular steroid treatment. Svanska Lakartidningen, 60, 1315, 1963.
15. Thomas. L.: In connective tissues, Intercellular macromolecules, Boston: Little and Brown comp.
16. Weisman. G.: Adapted from I. Goldie Scott. Med. Journal 17, 1972.
17. Bostrom, H., odelblad. E.: The Influence of cortisone upon the sulphate exchange of chondroitin sulphuric acid. Arkiv F. Kemo, 6, 39, 1953.
18. Mankin, H.J., Conger, K.A.: The acute effects of intraarticular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits, Journal of the Bone and Joint Surgery, 48-A, 1383, 1966.
19. Frost. H., Villanueva. A.: Human osteoblastic activity-The Effect of Cortisone on lamellar osteoblastic activity. Henry Ford Hospital Bulletin 9, 97, 1961.
20. Bain, L., Jacob. R., Wynn. W.: Parenteral administration of 6A-methylprednisolone-21-acetate, Part 2. Annals of Physical medicine. 9, 49, 1967.
21. Jee. W., Black Wood. E., Dockum, N., Haslam, R., Kinel, F.: Bio-assay of responses of growing bones to cortisol. Clinical orthopedics and related research, 49, 39, 1966.

22. Jett, S., W, K., Duncan, H., Frost, H.: Adrenal cortico steroid and Salicylate actions on human and canine haversian bone formation and resorbition.
Clinical orthopedics and related research, 68, 301, 1970.
23. Epker, B.N.: Studies of bone turnover and balance in the rabbit. Part 1. Effects of cortico steroids, Clin. Orthop. 71: 1970.
24. Kutscher, A.H., Yigdall, I. R.,: Oral Surgery, Med. Path. 5, 1096, 1952.
25. Franck, A.L.: Therapy for the Divergent pulpless Tooth by continued Apical Formation J. Amer. Dent. Ass. 72: 87, 1966.
26. Oktay C.: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ders Notları, 1974.
27. Barker, B.C. W. and Lockett. B.C.: Reaction of dog pulp and periapikal tissue to two glucocortico steroid preparation, oral surgery 33, 249-62, Feb. 1972.
28. Jakob-Dolezal, K.: Treatment of pulpgangrene complicated by periapical Lesions with poly antibiotic mixture and hydrocortisone. Folia. M Medica Cracoviensia XII. 3, 377-417, 1970.
29. Strömberg. T.: The Effect of pulpectomy and root canal filling in the same treatment, with special reference to local prednisolone therapy. Microscopic and histologic study in dogs, Odont. Revy 23 221-230, 1972.
30. Grossman, L.I.: Endodontic practice 7th Edition, Lea anal Febiger comp. 1970.
31. Weisman, G.: Adapted from. Goldie. I. Scot. Med. J. 17, 176-86, 1972.