





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DERGİSİ

The Journal of Ondokuz Mayıs University Faculty of Dentistry

ISSN:1302-4817



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi

The Journal of Ondokuz Mayıs University
Faculty of Dentistry



2013;14 (1): 7-12
Kabul tarihi: 13.04.2015

Farklı İrrigasyon Solüsyonlarının Yüzey Gerilimlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Surface Tension of Different Irrigation Solutions

Elif KALYONCUOĞLU*, Okan UÇARLI**, İsmail UZUN*, Cangül KESKİN***, Buğra GÜLER*

Özet

Amaç: Kök kanal irrigasyonu sırasında kullanılan solüsyonların yüzey gerilimleri etkinlikleri açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, yeni bir irrigasyon solüsyonu olan Qmix'in ve farklı irrigasyon solüsyonlarının oda sıcaklığındaki yüzey gerilim değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda kök kanal irrigasyonu amacıyla kullanılan %5.25 sodyum hipoklorit (NaOCI), %2 klorheksidin (CHX), %17 etilen di amin tetraasetik asit (EDTA) ve Qmix kullanılmıştır. İrrigasyon solüsyonlarının yüzey gerilimi tayininde Traube Stalogrametre'si ile damla metodu kullanılmıştır. Solüsyonların yüzey gerilimleri Hagen-Poiseuille denklemine dayalı bir eşitlikle hesaplanmıştır.

Bulgular: En yüksek yüzey gerilimi %5.25 NaOCI solüsyonunda gözlenirken, en düşük yüzey gerilimi Qmix solüsyonunda gözlenmiştir.

Sonuç: Qmix irrigasyon solüsyonunun yüzey gerilimi düşük olduğu için daha yüksek penetrasyon kabiliyeti olduğu görülmektedir. Bu nedenle, dentin tübüllerine daha yüksek penetrasyon gösterebileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: İrrigasyon solüsyonu, Qmix, Yüzey gerilimi

Abstract

Aim: Surface tension of irrigation solutions used in root canal irrigation plays important role in their efficacy. Aim of this study is to compare surface tension of newly developed irrigation solution Qmix with different irrigation solutions in room temperature.

Material and Methods: 2% Chlorhexidine, 5.25% sodium hypochlorite (NaOCI), 17% ethylenediaminetetraacetic acid and Qmix were used. Traube stalogrameter was used for determination of surface tension of different materials. Surface tension of solutions was calculated by Hagen-Poiseuille equation.

Results: The highest surface tension was detected in 5.25% NaOCI whereas the lowest surface tension was detected in Qmix.

Conclusion: Qmix irrigation solution has higher penetrability due to its low surface tension. Therefore, we assume that Qmix is capable of deeper penetration in dentinal tubules.

Key Words: Irrigation solution, Qmix, Surface tension

* Yrd.Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A.D., Samsun.

** Araş.Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya A.D., Samsun.

***Araş.Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A.D., Samsun.

Giriş

Endodontik tedavinin başarısı kök kanallarının kemomekanik olarak temizlenme etkinliğine dayanmaktadır¹. Preparasyon ile kök kanal içeriğinin büyük bir kısmı uzaklaştırılmasına rağmen, kök kanalı hala pulpa dokusu, bakteri veya sert doku debrisini içerebilir². Bu nedenle, kök kanal sistemini dezenfekte etmek için bir veya daha fazla irrigasyon solüsyonu kullanılabilir³.

NaOCl antimikrobiyal olması ve doku çözücü etki göstermesi sebebiyle en yaygın kullanılan endodontik irrigasyon solüsyonudur⁴⁻⁵. Fakat smear tabakasının inorganik içeriğini uzaklaştırmada etkisizdir⁶. Kök kanallarından smear tabakasının uzaklaştırılmasında ikinci bir solüsyon olarak EDTA gibi bir şelasyon ajanının kullanımı önerilmektedir. EDTA dentin tübüllerine kök kanal patlarının daha iyi penetre olmasını sağlamanın yanı sıra kök kanal dentininin demineralizasyonunu da sağlar⁷⁻⁸. Ayrıca, kök kanallarında antibakteriyel etki sağlamak için kullanılan bir diğer irrigasyon solüsyonu da CHX solüsyonudur⁹. CHX'in antibakteriyel etkisinin kullanımından sonraki 12 hafta boyunca devam ettiği de bildirilmiştir¹⁰.

Son yıllarda, içeriğinde EDTA, CHX ve yüzey aktif madde olarak da deterjan bulunan Qmix adında yeni bir irrigasyon solüsyonu piyasaya sürülmüştür¹¹. Kanalların NaOCl ile irrigasyonunun ardından son yıkama solüsyonu olarak QMix kullanımı tavsiye edilmektedir. Böylece EDTA'nın smear tabakasını çıkarabilme etkinliği ve CHX'in antimikrobiyal ve substantivite özelliklerinden yararlanılması amaçlanmaktadır¹². Ayrıca içeriğindeki deterjan ile dentinin ıslatılabilirliğinin böylece solüsyonun etkinliğinin de artırılması hedeflenmiştir¹³.

Yüksek ıslatabilirlik kabiliyeti irrigasyon solüsyonlarının daha derine penetre olabilmesi için gereklidir. Islatabilirlik kabiliyeti artırılarak irrigasyon solüsyonlarının daha yüksek doku çözücü özelliğe sahip olması, artan antimikrobiyal etki ve mekanik preparasyon sırasında ulaşılamayan bölgelere ulaşılabilirlik sağlanabilir¹⁴. Bir sıvının yüzey gerilimi dentinin ıslatılabilirliğini etkileyen majör faktörlerden biridir¹⁵. Yüzey gerilimi, sıvının yüzey alanını azaltan moleküller arası çekim kuvvetidir. Bu kuvvet, bir sıvının yüzeyini 1cm² artırmak için birim uzunluğa uygulanması gereken kuvvettir. Optimum ıslatabilirlik elde etmek için, uygulanan alanın yüzey enerjisi mümkün olduğu kadar yüksek ve uygulanan sıvının yüzey gerilimi mümkün olduğu kadar düşük olmalıdır¹⁶.

Literatürde Qmix'in yüzey gerilimiyle ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, yeni bir irrigasyon solüsyonu olan Qmix solüsyonu ile farklı

irrigasyon solüsyonlarının oda sıcaklığındaki yüzey gerilimlerinin belirlenmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, %5,25 NaOCl, %17 EDTA, %2 CHX ve Qmix solüsyonlarının yüzey gerilimleri değerlendirilmiştir.

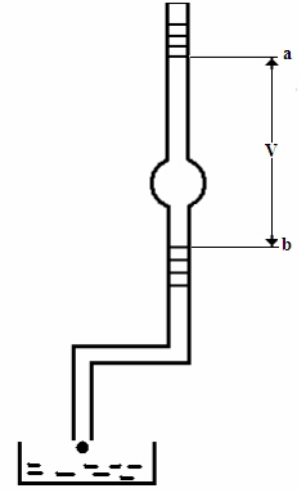
Bir sıvının yüzeyini 1 cm² büyültmek için gerekli enerjiye yüzey gerilimi ($\sigma\sigma$) denilmektedir. Bu amaçla; Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümündeki fizikokimya laboratuvarında bulunan Traube Stalogrametresi (Şekil 1) kullanılarak, belli bir hacimdeki sıvının damla sayısı sayılarak yüzey gerilimi hesaplanmıştır. Yönteme göre kılcal bir borudan düşen damlanın kütlesi (mg) tam düşme anında, borunun çevresindeki sıvının yüzey gerilim kuvvetine eşit olur.

V hacmindeki sıvının akması sırasında oluşan r yarıçapındaki bu damlaların kütle ve ağırlığı sırasıyla aşağıdaki bağıntıyla verilir.

$$m = \frac{V}{n} \cdot \rho m = \frac{V}{n} \cdot \rho \quad (1)$$

$$mg = 2\pi r\sigma$$

$$mg = 2\pi r\sigma \quad (2)$$



Şekil 1. Traube stalogrametresi

Burada n damla sayısı, $\rho\rho$ sıvının yoğunluğu, g yerçekimi ivmesi, $2\pi r2\pi r$ stalogrametrenin alt ucunun çevresidir. Stalogrametre ile daha çok yüzey gerilimi bilinen bir sıvı yardımıyla başka bir sıvının yüzey gerilimi belirlenir. Aynı stalogrametre kullanılmak üzere 1 ve 2 nolu eşitlikler iki ayrı sıvı için ayrı ayrı yazılıp taraf tarafa oranlanırsa sırayla;

$$\frac{m_2}{m_1} = \left(\frac{n_1}{n_2}\right) \left(\frac{\rho_2}{\rho_1}\right) \quad (3)$$

$$\frac{m_2}{m_1} = \frac{\sigma_2}{\sigma_1} \quad (4)$$

$$\frac{\sigma_2}{\sigma_1} = \left(\frac{n_1}{n_2}\right) \left(\frac{\rho_2}{\rho_1}\right) \quad (5)$$

bağıntısı ele geçer. 5 nolu eşitlik sayesinde, yüzey gerilimini bildiğimiz deiyonize su yardımıyla, bahsi geçen çözeltilerin yüzey gerilimi hesaplanmıştır¹⁷. Deneyler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup, sıcaklık kalibre edilmiş civalı termometre yardımıyla ölçülmüştür.

Bulgular

Çalışmamızda kullanılan irrigasyon solüsyonlarının ortalama yüzey gerilim değerleri ve standart sapmaları Tablo I'de belirtilmiştir. Qmix irrigasyon solüsyonunun ortalama yüzey gerilim değeri 31.52 ± 1.02 mJ/m² olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirilmede tüm gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Elde edilen verilere göre, en yüksek yüzey gerilimi %5.25 NaOCl solüsyonunda gözlenirken, en düşük yüzey gerilimi Qmix solüsyonunda gözlenmiştir.

bölgelere penetrasyonunu arttırmakta ve solüsyon daha derin dokulara ulaşabilmektedir^{14,21}. Ayrıca; dentinin optimal ıslatılabilirliğinin sağlanması için, dentinin yüzey enerjisinin yüksek ve dentinle temas eden solüsyonun yüzey geriliminin de düşük olması gerektiği belirtilmiştir²².

Düşük yüzey gerilimine bağlı olarak solüsyon daha derin dokulara penetre olabileceğinden dolayı daha fazla antibakteriyel etki gösterdiği de bildirilmiştir⁸. Son yıllarda üretilen irrigasyon solüsyonlarının içeriğinde deterjan yapısındaki maddeler kullanılmaktadır. Bu maddenin solüsyonun yüzey gerilimini düşürdüğü ve daha yüksek antimikrobiyal etkinin olduğu birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir²³.

Yeni bir irrigasyon solüsyonu olan Qmix'in içeriğinde CHX, EDTA ve deterjan olduğu bildirilmiştir¹¹. İçeriğindeki CHX ile uzun süreli antibakteriyel etki ve

Tablo I. Irrigasyon solüsyonlarının yüzey gerilimi ortalama değerleri

Irrigasyon solüsyonu	n	Ortamala(mJ/m ²)	Standart Sapma
Qmix	24	31,52	1,02
Klorheksidin	24	54,84	1,01
Distile su	24	70,00	,26
EDTA	24	69,01	,26
NaOCl	24	72,09	,24

Tartışma

Endodontik tedavinin başarısı; doğru teşhis, kök kanallarının etkin bir şekilde temizlenmesi, şekillendirilmesi, dezenfeksiyonu ile apikal ve koronalde hermetik bir tıkkama sağlayacak bir biçimde doldurulması esasına dayanır¹⁸. Kök kanal yapısında mevcut olabilen yan kanalların, dallanmaların ve dentin tübüllerinin dezenfeksiyonunu, kök kanallarının şekillendirilmesi ile etkin bir şekilde yapmak mümkün değildir. Kök kanallarının temizlenmesi ve şekillendirilmesi sırasında nekrotik yapıyı çözücü antimikrobiyal özellikte bir materyal kullanılması gerektiği belirtilmiştir¹⁹. Bu amaçla kullanılan irrigasyon solüsyonlarının tüm kök kanal sistemine penetre olması gerekmektedir⁸.

Kök kanal irrigasyonunun etkinliği; irrigasyon solüsyonunun kimyasal özelliğine, miktarına, sıcaklığına, yüzey gerilimine, tazelğine ve solüsyonu aktive etme yöntemine bağlıdır²⁰. Düşük yüzey gerilimi solüsyonun dentin tübüllerinin içine hatta prepare edilemeyen

EDTA ile smear tabakasını uzaklaştırma etkisinin tek bir solüsyonda kombine edilmesi amaçlanmıştır¹³. Wang ve ark.²⁴ yaptıkları çalışmada, Qmix'in %6'lık NaOCl kadar etkili antibakteriyel etkisi olduğu belirtilmiştir. Stojicic ve ark.¹²⁷ nın yaptıkları çalışmada Qmix'in smear tabakasını uzaklaştırmada EDTA kadar etkili olduğu ve antibakteriyel etkinliğinin de CHX ve MTAD solüsyonlarından daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.

Literatürde; H₂O₂, EDTA, NaOCl, MTAD gibi birçok irrigasyon solüsyonunun yüzey gerilimi değerlendirilmesine rağmen^{8,14,21,25-27}, Qmix'in yüzey gerilimi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda; diğer materyallerle karşılaştırıldığında, Qmix'in en düşük yüzey gerilimine (31.52 ± 1.02 mJ/m²) sahip olduğu belirlenmiştir.

EDTA solüsyonunun antibakteriyel etkinlik açısından başarısız olduğu ve dentin tübüllerine daha iyi penetre olabilmesi ve böylece klinik performansını artırılabilmesi amacıyla deterjan eklenmesi önerilmektedir^{26,28}. Yılmaz

ve ark.²⁶'nın yaptıkları çalışmada deterjan içerikli EDTA-T solüsyonunun EDTA'ya oranla daha düşük yüzey geriliminin olduğu ve EDTA solüsyonunun yüzey gerilim değerlerinin distile su ve NaOCl solüsyonlarına benzer olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak EDTA, NaOCl ve distile suyun yüzey gerilim değerlerinin benzer olduğu belirlenmiştir.

Yüzey geriliminin ölçülmesinde birçok metod kullanılmaktadır^{17,27,29}. Bizim çalışmamızda, yüzey geriliminin değerlendirilmesi için Stalognometre metodu kullanılmıştır. Bu metodun en büyük avantajı, deney düzeneğinin hazırlanmasının ve uygulanmasının kolay olmasıdır.

Sonuç olarak; Qmix irrigasyon solüsyonunun yüzey geriliminin düşük olması sebebiyle dentin ıslatılabilirliğinin daha iyi olabileceğini, daha derin dokulara penetre olabileceğini ve böylece daha etkin bir temizleme ve antibakteriyel etki gösterebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Sjögren U, Figdor D, Persson S, Sundqvist G. Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Int Endod J* 1997;30:297-306.
2. Bukiet F, Couderc G, Camps J et al. Wetting properties and critical micellar concentration of benzalkonium chloride mixed in sodium hypochlorite. *J Endod* 2012;38:1525-9.
3. Siqueira JF, Lima KC, Magalhães FAC, Lopes HP, de Uzeda M. Mechanical reduction of the bacterial population in the root canal by three instrumentation techniques. *J Endod* 1999;25:332-5.
4. Hand RE, Smith ML, Harrison JW. Analysis of the effect of dilution on the necrotic tissue dissolution property of sodium hypochlorite. *J Endod* 1978;4:60-4.
5. Clarkson RM1, Moule AJ, Podlich H et al. Dissolution of porcine incisor pulps in sodium hypochlorite solutions of varying compositions and concentrations. *Aust Dent J* 2006;51:245-51.
6. McComb D, Smith DC. A preliminary scanning electron microscopic study of root canals after endodontic procedures. *J Endod* 1975;1:238-42.
7. Hülsmann M, Heckendorff M, Lennon A. Chelating agents in root canal treatment: mode of action and indications for their use. *Int Endod J* 2003;36:810-30.
8. Taşman F, Çehreli ZC, Oğan C, Etikan İ. Surface tension of root canal irrigants. *J Endod* 2000;26:586-7.
9. Mohammadi Z, Abbott PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *Int Endod J* 2009;42:288-302.
10. White RR, Hays GL, Janer LR. Residual antimicrobial activity after canal irrigation with chlorhexidine. *J Endod* 1997;23:229-31.
11. Dai L, Khechen K, Khan S et al. The effect of QMix, an experimental antibacterial root canal irrigant, on removal of canal wall smear layer and debris. *J Endod* 2011;37:80-4.
12. Stojicic S, Shen Y, Qian W, Johnson B, Haapasalo M. Antibacterial and smear layer removal ability of a novel irrigant, QMiX. *Int Endod J* 2012;45:363-71.
13. Wang Z, Shen Y, Ma J, Haapasalo M. The effect of detergents on the antibacterial activity of disinfecting solutions in dentin. *J Endod* 2012;38:948-53.
14. Cameron JA. The effect of a fluorocarbon surfactant on the surface tension of the endodontic irrigant, sodium hypochlorite. *Aust Dent J* 1986;31:364-8.
15. Al-Omari WM, Mitchell CA, Cunningham JL. Surface roughness and wettability of enamel and dentin surfaces prepared with different dental burs. *J Oral Rehabil* 2001;28:645-50.
16. Çiçek E, Bodrumlu E. Yeni geliştirilen irrigasyon solüsyonunun ve farklı irrigantların yüzey gerilimlerinin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv. Diş. Hek. Fak. Derg* 2013;21:318-23.
17. Floriano M, Angell C. Surface tension and molar surface free energy and entropy of water to-27.2. degree. *C. J Phys Chem* 1990;94:4199-202.
18. Weine FS, Kelly RF, Lio PJ. The effect of preparation procedures on original canal shape and on apical foramen shape. *J Endod* 1975;1:255-62.
19. Zakariasen KL, Dederich DN, Tulip J, DeCoste S, Jensen SE, Pickard MA. Bactericidal action of carbon dioxide laser radiation in experimental dental root canals. *Can J Microbiol* 1986;32:942-6.
20. Cunningham WT, Balekjian AY. Effect of temperature on collagen-dissolving ability of sodium hypochlorite endodontic irrigant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49:175-7.
21. Giardino L, Ambu E, Becce C, Rimondini L, Morra M. Surface tension comparison of four common root canal irrigants and two new irrigants containing antibiotic. *J Endod* 2006;32:1091-3.
22. Erickson RL. Surface interactions of dentin adhesive materials. *Oper Dent*. 1992;5:81-94.
23. Torabinejad M, Shabahang S, Aprecio RM, Kettering JD. The antimicrobial effect of MTAD: an in vitro investigation. *J Endod* 2003;29:400-3.
24. Wang Z, Shen Y, Haapasalo M. Effectiveness of endodontic disinfecting solutions against young and old *Enterococcus faecalis* biofilms in dentin canals. *J Endod* 2012;38:1376-9.
25. Hu X1, Ling J, Gao Y. Effects of irrigation solutions on dentin wettability and roughness. *J Endod* 2010;36:1064-7.
26. Yılmaz Z1, Başbağ B, Buzoğlu HD, Gümüşderelioğlu M. Effect of low-surface-tension EDTA solutions on the wettability of root canal dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:109-14.
27. Stojicic S, Zivkovic S, Qian W, Zhang H, Haapasalo M. Tissue dissolution by sodium hypochlorite: effect of concentration, temperature, agitation, and surfactant. *J Endod* 2010;36:1558-62.
28. Abou-Rass M, Patonai FJ Jr. The effects of decreasing surface tension on the flow of irrigating solutions in narrow root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1982;53:524-6.
29. Arbatan T, Shen W. Measurement of the surface tension of liquid marbles. *Langmuir* 2011;27:12923-9.

İletişim Adresi

Yrd.Doç.Dr.Elif Kalyoncuoğlu
 Ondokuz Mayıs Üniversitesi
 Diş Hekimliği Fakültesi
 Endodonti AD
 e-mail: elif_kalyoncu@hotmail.com
 Tel: 0 362 312 1919/3339
 Fax: 0 362 457 6032



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi

The Journal of Ondokuz Mayıs University
Faculty of Dentistry



2013;14 (1): 13-19
Kabul tarihi: 13.04.2015

Gingival Kenar Lokasyonunun Bulk-Fill Kompozit Restorasyonlarda Mikrosızıntı Üzerine Etkisi

Influence of Gingival Margin on the Microleakage of Bulk-Fill Composites

Nihan GÖNÜLÖL*, Naime Bilinç BULUCU**, Simin ÖZBÖLER***, Tuğba AY***

Özet

Amaç: Gingival kenar lokalizasyonunun, bulk-fill kompozitlerle restore edilen Sınıf II kavitellerdeki mikrosızıntı düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 18 adet yeni çekilmiş insan 3. büyük azı dişi kullanıldı. Dişlerin her iki yüzeyine, mezial basamakta mine-sement birleşiminin 1 mm koronalinde, distal basamakta 1 mm gingivalinde olacak şekilde standardize Sınıf II kavitelere açıldı. Kavitelere asit ve total-etch adeziv sistem (Prime&Bond NT, Dentsply) uygulandı. Dişler rastgele 3 gruba ayrıldı (n=12): Grup G'de GrandioSO (Voco) ile 2 mm'lik tabakalar halinde restore edildi. Grup S ve F'de akışkan bulk-fill kompozitlerle (Surefil SDR flow, Dentsply ve Filtek Bulk Fill, 3M ESPE) 4 mm'lik ilk tabaka ve geri kalan kısmı GrandioSO kompozit ile restore edildi. Örnekler termal siklus işlemine tabi tutuldu (1000 kez, 5-55°C'de) ve % 0.02'lik rhodamine B solüsyonunda 24 saat bekletildi. Örnekler stereomikroskop altında incelendi. Verilerin analizinde Kruskal-Wallis ve Wilcoxon Signed Rank testleri uygulandı (p<0.05).

Bulgular: Kompozit rezin grupları arasında, hem minede hem de sementte mikrosızıntı skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). Grup F ve G'de mine kenarlarında daha düşük mikrosızıntı değerleriyle mine ve sement kenarları arasında belirgin bir fark gözlenirken (p<0.05), Grup S' de ise fark belirgin değildir (p=0.317).

Sonuç: Surefil SDR flow akışkan kompozit rezin mine-sement birleşiminin altında sonlanan kavitelere tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Bulk-Fill Kompozit, Mikrosızıntı

Abstract

Aim: To evaluate the influence of location of the gingival margin on the microleakage of proximal restorations restored with bulk-fill composites.

Materials and Methods: Eighteen freshly extracted human third molars were used. Standardized Class II cavities were prepared on both mesial and distal sides as follows: mesial gingival margins located 1 mm above the CEJ (cemento-enamel junction) and distal gingival margins located 1mm below the CEJ. The cavities were etched and a total-etch adhesive system (Prime&Bond NT, Dentsply) were applied. The teeth were randomly divided into three groups (n=12): In Group G; the cavities were restored with GrandioSO (Voco) in 2mm increments. In Group S and F the cavities were restored with bulk-fill flowable composites (Surefil SDR flow, Dentsply and Filtek Bulk Fill, 3M ESPE, respectively) in the first 4 mm layer and GrandioSO for the residual height of the cavity. The specimens were thermocycled (1000 cycles, 5-55°C) and immersed in 0.02% Rhodamine B solution for 24 hours. The specimens were examined under a stereomicroscope. The data were subjected to Kruskal-Wallis and Wilcoxon tests at p<0.05.

Results: No statistically significant differences were observed between composite groups in enamel and dentin margins (p>0.05). Although in Group G and Group F significant differences were observed between enamel and dentin margins (p<0.05), with enamel margins exhibiting lower degrees of microleakage, in Group S the difference was not significant (p=0.317).

Conclusion: SDR flowable resin composite would be preferable in proximal cavities located below the CEJ.

Key Words: Bulk-Fill Composite, Microleakage

* Yrd.Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi A. D., Samsun.

** Prof.Dr., Biruni Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi A. D., İstanbul.

*** Arş.Gör.Dt., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi A. D., Samsun.

Giriş

1960'lı yıllarda Bowen tarafından ilk rezin esaslı kompozitlerin tanıtılmasından bu yana, üretici firmalar bu materyallerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin geliştirilmesi için uğraşmaktadırlar.^{1,2} Kompozit rezin restorasyonlarda karşılaşılan marjinal uyumsuzluk, marjinal renklenme, restorasyon etrafında beyaz çizgi oluşumu, tüberkül fraktürleri, mikrosızıntı, rekürrent çürükler ve postoperatif hassasiyet gibi olumsuz sonuçlar genellikle polimerizasyon büzülme stresine dayalıdır.^{3,4,5,6} Sonuç olarak da bu restoratif materyallerde düşük polimerizasyon büzülmesi sağlamak için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur.⁷ Ayrıca posterior restorasyonların uygulanmasında zaman kazandırıcı uygulamalar oldukça talep görmektedir. Geçtiğimiz

İlk olarak üretilen bulk-fill kompozit, Surefil SDR flow (Dentsply)'dur ve daha sonra Venus Bulk Fill (Heraeus Kulzer), X-tra base (Voco) ve Filtek Bulk Fill (3M ESPE) akışkan kompozitler piyasaya sürülmüştür ancak bu kompozitlerin geleneksel rezin esaslı kompozitler ile üzerlerinin kapatılması gerekmektedir. Bunun yanında SonicFill (Kerr), Tetric EvoCeram Bulk Fill (Ivoclar Vivadent) ve X-tra fil (Voco) daimi restorasyon materyali olarak kullanılabilirler ve üzerlerinin geleneksel bir kompozit rezin ile kapatılmasına gerek yoktur.⁸ Ayrıca bulk fill materyallerin yoğun talep görmesi nedeniyle üreticiler tarafından güncel yeni materyaller de üretilmektedir.

Literatür incelendiğinde major marjinal mikrosızıntının özellikle dentin veya sementte yer

Tablo I. Çalışmada kullanılan materyaller ve özellikleri

Materyaller	Bileşimi	Lot no	Üretici Firma
Grandio SO	Bis-GMA, Bis-EMA, TEGDMA, cam seramik, silikon dioksit %89,9 (w)	1111142	VOCO, Cuxhaven, Almanya
Surefil SDR Flow	EBPDMA, TEGDMA, Modifiye UDMA, Ba-Al-F-B-Si cam %68 (w)	1211000882	Dentsply, Milford, ABD
Filtek™ Bulk Fill Flowable	Bis-GMA, UDMA, Bis-EMA, Procrylate resin, Zirkonia/silika, ytterbium triflorit %64,5 (w)	N402927	3M ESPE, MN, ABD
Prime & Bond NT	PENTA, UDMA, Resin R5-61-1, T-resin, D-resin, aseton, bisfenol A, nanodoldurucular, setilamin hidroflorit, stabilizatör, inisiyator	0602002202	Dentsply DeTrey, Konstanz, Almanya

*Bis-EMA; Bisfenol-A polietilen glikol dieter dimetakrilat, Bis-GMA; Bisfenol-A diğlisidil eter dimetakrilat, EBPDMA; etoksilated Bisfenol-A-dimetakrilat, TEGDMA; trietilen glikol dimetakrilat, UDMA; üreten dimetakrilat, PENTA; dipentaeritritol pentaakrilat monofosfat.

birkaç yıl içerisinde yeni rezin esaslı bulk-fill kompozitler piyasaya sürülmüştür. Bu materyallerin özelliği tek aşamada 4 veya 5 mm kalınlıktaki tabakalarının tek seferde polimerize edilebilmesi ve dolayısıyla da zaman alıcı tabakalama işlemi gerektirmemeleridir. Geleneksel rezin kompozitlerde kalın tabakalama yapılamamasının ana sebebi, diş ile materyalin ara yüzünde polimerizasyon büzülmesinin artmasıdır.⁸ Ancak bu yeni materyallerin uygulama sırasında polimerizasyon büzülmesini, kavite adaptasyonunu ve dönüşüm derecesini olumsuz etkilemediği ve geleneksel kompozit rezinlerden daha az polimerizasyon büzülmesi gösterdikleri bildirilmiştir.⁹

alan gingival yüzeylerde olduğu gösterilmiştir. Çünkü bu iki doku, kompozit rezinlerin adezyonu için mine dokusu gibi uygun şartları sağlayamamaktadır.¹⁰ Ayrıca proksimal kavitelere ulaşımın zorluğu ve nem kontrolünün yetersizliği bu bölgelerde restorasyonun kalitesini azaltabilmektedir.^{11,12}

Bu çalışmada da güncel bulk-fill kompozitlerin mikrosızıntısında gingival kenar lokasyonunun (mine veya sement) etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızın sıfır hipotezi tek kütle halinde kavitelere yerleştirilen bulk-fill kompozit gruplarında geleneksel restorasyon grubuna göre minede ve sementte daha fazla

marjinal mikrosızıntı oluşacağıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada kullanılan materyaller ve özellikleri Tablo I’de gösterilmiştir. Bu çalışmada onsekiz adet yeni çekilmiş sağlam insan 3. büyük azı dişi kullanıldı. Dişler üzerindeki diş taşı, yumuşak doku artıkları ve debris uzaklaştırıldı ve en fazla 3 ay oda sıcaklığında distile suda muhafaza edildi. Dişlerin mezial ve distal kenarlarına standardize Sınıf II kaviteler elmas fissür frez yardımıyla su soğutması altında açıldı. Her beş preparasyondan sonra frez yenisiyle değiştirildi. Kaviteler bukko-lingual genişliğin 1/3 orta kısmına, okluzal olarak 4 mm derinlikte hazırlanırken gingival kenarlar mezial basamakta mine-sement birleşiminin 1 mm koronalinde, distal basamakta bu birleşimin 1 mm gingivalinde hazırlandı. Basamaklar aksiyal yönde 1.5 mm derinlikte oluşturuldu. Boyutların belirlenmesinde periodontal sond kullanıldı ve bizotaj yapılmadı. Kavitelere öncelikle, “minede 30s, dentinde 15s asit uygulaması + 10s suyla yıkama” prosedürleri olacak şekilde % 35’lik fosforik asit jel (Select HV® Etch, Bisco, Inc.) uygulandı. Asit uygulamasının ardından kavitelerin tüm yüzeylerine, üretici firmanın talimatları doğrultusunda, bir aplikatör yardımıyla iki aşamalı bir total-etch adeziv sistem olan Prime & Bond NT (Dentsply) uygulanarak 1000 mW/cm² gücündeki LED ışık cihazı (Elipar S10; 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) ile 10 s polimerize edildi. Her dişe bir tofflemire matris sistemi geçirildi ve eksternal olarak desteklendi. Dişler hazırlanan kavitelere uygulanacak kompozit restorasyonun tipine göre rastgele 3 alt gruba ayrıldı (n=12). Grup G’de kaviteler nanohibrit bir kompozit rezin olan GrandioSO (Voco) ile 2 mm lik horizontal tabakalar halinde restore edildi ve her bir tabaka 20 s polimerize edildi. Grup S’de Surefil SDR flow akışkan bulk-fill kompozit (Dentsply), Grup F’de ise Filtek Bulk Fill akışkan kompozit (3M ESPE) kavitelerin gingival tabanına 4 mm kalınlığa ulaşana kadar enjekte edildi ve 40 s polimerize edildi. Kavitelerin geri kalan kısmı GrandioSO ile restore edildi. Restorasyonlar tamamlandıktan sonra matrisler çıkarıldı ve okluzal yüzeylere ince elmas frezlerle ve lastiklerle bitirme ve polisaj işlemleri uygulandı. Örnekler daha sonra 5-55°C’lerde 30 s bekleme süresiyle 1000 kere termal yaşlandırmaya tabi tutuldu (DTS B1, Dentester, Salubris Technica, İstanbul, Türkiye). Termal yaşlandırma sonrasında kök kanalından boya penetrasyonunu engellemek amacıyla kök uçları mumla kapatıldı ve restorasyonların 1 mm yakınlarına kadar olan yerler açıkta kalacak şekilde dişlerin tüm yüzeylerine 2 kat tırnak cilası uygulandı. Daha sonra dişler % 0.2’lik rodhamine B solüsyonunda oda sıcaklığında 24 saat

bekletildi. Akar suda 30 s boyunca yıkanan dişler mezio-distal doğrultuda elmas separe (Isomet 1000, Buehler, USA) ile ikiye ayrıldı. Boya sızıntısı x40 büyütmede stereomikroskop altında hem mine hem de sement kenarları için değerlendirilerek (Nikon SMZ 1500, Japonya) ve iki farklı araştırmacı tarafından konsensus oluşturularak aşağıdaki şekilde skorlandı:

0=Boya sızıntısı yok

1= Boya sızıntısı restorasyonun gingival duvarının yarısına kadar ulaşıyor

2=Boya sızıntısı restorasyonun gingival duvarının yarısını geçiyor ancak aksiyal duvara ulaşmıyor

3= Boya sızıntısı aksiyal duvarı geçiyor veya pulpaya doğru ilerliyor

Verilerin istatistiksel analizinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U-testleri kullanıldı. Mine ve sement kenarlarının karşılaştırılmasında ise Wilcoxon Signed Rank testi uygulandı (p<0.05).

Bulgular

Mine ve sement için mikrosızıntı skorlarının dağılımı Tablo II’de, Kruskal-Wallis test sonuçlarına göre deney gruplarının karşılaştırılması Tablo III’te gösterilmiştir. Kruskal Wallis testine göre kompozit rezin grupları arasında hem minede (p=0.336) hem de sementte (p=0.139) mikrosızıntı skorları açısından istatistikî olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Yapılan

Tablo II. Mine ve sement kenarları için mikrosızıntı skorlarının dağılımı

	MİNE				SEMENT			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Grup G	10	1	1	0	8	2	0	2
Grup S	12	0	0	0	11	1	0	0
Grup F	10	1	1	0	7	1	2	2

Tablo III. Kruskal-Wallis test sonuçlarına göre deney gruplarının karşılaştırılması

Mine	n	Median	Min	Max	Mean±Sd	P değeri
Grup G	12	0	0	2	0.25±0.62	0.336
Grup S	12	0	0	0	0±0	
Grup F	12	0	0	2	0.25±0.62	
Sement	n	Median	Min	Max	Mean±Sd	P değeri
Grup G	12	0	0	3	0.67±1.15	0.139
Grup S	12	0	0	1	0.08±0.29	
Grup F	12	0	0	3	0.92±1.24	

Wilcoxon testine göre Grup G ($p=0.049$) ve Grup F' de ($p=0.038$) mine ve sementteki mikrosızıntı değerleri arasında anlamlı bir fark vardır ve sementte yüksektir. Grup S' de ise mine ve sementteki mikrosızıntı değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tartışma

Çalışmamız sonucunda kompozit restorasyon grupları arasında minede ve sementte mikrosızıntı skorları arasında fark bulunmadığından çalışmamızın sıfır hipotezi reddedilmiştir.

Mikrosızıntı, kompozit rezin restorasyonların en temel dezavantajlarından biridir.¹³ Diş ile restoratif materyal ara yüzeyindeki sızıntının minimize edilmesi kompozit restorasyonların başarısı ve klinik ömrü açısından büyük önem taşımaktadır.^{14,15} Mikrosızıntının klinik tanısı restorasyonlardaki renk değişikliklerine, restorasyonların ağız içi görünümüne ve radyografik değerlendirmelere bağlı olarak konulabileceği gibi, *in vitro* laboratuvar çalışmalarıyla da tespit edilebilir.¹⁶ Bu yöntemler arasında en çok kullanılan test yöntemi, boyama teknikleridir.^{17,18,19} Boya penetrasyonu ile kenar sızıntısının saptanmasında genellikle dişler dikey yönde kesildikten sonra basamaklı olarak artan skalalar kullanılmaktadır.^{20,21} Bu *in vitro* çalışmada da örnekler öncelikle klinik koşulları taklit etmesi amacıyla termal yaşlandırmaya tabi tutulmuş, boya solüsyonunda bekletilmesinin ardından, diş ile restorasyon arayüzeyindeki penetrasyon derinliği 0-3 skalasındaki sayısal skorlarla belirlenmiştir. Görüntülerin değerlendirilmesinde hatalı yorumlara neden olmamak için ve sonuçların güvenilirliği açısından iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirme yapılmıştır.

Direkt Sınıf II kompozit restorasyonlar, servikal kenarın minede sonlandığı durumlarda kabul edilebilir standartlarda yerleştirilebilir.²² Ancak kavite gingival kenarlarının mine-sement birleşiminin apikaline uzandığı dolayısıyla ideal koşulların sağlanamadığı preparasyonların varlığında, diş dokusu ile restorasyon materyali arasında akışkan kompozitlerin kullanılması oluşan polimerizasyon büzülmesinin engellenmesi ve stres kırıcı bir bariyer oluşturulması amacıyla uygulanan yöntemlerden biridir.^{23,24,25} Bazı çalışmalarda yüksek doldurucu içerikli kompozit rezinlerin altında akışkan kompozitlerin kullanılmasının, adeziv sistemleri restoratif materyalin polimerizasyon stresinden koruduğu belirtilirken^{26,27,28}; bazılarında ise marjinal mikrosızıntının azaltılmasına belirgin bir katkısının olmadığı^{29,30} bildirilmiştir. Günümüzde ise bu zayıf örtülenmenin üstesinden gelmek ve mikrosızıntıyı önlemek için en güncel yaklaşım olarak akışkan bulk-fill kompozitler ortaya çıkmıştır.³¹ Bulk-fill kompozitlerin düşük

polimerizasyon büzülmesi göstermesine bağlı olarak büzülmeyle ilişkili boşluk oluşumu gibi problemleri minimize ettiği^{32,33}, aynı zamanda kendiliğinden yayılan kıvamı sayesinde kavite duvarlarına adaptasyonu, dolayısıyla örtüleme kapasitesinin de artırıldığı⁸ düşünülmektedir.

Çalışmanın sınırları dahilinde, mikrosızıntının tamamen elimine edilmesinde test edilen materyallerden yalnızca Surefil SDR flow bulk-fill kompozitin kullanıldığı gruplarda mine kenarlarında en düşük mikrosızıntı değerleri elde edilmiştir. Bunun yanında minedeki mikrosızıntı skorları açısından herhangi bir grup, aksiyal duvar boyunca veya pulpaya doğru sızıntıyı ifade eden 3 skorunu almazken, gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Mine kenarındaki mikrosızıntı düzeyleri açısından bütün gruplarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum çalışmada total-etch adeziv sistem kullanılmasına bağlı olarak fosforik asitle yapılan dağlamanın minede ideal adezyonu sağlayarak³⁴ düşük mikrosızıntı değerlerine yol açtığı şeklinde açıklanabilir. Sementteki değerler incelendiğinde ise en yüksek ortalama mikrosızıntı değerini sırasıyla Grup F ardından Grup G ve Grup S göstermiştir ancak gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bu bulgular, Poggio ve ark.'nın gingival kenarın mine-sement birleşiminin apikaline uzandığı Sınıf II kavitelere kullanılan farklı restoratif materyaller ve tekniklere rağmen mikrosızıntının tamamen elimine edilemediğini gösterdikleri çalışmalarının sonuçlarıyla uyumludur.³⁵ Daha önceki çalışmalarda, restorasyonların servikal kenarının dentin veya sementte sonlandığı durumlarda, mine kenarlarında olduğundan daha zayıf kenar örtülenmesi gerçekleştiğini göstermiştir.^{36,37} Bu iki doku, kompozit rezinlerin adezyonu için mine dokusu gibi uygun koşullar sağlayamamaktadır.¹⁰ Bunun nedeni sementin hipomineralize ve hiperorganik dış tabakasının, adeziv sistemler için asit uygulanırsa dahi mikroretansiyona izin vermeyen kompleks bir substrat yapı olarak davranmasıdır.³⁸ Bununla ilgili olarak, dentinin farklı bölgelerine total-etch ve self-etch adeziv sistemler uygulayarak hibridizasyon kalitesinin incelendiği bir çalışmada, servikal sement bölgesi için iki basamaklı self-etch adezivlerin daha uygun olduğu bildirilmiştir.³⁷ Bu çalışmada adeziv sistem olarak tüm gruplarda total-etch bağlayıcı sistem kullanılmıştır. Bu materyallerin özellikle mine-sement bileşiminin altına inen kavitelere self-etch adeziv sistemler kullanılarak da incelenmesi literatüre önemli katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Kompozit rezin grupları kendi içinde incelendiğinde ise Surefil SDR flow kompozit grubunda

mine ve sementteki mikrosızıntı değerleri arasında anlamlı bir farka rastlanmazken, diğer bulk-fill kompozit grubu olan Filtek Bulk Fill sementte mineye göre istatistiksel olarak daha yüksek mikrosızıntı göstermiştir. Bu durum, Surefil SDR flow bulk-fill kompozitin organik matriks kısmında stres azaltıcı patentli üretan dimetakrilat rezin içeriği sayesinde, hacimsel büzülmenin etkisi kompanse edilerek daha az büzülme stresi meydana gelmiş olabilir.³⁹ Aynı şekilde Grup G'nin sementteki mikrosızıntı değerleri de mineye göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde daha yüksektir. Elde edilen bu bulgu geleneksel kompozit rezinlerin visköz yapılarından dolayı akışkan kompozitlere göre küçük kavitelere daha zor yerleştirilebilmesi ve kavite duvarlarına daha zor adaptasyonu ile açıklanabilir.^{40,41}

Scotti ve ark. Surefil SDR flow bulk-fill kompozitin mine ve sement kenarlarındaki mikrosızıntı düzeylerini bir akışkan kompozit ve nanohibrit tipte bir kompozit rezinle karşılaştırdıkları çalışmalarında, mine kenarlarında en düşük mikrosızıntı değerini nanohibrit tipte kompozit rezinin gösterdiğini bildirirken, dentin kenarlarında ise en düşük mikrosızıntı değerlerini bizim çalışmamızı destekler şekilde bulk-fill kompozitin kullanıldığı grubun gösterdiğini bildirmişlerdir.⁴²

Moorthy ve ark. kaide olarak bulk-fill kompozit kullanılmasının, Sınıf II kavitelere servikal mikrosızıntıya etkisini inceledikleri çalışmalarında, belirgin bir olumlu etki oluşturmadığını tespit etmişlerdir.⁴³ Webber ve ark. da çalışma dizaynı olarak benzer fakat farklı bir nanohibrit tipte kompozit (TPH3, Dentsply) kullanarak yaptıkları çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmiş, bunun yanında kaide olarak bulk-fill kompozit kullanılсын veya kullanılmasın her iki durumda da sementte mineye oranla daha yüksek mikrosızıntı meydana geldiğini belirtmişlerdir.⁴⁴

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında gingival kenar lokalizasyonu ve uygulanan materyalin mikrosızıntı üzerine önemli etkileri olduğu tespit edilmiştir. Güncel olarak piyasaya sürülen bulk-fill kompozitlerin de mine-sement birleşiminin altında sonlanan kavitelere 4 mm'lik tek kütle halinde uygulanmasının herhangi bir olumsuz etki yaratmadığı tespit edilmiştir. Stres azaltıcı rezin içeren Surefil SDR flow'un uygun vakalarda mine-sement birleşiminin altında sonlanan kavitelere tercih edilebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Sarret DC, Brooks CN, Rose JT. Clinical performance evaluation of a packable posterior composite in bulk-cured restorations. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:71-80.
2. Eick JD, Welch FH. Polymerization shrinkage of posterior composite resins and its possible influence on postoperative sensitivity. *Quintessence Int.* 1986;17:103-11.
3. Irie M, Suzuki K, Watts DC. Marginal gap formation of light-activated restorative materials: effects of immediate setting shrinkage and bond strength. *Dent Mater.* 2002;18:203-10.
4. Sakaguchi RL, Peters MC, Nelson SR, Douglas WH, Poort HW. Effects of polymerization contraction in composite restorations. *J Dent.* 1992;20:178-82.
5. Ferracane JL. Buonocore Lecture: placing dental composites – a stressful experience. *Oper Dent.* 2008;33:247-57.
6. Ferracane JL, Mitchem JC. Relationship between composite contraction stress and leakage in Class V cavities. *Am J Dent.* 2003;16:239-43.
7. Ilie N, Hickel R. Investigations on a methacrylate-based flowable composite based on the SDR™ technology. *Dent Mater.* 2011;27:348-55.
8. Ilie N, Bucuta S, Draenert M. Bulk-fill resin-based composites: An in vitro assessment of their mechanical performance. *Oper Dent.* 2013;38: 618-25.
9. Venus® bulk fill Technical Information. Available at: http://heraeus-kulzer-us.com/en/ourproducts/dentistry_1/composites/venus_bulk_fill/venus_bulk_fill.aspx cessed on January, 2015.
10. Lopes GC, Baratieri LN, de Andrada MA, Vieira LC. Dental adhesion: Present state of the art and future perspectives. *Quintessence Int.* 2002;33:213-224.
12. Ferracane JL. Using posterior composites appropriately. *J Am Dent Assoc* 1992;123:53-8.
13. Altun C. Restoratif Diş Hekimliğinde Mikrosızıntı. *Gülhane Tıp Derg.* 2005;47: 77-82.
14. Davidson CL, de Gee AJ, Feilzer A. The competition between the composite-dentin bond strength and the polymerization contraction stress. *J Dent Res.* 1984;63:1396-1399.
15. Kidd EA. Microleakage in relation to amalgam and composite restorations: A laboratory study. *Br Dent J.* 1976;16:305-310.
16. Radhika M, Sajjan G, Kumaraswamy B and Mittal N. Effect of different placement techniques on marginal microleakage of deep class II cavities restored with two composite resin formulations. *J Conserv Dent.* 2010;13:9-15.
17. Tay FR, Gwinnett AJ, Pang KM. Variability in microleakage observed in a total-etch wet-bonding technique under different handling conditions. *J Dent Res.* 1995;74:1168-78.
18. Ernst CP, Galler P, Willerhausen B, Haller B. Marginal integrity of class V restorations: SEM versus dye penetration. *Dent Mater.* 2008;24:319-27.
19. Ghasemi A, Torabzadeh H, Mahdian M, Afkar M, Fazeli A, Akbarzadeh Baghban A. Effect of bonding application time on the microleakage of Class V sandwich restorations. *Aust Dent J.* 2012;57:334-8.
20. Kuşgöz A, Ülker M, Yeşilyurt C, Yoldaş OH, Özil M, Tanrıver M. Silorane-based composite: Depth of cure, surface hardness, degree of conversion and cervical microleakage in Class II cavities. *J Esthet Restor Dent.* 2011;23:324-35.
21. Wendt SL, McInnes PM, Dickinson GL. The effect of thermocycling in microleakage analysis. *Dent Mater.* 1992;8:181-184.
22. Williams PT, Schramke D, Stockton L. Comparison of two methods of measuring dye penetration in restoration microleakage studies. *Oper Dent.* 2002;27:628-35.
23. Yip KH, Poon BK, Chu FC, Poon EC, Kong FY, Smales RJ. Clinical evaluation of packable and conventional hybrid resin-based composites for posterior restorations in permanent teeth: Results at 12 months. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:1581-9.
24. Peşkersoy C, Yıldırım G, Özata F, Önal B. Üç farklı akışkan kompozitin ve bir kendinden adezivli akışkan kompozitin Sınıf V restorasyonlardaki mikrosızıntı değerlerinin in vitro olarak incelenmesi. *EU Dişhek Fak Derg.* 2013;34:99-104.
25. Loguercio AD, Moura SK, Pellizzaro A, Dal-Bianco K, Patzlaff RT, Grande RH, et al. Durability of enamel bonding using two-step self-etch systems on ground and unground enamel. *Oper Dent.* 2008;33:79-88.
26. Pashley DH. Smear layer: Physiological considerations. *Oper Dent Suppl.* 1984;3:13-29.
27. Kemp –Scholte CM, Davidson CL. Marginal sealing of curing contraction gas in class V composite resin restorations. *J Dent Res.* 1988;67:841-5.
28. Kemp –Scholte CM, Davidson CL. Complete marginal seal of Class V resin composite restorations effected by increased flexibility. *J Dent Res.* 1990;69:1240-3.
29. Peris AR, Duarte S Jr & Andrade MF. Evaluation of marginal microleakage in Class II cavities: Effect of microhybrid, flowable and compactible resins. *Quintessence Int.* 2003;34(2):93-98.

30. Jain P, Belcher M. Microleakage of Class II resin-based composite restorations with flowable composite in the proximal box. *Am J Dent.* 2000;13:235-8.
31. Chuang SF, Liu JK, Chao CC, Liao FP, Chen YH. Effects of flowable composite lining and operator experience on microleakage and internal voids in Class II composite restorations. *J Prosthet Dent.* 2001;85:177-83.
32. Burgess J, Cakir D. Comparative properties of low-shrinkage composite resins. *Compend contin Educ Dent.* 2010;31:10-5.
33. Furness A, Tadros MY, Looney SW, Rueggeberg FA. Effect of bulk/incremental fill on internal gap formation of bulk-fill composites. *J Dent.* 2014;42:439-449.
34. Czasch P, Ilie N. In vitro comparison of mechanical properties and degree of cure of bulk fill composites. *Clin Oral Invest.* 2013;17:227-35.
35. Rosa BT, Perdigao J. Bond strength of nonrinsing adhesives. *Quintessence Int.* 2000;31:353-8.
36. Poggio C, Chiesa M, Scribante A, Mekler J, Colombo M. Microleakage in Class II composite restorations with margins below the cej: In vitro evaluation of different restorative techniques. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2013;18:793-8.
37. Ferrari M, Cagidiaco MC, Davidson CL. Resistance of cementum in Class II and V cavities to penetration by an adhesive system. *Dent Mater.* 1997;13:157-62.
38. Yuan Y, Shimada Y, Ichinose S, Tagami J. Hybridization quality in cervical cementum and superficial dentin using current adhesives. *Dent Mater.* 2008;24:584-93.
39. Deliperi S, Bardwell DN. An alternative method to reduce polymerization shrinkage in direct posterior composite restorations. *J Am Dent Assoc.* 2002;133:1387-98.
40. Jin X BS, Hammesfahr PD. New radically polymerizable resins with remarkably low curing stress. *J Dent Res.* 2009;88:1651.
41. Ikeda I, Otsuki M, Sadr A, Nomura T, Kishikawa R, Tagami J. Effect of filler content of flowable composites on resin-cavity interface. *Dent Mater.* 2012;28:72-86.
42. Ballal V. Microleakage of Flowable Composite Restorations. *Eur J Dent.* 2010;4:358-62.
43. Scotti N, Comba A, Gambio A, Paolino DS, Alovise M, Pasqualini D, Berutti E. Microleakage at enamel and dentin margins with a bulk fills flowable resin. *European J Dent.* 2014;8:1-8.
44. Moorthy A, Hogg CH, Dowling AH, Gruffery BF, Benetti AR, Fleming GJP. Cuspal deflection and

microleakage in premolar teeth restored with bulk-fill flowable resin-based composite base materials. *J Dent.* 2012;40:500-5.

45. Webber MBF, Marin GC, Progiante PS, Lolli LF, Marson FC. Bulk-fill resin-based composites: Microleakage of Class II restorations. *JSCD* 2014;2:15-19.

İletişim Adresi

Yrd.Doç.Dr. Nihan GÖNÜLÖL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Kurupelit,
Samsun

Tel: 03623121919/4129

e-posta: nihan.gonulol@omu.edu.tr

*Bu çalışma, 28-31 Ağustos 2013 tarihinde FDI 2013 İstanbul Dünya Diş hekimliği Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi

The Journal of Ondokuz Mayıs University
Faculty of Dentistry



2013;14 (1): 21-25
Kabul tarihi: 14.04.2015

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Başvuran Yetişkin Populasyonda Dilaserasyon Prevelansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Prevalence of Dilacerations in an Adult Population Applied Ondokuz Mayıs University Faculty of Dentistry

İsmail UZUN*, Elif KALYONCUOĞLU*, Murat DEMİRAL**, Buğra GÜLER**, Kaan GÜNDÜZ***

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran hastalar arasında diş gelişim bozukluklarından dilaserasyon yaygınlığını radyografik olarak incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 2011 ile 2013 tarihleri arasında 18 yaş üstü 1190 hastanın panoramik radyograflarının incelenmesi üzerine kurulu retrospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Dilaserasyon görülen dişlere sahip hastaların cinsiyet, yaş, çeneler açısından görünüm oranları değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Pearson ki-kare testi ile yapılmıştır.

Bulgular: 18-65 yaş aralığında 1190 adet radyografinin (521 kadın/669 erkek) 37'sinde (%3,1) dilaserasyon anomalisi saptandı. Erkek hastaların 8 (%0,6) 'inde, kadın hastaların ise 29 (%2,4) 'unda dilaserasyon tespit edildi. Bu dişlerin 30 (%81)'unun maksillada, 7 (%18,9)'nin ise mandibulada olduğu görüldü. ($p \leq 0.05$). Ayrıca; 37 dilaserasyonlu dişin 20 tanesi (%54) kesici dişlerde iken 12 tanesi (%32) premolar dişlerde ve 5 tanesi (%14) ise molar dişlerdeydi.

Sonuç: Kök kanal tedavisinin başarısı kanalların biyomekanik olarak hazırlanmasına ve mikroorganizmaların kök kanal sisteminden temizlenmesine dayanır. Bu yüzden endodontik tedaviden önce kök dilaserasyonunu teşhis etmek hem endodontik tedavi sırasındaki komplikasyonları önlemede hem de iyi bir tedavi yapmak için kritik önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Dilaserasyon, Diş anomalileri, Prevelans

Abstract

Aim: To evaluate the prevalence of dilacerations among the patients who applied Ondokuz Mayıs University Faculty of Dentistry radiographically.

Material and Methods: A total of 1190 panoramic radiographs of patients who applied between 2011 and 2013 were evaluated. Possible relationships between age, gender and location were examined. Data was analyzed by Pearson chi-square test.

Results: Dilaceration was detected in 37 (3.1%) of a total 1190 radiographs (521 female/669 male) which patients aged between 18-65. 8 (0.6%) of males and 29 (2.4%) of females had dilacerated teeth. Dilaceration was detected in maxilla in 30 (81%) cases, in mandible in 7 (18.9%) cases. 20 (54%) of dilacerated teeth was incisor, 12 (32%) of them was premolar whereas 5 (14%) of them was molar.

Conclusion: Success of root canal treatment depends on biomechanical preparation of root canals and eradication of microorganisms from root canal system. Therefore diagnosis of root dilacerations is important in order not to complicate root canal treatment procedures and to obtain a good prognosis.

Key Words: Dilaceration, Tooth anomalies, Prevalence

*Yrd.Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A.D., SAMSUN.

**Arş.Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A.D., SAMSUN.

***Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi A.D., SAMSUN.

Giriş

Dilaserasyon, gelişimini tamamlamış bir dişin kök veya kronunun dirsek şeklinde keskin eğimli veya kavisli olmasıdır. Kök açılanması olarak da tanımlanır¹. Literatürde kök dilaserasyonlarının teşhis kriterleri farklılık göstermektedir. Bazı yazarlar, dişin veya kökün aksına mezial veya distal yönde 90 derecelik veya daha fazla sapmayı dilaserasyon olarak kabul etseler de², diğer yazarlar kökün apikal kısmının dişin normal aksından 20 dereceden fazla sapsmasını dilaserasyon olarak tanımlamaktadır^{3,4}. Koronal seviyedeki açılanmalar klinik muayene ile tespit edilebilirken, kökteki açılanmaların belirlenmesinde radyografik yöntem gereklidir⁵. Eğim veya kavis dişin servikalinde, kökün ortasında veya apeks bölgesinde olabilir. Eğrilme radyografik olarak mesio-distal ya da bukko-lingual olarak iki düzlemde incelenir⁶.

Dilaserasyon şeklindeki anomalinin etiolojisi tartışmalıdır. Diş gelişimi sırasında meydana gelen bir travmaya bağlı olarak geliştiği gibi bazı olgularda herediter faktörlerden de söz edilmektedir⁷. En muhtemel sebebi gelişmekte olan dişin kalsifiye kısmına gelen mekanik travmadır⁸. Diş gelişimi esnasındaki travma, dişin kalsifiye olmuş kısmının pozisyonunun değişmesine ve dişin kalan kısmının açılı halde gelişimini devam ettirmesine yol açar⁹. Travmanın zamanı kök gelişimi derecesine bağlı olarak dilaserasyonun miktarını ve pozisyonunu etkiler.

Dilaserasyon bulunan dişlerin endodontik tedavilerinde perforasyon, zip oluşumu veya alet kırılması gibi başarısızlıklar görülebilmektedir. Ayrıca bu dişlerin ortodontik tedavide ankiloz, ataçman kaybı, eksternal kök rezorpsiyonu gibi komplikasyonlarının yanı sıra çekim sırasında oluşturabileceği problemler nedeni ile de teşhisi önemlidir^{3,10}. Farklı populasyon çalışmaları dilaserasyon prevalansının %3.2 ile %17 arasında değiştiğini göstermiştir¹¹. Çalışmalarda dilaserasyon, panoramik ya da periapikal radyograflar ile belirlenmiştir^{11,12}. Bu prevelans aralığının değişkenliği irksal değişikliklere bağlı olabileceği gibi kullanılan radyografik yöntemle de bağlı olabilir.

Anomaliler nedeniyle kök kanal morfolojisinde görülen varyasyonlar dişin teşhis, tedavi planlaması ve prognozunu etkilemekte ve özellikle bu dişlerde başarılı bir endodontik tedavi yapılabilmesini oldukça zor hale getirebilmektedir. Anomalilerin tanımlanması, kök morfolojisinin belirlenmesi ve tedavi planlamasının doğru yapılabilmesi için iyi bir radyografik değerlendirme yapılmalıdır.

Bu çalışmanın amacı, endodonti kliniğine çeşitli şikayetler ile başvuran hasta populasyonundaki

dilaserasyon prevelansını radyografik olarak inceleyerek bu konu ile ilgili veri toplamak ve anomalinin yaygınlığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalına 2011 ve 2013 tarihleri arasında başvuran hastalardan alınan radyograflar ile hasta kayıtlarının incelendiği retrospektif bir araştırmadır. Çalışmamıza 18 yaş altında olan ve görüntü kalitesi kötü olan veya panoramik radyografları olmayan hastalar dahil edilmemiştir. Radyografik inceleme dijital panoramik cihazının (Morita Veraviewwopcs model 550, Kyoto-Japan) üretici firmanın önerdiği şekilde 68 kV, 8 mA doz ayarlaması ve 12 sn ışınlama süresinde kullanılarak elde edildi. Dijital görüntüler, hasta dosyalarına aktarılıp isimsiz olarak ve numaralandırılarak kayıt edildi. Bu araştırmada 1190 hastadan (521 kadın, 669 erkek) alınan radyograflar incelendi.

Dilaserasyon değerlendirmeleri iki gözlemci tarafından incelendi. Gözlemciler tekrarlayan ölçümlerde kendi ölçümlerinden ve diğer gözlemcinin ölçümlerinden tamamen bağımsızdı. Değerlendirmelere başlamadan önce, her iki gözlemci bilgisayar programının kullanımını ve değerlendirmelerdeki referans noktalar konusunda bilgilendirildi. Veriler eşleştirilmiş t-testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. 0.05'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. 90° ve 90°den fazla olan açılanmalar dilaserasyon olarak tanımlanıp, veriler "dilaserasyon var" ve "dilaserasyon yok" olarak düzenlenerek gözlemci-içi ve gözlemciler-arası uyumluluk Kappa testi ile değerlendirildi. Dilaserasyon anomalisi tespit edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, diş numarası, dişin bulunduğu çene ve bölge kaydedildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 11.0 programı (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Tespit edilen anomalilerin yaş, cinsiyet, çene ve bölge dağılımlarının istatistiksel analizi Pearson ki-kare testi ile yapıldı.

Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 18-65 yaş aralığında 1190 hastanın (521 kadın/669 erkek) klinik ve radyografik muayenesi neticesinde 37 (%3.1) hastada kök dilaserasyonu tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen erkek hastaların sadece 8 (%0,6) 'inde, kadın hastaların ise 29 (%2,4) 'unda olmak üzere toplam 37 adet kök dilaserasyonu olduğu tespit edildi. Kadınlarda dilaserasyon prevelansı erkeklerden daha yüksek bulundu ancak cinsiyetler arasında kök dilaserasyonu

görülme oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = .135$) (Tablo I).

Çeneler arasında dilaserasyon görülme prevelansı, maksillada mandibulaya göre daha fazla saptandı, 37 olgunun 30 (%81) 'unda maksillada, 7 (%18,9) 'sinde mandibulada dilaserasyona rastlandı. Aynı anda her iki çenede de kök dilaserasyonu yer aldığı vaka gözlenmedi ($P = .499 > .05$). Ayrıca kök dilaserasyonu olan 37 olgunun da çenelerde unilateral olarak yer aldığı ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($P = .027 < .05$). Dilaserasyon ile diş tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Kesici ve premolarlar dişlerde molar dişlerden daha fazla gözlemlendi ($p < .05$).

Diş gruplarına göre dilaserasyonlu dişlerin ait oldukları çenelerdeki dağılımı incelendiğinde, 37 dilaserasyonlu dişin 20 tanesi (%54) kesici dişlerde iken 12 tanesi (%32) premolar dişlerde ve 5 tanesi (%14) ise molar dişlerdeydi (Tablo II). Yaşa göre incelediğimizde en yüksek dilaserasyon prevelansı 25-35 yaş grubunda (198 hasta) 16 dişte (%1,3) bulundu. Bunu sırasıyla; 18-25 yaş grubu (448 hasta) 12 diş (%1), ve 35-45 yaş grubu (291 hasta) 9 diş (%0,7) olarak izledi. 35-45 ve 55-65

(253 hasta,%0) yaş grubu hastalarda kök dilaserasyonu izlenmedi. Yaş grubu ve dilaserasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p = .086 > .05$) (Tablo III).

Veriler "dilaserasyon var" ve "dilaserasyon yok" olarak düzenlenip değerlendirildiğinde, her iki Gözlemci için radyografinin, gözlemci-içi ve gözlemciler-arası uyumluluğun Kappa değeri 1 idi (%100 uyum, mükemmel düzeyde uyumluluk).

Tartışma

Radyograf kök dilaserasyonunu tespit etmenin en iyi yoludur. Panoramik radyografi, hem maksiller ve mandibular arkı, hem de bunların destekleyici yapılarını içeren fasiyal yapıyı tek bir görüntü olarak üreten radyolojik bir tekniktir. Epidemiyolojik çalışmalarda panoramik radyografin periapikal kadar güvenilir olmadığı belirtilmektedir. Ancak; Muhammed ve ark.,¹³ periapikal patolojilerin belirlenmesinde panoramik ve periapikal radyografiler arasında bir farklılık olmadığını göstermişlerdir. İlgili çalışmada dijital panoramik radyografiler düşük radyasyon dozunun yanı sıra

Tablo I.

cinsiyet	Mandibula	Maksilla	Hasta sayısı/ yüzde
Kadın	4	25	29 (521 / 2,4)
Erkek	3	5	8 (669 / 0,6)
Toplam	7	30	37 (1190/ 3,1)

Tablo II.

Diş grupları	Mandibula	Maksilla	yüzde
Kesici	3	17	20 (54)
Premolar	2	10	12 (32)
Molar	2	3	5 (14)
Toplam	7	30	37

Tablo III.

Yaş grupları	Mandibula	Maksilla	Hasta sayısı/ yüzde
18-25	3	13	16 (448/ 1)
25-35	2	10	12 (198/ 1,3)
35-45	2	7	9 (291/ 0,7)
45-55	-	-	0 (195/ 0)
55-65	-	-	0 (58/ 0)
Toplam	7	30	37 (1190/3,1)

elde edilen görüntülerin dijital ortamda saklanması ve görüntü değerlendirilirken büyütme, kontrast gibi özelliklerden faydalanılması gibi avantajlarından dolayı kullanılmıştır¹⁴. Bizim çalışmamızda da dilaserasyon tanısı için panoramik radyografiler kullanılmıştır.

Dilaserasyonun etiyojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen, süt dişine gelen akut mekanik bir travma sonucu altında kalan daimi diş germinde kalıcı dilaserasyon meydana geldiği düşünülmektedir. Dilaserasyon vakalarından alınan anamnezde daha öncesinde çok fazla travma olması bu hipotezi destekler^{15,16}. Ayrıca; çalışma sonuçlarımızda maksillada (1.1%) mandibulaya (0.20%) göre, kesici (1.40%) ve premolar dişlerde (1.35) molarlara göre daha fazla dilaserasyon prevalansı gözlenmiştir. Dilaserasyon dişlerin kökleri daha sıklıkla etkilenmiş ve en yaygın olarak maksiller daimi kesicilerde rastlanmıştır¹⁷. Bu durum muhtemelen bu dişlerin süt dişleri ile yakın konumda bulunmasından ve en çok travmaya uğrayan dişler olmasından kaynaklanır. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar literatürle uyum göstermektedir.

Dilaserasyon yaygınlığının araştırıldığı farklı çalışmalarda, %3,2–17 arasında değişen dilaserasyon prevalansları rapor edilmiştir^{2,11,18}. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, dilaserasyon prevalansı %1,3'tür. Bu çalışmadan elde edilen dilaserasyon yaygınlığı Türk populasyonunda yapılan ve panoramik radyografilerin de değerlendirildiği çalışmalarda rapor edilen yaygınlık değerlerinden daha küçüktür¹⁹. İncelenen örneğin etnik kökenine bağlı olarak bazı anomaliler daha yüksek veya daha düşük bulunabilir. Belli etnik gruplarda daha sıklıkla rastlanan anomaliler, o etnik gruba veya popülasyona özgü kabul edilebilir²⁰.

Dilaserasyon hem daimi dişlerde hem de süt dişlerinde görülebilir ancak süt dişlerinde görülme prevalansı çok düşüktür^{21,22}. Bazı çalışmalarda dilaserasyon prevalansının cinsiyetle ilgisi olmadığı sonuçlarına ulaşılrken²³, Marakis ve ark.,⁸ kadınlarda dilaserasyon prevalansının erkeklere oranının 1:6 olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Dilaserasyonun bilateral/unilateral yaygınlığının araştırıldığı çalışmalarda, hem maksilla hem de mandibulada dilaserasyon varlığı aynı hastada oldukça nadir iken aynı hastada bilateral dilaserasyon görülmemiştir^{24,25}. Bizim çalışmamızda benzer şekilde bilateral dilaserasyona hiçbir hastada rastlanmamış, tüm vakalar unilateral olarak gözlenmiştir. Dilaserasyon yaygınlığını yaş grupları arasında değerlendirdiğimizde en çok dilaserasyon 18-35 yaş aralığında ve kesici dişlerde rastlanmıştır. Ceyhan ve ark.,²⁶ çocuklarda yaptığı çalışmasında, Türk çocuklarının %11.2'sinin anterior

dişlerinde dilaserasyon varlığını rapor etmişlerdir.

Kök kanal tedavisinin başarısı kanalların biyomekanik olarak hazırlanmasına ve mikroorganizmaların kök kanal sisteminden temizlenmesine dayanır. Dilaserasyonlu dişlerde özellikle pulpa seviyesinde kanal duvarlarında rezorbsiyon ve apozisyon olduğunda kök kanallarını şekillendirmek ve genişletmek zordur²⁵. Bu yüzden, kök kanal tedavisi yapılırken kanal aleti kök kanalı boyunca ilerlerken, bu gibi düzensizlikler varlığında alet kök kanalında tıkanabilir. Bu vakalarda endodontik tedavide karşılaşılan bir diğer problem de, kök kanal eğriliğini takip etmenin zor olması ve kanalda tıkanma, dirsek oluşumu, zip tranportasyon ve perforasyon gibi apikal kavitasyonlara ve alet kırılmalarına sebep olunabilmesidir²⁷. Bu yüzden endodontik tedaviden önce kök dilaserasyonunu teşhis etmek hem endodontik tedavi sırasındaki komplikasyonları önlemek hem de iyi bir tedavi yapmak için kritik önem taşır.

Sonuç

Bu çalışmada dilaserasyon en sık kesici dişlerde bulundu. Dilaserasyona sahip olan bir diş kanal tedavisi veya diğer tedavilere başlamadan önce teşhis etmek çok önemlidir. Ek olarak, klinisyenlerin dilaserasyona sahip dişleri tedavi ederken dikkatli olmaları gerekir.

Kaynaklar

1. Topouzelis N, Tsaousoglou P, Pisoka V, Zouloumis L. Dilaceration of maxillary central incisor: a literature review. *Dental Traumatol.* 2010;26:427-33.
2. Hamasha A, Al-Khateeb T, Darwazeh A. Prevalence of dilaceration in Jordanian adults. *Int End J.* 2002;35:910-12.
3. Malčić A, Jukić S, Brzović V, Miletić I, Pelivan I, Anić I. Prevalence of root dilaceration in adult dental patients in Croatia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:104-9.
4. Chohayeb AA. Dilaceration of permanent upper lateral incisors: frequency, direction, and endodontic treatment implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;55:519-20.
5. White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology: principles and interpretation: Elsevier Health Sciences, 7. Ed. Mosby, USA.* 2013:448-59.
6. Yavuz yılmaz, H. *Diş Morfolojisi- Fizyolojisi ve Oklüzyon, 1. Baskı. Ankara: T.H.K. Basımevi, 2001:57-171.*
7. Miloglu O, Cakici F, Caglayan F, Yilmaz A-B, Demirkaya F. The prevalence of root dilacerations in a Turkish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:441-44.
8. Maragakis M. Crown dilaceration of permanent incisors following trauma to their primary predecessors. *J Clin Pediatr Dent.* 1994;20:49-52.
9. Kearns H. Dilacerated incisors and congenitally displaced incisors: three case reports. *Dent Update.* 1998;25:339-42.
10. Baccetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *Angle Orthod.* 1998;68:267-74.
11. Ezoddini A, Sheikha M, Ahmadi H. Prevalence of dental developmental anomalies: a radiographic study. *Community dental health* 2007;24:140-44.
12. Uslu O, Akcam MO, Evirgen S, Cebeci I. Prevalence of dental anomalies in various malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;135:328-35.
13. Muhammed AH, Manson-Hing L. A comparison of panoramic and intraoral radiographic surveys in evaluating a dental clinic population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;54:108-17.
14. Molander B, Gröndahl H-G, Ekstubb A. Quality of film-based and digital panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2014;33:32-6.
15. Jafarzadeh H, Abbott PV. Dilaceration: review of an endodontic challenge. *J Endod.* 2007;33:1025-30.
16. McNamara T, Woolfe S, McNamara C. Orthodontic management of a dilacerated maxillary central incisor with an unusual sequela. *J Clin Orthod.* 1998;32:293-97.
17. Asokan S, Rayen R, Muthu MS, Sivakumar N. Crown dilaceration of maxillary right permanent central incisor-A case. *J Indian Soc Pedo Prev Dent.* 2004;22:197-200.
18. Ghabanchi J, Haghnegahdar A, Khodadazadeh S, Haghnegahdar S. A radiographic and clinical survey of dental anomalies in patients referring to Shiraz dental school. *Shiraz Univ Dent J.* 2010;10:26-31.
19. Can-Karabulut DC, Faruk E, Orhan K, et al. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde diş hekimliği fakültesine başvuran yetişkin popülasyonda diş gelişim bozukluklarına sahip bireylerin oranı. *Gulhane Tıp Derg.* 2011;53:154-61.
20. King N, Tongkoom S, Itthagaran A, Wong H, Lee C. A catalogue of anomalies and traits of the primary dentition of southern Chinese. *J Clin Pediatr Dent.* 2007;32:139-46.
21. Kilpatrick N, Hardman P, Welbury R. Dilaceration of a primary tooth. *Int J Paediatr Dent.* 1991;1:151-53.
22. Singh GP, Sharma V. Eruption of an impacted maxillary central incisor with an unusual dilaceration. *J Clin Orthod.* 2006;40:353-56.
23. Eversole LR. *Clinical outline of oral pathology: diagnosis and treatment. 2. Ed. BC Decker Inc., USA, 2002;339-75.*
24. Rengaswamy V. Bilateral dilaceration of maxillary central incisors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;47:200.
25. Lin L, Dowden WE, Langeland K. Bilateral dilaceration. *J Endod.* 1982;8:85-87.
26. Altun C, Ozen B, Esenlik E, et al. Traumatic injuries to permanent teeth in Turkish children, Ankara. *Dent Traumatol.* 2009;25:309-13.
27. Chadwick S, Millett D. Dilaceration of a permanent mandibular incisor. A case report. *Br J Orthod.* 1995;22:279-81.

İletişim Adresi:

Yrd. Doç. Dr. İsmail UZUN
 Ondokuz Mayıs Üniversitesi
 Diş Hekimliği Fakültesi
 Endodonti Anabilim Dalı
 E-mail: ismail.uzun@omu.edu.tr
 Tel: 0533 234 23 55



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi

The Journal of Ondokuz Mayıs University
Faculty of Dentistry



2013;14 (1): 27-32
Kabul tarihi: 14.01.2014

Rejeneratif Endodonti ve Revaskülarizasyon

Regenerative Endodontics and Revascularization

Cangül KARABULUT *, Ebru ÖZSEZER DEMİRYÜREK **, Taha ÖZYÜREK *

Özet

Rejeneratif endodontik prosedürler, hasar görmüş, hastalıklı veya eksik dentin-pulpa kompleksi hücrelerini mümkünse aynı orijine sahip canlı hücrelerle fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirme şartıyla biyolojik replasmanını kapsar. Bu amaçla doku mühendisliğindeki gelişmelerden faydalanılır. Doku mühendisliği hasar görmüş veya kaybedilmiş dokunun yapı, fonksiyon ve fizyolojik olarak yerine konmasını amaçlayan biyolojik tedavi stratejilerini içerir. Endodontik tedavi gerektiren immatur dişler gelişimini tamamlamamış künt şekilli apekse sahiptir, apikal kısmın şekillendirilmesi ve temizlenmesi güçtür. Enstrümantasyon ve obtürasyon aşamasında kırılmaya yatkın ince kök duvarlarının varlığı güçlük yaratır ve irriganların, medikamanların ve dolgu materyallerinin periapeksel taşma olasılığı vardır. Revaskülarizasyonun esas avantajı kök gelişiminin devamında ve kök kanal duvarlarının kalınlığında sağlanacak artıştır.

Anahtar Kelimeler: Doku mühendisliği, endodonti, rejenerasyon.

Abstract

Regenerative endodontic procedures consists biologic replacement of injured, diseased or missing dentin-pulp complex cells by the same resident cells from same origin providing physiological function. Tissue engineering methods are utilized for this purpose. Tissue engineering is the employment of biologic therapeutic strategies aimed at the replacement, repair, maintenance and/or enhancement of tissue function. Immature teeth requiring endodontic therapy have blunderbuss apices which is a challenge to shape and clean. Fragile and thin dentinal walls are problem in instrumentation and obturation procedures. Essential advantage of revascularization treatment is thickening of the canal walls and continued root development.

Key Words: Tissue engineering, endodontics, regeneration.

* Araş.Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A. D., Samsun.

** Doç. Dr: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A. D., Samsun..

Giriş

Rejeneratif endodontik prosedürler, hasar görmüş, hastalıklı veya eksik dentin-pulpa kompleksi hücrelerini mümkünse aynı orijine sahip canlı hücrelerle fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirme şartıyla biyolojik replasmanını kapsar¹. Dental doku rejenerasyonu anlayışını destekleyen öncü çalışmalar, 1960'lı yılların ilk yarısında önce B.W.Hermann'ın vital pulpa tedavisi için kalsiyum hidroksit uygulaması ve daha sonra Nygaard-Ostby'nin pulpa nekrozlu daimi dişlerde pulpa dentin kompleksini yeniden kurabilecek revaskülarizasyon modelini sunduğu ve test ettiği klinik deneylerdir². Rejeneratif diş hekimliğinin potansiyeli büyük oranda doğal biyolojik rejenerasyonu uyaran veya hızlandıran büyüme ve farklılaşma faktörlerinden faydalanan biyolojik tedavideki ilerlemelere bağlıdır. Bu amaçla doku mühendisliğindeki gelişmelerden faydalanılmıştır. Doku mühendisliği hasar görmüş veya kaybedilmiş dokunun yapı, fonksiyon ve fizyolojik olarak yerine konmasını amaçlayan biyolojik tedavi stratejilerini içerir³.

Doku mühendisliği tetradı

Doku mühendisliği tetradı; kök hücreler, doku iskelesi, indükleyici morfojenik sinyaller ve uygun ortam tarafından oluşturulur¹. Kök hücre kendi kendine devamlı bölünebilme yeteneğine sahip olan ve çeşitli doku hücrelerine farklılaşabilen özelleşmemiş hücrelerdir⁴. Kök hücrelerin en önemli özelliği kendini yenileme ve plastisitedir. Kendini yenileme hücrenin farklılaşmamış safhasını sürdürüp çok sayıda hücre bölünmesi yapabilmeyi; plastisite özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşma yeteneğidir^{5,6}. Pulpanın mezenkimal kök hücreleri odontoblastik tabakaya komşu Hohl'un hücreden zengin tabakasında, perivasküler alanda ve perinöral kılıfta bulunurlar. Bu alanlar odontoblast replasmanı için kaynak görevi görürler².

Gronthos ve ark.⁷ 2000 yılında insan dişi pulpasından dental pulpa kök hücrelerini (DPSC) izole ederek dental kök hücre araştırmalarında çığır açmıştır. Bu çalışmada DPSC'lerin iyi damarlanma gösteren fibröz doku ve odontoblastlarla çevrili iyi mineralize bir tübül matriksi içeren dentin-pulpa kompleksi benzeri bir yapı oluşturabildiği rapor edilmiştir. İnsan ekfoliyeye süt dişi kök hücreleri (SHED) 2003'te Miura ve ark. tarafından izole edilmiştir. Plastisiteleri DPSC'lerinkine göre daha yüksektir. Osteojenik potansiyelleri diğer kök hücrelerden üstündür. Ancak belirgin bir pulpa-dentin kompleksi oluşturmadan mineralize doku meydana getirirler⁸. Apikal papilla kök hücreleri (SCAP) 2008'de Sonoyama ve ark. tarafından keşfedilmiştir;

olgunlaşmamış daimi dişlerin apikal papillasında yer alır. SCAP primer dentin oluşturabilen odontoblast-benzeri hücrelere dönüşebilirler. Aynı diştten izole edilmiş DPSC ile karşılaştırıldığında SCAP'ın proliferasyon oranı, hücre migrasyon aktivitesi daha yüksek bulunmuştur⁹.

Doku iskelesi ekstraselüler matriksi taklit eden üç-boyutlu bir yapı ve mikroçevre oluşturarak rejener edilecek dokunun formunu belirler¹. İdeal iskele materyali biyouyumlu olmalı, pörözite göstermeli, hücre çoğalmasını destekleyecek nitelikte olmalıdır. Hücrelerin oksijen ve atık metabolizması ile besinlerinin etkili transportasyonunu sağlamalı, ayrıca görevini yerine getirdikten sonra ikinci bir cerrahi müdahaleyi gerektirmemek için biyoçözünür veya biyobozunur olmalıdır².

İskeleler üretildikleri materyale göre doğal ve yapay olmak üzere ikiye ayrılırlar². Doğal iskeleye örnek olarak kollagen¹⁰, glikozaminoglikan, demineralize dentin matriksi, fibrin ve plateletten zengin plazma verilebilir¹¹⁻¹³. Yapay iskelelere polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), polilaktik-koglikolik asit (PLGA), poliepsilon kaprolakton¹⁴, hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat¹⁵, biyoseramik¹⁶, titanyum¹⁷ ve alginat gibi hidrojel¹⁸ örnek teşkil ederler.

Doku mühendisliğinin üçüncü halkasını morfojenler oluşturur. Morfojenler epitelyal-mezenkimal etkileşim sırasında morfogenezisi düzenleyen ve ekstraselüler olarak sentezlenen sinyallerdir¹⁹. Morfojenler; gönderdikleri sinyallerle formasyon, morfogenez, hücre farklılaşma ve matriks sentezi gibi hücre olaylarında rol oynarlar²⁰.

Birkaç büyüme faktörünün seçilen mezenkimal kök hücrelerinin odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmasını tetikleyecek beceriye sahip olduğu kabul edilmiştir. Bone morfojenik protein (BMP) erişkin bireylerde dental doku rejenerasyonunun gerçekleştirilmesinde tek başına yeterli görülmüştür²¹. BMP-2 DPSC'nin kültüründe odontoblast-benzeri hücrelere farklılaşmasını uyarır. Alkalen fosfataz aktivitesini artırır ve in vivo sert doku formasyonunu geliştirir²².

Revaskülarizasyon Tedavisi

Nygaard-Ostby kök kanal sisteminde pulpa dokusunun rejenerasyonunu değerlendiren ilk çalışmalar olarak bir dizi klinik deney yapmıştır. Burada temel aldığı nokta kan pıhtısının yara iyileşmesindeki önemidir. Kök kanallarına aseptik giriş sağlanıp pulpa çıkarıldıktan sonra endodontik eğelerle apikal foramenden çıkılıp periapikal dokuların laserasyonu ile kanama oluşturulmaya çalışılmıştır. Çalışmasının sonucunda overenstrümantasyondan kaynaklanan apikal inflamasyonun 2 haftada çözüldüğünü, kök kanal

sistemindeki pıhtının yerini önce granülasyon dokusuna sonra fibröz dokuya bıraktığını rapor etmiştir. Ancak; kanal içindeki yeni doku oluşumu tamamlanmamış, dentinde rezorpsiyon varlığı ve yeni dentinin oluşmadığı bildirilmiştir²³.

İkinci vaka serisi daha fazla sayıda diş üzerinde yapılmış ve vital dişlerde fibröz doku meydana gelme oranı (%80), devital dişlere (%8) oranla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Dentin duvarları üzerinde mineralize doku saptanmış ancak bunun sement olduğu bildirilmiştir²⁴. Bu dönemdeki başarısızlığın nedeni kullanılan medikamanın etkinliğinin zayıf olması ve koronal sızıntının önlenememesi gibi teknik faktörlere bağlanabilir². Endodontik tekniklerdeki gelişmeler revaskülarizasyon tedavisini yeniden gündeme getirmiştir³¹.

Nekrotik pulpa boşluğunun revaskülarizasyonunu rapor eden çalışmalar kanal medikamanı olarak tek başına veya antibiyotiklerle kombine halde kalsiyum hidroksit²⁵⁻²⁷, formokrezol²⁸ ve üçlü antibiyotik patı (1:1:1 oranında siprofloksasin/ metronidazol/ minosiklin karışımı)²⁹⁻³² kullanıldığını rapor etmişlerdir. Üçlü antibiyotik patı ile ilgili ilk çalışmalar Sato ve ark. tarafından yürütülmüştür. Patın antibakteriyel etkinliği *Escherichia coli* ile enfekte edilmiş dentin üzerinde gösterilmiştir. Kök kanal sistemini enfekte eden bakterilerin çoğunluğunu zorunlu anaeroblar oluşturduğundan anaeroblara etkili olan antibiyotik metronidazol seçilmiştir³³. Metronidazolün çürük lezyonlarının derin tabakalarına penetre olabildiği ve in vivo lezyonlarını iyileştirebildiği gösterilmiştir³⁴. Periradiküler enfeksiyon gösteren kök kanallarında çok çeşitli bakteriler bulunabileceğinden ve metronidazolün tek başına tüm bakterileri ortadan kaldıramayacağı düşünülmüş ve siprofloksasin ve minosiklin ile kombine edilmiştir^{33,35}. Siprofloksasin florokinolon grubu bir antibiyotiktir; etkisini bakterilerin DNA giraz enzimini inhibe ederek gösterir³⁶. Minosiklin tetrasiklin türevi bakteriyostatik bir antibiyotiktir³⁷. Minosiklin pigmentasyona neden olabilir; bu nedenle karışımda minosikline alternatif olarak başka antibiyotiklerin etkinliği değerlendirilmiştir. Amoksisilin, cefaclor, cefroxadine, fosfomycin ve rokitamycin minosiklin yerine karışıma uygulanmış ve çürük ve endodontik lezyonları steril edebildikleri gösterilmiştir³⁸.

Revaskülarizasyon tekniklerini değerlendirmeden önce nekrotik pulpalı immatur dişlerin diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırmak gerekir. Endodontik tedavi gerektiren immatur dişler gelişimini tamamlamamış künt şekilli apekse sahiptir, apikal kısmın şekillendirilmesi ve temizlenmesi güçtür. Enstrümantasyon ve obturasyon aşamasında kırılmaya yatkın ince kök duvarlarının varlığı ve irriyanların, medikamanların ve dolgu materyallerinin

periapekte taşma olasılığı vardır. Geleneksel apeksifikasyon tedavisi uzun dönem kalsiyum hidroksit kullanımı gerektirir; bunun dezavantajı ise kök direncinin azalmasıdır³⁹. Apeksifikasyon tedavisi görmüş dişlerin kaybının esas nedeni kök fraktürüdür. Mineral trioksit agregat (MTA) ile yapılan tek seans apeksifikasyonu tedavi süresini azaltır ancak kök gelişiminin devamlılığı sağlanmaz. Revaskülarizasyonun esas avantajı kök boyunda ve kök duvarlarının kalınlığında sağlanacak artıştır⁴⁰.

Revaskülarizasyon tedavisine dair günümüzde vaka çalışmalarına ilaveten hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar mevcut olsa da; kontrollü klinik deneylerin yapılması gerekmektedir. Vaka çalışmalarının tedavi modeline dair kesin kanıtlar sunmama gibi dezavantajları olsa da; gerçek hastalarda uygulanmış olmaları avantajdır ve böylece prelinik çalışmalardan daha geçerli kanıtlar sağlarlar. Yayımlanmış vaka raporlarında uygulanan revaskülarizasyon yöntemleri farklı olsa da, protokol örneği çıkarılabilecek ortak özellikleri vardır. Neredeyse her vaka raporu 8-18 yaş aralığındaki hastaları ve immatur dişleri kapsamaktadır. Çalışmalar genç hastaların kök hücrelerinin daha yüksek rejenerasyon ve iyileşme kapasitesine sahip olduklarını göstermiştir^{41,42}. Dahası immatür dişlerin geniş çaplı apeksleri kök kanal boşluğuna doku gelişimini teşvik edebilir ve apikal papillanın mezenkimal kök hücrelerinin aktivitesinin göstergesi olabilir. Bu dokular kanama oluşturma işleminde lasere olmaya yatkındırlar ve kök kanal boşluğuna gönderilecek olası tek kök hücre kaynağını oluştururlar¹⁰. Neredeyse her raporda belirtilen bir başka bulgu, potansiyel fraktürleri gözetenek enstrümantasyondan kaçınılmasıdır. Enstrümantasyon yapılmaması dentinal tübüleri tıkayacak bir smear tabakası oluşturmamak açısından da faydalıdır. İlaveten, sodyum hipoklorit (NaOCl) tek başına veya kombine olarak kanalların dezenfeksiyonu için kullanılmıştır. Vakaların büyük çoğunluğunda kalsiyum hidroksit (Ca(OH)₂) veya üçlü antibiyotik patı kanallarda gün/haftalık periyotlar boyu bırakılmıştır, yani dezenfeksiyonda geleneksel kemomekanik temizleme yerine kimyasal yöntemler kullanılmıştır. Çoğu vakada kanal boşluğunda kan pıhtısı oluşmuştur. Kan pıhtısının formasyonu dokunun üç boyutlu büyümesini sağlayacak protein iskelesi olarak işlev görür. Neredeyse her vaka raporunda kök duvarlarının kalınlaşması ve apikal kapanma gözlenmiştir^{31,32,43}. Thibodeau ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında deneysel olarak apikal periodontitis meydana getirdikleri dişlerde üçlü antibiyotik patı kullanarak dezenfeksiyonu sağlamış ve dişlere revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır. Yaptıkları histolojik incelemeler sonucunda örneklerin

kök dentin duvarlarında yeni dokunun meydana geldiğini, kökte apikal kapanmanın sağlandığını ve kök kanalı içinde vital doku oluştuğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca 4 hafta boyunca üçlü antibiyotik patı ile dezenfeksiyonun kanal içinde yeni vital doku meydana gelmesinde kritik öneme sahip olduğunu vurgulamışlardır⁴⁴. Meydana gelen dokunun sement, kemik veya dentin benzeri materyal olabileceği varsayılmaktadır^{23,45,46}. Bazı vaka raporlarında dişler pulpa testine cevapsız olsalar da, kanal boşluğunun apikal kısmında vital doku saptanmıştır. Bu vakalarda nekrotik doku kanama sağlanana kadar kaldırılmıştır ve kanallar $\text{Ca}(\text{OH})_2$ veya antibiyotik patı ile disinfekte edilmiştir^{25,31,32}. Apikal segmentte vital dokunun bırakılmasının revaskülarizasyondan çok apeksogeneze benzediği iddia edilebilir. Revaskülarizasyon ve apeksogenezin biyolojik süreçleri farklı olsa da prosedürlerin hedefleri benzer avantajlara ve öneme sahiptir. İkisinde de periradiküler dokuların iyileşmesi, tedavi edilmese patolojik değişimlerin olacağı dişte kök gelişiminin devamı sağlanır.

Revaskülarizasyon uygulamadan göz önüne alınacak bazı noktalar vardır. Birincisi, vaka seçimidir; bu tedavi açık apeksli negatif pulpa yanıtı veren daimi dişler için düşünülmelidir. Her ne kadar nihai hedef kök gelişimini tamamlamış daimi dişlerde doku mühendisliği bazlı pulpal rejenerasyonu sağlamak olsa da, güncel revaskülarizasyon teknikleri bu zorlu vakalar için eksik kalmaktadır. Aydınlatılmış onam seans sayısını, muhtemel yan etkileri (krona potansiyel minosiklin renklemesi), tedaviye yanıt alınmaması ve muhtemel tedavi sonrası semptomları kapsar. Renklenme gibi yan etkiler ilacın mine sement sınırının altına yerleştirecek bir sistemle minimize edilebilir².

İlk seansta onam alınmasını takiben dişe anestezi yapılır, izolasyonun ardından, giriş kavitesi açılır. Minimal enstrümantasyon sağlanmalıdır, ufak çaplı eğelerle ortalama kanal boyu tespiti ve kanal duvarlarının muayenesi yapılır. %5.25'lik NaOCl ve takiben %0.12-2'lik klorheksidin ile irrigasyon yapılır. Kanal dezenfeksiyonu kimyasal yöntemeye dayandığından iğneyi apikal üçlüye yerleştirmek ve irrigasyonu kapalı uçlu ve yanlardan açık iğnelerle yapmak apikalden irrikanların taşmasını engelleyecektir. Kanal steril paper pointlerle kurutulur ve antimikrobiyal medikamanlar kanala gönderilir. Üçlü antibiyotik patının odontojen mikroorganizmalara etkin olma avantajı vardır⁴⁶, etkinliği vaka serileri ile desteklenmiştir⁴⁷. Bu kombinasyon FDA tarafından onaylanmamıştır ve minosiklinin krona renklemeye oluşturma yan etkisi vardır. Alternatif olarak $\text{Ca}(\text{OH})_2$ yaygın ve sık kullanılan bir medikamandır, ancak kök hücrelere sitotoksik olabilir^{8,10,33}. Medikaman

uygulandıktan sonra diş steril sünger ve geçici dolguyla kapatılır ve hasta 3-4 hafta sonra ikinci seansa çağrılır².

İkinci seansta hasta semptomlar açısından değerlendirilir. Rezolüsyon sağlanmadıysa antimikrobiyal tedavi tekrarlanır^{10,25}. Kanama bu seansta sağlanacağından diş vazokonstriktör içeren lokal anesteziyle uyuşturulmamalıdır. %3'lük mepivacaine kullanılabilir⁴⁸. İzolasyon ve kanallara girişi takiben, diş NaOCl ile nazikçe irriga edilmeli ve medikaman çıkarılmalıdır. Kurutmadan sonra, eğer apikal foramenin birkaç mm aşağısına yerleştirilmeli ve apikal doku mine sement sınırından 3 mm aşağıda olacak şekilde kanamayı sağlayana kadar lasere edilmelidir. Kollajen rezorbe olabilen matriks olarak MTA yerleşimini kolaylaştırmak için kanala yerleştirilebilir. MTA 3 mm kalınlığında yerleştirilir ve daimi restorasyon yapılır.

Revaskülarizasyonun başarı kriterleri sadece radyografik kanıt veya periradiküler sağlığı kapsamaz, ayrıca kanal boşluğunda vital doku varlığının radyografik ve klinik kanıtını gerektirir. Radyografik kanıtlar kök gelişiminin devam etmesi, kök boyu ve kök kalınlığında artıştır. Klinik olarak vital ve fonksiyonel pulpayı saptayan diğer testler laser doppler flowmetri⁴⁹, sıcak, soğuk ve elektrikli vitalite testi⁵⁰ ve semptomsuzluktur. İdeal klinik sonuç, retreatment gerektirmeyen asemptomatik dişler, ancak başarıyı doğrulamak için objektif ve etkili testler gerekir.

Revaskülarizasyon tedavisi uygulanmış insan dişlerinin histolojik incelemelerini içeren çalışmalar kısıtlıdır. Martin ve ark. revaskülarizasyon tedavisinden 2 yıl sonra oblik kron kök fraktürü nedeniyle çekilen alt birinci molar dişi histolojik olarak incelemişlerdir. İnflamasyonun tamamen çözülmüş olduğu, kanal içinde mineralize ve fibröz bağ doku varlığı gösterilmiştir; ancak dentin-benzeri mineralize dokuda odontoblast-benzeri hücrelerin varlığı gösterilememiştir⁵¹. Benzer bir çalışmada Shimizu ve ark. revaskülarizasyon uygulamasından 3.5 hafta sonra fraktür nedeniyle çekilmiş bir üst santral dişi histolojik olarak incelemiş; bu süre içerisinde kanalın yarısından fazlasını gevşek bağ dokunun doldurduğunu, preentin boyunca düz şekilli odontoblast-benzeri hücre tabakasının meydana geldiğini ancak sert doku saptayamadıklarını rapor etmişlerdir⁵².

Yayınlanmış revaskülarizasyon vakalarının gösterdiği kök kalınlığı artışı apikal ve orta üçlüyle sınırlıdır. Travma veya önceden uygulanmış endodontik tedavi hikayesi olan immatur dişlerde fraktüre oldukça yatkın olan koronal üçlüde kalınlık artışını gösteren bir çalışma yoktur⁵³. İleri çalışmalar servikal alanda kalınlığı arttırmaya ve kök fraktür riskini düşürmeye yönelik olmalıdır.

Kaynaklar

1. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod* 2007;33:377-390.
2. Hargreaves KM, Law AS. Regenerative Endodontics. In: Hargreaves KM, Cohen S, eds. *Pathways of the Pulp*. 10th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2011. p.602-615.
3. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod* 2005;31:711-718.
4. Rao MS. Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem cells dev* 2004;13:452-455.
5. Atala A. Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:879-892.
6. Brivanlou AH, Gage FH, Jaenisch R, Jessell T, Melton D, Rossant J. Stem cells. Setting standards for human embryonic stem cells. *Science* 2003;300:913-916.
7. 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 U S A* 2000;97:13625-13630.
8. 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 U S A* 2003;100:5807-5812.
9. 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;34:166-171.
10. Huang GT, Sonoyama W, Chen J, Park SH. In vitro characterization of human dental pulp cells: various isolation methods and culturing environments. *Cell Tissue Res* 2006;324:225-236.
11. Guo W, He Y, Zhang X, Lu W, Wang C, Yu H, et al. The use of dentin matrix scaffold and dental follicle cells for dentin regeneration. *Biomaterials* 2009;30:6708-6723.
12. Nakashima M. Dentin induction by implants of autolyzed antigen-extracted allogeneic dentin on amputated pulps of dogs. *Endod Dent Traumatol* 1989;5:279-286.
13. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006;24:227-234.
14. Yang X, Yang F, Walboomers XF, Bian Z, Fan M, Jansen JA. The performance of dental pulp stem cells on nanofibrous PCL/gelatin/nHA scaffolds. *J Biomed Mater Res Part A* 2010;93:247-257.
15. Ando Y, Honda MJ, Ohshima H, Tonomura A, Ohara T, Itaya T, et al. The induction of dentin bridge-like structures by constructs of subcultured dental pulp-derived cells and porous HA/TCP in porcine teeth. *Nagoya J Med Sci* 2009;71:51-62.
16. Yang X, van der Kraan PM, Bian Z, Fan M, Walboomers XF, Jansen JA. Mineralized tissue formation by BMP2-transfected pulp stem cells. *J Dent Res* 2009;88:1020-1025.
17. Tziafas D, Belibasakis G, Veis A, Papadimitriou S. Dentin regeneration in vital pulp therapy: design principles. *Adv Dent Res* 2001;15:96-100.
18. Fujiwara S, Kumabe S, Iwai Y. Isolated rat dental pulp cell culture and transplantation with an alginate scaffold. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2006;83:15-24.
19. Ohazama A, Sharpe PT. TNF signalling in tooth development. *Curr Opin Genet Dev* 2004;14:513-519.
20. Nakashima M, Reddi AH. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotechnol* 2003;21:1025-1032.
21. Yasar S, Aydın C. Endodontide doku mühendisliği. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci-Special Topics* 2010;1:58.
22. Saito T, Ogawa M, Hata Y, Bessho K. Acceleration effect of human recombinant bone morphogenetic protein-2 on differentiation of human pulp cells into odontoblasts. *J Endod* 2004;30:205-208.
23. Ostby BN. The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontol Scand* 1961;19:324-353.
24. Nygaard-Ostby B, Hjortdal O. Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Scand Journal Dent Res* 1971;79:333-349.
25. Chueh LH, Huang GT. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod* 2006;32:1205-1213.
26. Cotti E, Mereu M, Lusso D. Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: report of a case. *J Endod* 2008;34:611-616.
27. Jung IY, Lee SJ, Hargreaves KM. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *J Endod* 2008;34:876-887.
28. Shah N, Logani A, Bhaskar U, Aggarwal V. Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *J Endod* 2008;34:919-925; Discussion 1157.
29. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth:

case report and review of the literature. *Pediatr Dent* 2007;29:47-50.

30. Petrino JA. Revascularization of necrotic pulp of immature teeth with apical periodontitis. *Northwest Dent* 2007;86:33-35.

31. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol* 2001;17:185-187.

32. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod* 2004;30:196-200.

33. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *Int End J* 1996;29:118-124.

34. Hoshino E, Iwaku M, Sato M, Ando N, Kota K. Bactericidal efficacy of metronidazole against bacteria of human carious dentin in vivo. *Caries Res* 1989;23:78-80.

35. Hoshino E, Ando N, Sato M, Kota K. Bacterial invasion of non-exposed dental pulp. *Int End J* 1992;25:2-5.

36. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002;65:455-465.

37. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline and doxycycline. *Archives of dermatology* 1997;133:1224.

38. Sato T, Hoshino E, Uematsu H, Noda T. In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs on bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol and immunol* 1993;8:172-176.

39. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol* 2002;18:134-137.

40. Hargreaves KM, Giesler T, Henry M, Wang Y. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J Endod* 2008;34:51-56.

41. D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res* 1999;14:1115-1122.

42. Lei L, Liao W, Sheng P, Fu M, He A, Huang G. Biological character of human adipose-derived adult stem cells and influence of donor age on cell replication in culture. *Science* 2007;50:320-328.

43. Chueh LH, Ho YC, Kuo TC, Lai WH, Chen YH, Chiang CP. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. *J Endod* 2009;35:160-164.

44. Thibodeau B, Teixeira F, Caplan DT, Trope M.

Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2007;33:680-689.

45. Ritter AL, Ritter AV, Murrah V, Sigurdsson A, Trope M. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after treatment with minocycline and doxycycline assessed by laser Doppler flowmetry, radiography, and histology. *Dent Traumatol* 2004;20:75-84.

46. 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 End J* 1996;29:125-130.

47. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *J Endod* 2009;35:1343-1349.

48. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, McClanahan SB. Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod* 2010;36:536-541.

49. Strobl H, Gojer G, Norer B, Emshoff R. Assessing revascularization of avulsed permanent maxillary incisors by laser Doppler flowmetry. *J Am Dent Assoc* 2003;134:1597-1603.

50. Petersson K, Soderstrom C, Kiani-Anaraki M, Levy G. Evaluation of the ability of thermal and electrical tests to register pulp vitality. *Endod Dent Traumatol* 1999;15:127-131.

51. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM. Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod* 2013;39:138-144.

52. Shimizu E, Jong G, Partridge N, Rosenberg PA, Lin LM. Histologic observation of a human immature permanent tooth with irreversible pulpitis after revascularization/regeneration procedure. *J Endod* 2012;38:1293-1297.

53. 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;8:45-55.

İletişim Adresi

Dt. Cangül KARABULUT
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi
Endodonti Anabilim Dalı
55139-Kurupelit-Samsun
Telefon :0 362 312 19 19-3002
e-mail : canglkarabulut@gmail.com



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi

The Journal of Ondokuz Mayıs University
Faculty of Dentistry



2013;14 (1): 33-42
Kabul tarihi: 05.12.2014

Takrolimus ve Dişeti Büyümesi Arasındaki İlişki

The Relationship Between Tacrolimus and Gingival Overgrowth

Ferda PAMUK *, Burcu ÖZKAN ÇETİNKAYA**, Gonca ÇAYIR KELEŞ**

Özet

Takrolimus; böbrek, karaciğer, ve kalp allogreftlerin akut reddini önlemek için kullanılan siklosporine alternatif diğer bir immünsupresif ilaçtır. Takrolimusun da diğer tüm immünsupresif ilaçlar gibi istenmeyen yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkilerinden biri dişeti büyümesidir. Dişeti büyümesinin oluşmasında etkili birçok risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, genetik predispozisyon gibi bireysel faktörler, ilacın dozu, serum, tükürük konsantrasyonu gibi farmakolojik faktörler ve mikrobiyal dental plak birikimi ve dişeti inflamasyonu gibi periodontal faktörlerdir. Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen hala patogenezi tam anlamıyla bilinmeyen dişeti büyümeleri; diş-dişeti ilişkisinin bozulmasına yol açan, estetik ve fonksiyon problemler yaratan ve ağız hijyenini zorlaştıran, hem hasta hem de diş hekimi için oldukça önemli bir problemdir. Bu nedenle takrolimus kullanan bireylerde, ilaç kullanılmaya başlandıktan sonra bir diş hekimi tarafından dişeti büyümesinin oluşumunu etkileyen etkili risk faktörleri değerlendirilmeli ve bu faktörler göz önünde bulundurularak korucuyu ve tedavi edici stratejiler geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Takrolimus, dişeti büyümesi, patogenezi, risk faktörleri

Abstract

Tacrolimus, is an alternative immunosuppressive drug to cyclosporin, has been successfully used to prevent acute rejection of renal, liver and cardiac allografts. Tacrolimus shares many unwanted effects with other immunosuppressive agents. Gingival overgrowth is one of these side effects. There are several potential risk factors that have been elucidated for drug-induced gingival overgrowth. These are demographic factors such as age, gender, and genetic predisposition, pharmacologic factors such as drug dosage and serum concentration, periodontal factors such as deposition of microbial dental plaque and gingival inflammation. Gingival overgrowth of which the pathogenesis is still not fully understood despite several reported studies, that causes the disruption of the relationship between tooth-gingiva, leads to functional, esthetic, and phonetic complications and impairs oral hygiene, is an important problem for both the patient and the dentist. Therefore, the dentist should evaluate risk factors and determine both the prevention and treatments strategies of drug induced gingival overgrowth for the patient using tacrolimus.

Key Words: Tacrolimus, gingival overgrowth, pathogenesis, risk factors

* Yrd.Doç.Dr. İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A. D., İstanbul.

** Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A. D., Samsun.

Giriş

Takrolimus, *Streptomyces tsukubaensis* mikrobiyal besisi ortamından izole edilmiş, $C_{44}H_{69}NO_{12}H_2O$ kimyasal formülüne sahip ve molekül ağırlığı 822.03 olan bir makrolid antibiyotiktir^{1,2}. Transplantasyonda kullanılan siklosporinin yan etkilerinin ortaya çıkışı ile yaşanan güçlükler sonucunda, daha az toksik fakat daha etkin bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus kullanıma sunulmuştur³.

Takrolimus 1984 yılında Tsukuba'da bulunan ve 1989'da ilk kez kullanılan yeni bir immünsupresif ilaçtır. İlk olarak solid organ transplantasyonunda alıcılarda doku reddini önlemek için klinik deneylerde kullanılmıştır. Nefrotoksisite, nörotoksisite ve glukoz metabolizma hastalıkları gibi ortak yan etkileri olmakla beraber; takrolimusun, siklosporinden farklı olarak dişeti büyümesine neden olup olmadığı veya daha az oranda neden olduğu tartışmalı bir konudur^{4,5}. Dental literatürde, takrolimusa bağlı dişeti büyümesi ilk olarak Adams ve Famili (1991) tarafından rapor edilmiştir⁶. Daha sonra yapılan çalışmalarda takrolimusun dişeti büyümesine neden olmadığı^{4,7} veya siklosporine oranla daha az büyümeye neden olduğu bildirilmiştir^{2,8}. Siklosporin kullanımı takrolimus ile değiştirildiğinde dişeti büyümesinin hızla azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^{2,9,10}.

İlaç kullanan tüm bireylerde dişeti büyümesi görülmemektedir, bu lezyonların sıklığı ve şiddeti bireysel farklılıklar göstermektedir. Yapılan birçok klinik ve deneysel çalışmanın sonuçları dişeti büyümesinin sıklığını, şiddetini etkileyen ve bireyler arası farklı dişeti cevabına neden olan çeşitli risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar; yaş, cinsiyet, genetik predispozisyon gibi bireysel faktörler, ilacın dozu, serum, tükürük konsantrasyonu gibi farmakolojik faktörler ve mikrobiyal dental plak birikimi ve dişeti inflamasyonu gibi periodontal faktörlerdir. Ancak bu risk faktörlerinin dişeti büyümesine etkileri ve hangi faktörlerin bu lezyonların oluşumunda daha önemli olduğu konusunda halen kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır^{11,12}. Bu makalenin amacı, takrolimusa bağlı dişeti büyümesini etkileyen risk faktörlerini yapılan klinik ve deneysel çalışmaların ışığında tartışmaktır.

Takrolimusun Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri

Takrolimus, 1987'de ilk in vitro çalışmalar ve deneysel çalışmaların yayınlanmasını takiben, organ transplantasyonlarında kullanılmak üzere immünsupresif bir ilaç olarak kabul edilmiştir⁸. 1994 yılında ise ilacın karaciğer transplantasyonu sonrası greft reddini önlemek amacıyla kullanımı Food and Drug Administration (FDA)

tarafından onaylanmıştır³. Takrolimus bugün allojenik karaciğer, böbrek veya kalp transplantasyonu yapılan hastalarda organ reddinin profilaksisi için endikedir. Takrolimus ayrıca miyastenia gravis, artrit ve atopik dermatit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır¹³. Kalp nakli geçiren hastalarda takrolimusun azatioprin veya mikofenolat mofetil (MMF) ile kullanımı önerilmektedir¹⁴. Son yıllarda ülseratif kolit, atopik dermatit ve egzema tedavisinde topikal olarak da kullanılmaktadır^{15,16}.

Takrolimusun daha çok immünsupresif özelliği ile ilişkili birçok yan etkisi vardır. Bu yan etkilerin bazıları oral lezyonlar şeklindedir. Ağız içinde en önemli yan etkisi dişeti büyümesidir¹⁷. Diğer oral lezyonlar tam olarak açıklanmamıştır. Birçok vaka raporu; takrolimus kullanan bireylerde dişeti büyümesi şiddetinin siklosporin kullanan bireylerden daha az olduğunu ileri sürmektedir¹⁷. İlacın diğer dokular ile ilişkili yan etkileri Tablo I'de özetlenmiştir¹⁸.

Tablo I. Takrolimus'un yan etkileri

Nefrotoksisite
Hepatotoksisite
Nörotoksisite
Yüz görünümünde kabalaşma
Hipertrikozis
Dişeti büyümesi
Hiperlipidemi
Hiperglisemi
İştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve karında huzursuzluk hissi
Hiperürisemi
Gut
Titreme, baş ağrısı, beyaz kan hücrelerinin sayısının azalması

Takrolimusa Bağlı Dişeti Büyümesini Etkileyen Risk Faktörleri

İlaç kullanımını takiben ilk altı ayda dişeti büyümesi önce interdental papillerde küçük değişiklikler şeklinde başlar ve ileri dönemlerde dişin vestibüler yüzü ile ilişkili olarak diş kronunun tamamını kaplayacak boyuta ulaşabilir^{19,20}. Bu lezyonlar ağızdaki bütün bölgeleri etkileyebilir fakat anterior bölgede papiller arasında ve vestibül yüzeylerde daha sık görülür^{19,21-24}. Dişsiz bölgelerde ise dişeti büyümesi görülmez^{23,25,26}. Dişeti büyümesinin ileri evrelerinde oklüzyon engellenebilir, beslenme yetersizliği, çiğneme ve konuşma bozuklukları, estetik ve psikolojik problemler oluşabilir. Dişeti büyümesi oral hijyeni olumsuz etkilediğinden, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi fokal oral infeksiyon gelişimine de yol açabilir^{27,28}.

Takrolimusa bağlı dişeti büyümesi sadece duyarlı bireylerde görülmektedir. Takrolimusa bağlı oluşan dişeti büyümesinin prevalansına yönelik çalışmalar sınırlıdır. Büyüme ve şiddeti değerlendirmek için kullanılan yöntemler çalışmaya göre farklılık göstermesine rağmen sonuçları genelde birbirine yakındır^{7,8,24,29,30}. Değişik oranlar verilmekle birlikte kontrollü klinik çalışmalarda dişeti büyümesi insidansı ortalama %10-15 arasında rapor edilmektedir^{8,24}. Araştırmalarda varılan ortak nokta, takrolimus kullananlarda dişeti büyümesi insidansının ve şiddetinin siklosporinden daha az olduğudur⁸. Dişeti büyümesi insidansındaki bu farklılıklar; bireysel faktörler, farmakokinetik faktörler ve periodontal faktörler ile ilişkilidir¹¹.

Bireysel Faktörler

Yaş:

İlacı bağı dişeti büyümesini etkileyen bireysel bir risk faktörü olarak bildirilmiştir^{8,31}. Yapılan klinik çalışmalarda takrolimus kullanan hastalarda dişetinde meydana gelen değişikliklerin şiddeti ve yaş arasında negatif ilişki olduğu rapor edilmiştir^{8,31}. Kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte bu ilişkide androjen metabolizması ve dişeti fibroblastları arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Çocuklarda ve gençlerde yüksek olan androjen seviyesi sonucunda aktif metabolitler dişeti fibroblast alt grupları üzerine etki ederek kollajen sentezinde artışa veya kollajenaz sentezinde azalmaya neden olmaktadır. Bu durum çocukların ve gençlerin dişeti büyümesine daha duyarlı olmasında etkilidir¹¹.

Cinsiyet:

Hastanın cinsiyeti de ilacı bağı oluşan dişeti büyümesinin sıklığı ve şiddetini etkilemektedir. Takrolimus ile ilgili yapılan klinik çalışmaların

çoğunda dişeti büyümesinin erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir^{17,24,31,32}. Kadınlarda daha az dişeti büyümesi görülmesinin nedeninin kadınların sağlık bilinçlerinin daha fazla olması ve oral hijyene daha fazla önem vermesi olduğu ileri sürülmektedir³². Deneysel çalışmalarda ise erkek ratların dişeti büyümesine daha duyarlı olduğu konusunda fikir birliği vardır. Bu duyarlılığın nedeni, dişeti büyümesi oluşabilmesi için gerekli serum konsantrasyon seviyesinin erkek ratlarda daha düşük olmasıdır. Her iki cinsiyette de bu konsantrasyona ulaşıldığında lezyonun şiddeti arasında farklılık görülmediği bildirilmiştir^{11,33}.

Genetik predispozisyon:

Fenitoin, siklosporin, takrolimus veya kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kullanan her hastada dişeti büyümesi görülmediğinden, literatürde bireyler arası duyarlılığı ve genetik predispozisyonu ortaya koyan “duyarlı” ve “duyarlı olmayan” terimleri kullanılmaktadır^{23,34,37}.

Genetik predispozisyon; ilaç, hücre ve plağa bağı inflamasyon arası ilişkiler gibi birçok faktör üzerinde etkilidir. Bu faktörler arasında gingival fibroblastların heterojenitesi, kollajenolitik aktivite, ilaç-reseptör bağlantısı, ilaç metabolizması, kollajen sentezi yer almaktadır²⁶. Takrolimus, nifedipin, siklosporin ve fenitoin gastrointestinal ve karaciğer mikrozomal enzim sisteminde bulunan sitokrom-P450-3A tarafından metabolize edilir^{11,14}. Sitokrom P450 geni, ilaç düzeylerinde bireyler arası farklılıklara neden olacak şekilde polimorfizm göstermektedir. İlaç metabolizmasına genetik geçiş yapan varyasyonlar, hastalarda ilaçların serum ve doku konsantrasyonlarını etkileyerek dişeti cevabını değiştirebilir¹¹.

Yapılan bir çalışmada takrolimus kullanan böbrek nakil hastalarında IL-6 gen polimorfizmi ile dişeti büyümesi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır³⁸. *Human Lökosit Antijen* (HLA) gen ekspresyon tipi, genetik predispozisyonda önemlidir ve dişeti büyümesinde riskin belirlenmesinde önemli bir genetik belirleyicidir^{11,20,26}. HLA ekspresyonu ve dişeti büyümesi insidansı arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda HLA-DR1 ve HLA-A68’in dişeti büyümesine karşı koruyucu, HLA-DR2, HLA-B19 ve HLA-B37’nin ise dişeti büyümesi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{11,20,39}. HLA-A24 ekspresyonunun ise ilacı bağı oluşan dişeti büyümesine karşı koruyucu bir faktör olduğunu ileri süren çalışmalar olmasına rağmen⁴⁰, dişeti büyümesi gelişimi için bir risk faktörü olduğunu ileri süren araştırmalar da vardır²⁰.

Farmakokinetik Faktörler

Bireysel risk faktörlerinin yanı sıra dişeti büyümesinin

sıklığı ve şiddetini etkileyen farmakolojik risk faktörleri (ilacın dozu, serum ve tükürük konsantrasyonları, kullanım süresi ve kombine ilaç kullanımı) de tanımlanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarının farklılığı; büyük oranda kullanılan metodların farklılıkları, kan örneklerinin alınma zamanı ve çalışılan hasta sayısı ile ilişkilidir. Ancak çoğu araştırmacı dişetinde değişikliklerin başlaması için ilacın dokularda belli bir eşik değere ulaşması gerektiğini ve bu eşik değerinin bireyden bireye farklılık gösterdiğini savunmaktadır¹¹. Takrolimus dozu, serum seviyesi ve dişeti büyümesi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmanın çoğunda takrolimus dozu ve dişeti büyümesi arasında bir ilişki bulunamazken^{8,31}, yapılan deneysel bir çalışmada takrolimus verilen sıçanlarda iki hafta içerisinde oluşan dişeti büyümesinin yüksek doza bağlı olabileceği ileri sürülmüştür². Dozun dişeti büyümesi için bir risk faktörü olduğunu savunan araştırmaların yanı sıra^{33,35,37,41-45}, ilacın dozu ile dişeti büyümesi arasında ilişki olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur⁴⁶. Sonuç olarak; ilaç dozunun dişetindeki değişikliklerin zayıf bir belirleyicisi olduğu ve dişeti büyümesi ile doz arasındaki ilişkiyi yorumlamak için ilacın dozu ile hastanın vücut ağırlığını ilişkilendirmenin daha doğru olacağı düşünülmektedir⁴⁷⁻⁴⁹.

İlaça bağlı dişeti büyümesinde bir diğer risk faktörü olarak ilacın kullanım süresi tanımlanmıştır. Takrolimusun süre ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı ise sınırlıdır^{5,24}. Takrolimusa bağlı dişeti değişikliklerini ilk inceleyen klinik çalışmada 48 yaşında takrolimus kullanan bir hastada ilaç kullanımının ilk 9 ayında dişetinde herhangi bir değişikliğe rastlanmazken, 12 aydan itibaren alt çenede insizal bölgede interdental papilde dişeti büyümesi olduğu rapor edilmiştir⁶. Yapılan diğer klinik bir çalışmada nakil sonrası takrolimus kullanan hastalarda 30 gün içinde dişetinde herhangi bir değişiklik gözlenmezken, süre uzatıldığında (90 gün) hastaların %10'unda dişeti büyümesi izlenmiştir²⁴. Ayrıca literatürde kısa süreli takrolimus uygulamalarının dişeti büyümesine yol açmadığı, fakat uzun süreli takrolimus uygulanan sıçanların hepsinde dişeti büyümesi oluştuğunu bildiren deneysel çalışmalar mevcuttur^{5,50}.

İlaça bağlı dişeti büyümesinde kombine ilaç kullanımı diğer bir farmakolojik risk faktörüdür. Organ nakil hastaları sadece takrolimus veya siklosporin kullanıp monoterapi alabildikleri gibi, KKB'leri ve diğer immünsupresif ilaçlarla (azatioprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum) veya kortikosteroidlerle (prednisolone) kombine olarak da kullanabilmektedir^{3,7}. Bu ilaçların birarada kullanılması yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir^{8,31}.

İmmünsupresif ilaçlar ve KKB'leri çoğunlukla nefrotoksititeyi azaltmak ve nakil sonrası yüksek kan basıncını tedavi etmek için birarada kullanılmaktadır^{31,51}. Birçok klinik çalışmada; transplantasyon yapılan hastalarda nifedipin ve takrolimusun kombine kullanımının, ilaçların tek başına kullanımına göre daha fazla dişeti büyümesine neden olduğu rapor edilmiştir^{7,8,17,30,52,34,37}. Pamuk ve ark.'nın⁵⁰ yaptıkları deneysel bir çalışmada da klinik çalışmaları destekleyecek şekilde, takrolimus ve nifedipinin kombine kullanımının dişeti büyümesi şiddetini etkileyen önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ancak, takrolimus ve KKB'lerinin kombine kullanımı ile dişeti büyümesi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını rapor eden araştırmacılar da vardır²⁰.

Periodontal Faktörler

Plak kontrolünün iyi olmaması ve dişeti inflamasyonu, kullanılan ilacın tipinden bağımsız olarak dişeti büyümesini şiddetlendirir^{12,20,23,32,36,40,41,47,48,53,54}. Nitekim, histolojik çalışmalar da büyümüş dişetinde kısmen inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunduğunu göstermiştir^{25,36}. Dişeti inflamasyonunun ilaca bağlı dişeti büyümesinin başlangıcı için gerekli olduğunu ileri süren çalışmalar bulursa da^{41,55} inflamasyonun dişeti büyümesini modifiye edebileceğini fakat lezyonların başlangıcı için gerekli olmadığını savunan araştırmalar da vardır^{27,34,46}. Yapılan deneysel bir çalışmada siklosporine bağlı oluşturulan deneysel dişeti büyümesinde yapılan makroskobik, histopatolojik, histomorfometrik ve immünhistokimyasal değerlendirme sonucunda siklosporinin plak birikimi olmasa da dişeti büyümesine neden olduğu, dental plak birikiminin bu etkiyi arttırdığı görülmüştür⁵⁶. Bu bulgular ışığında plak birikimi ve dişeti inflamasyonunun dişeti büyümesinin başlangıcı için gerekli olmadığı, ancak lezyonların şiddetini arttıran bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Takrolimusa Bağlı Dişeti Büyümesinde Hücresel ve Moleküler Değişiklikler

Dişeti büyümesi, sellülere ve intersellüer elementlerdeki artışın neden olduğu dokunun histolojik olarak büyümesi anlamına gelir^{55,57}. İlaça bağlı dişeti büyümesinin en önemli histopatolojik özellikleri, değişen kalınlıkta düzensiz çok katlı parakeratinize epitel, subepitelyal bağ doku derinliklerine penetre retepeg yapısı ve onlarla ilişkili düzensiz yerleşimli kollajen fibril kümeleridir. Bağ dokusu değişik miktarda ara madde ve dens yapıda kollajen içermektedir. İlaça bağlı dişeti büyümesi görülen bireylerde daha yüksek oranda proliferasyon, DNA sentezi ve kollajen sentezi belirtilmiştir^{55,57}.

Takrolimusun dişeti bağ dokusunun ekstrasellular matriks komponentleri ve özellikle dokular arası kollajen metabolizması üzerine etkilerini inceleyen çalışma sayısı ise diğer ilaçlara göre kısıtlıdır ve sonuçlar çelişkilidir^{5,58}. Nassar ve ark.⁵, uzun dönem ilaç uygulanan sıçanlarda takrolimusun fibroblast sayısı ve kollajen sentezinde artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir. Gagliano ve ark.⁵⁸'nin yaptığı in vitro çalışmada ise, takrolimusun kollajenaz gen ve protein ekspresyonunu indükleyerek tip-1 kollajen birikimini engellediği ve böylece ilacın dişeti büyümesine neden olmadığı gösterilmiştir. Pamuk ve ark.⁵⁰, yaptıkları deneysel çalışmada uzun dönem takrolimus ve takrolimus+nifedipin uyguladıkları sıçanlarda histopatolojik incelemede epitel kalınlığının ve retepeg yapının arttığı, bağ dokusunun boyutlarının genişlediği; stereolojik inceleme de ise sadece uzun dönem takrolimus+nifedipin kombine uyguladıkları sıçanlarda fibroblast hacim yoğunluğu ve kollajen hacim yoğunluğunun arttığını göstermişlerdir.

Bağ dokusunda vaskülarizasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ilaca bağlı dişeti büyümesinin diğer histopatolojik özelliklerindedir²¹. İnflamatuvar hücre infiltrasyonunda dominant hücreler, T lenfositler ve monositlerdir, B lenfositleri ise yok denecek kadar azdır. Lenfositler daha çok bağ doku fibrillerine komşudur, hiçbir nükleer ve sitoplazmik anormallik görülmemesine rağmen bu hücreler neoplastik olabilecek miktarlara ulaşabilirler⁵⁹. Takrolimusa bağlı dişeti büyümesi diğer ilaca bağlı dişeti büyümeleri ile benzer özelliklere sahiptir. Histopatolojik olarak bu lezyonları birbirinden ayırmak mümkün değildir. Ancak immünohistokimyasal boyama teknikleri ve elektron mikroskop incelemesi ile ilaçlar arası farklılıkların ortaya konulmasının mümkün olduğu bildirilmektedir⁶⁰.

İlaca bağlı dişeti büyümesi patogenezinde sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisi üzerine de dikkat çekilmiştir⁶¹⁻⁶⁴. Büyüme faktörleri ilaçlar için önemli hedeflerdir ve epidermal büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü β , bazik fibroblast büyüme faktörü, bağ dokusu büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin ilaca bağlı dişeti büyümesinin patogenezinde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir^{8,55,56,61}.

Periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rol oynayan sitokinlerin dişeti büyümesindeki rolü de araştırılmıştır. IL-1 α , -6 ve -8 gibi inflamatuvar sitokinlerin de ilaca bağlı oluşan dişeti büyümesi ile ilişkili oldukları gösterilmiştir^{55,65}. Periodontal hastalığı olan bireylerin dişeti oluşu sıvısında anlamlı ölçüde yüksek seviyede bulunan IL-1'in potansiyel bir fibroblast proliferasyon düzenleyicisi olduğu rapor edilmiştir^{55,66}.

Ayrıca yapılan başka bir deneysel çalışmada IL-6'nın, fibroblast benzeri bağ doku hücrelerinin metabolizması ve büyüme üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu, bu nedenle fibroblastların etkilendiği hastalıklarda IL-6'nın patojenik role sahip olduğu kabul edilmiştir^{35,67}.

Hücre proliferasyonu ve hücre ölümü normalde organizmada denge halinde bulunur. Bu dengenin bozulması ilaca bağlı dişeti büyümesinin patogenezinde önemli rol oynar. İlaca bağlı dişeti büyümesinde çeşitli proliferasyon belirleyicilerinin rolü araştırılmıştır. Bunlardan en eski olanı; proliferasyon hücrelerinde DNA sentezinde DNA polimeraz-delta için yardımcı protein olarak görev yapan "proliferating cell nuclear antigen" (PCNA)'dir⁶⁸. Hücredeki konsantrasyonu direkt olarak hücrenin proliferatif aşaması ile ilişkilidir; G1 fazında artar, G1/S fazında pik yapar, G2 fazında düşmeye başlar ve M fazı ve interfaz aşamalarında en düşük seviyeye iner⁶⁹. Cotrim ve ark.⁷⁰ yaptığı çalışmada ise siklosporine bağlı dişeti büyümesinde PCNA ekspresyonunun bağ dokuda arttığı gösterilmiştir. Çetinkaya ve ark.⁵⁶, yaptıkları deneysel çalışmada ise epitelyal hücre proliferasyonu yani mitotik aktivitenin göstergesi olarak kabul edilen PCNA ekspresyonunun siklosporine bağlı dişeti büyümesi görülen gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttığını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde; Bulut ve ark.⁷¹, siklosporine bağlı dişeti büyümesi olan böbrek nakli geçirmiş bireylerden ve sistemik sağlıklı bireylerden alınan dişeti örneklerini değerlendirmiş ve PCNA ekspresyonunun siklosporine bağlı dişeti büyümesi görülen gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Diğer bir nükleer protein olan Ki67'nin rolü ise ilk olarak nifedipine bağlı dişeti büyümesinde araştırılmış ve dişeti büyümesinde gözlenen artmış epitel kalınlığının, keratinositlerin artan mitotik aktiviteleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir⁷². Tümör baskılayıcı bir gen olan ve hiperproliferatif sinyaller ile aktive olan p53'ün rolünü inceleyen bir çalışmada ise nifedipin ile tedavi edilen sıçanların dişeti epitel tabakasında güçlü bir p53 protein boyanması olduğu ve doz ve tedavi süresi arttıkça p53 pozitif dişeti hücrelerinin sayılarının arttığı gösterilmiştir⁴³.

Hücre proliferasyonunun gösterilmediği çalışmalarda hücre ölümünün yani apoptozisin azalmasının dişeti büyümesine neden olabileceği ileri sürülmüştür. Epitel, bazal tabakada proliferasyon ile ortaya çıkan ve çok katlı yassı epitelin yukarı doğru değişik katmanlarına hareket eden, kademeli olarak farklılaşma gösteren ve sonunda ölen keratinositler içerir⁷³. Dişeti epitelinin normal yapısı; büyüme, farklılaşma ve ölüm gibi bir dizi olaylar ile iyi bir şekilde düzenlenir. Bu homeostatik

denge hiç şüphesiz ki epitel farklılaşmasının ve apoptozisin entegrasyonunu içermektedir^{73,74}. Apoptozis, doku farklılaşmasının sonucunda meydana gelen hücre ölüm modelidir^{73,75,76} ve apoptozisin baskılanması dişeti büyümesinde artışa neden olabilir^{73,77,78}. Nitekim, siklosporine bağlı dişeti büyümesinde görülen epitelyal hiperplazinin keratinositlerdeki artış yüzünden olmadığı, daha çok hücre ömrünün artışına bağlı olduğu da bu hipotezi destekleyen diğer bir bulgudur^{73,79}. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda apoptozis belirleyicilerinin seviyesinin dişeti büyümesindeki rolü araştırılmıştır^{44,73,80-83}. Bir anti-apoptotik protein olan Bcl-2'in apoptotik metabolik yolu düzenlediği ve hücre ölümüne karşı koruyucu rol oynadığı bilinmektedir^{80,83}. Caspase 3 ise inaktif salınan ve apoptozis sırasında aktive olan bir proteazdır; Bulut ve Özdemir (2007), caspase-3 seviyesindeki azalmanın siklosporine bağlı dişeti büyümesinin patogenezinde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir⁸⁴. Aynı zamanda apoptozis sırasında bol miktarda ve seçici salınan Bax ise apoptozisi arttıran diğer bir pro-apoptotik proteindir^{80,83}. Siklosporine bağlı dişeti büyümesinde Bcl-2 ekspresyonunun arttığı diğer taraftan Bax ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir⁸⁵. Apoptozis başlangıcının diğer bir düzenleyicisi de, Bax gibi apoptozisi indükleyen genlerin aktivasyonu ile hareket eden p53 olarak bilinen bir tümör baskılayıcı genidir^{80,83}. Dişeti büyümesi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise Foxo ve Caspase 3 apoptozis indeksleri değerlendirilmiş; Foxo ve Caspase 3 salınımının fibroblastlarda proliferatif aktivitenin artmasına ve apoptozisin azalmasına neden olduğunu bildirilmiştir⁸⁶. Sonuç olarak; ilaca bağlı dişeti büyümesinde proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

Hücre proliferasyonunu inhibe eden ve apoptozisi indükleyen PTEN, 10. kromozomdan silinmiş homolog, fizyolojik bir substrat olarak fosfatidilinositol-3-4-5 trifosfatı kullanan çift yönlü özgünlüğü olan bir protein ve lipid fosfotazdır^{87,88}. PTEN ekspresyonunun kaybı veya azalmasının yüksek tümör insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁸⁸⁻⁹⁵. Yapılan araştırmalarda, PTEN aktivitesinin kollajen matriks kontraksiyonuna cevap olarak arttığı gösterilmiştir⁹⁵. Kontraksiyon sırasında PTEN'in bu artışı fibroblast apoptozisinin indüksiyonuna neden olmaktadır. Doku tamirinin son aşamalarında kollajen matriks kontraksiyonunu takiben fibroblastlar apoptozis ile elimine edilir, böylece doku hücreleri azalır. Bu fizyolojik işlem fibrotik doku oluşumunun azalmasında ve normal doku yapısının korunmasında önemli rol oynar⁹⁵. PTEN'in ilaca bağlı dişeti büyümesinin patogenezinde rol alıp almadığının araştırıldığı Pamuk ve ark.'nın⁵⁰ yaptıkları deneysel çalışmada PTEN immün

reaktivitesinin takrolimus ve nifedipin uygulanan sıçanlarda kontrol gruplarına göre azaldığı belirtilmiştir. Bu bulgular, ilaca bağlı dişeti büyümesinde dokudaki PTEN ekspresyonunun azaldığına ve bu proteinin dişeti büyümesi patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç

Takrolimusa bağlı dişeti büyümesini etkileyen risk faktörleri arasında en önemlilerinin farmakokinetik faktörler, periodontal faktörler ve genetik faktörler olduğu, diğer risk faktörlerinin dişeti fibroblastlarının heterojenitesini belirleyerek dolaylı olarak etki ettiği rapor edilmiştir¹¹. İlaça bağlı dişeti büyümesi patogenezinde sitokin ve büyüme faktörlerinin, proliferasyon belirleyicilerinin, proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerin etkisinin oldukça önemli olduğu görülmektedir.

Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen hala patogenezi tam anlamıyla bilinmeyen dişeti büyümesi hem hasta hem de diş hekimi için oldukça önemli bir problemdir. Bu lezyonlara neden olan ilaçların ciddi sistemik rahatsızlıklar nedeniyle kullanıldığı, kullanımlarının genelde bırakılmayacağı ve alternatiflerinin fazla olmadığı düşünülürse hastaların bu yan etki konusunda bilgilendirilmeleri ve bu ilacı kullandıkları sürece her ne kadar tedavi edilse de bu lezyonların tekrarlayabileceği konusunda uyarılmaları gereklidir¹¹. Bu ilaçların kullanım alanları gittikçe genişlemektedir, ayrıca önümüzdeki senelerde dişeti büyümesine neden olan bu ilaçlara belki de yenileri eklenecektir. Dolayısıyla bu problem azalmayacak her geçen gün daha da artacaktır. Tüm bu bilgiler ışığında takrolimus kullanan bireylerde ilaç kullanılmaya başladıktan sonra bir diş hekimi tarafından dişeti büyümesinde etkili risk faktörleri değerlendirilmeli ve bu faktörler göz önünde bulundurularak korucuyu ve tedavi edici stratejiler geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987;40:1256-1265.
2. Prabhu A, Mehta DS. A morphologic comparison of gingival changes influenced by cyclosporin and tacrolimus in rats: an experimental study. *J Periodontol*. 2006;77:265-270.
3. Adalı A. Farklı immünsupresan ajanların gingival büyüme üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2007, Doktora tezi.
4. Spolidorio LC, Holzhausen M, Spolidorio DM, Nassar CA, Nassar PO, Muscará MN. Cyclosporin but not tacrolimus significantly increases salivary cytokine contents in rats. *J Periodontol*. 2005;76:1520-1525.
5. Nassar CA, Nassar PO, Andia DC, Guimarães MR, Spolidorio LC. The effects of up to 240 days of tacrolimus therapy on the gingival tissues of rats –a morphological evaluation. *Oral Dis*. 2008;14: 67-72.
6. Adams C.K.S., Famili P. A Study of the Effects of the Drug FK 506 on Gingival Tissues. *Transplant Proc*. 1991; 23: 3193-3194.
7. James JA, Jamal S, Hull PS, et al. Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol*. 2001; 28: 848-852.
8. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol*. 2004;31:126-131.
9. Bader G, Lejeune S, Messner M. Reduction of cyclosporine-induced gingival overgrowth following a change to tacrolimus. A case history involving a liver transplant patient. *J Periodontol*. 1998;69: 729-732.
10. Hernández G, Arriba L, Lucas M, de Andrés A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. *J Periodontol*. 2000;71:1630-1636.
11. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 2000;27:217-23.
12. Trackman PC, Kantarci A. Connective tissue metabolism and gingival overgrowth. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15:165-175.
13. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22:328-335.
14. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2000;59:323-389.
15. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:181-185.
16. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol*. 2003;149:960-967.
17. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Massucato EM, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis*. 2006;12:309-314.
18. Magee CC, Furst DE, Romain PL. Pharmacology and side effects of cyclosporine and tacrolimus, 2011;1-12.
19. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with cyclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J Clin Periodontol*. 2005;32: 273-279.
20. Lima RB, Benini V, Sens YA. Gingival overgrowth in renal transplant recipients: A study concerning prevalence, severity, periodontal and predisposing factors. *Transplant Proc*. 2008;40:1425-1428.
21. Rateitschak-Plüss EM, Hefti A, Rateitschak KH. Gingival hyperplasia from cyclosporin A medication. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*. 1983;93: 57-65.
22. Adams D, Davies G. Gingival hyperplasia associated with cyclosporin A. A report of two cases. *Br Dent J*. 1984;157:89-90.
23. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontol 2000*. 1999;21:176-196.
24. Sekiguchi RT, Paixão CG, Saraiva L, Romito GA, Pannutti CM, Lotufo RF. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol*. 2007;34:545-550.
25. Lucas RM, Howell LP, Wall BA. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol*. 1985;56:211-215.
26. Boltchi FE, Rees TD, Iacopino AM. Cyclosporine A-induced gingival overgrowth: a comprehensive review. *Quintessence Int*. 1999;30:775-83.
27. Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporine on some gingival health parameters of renal transplant

- patients. A longitudinal study. *J Clin Periodontol* . 1987;14:610-613.
28. Lima RB, Benini V, Sens YA. Gingival overgrowth in renal transplant recipients: A study concerning prevalence, severity, periodontal and predisposing factors. *Transplant Proc*. 2008;40:1425-1428.
29. Oettinger-Barak O, Barak S, Machtei EE, Ardekian L, Baruch Y, Peled M. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. I: clinical findings. *J Periodontol*. 2001;72:1236-1240.
30. Wondimu B, Nemeth A, Modeer T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. *Int J Paediatr Dent*. 2001;11: 424-429.
31. Cezário ES, Cota LO, Ferreira SD, et al. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation*. 2008;85:232-236.
32. Reali L, Zuliani E, Gabutti L, Schönholzer C, Marone C. Poor oral hygiene enhances gingival overgrowth caused by calcineurin inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34:255-260.
33. Ishida H, Kondoh T, Kataoka M, et al. Factors influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol*. 1995;66:345-350.
34. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Neves KA, Gonzaga HF, Almeida OP. Morphological evaluation of combined effects of cyclosporin and nifedipine on gingival overgrowth in rats. *J Periodontal Res*. 2002;37:192-195.
35. Brkic Z. Influence of nifedipine on gingiva of wistar rats. *Vojnosanit Pregl*. 2004;61:5-8.
36. Sakagami G, Sato E, Sugita Y, et al. Effects of nifedipine and interleukin-1 α on the expression of collagen, matrix metalloproteinase-1, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2006;41: 266-272.
37. Flynn JC, Henderson JS, Johnson RB. Synergism between nifedipine and cyclosporine A on the incorporation of [³⁵ S] sulfate into human gingival fibroblast cultures in vitro. *J Periodontal Res*. 2006;41: 316-321.
38. Cota LO, Viana MB, Moreira PR, et al. Gingival overgrowth in cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus-based immunosuppressive regimens and the single nucleotide IL-6 (-174 G/C) gene polymorphism. *Arch Oral Biol*. 2010;55:494-501.
39. Margiotta V, Pizzo I, Pizzo G, Barbaro A. Cyclosporin- and nifedipine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens. *J Oral Pathol Med*. 1996;25:128-34.
40. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS, et al. Determinants of gingival overgrowth severity in organ transplant patients. An examination of the rôle of HLA phenotype. *J Clin Periodontol*. 1996;23:628-634.
41. Morisaki I, Kato K, Loyala-Rodriguez JP, Nagata T, Ishida H. Nifedipine-induced gingival overgrowth in the presence or absence of gingival inflammation in rats. *J Periodontal Res*. 1993;28:396-403.
42. Fu E, Nieh S, Hsiao CT, Hsieh Y, Wikesjö UM, Shen EC. Nifedipine-induced gingival overgrowth in rats: brief review and experimental study. *J Periodontol*. 1998;69: 765-771.
43. Haniastuti T, Santoso AS, Agustiono P, Agustina D, Sosroseno W. Effect of nifedipine on the expression of p53 protein in rat gingiva. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:235-240.
44. Handajani J, Santoso AL, Haniastuti T, Utoro T, Sosroseno W. Effect of nifedipine on the expression of bcl-2 protein in rat gingiva. *Clin Oral Investig*. 2003;7: 56-58.
45. Bullon P, Gallardo I, Goteri G, et al. Nifedipine and cyclosporin affect fibroblast calcium and gingiva. *J Dent Res*. 2007; 86: 357-362.
46. Barclay S, Thomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1992;19:311-314.
47. Seymour RA, Heasman PA. Drugs and the periodontium. *J Clin Periodontol*. 1988;15:1-16.
48. Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol*. 1992;19 ;1-11.
49. Fu E, Nieh S, Chang HL, Wang SL. Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats. *J Periodontol*. 1995; 66:594-598.
50. Pamuk F, Cetinkaya BO, Gulbahar MY, et al. Effects of Tacrolimus and Nifedipine Alone or in Combination on the Gingival Tissues. *J Periodontol*. 2013 Jan 5. [Epub ahead of print]
51. van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension*. 1995;25: 77-81.
52. McKaig SJ, Kelly D, Shaw L. Investigation of the effect of FK506 (tacrolimus) and cyclosporin on gingival overgrowth following paediatric liver transplantation. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12:398-403.
53. Nishikawa S, Tada H, Hamasaki A, et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and in vitro study. *J Periodontol*. 1991;62:30-35.
54. Chiu H, Fu E, Chiang CY, Liu D. Does Nifedipine

Aggravate cyclosporin-induced gingival overgrowth? An experiment in rats. *J Periodontol.* 2001;72:532-537.

55. Takeuchi R, Matsumoto H, Okada H, et al. Differences of cell growth and cell cycle regulators induced by basic fibroblast growth factor between nifedipine responders and non-responders. *J Pharmacol Sci.* 2007;103: 168-174.

56. Cetinkaya BO, Acikgoz G, Ayas B, Aliyev E, Sakallioğlu EE. Increased expression of vascular endothelial growth factor in cyclosporin A-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol.* 2006;77:54-60.

57. Fujii A, Matsumoto H, Nakao S, Teshigawara H, Akimoto Y. Effect of calcium-channel blockers on cell proliferation, DNA synthesis and collagen synthesis of cultured gingival fibroblasts derived from human nifedipine responders and non-responders. *Arch Oral Biol.* 1994;39:99-104.

58. Gagliano N, Moscheni C, Dellavia C, Stabellini G, Ferrario VF, Gioia M. Immunosuppression and gingival overgrowth: gene and protein expression profiles of collagen turnover in FK506-treated human gingival fibroblast. *J Clin Periodontol.* 2005;32:167-73.

59. Deliliers GL, Santoro F, Polli N, Bruno E, Fumagalli L, Risciotti E. Light and electron microscopic study of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1986;57:771-775.

60. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1996; 23:165-175

61. Saito K, Mori S, Iwakura M, Sakamoto S. Immunohistochemical localization of transforming growth factor beta, basic fibroblast growth factor and heparan sulphate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J Periodontol Res.* 1996;31:545-555.

62. Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW, et al. Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 in vitro and in vivo: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1997;68:73-83.

63. Atilla G, Kütükçüler N. Crevicular fluid interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 levels in renal transplant patients receiving cyclosporine A. *J Periodontol.* 1998;69:784-790.

64. Modéer T, Domeij H, Andurén I, Mustafa M, Brunius G. Effect of phenytoin on the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human gingival fibroblasts. *J Oral Pathol Med.* 2000;29:491-499.

65. Ruhl S, Hamberger S, Betz R, et al. Salivary

proteins and cytokines in drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res.* 2004 ;83:322-326.

66. Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: a review of the literature. *J Periodontol.* 1993;64:1013-22.

67. Myrillas TT, Linden GJ, Marley JJ, Irwin CR. Cyclosporin A regulates interleukin-1beta and interleukin-6 expression in gingiva: implications for gingival overgrowth. *J Periodontol.* 1999;70:294-300.

68. Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM. Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol.* 1978;121:2228-2234.

69. Kurki P, Vanderlaan M, Dolbeare F, Gray J, Tan EM. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA)/cyclin during the cell cycle. *Exp Cell Res.* 1986;166:209-219.

70. Cotrim P, Martelli-Junior H, Graner E, Sauk JJ, Coletta RD. Cyclosporin A induces proliferation in human gingival fibroblasts via induction of transforming growth factor-beta1. *J Periodontol.* 2003;74:1625-1633.

71. Bulut S, Uslu H, Ozdemir BH, Bulut OE. Analysis of proliferative activity in oral gingival epithelium in immunosuppressive medication induced gingival overgrowth. *Head Face Med.* 2006;19:13.

72. Saito K, Mori S, Tanda N, Sakamoto S. Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J Periodontol.* 1999;70:581-586.

73. Shimizu Y, Kataoka M, Seto H, Kido J, Nagata T. Nifedipine induces gingival epithelial hyperplasia in rats through inhibition of apoptosis. *J Periodontol.* 2002;73:861-867.

74. Lovas JG. Apoptosis in human epidermis: a postmortem study by light and electron microscopy. *Australas J Dermatol.* 1986;27:1-5.

75. Maruoka Y, Harada H, Mitsuyasu T, et al. Keratinocytes become terminally differentiated in a process involving programmed cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;238:886-890.

76. Harada H, Mitsuyasu T, Seta Y, Maruoka Y, Toyoshima K, Yasumoto S. Overexpression of bcl-2 protein inhibits terminal differentiation of oral keratinocytes in vitro. *J Oral Pathol Med.* 1998;27:11-17.

77. Bhathal PS, Gall JA. Deletion of hyperplastic biliary epithelial cells by apoptosis following removal of the proliferative stimulus. *Liver.* 1985;5: 311-325.

78. Wyllie AH. Apoptosis and the regulation of cell numbers in normal and neoplastic tissues: an overview. *Cancer Metastasis Rev.* 1992;11: 95-103.

79. Niimi A, Tohnai I, Kaneda T, Takeuchi M, Nagura H. Immunohistochemical analysis of effects of

cyclosporin A on gingival epithelium. *J Oral Pathol Med.* 1990;19: 397-403.

80. Geske FJ, Gerschenson LE. The biology of apoptosis. *Hum Pathol.* 2001;32:1029-1038.

81. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. Nifedipine prevents apoptosis of endothelial cells induced by oxidized low-density lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;40:146-152.

82. Yamagishi S, Inagaki Y, Abe R, Kikuchi S, Sasaki N, Takeuchi M. Nifedipine inhibits apoptotic cell death of cultured endothelial cells induced by tumor necrosis factor-alpha. *Drugs Exp Clin Res.* 2003;29:141-145.

83. Castro LA, Elias LS, Oton-Leite AF, et al. Long-term effects of nifedipine on human gingival epithelium: a histopathological and immunohistochemical study. *J Oral Sci.* 2010;52:55-62.

84. Bulut S, Ozdemir BH. Apoptosis and expression of caspase-3 in cyclosporin-induced gingival overgrowth. *J Periodontol.* 2007;78:2364-8.

85. Jung JY, Jeong YJ, Jeong TS, Chung HJ, Kim WJ. Inhibition of apoptotic signals in overgrowth of human gingival fibroblasts by cyclosporin A treatment. *Arch Oral Biol.* 2008;53:1042-1049.

86. Kantarci A, Augustin P, Firatli E, et al. Apoptosis in gingival overgrowth tissues. *J Dent Res.* 2007;86: 888-892.

87. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5- trisphosphate. *J Biol Chem.* 1998;273: 13375-13378.

88. White ES, Atrasz RG, Hu B, et al. Negative regulation of myofibroblast differentiation by PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10). *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:112-121.

89. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science.* 1997;275:1943-1947.

90. Stambolic V, Suzuki A, de la Pompa JL, et al. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell.* 1998;95:29-39.

91. Stambolic V, Tsao MS, Macpherson D, Suzuki A, Chapman WB, Mak TW. High incidence of breast and endometrial neoplasia resembling human Cowden syndrome in pten+/- mice. *Cancer Res.* 2000;60:3605-3611.

92. Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, Parsons R, Yamada KM. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science.* 1998 5;280: 1614-1617.

93. Tamura M, Gu J, Takino T, Yamada KM. Tumor suppressor PTEN inhibition of cell invasion, migration, and growth: differential involvement of focal adhesion kinase and p130Cas. *Cancer Res.* 1999;59:442-449.

94. Eason RR, Velarde MC, Chatman L, et al. Dietary exposure to whey proteins alters rat mammary gland proliferation, apoptosis, and gene expression during postnatal development. *J Nutr.* 2004;134:3370-3377.

95. Nho RS, Xia H, Diebold D, et al. PTEN regulates fibroblast elimination during collagen matrix contraction. *J Biol Chem.* 2006;281:33291-33301.

İletişim adresi

Yrd. Doç. Dr. Ferda PAMUK

İstanbul Aydın Üniversitesi,

Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD.

İstanbul/TÜRKİYE

Telefon: 4448347 Faks: 0 2125556191

e-posta:pamukferda@yahoo.com



Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi

The Journal of Ondokuz Mayıs University
Faculty of Dentistry



2013;14 (1): 43-48
Kabul tarihi: 13.12.2011

Ektodermal Displazili İki Kardeş Hastada Protetik Tedavi Yaklaşımı:Olgu sunumu

Prosthetic Treatment Approach in Two Brothers with Ectodermal Dysplasia: Case reports

Bilal ÖZMEN * Sezin ÖZER **

Özet

Ektodermal displazi; iki veya daha fazla ektodermal dokunun gelişimsel bozukluğuyla karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Ektodermal displazinin sıklıkla karşılaşılan tipleri hipohidrotik ve anhidrotik displazilerdir. Hastalığın temel bulguları azalmış veya tümüyle kaybolmuş terleme ve kısmi veya tam anodontidir. Kısmi anodonti söz konusu olduğunda var olan dişler konik veya malforme olabilir. Aynı zamanda alveolar kret gelişiminin yetersiz olduğu ve alt yüz yüksekliğinin de azaldığı görülmektedir.

Bu olgu sunumunda, hipohidrotik tip ektodermal displazili iki kardeş hasta ve 40 ay takip edilen protetik tedavileri rapor edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anodontia, ektodermal displazi, protetik tedavi

Abstract

Ectodermal dysplasia is a congenital disease characterized by developmental failure of two or more ectodermal structures. The most frequently reported manifestations of ectodermal dysplasia are hypohidrotic and anhydrotic dysplasia. The main features of the disease are absent or reduced sweating and partial or total anodontia. In cases with partial anodontia, the teeth may be conical in shape or malformed. In addition, the lack of alveolar ridge development and reduced vertical dimension of the lower face could be seen.

In this case report, the prosthetic treatment and of 40 months follow up of two brothers with hypohidrotic type ectodermal dysplasia is presented.

Key Words: Anodontia, ectodermal dysplasia, prosthetic treatment

* Araş. Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A. D., Samsun.

** Yrd.Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A. D., Samsun.

Giriş

Ektodermal displazi, deri, kıl, ter bezleri, yağ bezleri ve dişler gibi ektodermden gelişen dokuları etkileyen ve bu dokularda gelişimsel bozukluklara neden olan kalıtsal bir hastalıktır¹. Sıklıkla erkek çocuklarda rastlanan hastalığın, görülme sıklığının 1/100000 olduğu rapor edilmiştir². Olgular çoğunlukla otozomal resesif geçiş göstermesine rağmen, otozomal dominant veya X'e bağlı olan geçişler de söz konusudur³. Ektodermal displazili hastalarda sıklıkla saç, kaş ve kirpikler ince, kısa ve az, alın ve dudaklar çıkıntılı, burun çöktür. Aynı zamanda göz ve ağız çevresinde ince kırışıklıklar, tırnaklarda kalınlaşma, renk değişikliği, koyu pigmentasyon ve şekil bozuklukları da görülebilmektedir⁴.

Ektodermal displazi, tükürük bezlerindeki fonksiyon bozukluklarına göre anhidrotik ve hipohidrotik olmak üzere iki şekilde görülmektedir. Anhidrotik tip ektodermal displazi, daha az görülmektedir ve kişide ter ve yağ bezlerinin yokluğu ile karakterizedir. Hipohidrotik tip ektodermal displazi ise daha sık görülmektedir ve bu tipte ter ve yağ bezleri hipoplaziktir⁵. Ektodermal displazi olgularında ter ve yağ bezlerinin bir kısmının veya tamamının eksik olması nedeniyle, cilt; yumuşak, kuru, düz ve incedir. Aynı zamanda ayak tabanlarında ve avuç içlerinde hiperkeratozis gözlenebilmektedir⁶⁻⁸.

Ektodermal displazili hastalarda farklı ağız içi bulguları görülebilmektedir. Hastanın dişlerinde, hipodonti, anodonti gibi sayı anomalileri, bunun yanında taurodonti, süpernumere diş, persiste süt dişi, neonatal veya natal diş varlığı, mine hipoplazileri, gibi bozukluklar ve alveolar kret kaybı gibi bulgular görülebilmektedir^{1,9}. Diş eksikliklerinden hem süt hem de sürekli dişler etkilenebilir. Ancak her iki dişlenmede de dişlerin tamamının olmadığı olgulara nadiren rastlanmaktadır¹⁰.

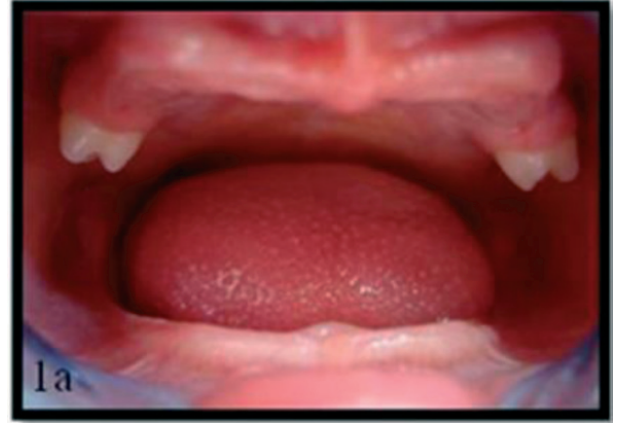
Ektodermal displazi olgularında sıklıkla karşılaşılan yaygın diş eksikliği, estetik yetersizlik nedeniyle hastada psikolojik sorunlara yol açmaktadır. Aynı zamanda fonksiyonel açıdan da beslenmede yetersizlik ve buna bağlı olarak da gelişim geriliği görülebilmektedir¹¹. Bu nedenle hastalığın tedavisinde ağız içi sorunların düzeltilmesi hastanın psikolojik ve sosyal gelişimi açısından oldukça önemlidir.

Ektodermal displazi olgularının genellikle tek hastada gözleendiği^{4,7,11} birden çok sayıda hasta içeren olgu raporlarında ise genellikle hastaların kardeş olmadıkları¹²⁻¹⁴ tespit edilmiştir. Bu olgu raporunda, ektodermal displazi sonucunda gözlenen kısmi anodonti nedeni ile fonksiyon, fonasyon ve estetik açıdan şikâyetleri bulunan, hem süt hem de daimi dişlenmenin etkilendiği iki kardeş hastaya uygulanan protetik tedavi yaklaşımları sonunda elde edilen başarının 40 aylık takip sonuçları bildirilmektedir.

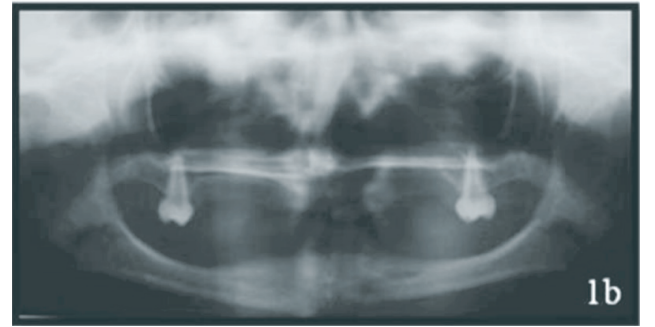
Olgu 1

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda deri biyopsisi alınarak hipohidrotik ektodermal displazi teşhisi konmuş 6 yaşındaki erkek hasta diş eksiklikleri, beslenme, konuşma ve estetik sorunlar nedeniyle Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı kliniğine başvurdu. Ailesel hikâyesinde anne ve babasının akraba evliliği yaptığı, hastanın normal zamanda ve normal doğum ile doğduğu tespit edildi. Yapılan değerlendirmelerde başka kardeşleri olmayan iki kardeş hastanın anne ve babasında ektodermal displaziye ait bir bulguya rastlanılmadı.

Hastanın klinik muayenesinde, ağız dışı incelemelerde ciltte yumuşak, düz ve kuru görünüm, çizgisel tarzda ince kırışıklıklar, saçlarda seyreklik ve vertikal yüz yüksekliğinde azalma olduğu belirlendi.



Resim 1a. Olgu 1'in başlangıç ağız içi görüntüsü



Resim 1b. Olgu 1'in başlangıç panoramik radyografisi

Ağız içi muayenesinde, alt çenenin tamamen dişsiz olduğu, üst çenede ise sadece sağ ve sol ikinci süt molar dişlerin bulunduğu tespit edildi. Ayrıca dişsiz olan alveolar kretlerde kret yüksekliğinin azaldığı gözlemlendi (Resim 1a).

Hastanın radyografik incelemesinde alt ve üst çenede



Resim 1c. Olgu 1'de protezlerin ağza takılmadan önceki görüntüsü



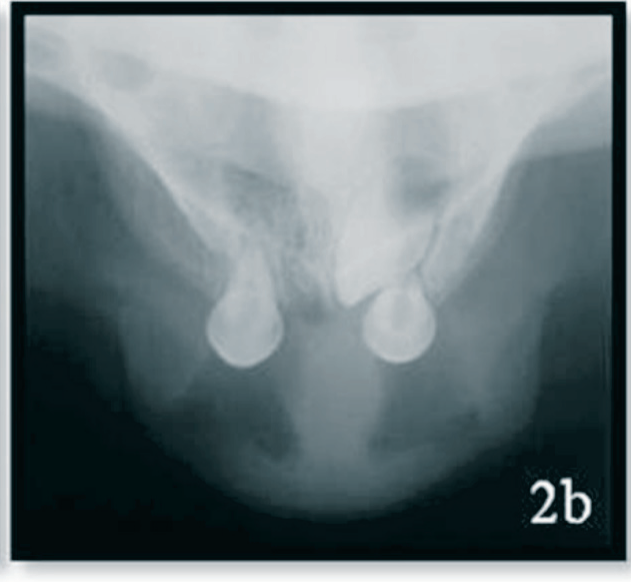
Resim 1d. Olgu 1'in 40 ay sonundaki takip görüntüsü

daimi diş germlerinin oluşmadığı tespit edildi (Resim 1b).

Hasta ve velisi tedavi seçenekleri ve tedavilerin olası komplikasyonları açısından bilgilendirildikten sonra hastaya alt total, üst parsiyel protez yapılmasına karar verildi. Hastaya uygun ölçü kaşığı kullanılarak alt ve üst çeneden alginatla (Kromopan; Lascod, Firenze, İtalya) ilk ölçüler alındı. Alçı model elde edildi. Alçı model üzerinde akrilik rezinden kişisel ölçü kaşıkları hazırlandı. Hazırlanan bu kaşıklar ile fonksiyonel ölçü alındı ve model elde edildi. Bu model üzerinde mum şablonlar hazırlanarak sentrik ilişki ve dikey boyut tespiti yapıldı. Dikey boyut, hastanın vertikal boyutundaki azalma dikkate alınarak uygun bir alt yüz yüksekliği elde edilecek şekilde ayarlandı. Mum şablonlar üzerine



Resim 2a. Olgu 2'nin başlangıç ağız içi görüntüsü



Resim 2b. Olgu 2'nin başlangıç okluzal radyografisi

süt dişi morfolojilerine uygun yapay dişler dizilerek dişli prova yapıldı. Üst çenedeki sağlı sollu ikinci süt molar dişlere tutuculuğu arttırmaya yönelik uygun kroşeler büküldü. Dişli prova sonrası gerekli düzenlemeler yapılarak modeller muflaya alındı. Sıcak akrilik kullanılarak protezler hazırlandı (Resim 1c). Tesfiye ve polisaj işlemlerinden sonra hasta ağzına uyumlandı.

Hasta il dışında oturduğundan yalnızca yılda bir kez kontrollere gelebildi. 40 aylık kontrolünde hastanın başarılı bir şekilde protezini kullandığı belirlendi (Resim 1d).

Olgu 2

Kardeşi ile benzer şikâyetleri olan 7 yaşındaki erkek hastanın ağız içi muayenesinde, üst çenede sadece iki



Resim 2c. Olgu 2'de protezlerin ağza takılmadan önceki görüntüsü



Resim 2d. Olgu 2'nin 1 yıl sonraki ağız içi görüntüsü



Resim 2e. Olgu 2'nin 40 ay sonundaki takip görüntüsü

adet konik şekilli süt orta kesici dişlerinin olduğu, alt çenenin ise tamamen dişsiz olduğu tespit edildi (Resim 2a). Yapılan radyografik değerlendirmede üst çenede henüz sürmemiş bir daimi orta kesici dişin bulunduğu gözlemlendi (Resim 2b).

Hasta ve velisine tedavi seçenekleri ve tedavilerin olası komplikasyonları anlatıldıktan sonra hastanın alt çenesine total, üst çenesine parsiyel protez yapılmasına karar verildi. Öncelikle hastanın konik süt orta kesici dişleri, protez sırasında kullanılacak yapay dişlere uygun renkte kompomer (Dentsply Dyract, Konstanz, Germany) dolgu ile restore edildi. Alt çene için total üst çene için parsiyel protez yapılmasına karar verildi. Protez yapım aşamaları vaka 1'de anlatıldığı şekilde tamamlandı. Tutuculuğun artırılması amacıyla üst orta kesici dişlere kroşe büküldü (Resim 2c). Tesfiye ve polisaj işlemleri tamamlandıktan sonra yapılan protezler hasta ağzına uyandı.

Hasta bir yıl arayla kontrollere gelebildi. Bir yıl sonraki ilk kontrolünde üst orta kesici süt dişlerine gelen kroşelerin kırıldığı fakat protezin tutuculuğunun iyi olduğu ve üst sol orta kesici dişinin sürmeye başladığı gözlemlendi (Resim 2d). Protezin kırılan kroşeleri mollenerek düzeltildi. Hastanın 40 ay sonraki kontrolünde protezini başarılı bir şekilde kullandığı tespit edildi (Resim 2e).

Tartışma

Ektodermal displazi, genellikle deriden alınan biyopsiyle ter bezlerinin varlığı veya yokluğu incelenerek teşhis edilmektedir. Bununla birlikte bazı alt grup ektodermal displazilerin teşhisinde uygulanan genetik testler de söz konusudur¹⁵.

Hipohidrotik ektodermal displazi teşhisi konularak kliniğimize başvurmuş olan hastaların her ikisinde de gözlenen hem süt hem de daimi dişlenmeyi etkileyen diş eksiklikleri, saçlarının azalmış ve cansız olması, deride gözlenen çizgisel tarzda ince kırışıklıklar, derinin yumuşak, düz ve kuru görünümü ektodermal displazi bulguları ile uyumludur.

Bu olgularda anne ve babası akraba evliliği yapmış ve anne babasında ektodermal displazi belirtisi olmayan kardeş hastalar sunulmuştur. Sener¹³ bildirdiği üç olgudan ikisinde anne ve babalarının birinci dereceden akraba olduğunu, ancak anne ve babalarında ektodermal displazi belirtisi olmadığını bildirmiştir. Olgulardan birincisinde; bir aylık bebekte huzursuzluk, ciltte kuruluk ve kabuklanmalar, akraba olan 8 yaşındaki ikinci olguda da benzer şekilde ciltte kuruluk, saçlarda, kirpiklerde ve vücut kıllarında seyreklik, her ikisinin yüz görünümünde benzer olarak geniş ve çıkık alın, semer burun ve büyük kulaklar gözlemlenmiştir. Bu bulgular

anne-babası akraba evliliği yapmış ve anne-babasinda ektodermal displazi belirtisi olmayan olgularımızla benzerlik göstermektedir.

Imirzalıoğlu ve arkadaşları¹⁴, üç ektodermal displazi hastasını sundukları olgu raporlarında; 8 yaşındaki ilk vakanın (kız) 5 yaşındaki kız kardeşinde, 14 yaşındaki ikinci vakanın (erkek) hem kız hem de erkek kardeşinde ektodermal displazi olduğunu rapor etmişlerdir. Üçüncü vaka ise ailede ektodermal displaziden etkilenen tek ferttir. Kız kardeşlerde, hem kız hem erkek kardeşlerde hem de ailede tek bir fertte ektodermal displazi gözlenmesi, ektodermal displazinin genetik olarak farklı geçişlerinin olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, 6 ve 7 yaşındaki hastalarımızda gözlediğimiz ektodermal displazilerin otozomal resesif kalıtımla geçen hipohidrotik tip ektodermal displaziler olduğu söylenebilir.

Ektodermal displazili hastalarda süt ve sürekli dişlerde gözlenen sayı ve şekil anomalileri nedeniyle fonasyon ve estetiğin bozulması, çocuklarda psikolojik sorunların oluşmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda alveolar kretlerin rezorbsiyonu ve çığneme fonksiyonunun zorlaşmasına bağlı olarak, beslenme bozuklukları ve gelişim geriliği de görülebilmektedir. Bu nedenle ağızdaki eksik dişlerin uygun tedavi seçenekleri ile tamamlanması, hastaya fonksiyonel ve estetik açıdan olduğu kadar psikolojik olarak da yardımcı olmaktadır¹⁶⁻²¹. Ağız içinde var olan dişlerdeki boyutsal anomaliler²² (küçük boyutlu ve/veya konik şekilli dişler) tedavi seçeneklerini etkilemektedir.

Pipa ve arkadaşları²³, hipohidrotik ektodermal displazisi olan 5 yaşındaki erkek hastada konik formda olan dişleri kompozit rezin materyal kullanarak restore etmiş, ikinci olgumuza benzer şekilde alt ve üst çenedeki diş eksikliklerini gidermek amacıyla hareketli protez uygulamışlardır.

Hastanın yaşı, dişsel ve iskeletsel gelişimi göz önüne alınarak gerçekleştirilen tedaviler, bazı olgularda ekonomik yetersizlikler, süt ve daimi diş sayısının yetersiz oluşu, var olan dişlerin şekil bozuklukları ve alveolar kretlerin yetersiz oluşu gibi nedenlerle başarısız olabilmektedir. Sunmuş olduğumuz olgulardaki iki kardeş hastanın var olan ekonomik yetersizlikleri, alveolar kret yükseklerinin yetersiz oluşu ve literatürde belirtilen 12 yaş üzerindeki çocuklarda implant destekli protezlerin yapılabileceği¹⁴ gibi faktörler değerlendirilerek implant destekli olmayan total veya parsiyel protez uygulaması yapılmıştır.

Bu çalışmada sunulan vakalarda hastalar yılda bir kez kontrol edilebilmiştir. Kontrol sıklıkları, büyüme ve gelişimin yanı sıra protezlerde meydana gelebilecek olası

istenilmeyen durumların oluşabilme ihtimali dikkate alındığında çok azdır. Fakat hastaların sosyoekonomik durumunun yetersiz oluşu ve ailenin farklı bir ilde kırsalda oturuyor olması kontrol randevularına uyumu zorlaştırmış, hastalar aile tarafından yılda sadece bir kez kontrole getirilebilmiştir. Başak ve arkadaşları¹¹ yapılan protezlerin iki yılda bir yenilenmesi gerektiğini ve periyodik kontrollerin altı aylık dilimlerde yapılması gerektiğini bildirmiştir. Ektodermal displazili çocuk hastalarda uygulanan protezlerin uzun dönem başarıları, oral hijyenin iyileştirilmesine, protezlerin titiz kullanılmasına ve düzenli aralıklarla çocuk diş hekimi tarafından kontrol edilmesine bağlıdır²⁴.

Sonuç

Bu olgu sunumunda, yaygın diş eksikliği nedeni ile fonksiyon, fonasyon ve estetik açıdan şikâyetleri bulunan ektodermal displazili iki kardeş hastanın, uygulanan protetik yaklaşım sonucunda estetik açıdan düzeldiği, konuşma ve çığneme fonksiyonlarını yerine getirebildiği görülmektedir. Sonuç olarak çok sayıda diş eksikliği bulunan çocuk hastaların tedavisinde, protetik yaklaşımlar ilk aşamada uygulanabilecek yöntemlerdir. Ancak çocuğun yaşı ilerledikçe uygulanabilecek yeni tedavi yaklaşımları takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Levin LS. Dental and oral abnormalities in selected ectodermal dysplasia syndromes. *Birth Defects*. 1988;24:205-27.
2. Clarke A. Hypodontic ectodermal dysplasia. *J Med Genet*. 1987;24:659-63.
3. Della Valle D, Chevitaresh AB, Maia LC, Farinhas JA. Alternative rehabilitation treatment for a patient with ectodermal dysplasia. *J Clin Pediatr Dent*. 2004;28(2):103-6.
4. Altun C. 7 yaşındaki bir hidrotik ektodermal displazi hastasında protetik tedavi yaklaşımı (olgu raporu). *Dicle Dişhekimliği Dergisi*. 2009;10(2): 25-8.
5. Pigno MA, Blackman RB, Cronin RJ Jr, Cavason E. Prosthodontic management of ectodermal dysplasia: a review of the literature. *J Prosthet Dent*. 1996;76:541-5.
6. Johnson EL, Roberts MW, Guckes, AD, Bailey LJ, Phillips CL, Wrig JT. Analysis of craniofacial development in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *American Journal of Medical Genetics*. 2002;112:327-34.
7. Itthagarun A, King NM. Ectodermal dysplasia: A review and case report. *Quintessence Int*. 1997;28(9):595-602.
8. Sweeney IP, Ferguson JW, Heggie AA, Lucas JO. Treatment outcomes for adolescent ectodermal dysplasia patients treated with dental implants. *Int J Paediatr Dent*. 2005;15(4):241-8.
9. Güler N, Cildir S, Iseri U, Sandalli N, Dilek O. Hypohidrotic ectodermal dysplasia with bilateral impacted teeth at the coronoid process: a case rehabilitated with mini dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(5):34-8.
10. Tsai PF, Chiou HR, Tseng CC. Oligodontia--a case report. *Quintessence Int*. 1998;29(3):191-3.
11. Başak F, Ölmez H, Özçelik C, Akbulut E, Çokpekin F. Bir olgu nedeniyle anhidrotik ektodermal displazi ve ortodontik-protetik yaklaşım. *T Klin J Dental Sci*. 1997;3:99-103.
12. Bani M, Tezkirecioglu AM, Akal N, Tuzuner T. Ectodermal dysplasia with anodontia: a report of two cases. *Eur J Dent*. 2010;4(2):215-22.
13. Sener S. Üç Kız Çocukta Hipohidrotik Ektodermal Displazi. *Düzce Univ. Tip Derg*. 2007;3:38-40.
14. Imirzalioglu P, Uckan S, Haydar SG. Surgical and prosthodontic treatment alternatives for children and adolescents with ectodermal dysplasia: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2002;88:569-72.
15. Vincent MC, Biancalana V, Ginisty D, Mandel JL, Calvas P. Mutational spectrum of the ED 1 gene in x-linked ectodermal dysplasia. *European Journal of*

Human Genetics. 2001;9: 355-63.

16. Lo Muzio L, Bucci P, Carile F, Riccitiello F, Scotti C, Coccia E, Rappelli G. Prosthetic rehabilitation of a child affected from anhydrotic ectodermaldysplasia: a case report. *J Contemp Dent Pract*. 2005;15:120-6.

17. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Nielsen LA, Kreiborg S. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent*. 2007;17(1):10-8.

18. Baskan Z, Yavuz I, Ulku R, Kaya S, Yavuz Y, Basaran G, Adiguzel O, Ozer T. Evaluation of ectodermal dysplasia. *Kaohsiung J Med Sci*. 2006;22(4):171-6.

19. Yavuz I, Baskan Z, Ulku R, Dulgergil TC, Dari O, Ece A, Yavuz Y, Dari KO. Ectodermal dysplasia: Retrospective study of fifteen cases. *Arch Med Res*. 2006;37(3):403-9.

20. Vieira KA, Teixeira MS, Guirado CG, Gavião MB. Prosthodontic treatment of hypohidrotic ectodermal dysplasia with complete anodontia: case report. *Quintessence Int*. 2007; 38(1):75-80.

21. Sakai VT, Oliveira TM, Pessan JP, Santos CF, Machado MA. Alternative oral rehabilitation of children with hypodontia and conical tooth shape: a clinical report. *Quintessence Int*. 2006;37(9):725-30.

22. Nunn JH, Carter NE, Gillgrass TJ, Hobson RS, Jepson NJ, Meehan JG, Nohl FS. The interdisciplinary management of hypodontia: background and role of paediatric dentistry. *Br Dent J*. 2003;194(5):245-51.

23. Pipa Vallejo A, López-Arranz-Monje E, González-García M, Martínez-Fernández M, Ianco-Moreno-Alvarez-Buylla F. Treatment with removable prosthesis in hypohidrotic ectodermal dysplasia. A clinical case. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13: 119-23.

24. Hekmatfar S, Jafari K, Meshki R, Badakhsh S. Dental management of ectodermal dysplasia: two clinical case reports. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2012;6(3):108-12.

İletişim adresi

Dr. Sezin Özer

Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

55139, Atakum, Samsun, Türkiye

İş Tel: +90 362 3121919/2593

Fax: +903624576032

Email: sezinsezgin78@yahoo.com