

# Güncel Diş Hekimliği Araştırmaları-II

*Current Dentistry Research-II*

**Editör: Dr. Öğr. Üyesi Fatma Pertek Hatipoğlu**



 ÖZGÜR  
YAYINLARI

# Güncel Diş Hekimliği Araştırmaları-II

**Editör**

Dr. Öğr. Üy. Fatma Pertek Hatipoğlu



Published by

**Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.**

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

---

## Güncel Diş Hekimliği Araştırmaları-II

*Current Dentistry Research-II*

Editör: Dr. Öğr. Üy. Fatma Pertek Hatipoğlu

---

Language: Turkish-English

Publication Date: 2023

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

**ISBN (PDF):** 978-975-447-666-8

**DOI:** <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub178>

---



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>  
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

---

Suggested citation:

Pertek Hatipoğlu, F. (ed) (2023). *Güncel Diş Hekimliği Araştırmaları-II*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub178>. License: CC-BY-NC 4.0

---

*The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>*

---



## Ön Söz

Değerli okuyucular,

Diş hekimliği alanında değerli meslektaşlarımızın dikkat çekici başarılarının yer aldığı son kitabımızın heyecan verici haberini sizlerle paylaşmanın heyecanını yaşıyoruz. Diş hekimliği, disiplinler arası araştırma ve işbirliği gerektiren çok yönlü bir alandır ve kitabımız, çenelerin ilaca bağlı osteonekrozu (mronj), dil hastalıkları ve tedavi yaklaşımları, odontojenik ve gelişimsel çene kistleri, sonlu elemanlar stres analizi yönteminin implant cerrahisinde kullanımı, kemik dokusunun potansiyel biyobelirteçleri, endodontik patolojilerin diş eti oluşu sırasında bulunan enflamatuvar mediyatörlere etkisi, irreversible pulpitisli dişlerde vital pulpa tedavileri, döner eğerlerde performans ve dayanıklılığı artırmaya yönelik işlemler gibi diş hekimliğinde geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır.

Bu kitabı hayata geçirmek için yorulmak bilmez çabaları ve kararlılıkları için seçkin yazarlarımıza ve yayın ekibimize yürekten şükranlarımızı sunmak isteriz. Umudumuz, bu kitabın, insanlığın geleceği için diş hekimliği alanını ilerletmeye çabalayan diğer bilim insanlarına ilham vermesi ve onları aydınlatmasıdır.

İçtenlikle,

Dr. Öğr. Üy. Fatma Pertek Hatipoğlu



## *Preface*

Dear valued readers,

We are thrilled to share with you the exciting news of our latest book release, which features the remarkable achievements of our esteemed colleagues in the field of dentistry. Dentistry is a multifaceted area that requires cross-disciplinary research and collaboration, and our book covers a broad range of topics, such as dental applications in drug-induced osteonecrosis of the jaws (mronj), tongue diseases and treatment approaches, odontogenic and developmental jaw cysts, use of finite element stress analysis method in implant surgery, potential biomarkers of bone tissue, effect of endodontic pathologies on inflammatory mediators in the gingiva fluid, irreversible vital pulpitis treatments, and processes to boost performance and durability in rotary files.

We would like to express our heartfelt appreciation to our outstanding writers and publishing team for their tireless efforts and commitment in bringing this book to life. Our hope is that this book will inspire and enlighten fellow scientists who are striving to advance the field of dentistry for the betterment of humankind.

Sincerely,

Assist. Prof. Dr. Fatma Pertek Hatipoğlu



# İçindekiler

Ön Söz	iii
Preface	v

## Bölüm 1

---

Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu (MRONJ)	1
<i>Absen Öztürk</i>	
<i>Güldane Mağat</i>	
<i>Mehmet Akyüz</i>	

## Bölüm 2

---

Dil Hastalıkları ve Tedavi Yaklaşımları	17
<i>Katibe Tuğçe Temur</i>	
<i>Nida Geçkil</i>	

## Bölüm 3

---

Odontojenik ve Gelişimsel Çene Kistleri	31
<i>Nida Geçkil</i>	
<i>Katibe Tuğçe Temur</i>	

## Bölüm 4

---

Sonlu Elemanlar Stres Analizi Yönteminin İmplant Cerrahisinde Kullanımı	43
<i>Melek Beder</i>	
<i>Hatice Yemenoğlu</i>	



## Bölüm 5

---

Kemik Dokusunun Potansiyel Biyobelirteçleri	51
<i>Şükran Acıpınar</i>	

## Bölüm 6

---

Endodontik Patolojilerin Diş Eti Oluğu Sıvısında Bulunan Enflamatuvar Mediyatörlere Etkisi	89
<i>Burcu Revi</i>	
<i>Edanur Maraş</i>	

## Bölüm 7

---

İrreversible Pulpitisli Dişlerde Vital Pulpa Tedavileri	105
<i>Hasan Uyanık</i>	
<i>Edanur Maraş</i>	

## Bölüm 8

---

Döner Egelerde Performans ve Dayanıklılığı Arttırmaya Yönelik İşlemler	115
<i>Merve Çoban Öksüzer</i>	
<i>Ahter Şanal Çıkman</i>	

## Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu (MRONJ)

Ahsen Öztürk<sup>1</sup>

Güldane Mağat<sup>2</sup>

Mehmet Akyüz<sup>3</sup>

### Özet

İlaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ), bazı ilaçların nadir görülen fakat oldukça ciddi bir yan etkisidir. Bu ilaçlardan en yaygın bilineni bifosfonatlar olsa da biyolojik antirezorptifler, antianjiyojenikler ve immünmodülatörler de MRONJ etiopatolojisinde yer tutmaktadır. Yakın zamanda, yeni ilaçlar da çene osteonekrozu (ONJ) ile ilişkilendirilmiştir. Önümüzdeki yıllarda, bu olumsuz etkiye sahip olduğu kabul edilen ilaçlara benzer etki mekanizmalarına sahip yeni ilaçlar pazarlanacaktır. Bundan dolayı ilaca bağımlı çene nekrozu ile daha sık karşılaşacağımız günlerin geleceğini öngörebiliriz. Bu durumda diş hekimlerinin MRONJ hakkındaki bilgilerinin güncel olması oldukça önem kazanmaktadır.

Çene osteonekrozunun dental prosedürlerle tetiklediği ve özellikle onkolojik hastalarda yönetilmesinin çok zor olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Tedavisi için çeşitli görüşler olan bu patoloji özellikle protez ve cerrahi uzmanlarını zorlamaktadır. Kapsamlı cerrahi müdahale ve lazer cerrahisinin en yüksek iyileşme oranların sahip olduğunu gösteren mevcut kanıtlara rağmen, protez rekonstrüksiyonu gerektiren büyük çene defektleri için cerrahi rekonstrüksiyon her zaman mümkün değildir. Ayrıca hastanın diğer sistemik durumları sebebiyle cerrahi tedavi bir seçenek olmayabilir.

Günümüzde çene nekrozu için etkili ve kabul görmüş bir tedavi yoktur. Bu nedenle, yeni MRONJ vakalarını önlemek esastır.

1 Dr., ahsenozturk99@gmail.com, ORCID: 0009-0003-0601-2336

2 Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, gul\_dent@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-4418-174X

3 Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, m.aliakyz95@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9405-5931

## 1. Giriş

Çenelerin ilaca bağlı nekrozu (MRONJ) oral kavitede bir veya birden fazla nekrotik kemik lezyonunun görüldüğü en az sekiz hafta süren ciddi bir sert ve yumuşak doku patolojisidir. Her iki çeneyi de etkileyebilse de, kortikal kemiğin yaygın olduğu mandibulada daha sık görülür. Hastada ağrı, enflamasyon, süpürasyon, dişlerde mobilite ve kayıp gibi bulgulara rastlanır (McGowan ve ark., 2018). Bu bulgular halihazırda sistemik durumu kötü olan hastanın hayat kalitesinde ciddi azalmaya sebep olur (Miksad ve ark., 2011).

İlk kez 2003 yılında R.E. Marx tarafından literatüre sunulan intravenöz (IV) bifosfonat kullanımına bağlı çene nekrozunun (BRONJ) tarihçesi 19.yy'ın sonlarına kadar dayanmaktadır. O dönemde fosforlu çene olarak tabir edilen patoloji, kibrit fabrikasında çalışan işçilerde görülmekteydi. Bu fabrikalar beyaz veya sarı fosforu kullanıyordu, oldukça toksik bir ham madde olan fosforu soluyan işçilerde çene nekrozu ve başka ciddi hastalıkların görülmeye başlanması ile fosfor kullanımı sınırlandı. Günümüzdeki BRONJ vakalarına yaklaşımda “fosforlu çene” hastalarından edinilen tecrübeler yol gösterici niteliktedir (Jacobsen ve ark., 2014).

MRONJ başlangıçta bifosfanat ile tedavi edilen metastatik kemik kanseri hastalarında BRONJ olarak tanımlanmıştır (Marx, 2003). Bununla beraber anti-RANK biyolojik antirezorptif ajan (denosumab), anti-VEGF antianjiyojenik ajan (bevacizumab) ve tirozin kinaz inhibitörü (sunitinib) gibi diğer ilaçlara bağlı benzer komplikasyonlar görüldüğü keşfedilmiştir (Taylor ve ark., 2010; Van Poznak, 2010; Brunello ve ark., 2009). Bifosfanattan başka ilaçların da çene osteonekrozuna (ONJ) sebep olduğunun ortaya çıkmasıyla BRONJ tanımı yetersiz kalmıştır. Bundan dolayı 2014 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), daha kapsayıcı (bir tabir) olan MRONJ tanımının kullanılmasını tavsiye etmiştir (Ruggiero ve ark., 2014).

Bu bölüm, MRONJ'un temel yönleri hakkında güncel bilgileri derlemeyi ve bu patoloji ile ilişkili ilaç listesi ve bunların barındırdığı riskin seviyesi hakkında bilgi vermeyi amaçlamaktadır.

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1 MRONJ'a Sebep Olan İlaçlar

#### 2.1.1 Antirezorptif İlaçlar

##### 2.1.1.1 Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kemik matriksine bağlanabilmeleri sebebiyle yarı ömrü oldukça uzun olan ilaçlardır, tedavi bitimini takip eden 10 yıl içinde etkileri görülebilir. Bu ilaçlar osteoklast apoptozunu indükleyerek etki gösterir böylelikle osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu inhibe olur. Bifosfonatların antirezorptif etki mekanizması bilinse de çene nekrozundaki rolü tam olarak bilinmemektedir (Eguia ve ark., 2020).

Kemik rezorpsiyonunu önlemede en yaygın kullanılan ilaç sınıfı olan bifosfonatlar çeşitli hastalıklarda sistemik tedaviye önemli bir yardımcı olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıklar; en öne çıkan osteoporoz olmakla birlikte, paget hastalığı ve osteogenezis imperfekta gibi bazı iskeletsel displaziler, kemiğe metastaz yapabilen tümörler ve hiperkalsemidir (Drake ve ark., 2008).

Bifosfonat kullanan hastaların çene nekrozu ile karşılaşma riski çeşitli faktörlere bağlıdır. İlacın uygulanma yolu ONJ riski açısından önem taşımaktadır. Oral form genelde osteoporoz hastalarına verilmektedir. IV form ise metastatik kanserlerde uygulanmaktadır. Yüksek risk açısından uzun süre ilaç kullanan ve intravenöz form uygulanan hastalar öne çıkmaktadır. Ayrıca diyabet hastalarında ve ilaca ek kortikosteroid kullanan hastalarda da risk artmıştır (Eguia ve ark., 2020).

Oral epitelde değişikliklere sebep olma ve yara iyileşmesini geciktirme potansiyeli göz önüne alındığında tütün de muhtemelen olumsuz bir etkidir ayrıca sigaradaki nikotin de kemikteki vazokonstriksiyonu artırarak ONJ patofizyolojisinin altında yatan iskemik durumlara yol açabilir (Quispe ve ark., 2011). Bifosfonatlar, nitrojen içerenler (aminobifosfonatlar) ve içermeyenler (alkilbifosfonatlar) olarak iki ana gruba ayrılırlar. Alkilbifosfonatlar birinci kuşak bifosfonatlardır. Aminobifosfonatlar ise 2. ve 3. kuşak bifosfonatlardır (Süer ve ark., 2014). Birinci kuşak bisfosfonatlar etidronat, tiludronat, klodronat gibi azot içermeyen ilaçlardır. Bunlar vücutta hızlı metabolize olduğundan etkileri en düşük gruptur bu nedenle daha düşük risk sunarlar. İkinci kuşak bisfosfonatlar alendronat ve pamidronat, üçüncü kuşak bifosfonatlar ise rizedronat, ibandronat ve zolendronat olarak kullanılmaktadır. Aminobifosfonatlar alkilbifosfonatlardan 100-2000 kat daha güçlü etkiye sahiptir. (Yazıcı ve ark., 2017; Yilmaztürk & Bozdemir, 2015).

Risedronat, ibandronat ve alendronat oral yoldan verilir ve esas olarak osteoporozlu hastalarda kullanılır ve tedavinin dördüncü yılından itibaren riskin önemli ölçüde arttığı tahmin edilmektedir. Pamidronat ve zoledronat özellikle kanser hastalarında IV olarak uygulanır. Bu ilaçlar çok daha güçlüdürler, kemikte birikir ve metabolize olmazlar. Sürekli etkileri sebebiyle bu ilaçlarla tedavi edilen hastalar en büyük risk altında olanlardır (Marx, 2003).

Tablo 1’de 2019’da pazarlanan bifosfonatlar, uygulama yolu ve marka adları verilmiştir.

*Tablo 1 2019’da pazarlanan bifosfonatlar. AEMPS-CIMA: İspanya İlaç ve Tıbbi Cihaz Ajansı , FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi Arşivleri, EMA: Avrupa İlaç Ajansı (Eguia ve ark., 2020)*

Aktif madde	Uygulama yolu	Marka Adları	Diğer Marka Adları
Etidronate Etidronate disodyum	PO	Osteum®	Etidronate disodium Didronel® Osteopce®
Clodronate Clodronic asit	PO	Bonefos®	Clasteron®, Clodron®, Clody®, Difosfomil®, Lutromin®, Loran®, Lytos®, Metclon®, Neogram®, Niklet®, Os- tar®, Osteocort®, Sindron®, Tencovital®
Alendronate Alendronic asit	PO	Generic: Alendronic acid Tusamax®, Fosavance®, Binosto®, Aclian®, Acrovanice®, Alendofarm®, Semandrol®	Alendronate sodium
Risedronate Risedronic asit	PO	Generic: Risedronate Acetate®, Actonel®, ARISEACT®	Risedronate sodium Aclen®
Tiludronate Tiludronic asit	PO	Melan® (Withdrawn 2014)	Tiludronate disodium (Withdrawn)
Pamidronate Pamidronic asit	IV	Generic: Pamidronate	Pamidronate disodium Aroclis®
Ibandronate Ibandronic asit	PO	Generic: Ibandronic Acid, Abriana®, Bondranar®, Bon- viva®	Ibandronate sodium Boniva®, Bondenza®, Bondranar®, Bonviva®, Isibon®
Zoledronate Zoledronic asit	IV	Generic: Zoledronic Ac.	Zoledronic Acid Zometa®, Reclav®

PO: Oral yolla / IV: İntravenöz yolla

### 2.1.1.2 Biyolojik Antirezorptifler

Günümüzde MRONJ'a sebep olan ana biyolojik antirezorptif olan denosumab yeni bir ilaç sınıfı olarak 2010'da FDA tarafından onaylanmıştır ve solid tümörlerin kemik metastazları ile osteoporoz için kullanılmaktadır. Klinik olarak tanıtılmasından kısa bir süre sonra kullanımına bağlı ilk osteonekroz vakaları yayınlanmaya başlamıştır. İlk vakalar daha önce bifosfonat kullanan hastalarda tarif edilmiştir fakat sonrasında daha önce bifosfonat kullanmamış hastalara dair çok sayıda vaka tanımlanmıştır (Iranikhah ve ark., 2018). Denosumabın bifosfonatlardan bir farkı da nefrotoksik olmamasıdır, bu nedenle böbrek disfonksiyonlu hastalarda zoledronata alternatif olabileceği düşünülmüştür (Hamadeh ve ark., 2015). Kemik metastazlarının tedavisinde denosumab ile zoledronik asit arasındaki randomize, çift körlü bir çalışmanın sonuçlarına göre, tedavi esnasında hipokalsemi görülme oranı denosumab daha fazla olduğu, ONJ görülme oranlarının benzer olduğu tespit edilmiş. Kansere hastalarında tedavi etkinliğinin zoledronattan daha düşük olmadığı ortaya konulmuştur. Bununla beraber renal izleme veya doz ayarlaması gerektirmemesi ve subkutan uygulama kolaylığı ile zoledronattan daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (Henry ve ark., 2011). Denosumab kanser hücreleri tarafından salgılanan RANKL'i inhibe ederek etki gösterir ki RANKL osteoklast gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. İlacın etki mekanizmasında kemik rezorpsiyonunu RANKL blokajı ile önlenirken bifosfonatlardaki gibi osteoklast apoptozisi yapmazlar. RANK-L inhibitörleri bifosfonatlardaki gibi kemiğe bağlanmaz ve ilacın yarılanma ömrü 25-32 gün civarındadır. Böylelikle ilacın kemik remodelingi üzerine etkileri ilaç kesildikten 6 ay sonra geriler. Denosumaba bağlı çene osteonekrozuna (DRONJ) sebep olan patojenik mekanizma sadece kısmen bilinmektedir ve hem immünomodülatör etkileri hem de antianjiyojenik yan etkileri açısından bifosfonatlara göre farklılık göstermektedir (Baron ve ark., 2011; Katsarelis ve ark., 2015). DRONJ lezyonları BRONJ lezyonlarından klinik olarak farklı değillerdir fakat bazı durumlarda tedaviye daha iyi yanıt verebilirler (Aljohani ve ark., 2018).

### 2.1.2 Antianjiyojenikler

Onkoloji hastalarında solid tümörlerin tedavisi amacıyla kullanılan antianjiyojenik ilaçlar, isminden de anlaşılacağı üzere yeni damarların oluşumunu önler. Bu gruptaki ilaçlardan aflibercept ve bevacizumab anti-VEGF, sunitinib reseptör tirozin kinaz sinyal iletimini inhibe edici, temsirolimus ve everolimus ise anti-rapamisin olarak çalışır. Antianjiyojenik ilaç gruplarından MRONJ için en yüksek risk taşıyanların anti-VEGF'ler ve anti-TKPlar olduğu düşünülmektedir. Antianjiyojenik ilaçlara bağlı oluşan ONJ'un se-

bebi olarak anjiyogenezin inhibisyonu dolayısıyla kemik rejenerasyon kapasitesini olumsuz etkilemesi, mukozal ve kemiksel iyileşmeyi geciktirmesi ve süperenfeksiyona duyarlılığı arttırıyor olması öne sürülmektedir (Ruggiero ve ark., 2014; Patel ve ark., 2015; Eguia ve ark., 2020). Bu ilaçların yukarıda bahsedilenlere ek etkileri de vardır. Örneğin sunitinib osteoklast formasyonunu inhibe edebilir ve lokal immün yanıtta farklı tepkilere yol açabilir. Sunitinibin kabul edilen diğer yan etkileri ise; hipotiroidi, hipertansiyon, ağrı, proteinüri, ağrı, koagülasyon bozuklukları, tat almada değişiklik ve mukozitir. Yan etkilerin çoğu reversible olup ilacın tamamen kesilmesini gerektirmez (Troeltzsch ve ark., 2012). Bu ilaçların bifosfonat veya denosumab ile birlikte kullanılmasının MRONJ insidansını arttırdığı gözlenmiştir (Ruggiero ve ark., 2014). Antianjiyojeniklerle ilişkili ilk ONJ vakaları tanımlandığında söz konusu hastaların daha önce bifosfonat tedavisi gördüğü veya halen görmekte olduğu bildirilmiş. Bu yüzdende ilaç-yan etki ilişkisi iyi tanımlanamamıştır. Ancak kısa bir süre sonra sadece antianjiyojenik ilaç kullananlarda da ONJ görüldüğü ortaya konuldu. Yeni antianjiyojeniklerin de ONJ oluşturma riski taşıdığı kabul edilebilirse de bu düzeyi ölçmek ve ilaçlar arasında karşılaştırma yapmak henüz mümkün görülmemektedir. Ayrıca, ilacın bırakılmasından ne kadar sonra riskin kalmayacağı bilinmemektedir. Antianjiyojenik ilaçlarla ilişkili ONJ vakaları mandibulada daha sık görülür ve spontan veya cerrahiye takiben ortaya çıkabilir. Tedavinin başlaması ile ONJ'nin ortaya çıkması arasındaki süre oldukça değişken olup, birkaç hafta ile 15 ay arasında değişmektedir. Bahsedilen antianjiyojenikler; marka adları, uygulama yolu ve etki mekanizması ile tablo 2'de gösterilmiştir (Eguia ve ark., 2020)

*Tablo 2 Metinde bahsedilen antianjiyojenikler: marka adları, uygulama yolu ve etki mekanizması (Eguia ve ark., 2020)*

Etkin Madde	Uygulama Yolu	Etki Mekanizması	Marka Adları
Bevacizumab	IV	Anti-VEGF	Avastin®, Mvasi®
Aflibercept	IV	Anti-VEGF	Zaltrap®, Eylea®
Pazopanib	PO	Anti-VEGF	Votrient®
Cabuzantinib	PO	Anti-VEGF	Carbometyx®, Cometriq®
Sunitinib	PO	Anti-TKI	Sutent®, Sunitinib malate
Axitinib	PO	Anti-TKI	Inlyta®
Dasatinib	PO	Anti-TKI	Sprycell®, Dasatinib
Imatinib	PO	Anti-TKI	Glivec®, Imatinib mesylate, Gleevec®
Erlotinib	PO	Anti-TKI	Tarceva®, Erlotinib hydrochloride
Sorafenib	PO	Anti-TKI	Nexavar®, Sorafenib

PO: Oral yolla / IV: Intravenöz yolla

### 2.1.3 Biyolojik İmmünmodülatörler

Biyolojik immünmodülatörler özellikle otoimmün hastalıklarda bağışıklık cevabını düzenlenmek için tasarlanmış ilaçlardır. Romatoid artirit, lupus, psöriatrik artrit, ankilozan spondilit, gut hastalıklarında kullanılırlar (Wolfe & Ang, 2017). Yakın zamanda, infliximab, adalimumab veya rituksimab gibi bu ilaçlardan bazılarının kullanımı ile ilişkili izole ONJ vakaları tanımlanmıştır. İnfliximab ve adalimumab TNF- $\alpha$  inhibitörü olarak çalışır. Adalimumab otoinflamatuvar yanıt başlatan TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır ve reseptörü ile etkileşimini engelleyerek ortaya çıkacak immün yanıtı azaltır. Yaygın yan etkileri subkutan enjeksiyon sonrası kaşıntı, kızarıklık, şişlik ve ağrıdır. Ayrıca TNF- $\alpha$  vücudu enfeksiyondan koruyan bağışıklık sisteminin bir parçası olduğu için inhibisyonu ile ONJ riskinin artabileceği düşünülmektedir (Cassoni ve ark., 2016). Biyolojik immünmodülatörlerle ilişkili tanımlanmış izole ONJ vakaları olsa da diğer popülasyon gruplarına göre daha yüksek bir insidans göstermemektedirler. Ayrıca bu yan etkiye sebep olabilecek etiyopatogenik mekanizma hakkında çok az bilgi vardır. Bu ilaçları risk faktörü olarak değerlendirmek için sağlam kanıtlar bulunmamaktadır. Yine de, gelecekte yeni va-



kaların ortaya çıkmasıyla bu ilişkiyi daha kesin olarak kurabilme olasılığı göz önüne alındığında, bu hastaların antirezorptif veya antianjiyogenik alanlarda kullanılanlara benzer önleme protokolleri ile tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir. Bahsedilerin immünmodülatörler tablo 3’de toplu şekilde gösterilmiştir (Eguia ve ark., 2020).

*Tablo 3 Metinde belirtilen immünmodülatörler: marka adları ve uygulama yolu. (Eguia ve ark., 2020)*

<b>Etken Madde</b>	<b>Uygulama Yolu</b>	<b>Etki Mekanizması</b>	<b>Marka Adları</b>	<b>Biyobenzerler</b>
Infliximab	IV	Anti-TNF $\alpha$	Remicade®	Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Renflexis®, Ixifi®, Zessly®
Adalimumab	IV	Anti-TNF $\alpha$	Humira®	Amjevita®, Amgevita® Solymbic®, Imraldi®, Cyltezo®, Hulio®, Hefiya®, Halimatoz®, Hyri-moz®, Trudexa®
Rituximab	IV	Anti-CD20	Mabthera®	Truxima®, Rixathon®, Riximyo®, *Ritemvia®, Rituzena®, *Blitzima®, Rituxan®, Rituxan Hycela®

IV: İntravenöz yolla

## 2.1.4 Diğer İmmünmodülatörler

### 2.1.4.1 Kortikosteroidler

Uzun süre glukokortikoid tedavisi gören hastaların %9-40’ında ONJ olarak adlandırılan fakat aslında histolojik olarak osteosit apoptozu olan durum görülür. Bunun sebebi kortikosteroidlerin VEGF’yi baskılayarak direkt olarak anjiyogenezi etkilemesidir. Apoptotik osteositlerin, canlı olanlardan farklı yapısı kemiğin fizyolojik yeniden şekillendirilmesini geciktirir ve azaltır. (Weinstein, 2012; Cassoni ve ark., 2016). Oral düzeyde, kortikosteroidlere bağlı izole ONJ vakaları tanımlanmamıştır ancak bifosfonat veya denosumab ile kortikoidlerin aynı anda uygulandığı hastalarda MRONJ gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (Chiu ve ark., 2010).

### 2.1.4.2 Metotreksat

Metotreksat romatoid artrit, psoriatik artrit, diğer otoimmün bozukluklar ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan ana ilaçlardan biridir. Ayrıca birçok solid tümör ve hematolojik malignitelerin tedavisinde reçete edilen sitotoksik bir ilaçtır (Aletaha & Smolen, 2018). 2017 yılında Heinen ve arkadaşları tarafından diğer riskli ilaçlar ile tedavi olmayan ve lenfoproliferatif bir bozukluğu olmayan, fakat uzun süre boyunca düşük doz me-

totreksat alan iki hastada MRONJ tanımlamıştır (Henien ve ark., 2017). Metotreksatın ONJ etiyojisindeki rolü tam olarak bilinmese de immün-supresan etkisiyle ve osteoblast proliferasyonunu inhibe etme kapasitesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Eguia ve ark., 2020).

### 2.1.4.3 mTOR İnhibitörleri

mTOR, rapamisinin memelilerdeki hedefidir ve hücrelerin büyüyüp çoğalmasında rol alır. Everolimus ve temsirolimus, antianjiyojenik ve immün-supresif özelliklere sahip mTOR inhibitörleridir. Transplant reddini önleme ve kanser gibi hücre çoğalmasının neden olduğu hastalıklarda kullanılırlar (King ve ark., 2019). Yamamoto ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayınlanan bir vaka raporunda everolimus ile tedavi edilen meme kanseri hastasında spontan ONJ geliştiği bildirildi ve everolimus ve eksemestan tedavisi kesilerek 2 hafta sefalosporin verildi. Akut inflamasyon yavaş yavaş düzeldiği ve açığa çıkan kemiğin ise 2 ay sonra iyileşme gösterdiği tespit edildi (Yamamoto ve ark., 2017).

Kortikosteroidler, metotreksat ve mTOR İnhibitörleri için uygulama yolları ve marka adları tablo 4'de gösterilmiştir.

*Tablo 4 Metinde belirtilen diğer immünmodülatörler: marka adları ve uygulama yolu (Eguia ve ark., 2020)*

Etken Madde	Uygulama Yolu	Marka Adları
Methotrexate	PO/IV	<i>Generic: Methotrexate</i> <u>Imeth®</u> , <u>Metobject®</u> , <u>Nordimet®</u> , <u>Bertanel®</u> , <u>Glofer®</u> , <u>Quinux®</u> , <u>Methotrexate sodium</u> , <u>Folex®</u> , <u>Abitrexate®</u> , <u>Mexate®</u> , <u>Otrexup</u> , <u>Rasuvo®</u> , <u>Trexall®</u> , <u>Xatmep®</u>
Temsirolimus	IV	Torisel®
Everolimus	PO	Certican®, Afinitor®, Votubia®

PO: Oral yolla / IV: Intravenöz yolla

## 2.2 MRONJ İçin Risk Faktörleri

MRONJ etiyolojisinde rol alan ilaçların uygulanma yolu, dozu ve uygulanma süresi riskin yüksekliğini belirlemede önemlidir. IV bifosfonatlar MRONJ'un baskın sebebidir. Zoledronik asidin, diğer bifosfonatlara göre 15 kat daha fazla MRONJ gelişme riskini artıran yüksek potansiyeli bulunmaktadır. Bifosfonat kullanım süresi de MRONJ gelişimi için bağımsız bir faktördür. IV bifosfonata maruz bırakılan bütün hastalar arasında 1 yıllık tedavi sonrasında MRONJ gelişme oranı %1 iken, bu oran 4 yılın sonunda %13'e çıkmıştır. Bu artışın sebebinin kümülatif dozun artması olduğu düşünülmektedir. Literatürde MRONJ gelişim süresi zoledronik asitte 12-24 ay, pamidronatta 19-30 ay, ibandronatta 13-21,5 aydır. Ayrıca kombine uygulamaların da MRONJ gelişimine etkisi vardır. Kemoterapi, eritropoetin terapisi, renal dializ, hipotiroidizm ve diyabet gibi eş zamanlı medikal sorunlar MRONJ gelişimi için risk faktörleridir. Chiu ve arkadaşları, bifosfonatla beraber steroid kullanımının ONJ'yi daha erken indüklediğinden ve osteonekrozun daha şiddetli olabilme durumundan bahsetmiş ayrıca ilacın kesilmesine çok daha yavaş cevap verildiğini ve iyileşmenin daha az olduğunu belirtmişlerdir (Yazıcı ve ark., 2017).

## 2.3 MRONJ Tetikleyicileri

MRONJ etiyopatolojisinde etkili ilaçların kullanılmasıyla spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi çeşitli durumlarla tetiklenerek de ortaya çıkabilir. Diş çekimi en sık bildirilen tetikleyici faktördür. ONJ, mandibulada maksillaya göre daha sık görülür bunun sebebinin daha az vaskülarizasyon göstermesi olduğu düşünülmektedir. Ek olarak periodontal hastalıklar, implant tedavisi, akut enfeksiyon, endodontik tedavi, periodontal cerrahi ve diğer oral cerrahiler halihazırda risk altında olan hastalarda çene nekrozunu başlatıcı etki gösterebilir. Ayrıca bıçak sırtı kremler ve uyumsuz hareketli protezler de ONJ'yi tetikleyebilir (Kawahara ve ark., 2021).

## 2.4 MRONJ Tedavisi

MRONJ tedavisi iki ana başlıkta incelenebilir. İlki "primum non nocere" yani "önce zarar verme" prensibine dayanan konservatif tedavidir. İkincisi ise oldukça agresif bir cerrahi olan nekrotik kemiğin çıkarılması ve takip eden rekonstrüksiyonudur (Otto, 2014).

Bu iki ana tedaviye ek destekleyici tedaviler de vardır. Bunlardan en öne çıkan hiperbarik oksijen olmakla birlikte, düşük dozlu lazer ve büyüme faktörleri ile kemik stimülasyonu da uygulanmaktadır (Carey & Palomo, 2008).

MRONJ tedavisi oldukça zordur ve hala herkesçe kabul edilen bir tedavi stratejisi belirlenmemiş olması tedaviyi daha da zorlaştırmaktadır. Bu yüzden nekroz oluşmadan önlemek esas önem arz eden kısımdır. Çoğu araştırmacı invaziv işlemlerden önce ilaca ara verilmesini önerse de bunun yararlı olup olmadığı ile ilgili kesin deliller bulunmamaktadır. Konservatif tedavi oral hijyeni, periyodik dental kontrolleri, klorheksidinle yapılan gargarayayı ve antibiyotik tedavisini içermektedir. Bu tedavinin asıl hedefleri; ağrıyı kontrol altına almak, dokulardaki enfeksiyonu elimine etmek ve kemik nekrozunu minimize etmektir. MRONJ tedavisinde konservatif ve cerrahi tedaviyi karşılaştıran Ritsow ve arkadaşları çalışmalarında konservatif yolla tedavi edilen hastalarda başarı oranı %20 iken, cerrahi yolun tercih edildiği hastalarda başarınının %85 in üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Her iki tedavi yöntemi ve daha fazlası için ek araştırma ve çalışmaların yapılması ihtiyacı devam etmektedir. Tablo 5’de evre tanımları ve bu evrelere göre tedavi stratejileri belirtilmiştir (Yazıcı ve ark., 2017).

*Tablo 5 MRONJ tedavi yaklaşımları (Yazıcı ve ark., 2017)*

Evre	Tanımlı	Tedavi stratejisi
0	• Klinik olarak nekrotik kemik bulgusu olmamasına karşın spesifik olmayan klinik bulgular ve semptomların varlığı	• Ağrı medikasyonu ve antibiyotığı içeren sistemik tedavi
1	• Enfeksiyon bulguları bulunmayan asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	• Antibakteriyel ağız yıkama • Klinik takip • Hasta eğitimi ve devam eden ilaç (antirezorbtif, antianjiyojenik) tedavisi için doktoru ile konsültasyon
2	• Pürülan drenaj görülen veya görülmeyen ekspoze kemik bölgesinde eriten veya ağır bulguları gibi enfeksiyon belirtileri ile birlikte ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	• Oral antibiyotikler ile semptomatik tedavi • Oral antibakteriyel ağız gargarası • Ağrı kontrolü • Yumuşak doku irritasyonunu azaltmak için yüzeysel debridman
3	• Ağrı, enfeksiyon ve aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı: • Alveolar kemik bölgesini aşan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı, (mandibula alt sınırı ve ramusu, üst çenede ise maksiller sinüsü ve zigomayı içeren) patolojik fraktürler, ekstroral fistüller, orozantal/oro nazal bağlantılar, mandibula alt sınırını veya sinüs tavanını aşan osteolizis görülmesi	• Antibakteriyel ağız gargarası • Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü • Uzun dönem ağrı ve enfeksiyonu hafifletmek adına cerrahi debridman/ rezeksiyon

### 3. Sonuç ve Öneriler

Başlangıçta sadece bifosfonatlarla ilişkili olarak tanımlanan MRONJ için, günümüzde artan bir ilaç listesi potansiyel risk taşımaktadır. İlaçların risk düzeyi uygulama kılavuzları ve dozajı, tedavi süresi ve eşlik eden sistemik patolojilerin varlığına göre değişir. Bir dizi biyo-benzer ilacın ve yeni biyolojik ilaçların yakın zamanda piyasaya sürüleceği göz önüne alındığında, ONJ ile ilgili ilaçlar listesinin önümüzdeki yıllarda devam eden büyümesini öngörmek mantıklıdır.

Şu anda MRONJ için etkili bir tedavi yoktur, önlemek esastır. Hastanın sistemik durumu izin veriyorsa yüksek risk grubu ilaçlar ile tedaviye başlanmadan önce kapsamlı bir diş hekimliği değerlendirmesi sağlanmalıdır. Sık-

lıkla MRONJ'un, etkili ilaçların kümülatif etkisine ek bir tetikleyici ile ortaya çıktığı ve bu tetikleyicilerden en sık görülenin diş çekimi olduğu düşünüldüğünde onkolog ve diş hekimlerinin iyi bir iletişim içinde olması hasta lehine olacaktır. İlaça başladıktan sonra bile gerekli dental tedavilerin bitirilmesi ve ideal oral hijyenin sağlanması ONJ riskini düşürecektir. MRONJ ile sıklıkla karşılaştığımız günümüzde, hastaların riskli ilaçları reçete eden hekimler tarafından diş hekimine yönlendirilmeleri birçok vaka için profilaktik olacak ve hastaların, bu yönetimi ve tedavisi zor patoloji ile karşılaşma riskini önemli ölçüde azaltacaktır.

## Kaynaklar

- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 320(13), 1360–1372.
- Aljohani, S., Gaudin, R., Weiser, J., Tröltzsch, M., Ehrenfeld, M., Kaeppler, G., Smeets, R., & Otto, S. (2018). Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 46(9), 1515–1525.
- Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677–692.
- Brunello, A., Saia, G., Bedogni, A., Scaglione, D., & Basso, U. (2009). Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone*, 44(1), 173–175.
- Carey, J. J., & Palomo, L. (2008). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: innocent association or significant risk? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 75(12), 871–879.
- Cassoni, A., Romeo, U., Terenzi, V., Della Monaca, M., Rajabtorik Zadeh, O., Raponi, I., Fadda, M. T., Polimeni, A., & Valentini, V. (2016). Adalimumab: Another Medication Related to Osteonecrosis of the Jaws? *Case Reports in Dentistry*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2856926>
- Chiu, C.-T., Chiang, W.-F., Chuang, C.-Y., & Chang, S.-W. (2010). Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 68(5), 1055–1063.
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 83(9), 1032–1045.
- Eguia, A., Bagán-Debón, L., & Cardona, F. (2020). Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 25(1), e71–e83.
- Hamadeh, I. S., Ngwa, B. A., & Gong, Y. (2015). Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treatment Reviews*, 41(5), 455–464.
- Henien, M., Carey, B., Hullah, E., Sproat, C., & Patel, V. (2017). Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(6), e283–e287.
- Henry, D. H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J., Scagliotti, G. V., Sleeboom, H., Spencer, A., Vadhan-Raj, S., von Moos,

- R., Willenbacher, W., Woll, P. J., Wang, J., Jiang, Q., Jun, S., Dansey, R., & Yeh, H. (2011). Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(9), 1125–1132.
- Iranikhah, M., Deas, C., Murphy, P., & Freeman, M. K. (2018). Effects of Denosumab After Treatment Discontinuation : A Review of the Literature. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 33(3), 142–151.
- Jacobsen, C., Zemann, W., Obwegeser, J. A., Grätz, K. W., & Metzler, P. (2014). The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: a comparison of “phossy” and “bisphossy” jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(1), 31–37.
- Katsarelis, H., Shah, N. P., Dhariwal, D. K., & Pazianas, M. (2015). Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Dental Research*, 94(4), 534–539.
- Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 1–12.
- King, R., Tanna, N., & Patel, V. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(4), 289–299.
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 61(9), 1115–1117.
- McGowan, K., McGowan, T., & Ivanovski, S. (2018). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*, 24(4), 527–536.
- Miksad, R. A., Lai, K.-C., Dodson, T. B., Woo, S.-B., Treister, N. S., Akinyemi, O., Bihrlé, M., Maytal, G., August, M., Gazelle, G. S., & Swan, J. S. (2011). Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *The Oncologist*, 16(1), 121–132.
- Otto, S. (2014). Medication-related osteonecrosis of the jaws; Bisphosphonates, denosumab, and new agents: Bisphosphonates, denosumab, and new agents (S. Otto (ed.)) [PDF]. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43733-9>
- Patel, V., Kelleher, M., Sproat, C., Kwok, J., & McGurk, M. (2015). New cancer therapies and jaw necrosis. *British Dental Journal*, 219(5), 203–207.

- Quispe, D., Shi, R., & Burton, G. (2011). Osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer: ethnic and socio-economic aspects. *The Breast Journal*, 17(5), 510–513.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O’Ryan, E., & American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72(10), 1938–1956.
- Süer, B. T., Coşkunes, F. M., Sinanoğlu, A., Atıl, F., Koçyiğit, İ. D., Kan, B., & Tekin, U. (2014). Bifosfanat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozlar: Çok merkezli retrospektif çalışma. *Selcuk Dental Journal*, 1(2), 77–83.
- Taylor, K. H., Middlefell, L. S., & Mizen, K. D. (2010). Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 48(3), 221–223.
- Troeltzsch, M., Woodlock, T., Kriegelstein, S., Steiner, T., Messlinger, K., & Troeltzsch, M. (2012). Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *Journal*, 78, c85.
- Van Poznak, C. (2010). Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy [Review of Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 122(1), 189–191.
- Weinstein, R. S. (2012). Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*, 41(2), 183–190.
- Wolfe, R. M., & Ang, D. C. (2017). Biologic Therapies for Autoimmune and Connective Tissue Diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 37(2), 283–299.
- Yamamoto, D., Tsubota, Y., Utsunomiya, T., Sueoka, N., Ueda, A., Endo, K., Yoshikawa, K., & Kon, M. (2017). Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, 6(2), 255–257.
- Yazici, T., Şentürk, M. F., & Koçer, G. (2017). İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 50–57.
- Yilmaztürk, S. S., Bozdemir E. (2015). Çene Kemiklerinin Osteonekrozuna Neden Olan İlaçlar ve Ajanlar Drugs and Agents that Cause Osteonecrosis of the Jaw. *Aydın Dental Journal*, 7(1), 1-20. [https://doi.org/10.17932/iau.dental.2015.009/dental\\_v07i1001](https://doi.org/10.17932/iau.dental.2015.009/dental_v07i1001)





## Dil Hastalıkları ve Tedavi Yaklaşımları

Katibe Tuğçe Temur<sup>1</sup>  
Nida Geçkil<sup>2</sup>

### Özet

Tat alma organı olan dil çiğneme, konuşma ve yutma gibi işlevlere yardımcıdır. Dil ekstrinsik ve intrinsik kaslardan oluşur. Bu kaslar dile şeklini verir ve dilin konumunu değiştirir. Dilin dorsal yüzeyinde tat papilları yer alır. Klinisyenler dilin anatomisini iyi bilmelidir ve böylece hastalıklı dil ile sağlıklı dili ayırt edebilirler. Dil sıklıkla sistemik hastalıklara ilişkin klinik ipuçları verebilir. Diğer yandan hastalar dili kolayca görülebilir ve dilin farklılıklarını fark edip kliniklere başvurabilmektedirler. Dil hastalıklarının teşhisi, lezyonun başlangıç süresi, önceki semptomlar, tütün ve alkol kullanımı alışkanlıkları gibi kapsamlı bir anamnez almayı gerektirir. Diş hekimleri dil ve oral mukoza hastalıklarının teşhisi için fiziki muayeneye önem vermelidir.

### 1. Giriş

Tat alma organı olan dilin konuşma, çiğneme ve yutma işlevleri vardır. [1, 2]. Dil innervasyonu 5., 7., 9., 10. ve 12. kranial sinirlerin motor ve duyu bileşenleri tarafından sağlanır. Tat duyası ve fasiyal sinirin diğer fonksiyonları rutin olarak test edilmez, ancak tat değişikliği, gözyaşı ve tükürük salgılama öyküsü alınır [3]. Hipoglossal veya onikinci kranial sinir, faringeal pleksus yoluyla aksesuar sinirin kranial kısmı tarafından innerve edilen palatoglossus dışında, dilin dış ve iç kaslarının motor siniridir [4]. Dilin dört ekstrinsik ve dört intrinsik kası vardır. Genioglossus, hipoglossus, stiloglossus, palatoglossus ekstrinsik kaslardır. Superior longitudinal, inferior longitudinal, transvers, vertikal kaslar intrinsik kaslardır. Ekstrinsik kaslar dile dışarıdan gelir ve dilin konumunu değiştirir. İntrinsik kaslar dilin içindedir, kemiğe yapışmazlar ve dilin şeklini değiştirir [5]. Dildeki tat tomurcukları dilin dorsal yüzeyi

- 1 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye
- 2 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye.

boyunca dağılmıştır. Üç çeşit tat tomurcuğu vardır: fungiform (anterior), sirkumvallat (posterior dorsum) ve foliat papilla (posterior lateral) [1].

Dil sıklıkla sistemik hastalıklara ilişkin klinik ipuçları verir ve sistemik hastalıklarla ilgisi olmayan durumları da gösterebilir. Hastalar tarafından kolayca görülebildiği için tesadüfen fark edilen çeşitli bozuklukların değerlendirilmesi için başvurabilirler [6]. Klinisyenin normal dil anatomisi hakkında bilgisi olması normal ile normal olmayan durumların ayırt etmesini sağlar. Dilde meydana gelen hastalıklar sistemik hastalıkların bulgusu olabileceği gibi birçoğu iyi huyludur ve tedavi gerektirmez. Ancak dilin dikkatlice değerlendirilmesi sistemik hastalıklar (miyeloma, amiloidoz vb) teşhisinde yardımcı olabilir [7].

Dil hastalıklarının tanımlanmasında dil ve ağız mukozasının fiziki muayenesi önemlidir [6]. Dil hastalıklarının teşhisi başlangıç, geçen süre, önceki semptomlar ve tütün ve alkol kullanımı dahil olmak üzere kapsamlı bir öykü gerektirir [8]. Sistemik ve ağız sağlığının aynası kabul edilen dili ilk gören kişi oral tıp uzmanları olabilir ve oral tıp uzmanları dildeki anormalliklere aşına olmalıdır [9].

## 2. Dil Hastalıkları ve Tedavisi

### 2.1. Dil Yüzeyi Anormallikleri

#### 2.1.1. Median Rhomboid Glossitis

Median rhomboid glositis dilin elmas şeklinde, kabarık, enflamatuar bir lezyonudur ve pürüzsüz kırmızı mukoza ile kaplıdır. Dilin ön üçte ikisinin ve arka üçte birinin birleştiği yerde sirkumvallat papillanın önünde yer alır [10]. Bu eritem alanı filiform papillaların atrofisinden kaynaklanır. Lezyon düz, lekeli ve genellikle 2-5 mm yükselmiş görünebilir. Bazı lezyonlar bastırılmış veya aşınmış; diğerleri kaba taneli bir doku gösterir. Median rhomboid glositis görülen kişiler sıklıkla asemptomatiktir ancak bazen yanma veya kaşıntı olabilir [9]. Erkek popülasyonunda baskındır [11]. Popülasyonun %0,01-1,0' ını etkiler [9].

Median rhomboid glossit 'in etyolojisi net değildir. Candida enfeksiyonları ile ilişki olabileceği gibi embriyolojik, enflamatuar veya immünolojik kökenli olabileceği bildirilir. Diğer yandan kullanılan ilaçlar (geniş spektrumlu antibiyotikler, steroid vb), sistemik hastalıklar (diyabet vb), protez kullanımı ve çeşitli alışkanlıklar (sigara kullanımı gibi) ile predispozan faktör olduğu kabul edilir [12, 13]. Diğer yandan mevcut bir vaka raporunda antiseptik içermesine rağmen boğaz pastilleri ve serinletici şekerlerin dil iltihabına neden olduğu ve Median rhomboid glositis taklit ettiği rapor edilmiştir [14].

Median rhomboid glossitis çoğunlukla kozmetik rahatsızlıktır ancak bazen hafif semptom gösterebilir. Genellikle tedavi gerekmez [15, 16]. Mukozal hassasiyet durumlarında topikal antifungal ajanlar (nistatin veya mikonazol) kullanılabilir. Sistemik antifungal ajanların (klotrimazol, ketokonazol, flukonazol ve itrakonazol) uygulanması, gastrointestinal sistemdeki emilimin azalması, yan etkiler, toksisite ve antifungal ajana direnç nedeniyle önerilmemektedir [16, 17].

Birçok rapora göre topikal antifungal tedavi çoğu vakada medyan rhomboid glossitin iyileşmesini sağlar [17]. Mevcut bir vaka raporunda Median rhomboid glossitis'in tedavisinde 2 hafta boyunca günde 50 mg flukonazol (Diflucan 50, kapsüller) uygulandı. İlaç kullanımı sonrası alınan numunelerde Candida negatif ve lezyonda kızarıklık, kabarıklık azaldı [18].

### 2.1.2. Atrofik Glossitis

Atrofik glossit dilin dorsal yüzeyinde filiform veya fungiform papillaların olmaması ile karakterize bir durumdur. Sonuç olarak dilin dorsalindeki papillerin görünümü yumuşak ve pürüzsüz hale gelir [19].

Atrofik glossitisin etyolojisinde birden çok faktör öne sürülmüştür. Metabolik hastalıklar, beslenme bozukluklarına bağlı mineral ve vitamin eksiklikleri (demir, vitamin B12, folik asit, riboflavin ve niasin eksikliği), immün sistem bozuklukları, kan hastalıkları etyolojide yer alır [20-23]. Atrofik glossitisin tedavisi etyolojisine göre değişir. Bu hastalarda ağız hijyenin iyileştirilmesi, beslenme alışkanlıklarının (tuzlu, ekşi, asitli vb) değiştirilmesi, yeterli beslenme, kan değerlerinin düzenlenmesi, vitamin, mineral eksiklerin giderilmesi remisyona neden olabilir [24].

### 2.1.3. Fissürlü Dil

Fissürlü dil, dilin dorsumunda çok sayıda oluk veya çatlak içeren dili ifade eder ve nispeten yaygın bir durumdur. Fissürlü dil prevalansı yaşla birlikte artar ve genellikle asemptomatiktir gıda artıkları veya aşırı bakteri üremesine bağlı lokal tahriş olmadıkça tedavi gerektirmez. Bazı hastalıklarla (sedef hastalığıyla, ancak aynı zamanda Down sendromu, akromegali, Melkersson-Rosenthal sendromu) ilişkilendirilmiştir [25]

Türk popülasyonunda fissürlü dilin erkeklerde daha yüksek bir sıklık bildirilmiştir [26] Fissürlü dilin teşhisi klinik muayeneye dayanır ve biyopsi nadiren alınır [27]. Fissürlü dilde çatlaklara yiyecek ve bakterilerin hapsolmesi çatlakların iltihaplanmasına yol açabildiği ancak böyle bir durum gelişmezse herhangi bir tedavi gerekmez [6]. Bu hastalarda ağız hijyeni ve beslenmesinin kötü olması durumu daha da kötüleştireceği bildirilir [28]. Fissürlü dil

olan semptomatik olan hastalarda ağrı ve yanma hissinin dilde ki mantarlarla ilişkili olduğu bulunmuştur [29]. Semptomatik olan fissütlü dil tedavisinde kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak topikal steroidler, antifungaller, antihistaminikler kullanılabilir. Ayrıca dil sırtının fırçalanması önerilir [8].

#### **2.1.4. Coğrafik Dil**

Coğrafik dil etyolojisi açık olmayan inflamatuvar karakterli, gezici bening bir lezyondur. Görünümü dil lateral ve dorsalinde beyaz sınırları olan eritematöz lezyondur [30]. Coğrafik dil genellikle tedavi gerektirmezler [63]. Ancak semptomatik lezyonlarda topikal steroidler veya antihistaminikler dil hassasiyetini azaltabilir [8, 31].

#### **2.1.5. Kılılı Dil**

Dilin dorsal kısmındaki filiform papillalarda keratin artışı olması sonucu gelişir. Dil rengi, diyet ve sigara gibi dış etkenlere ve kromojenik bakteri ve mantarlar gibi içsel etkenlere bağılı olarak kremden kahverengiye ve siyaha kadar değişir [32].

Kıllın dilin etyolojisi belirsizdir ancak etiyolojisi belirsizdir, ancak, yoğun sigara içme, zayıf ağız hijyeni, topikal veya sistemik antibiyotik kullanımı, sistemik kortikosteroid tedavisi, mantar enfeksiyonları ve baş ve boyun maligniteleri için radyoterapi gibi çok sayıda predispozan faktörle ilişkilendirilmiştir [33]. Kılılı dil tedavi gerekmez ancak hastaya dilin hafifçe fırçalanması veya kazınması önerilir [8]. Ayrıca kılılı dillin etyolojide olabileceği düşünölen ajanların tanımlanmasını ve kesilmesini, kronik predispozan faktörlerin modifikasyonlarını önerilir. Ek olarak lezyonun bening doğası nedeni ile deskuamasyon amaçlı debridman uygulaması önerilir [32].

#### **2.1.6. Oral Kılılı Loköplaki**

Oral kılılı lökoplaki tipik olarak dilin yan kenarında meydana gelen beyaz plak benzeri bir lezyon olarak kendini gösterir [34].

Oral kılılı lökoplaki, Epstein-Barr virüsünden (EBV) kaynaklanır ve sıklıkla HIV ve diğer immünosüpresif durumlarla ilişkilidir. HIV negatif hastalarda nadirdir ancak immün modöle edici ilaçlar (örn., Siklosporin) kullanan hastalarda görölebilir [35].

Diğer yandan sağlıklı kişilerde de son yıllarda özellikle yaşlı hastalar arasında oral kılılı lökoplaki görölmüştür ve bu nedenle lezyonun HIV enfeksiyonunun patognomonik olduğunu düşünmemesi gerektiği bildirilir [36]. Tedavisinde antiviral ilaçlar kullanılır [36].

### 2.1.7. Liken Planus

Liken planus mukozal ve kutanöz dokuları etkileyen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Oral liken planus, kutanöz forma göre daha sık görülür ve daha kalıcı ve tedaviye daha dirençli olma eğilimindedir [37]. Oral liken planus ağırlıklı olarak yanak mukozasını, dili ve diş etini etkileyen beyaz çizgiler, beyaz papüller, beyaz plaklar, eritem, erozyonlar veya kabarcıklar şeklinde kendini gösterir [38]. Oral liken planusun etyolojisinde genetik, mikroorganizmalar, alerji (yiyecek, ilaç, kozmetik, metal vb.), mekanik travma, stres, uykusuzluk, sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, tiroid ve dermatolojik hastalıklar), mukozal travma (şiddetli aşınma/düşük dikey boyut/keskin dişler), beslenme şekli yer alır [39]. Asemptomatik vakalarda tedavi gerekmez [8].

Semptomatik hastalara ağız hijyeninin sürdürülmesi, pürüzlü diş yüzeyleri için tedavi ve tahriş edici gıdalardan kaçınması önerilir. Önemli ve kalıcı semptomlar için tipik olarak topikal kortikosteroidler kullanılır. İnatçı vakalarda topikal kalsinörin inhibitörleri, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları ve sistemik ajanlar (örneğin, prednizon) inatçı vakalarda kullanılır [40].

### 2.1.8. Linea alba

Linea alba dişin bukkal yüzeyinden tekrarlayan basınç, sürtünme travması ve diğer parafonksiyonel alışkanlıklarla ilişkili bir hiperkeratoz lezyonudur [41]. Linea alba genellikle yanak mukozasında yerleşse de dilin iki taraflı kenarlarında da oluşabilir. Linea alba iyi huyludur ve herhangi bir tedavi endike değildir [8].

## 2.2. Diğer Dil Hastalıkları

### 2.2.1. Granüler Hücreli Tümörler

Granüler hücreli tümör, Schwann hücre kökenli nadir görülen benign bir yumuşak doku tümörüdür. Ağız boşluğunda özellikle dilin dorsal yüzeyi için bir tercih gösterir [42]. Ağız içinde ağrısız sert bir kitle olarak palpe edilebilir ve eksizyon yapılır [43].

### 2.2.2. Travmatik Fibroma

Ağız boşluğunun yumuşak dokuları sıklıkla travmatik yaralanmalara maruz kalır. Oral egzofitik lezyonlar oral yüzey epitelinin konturlarının üzerinde çıkıntı yapan patolojik bir büyümeyi temsil eder [44]. Travmanın tipik yerleri yanak mukozası, dil ve alt dudak mukozasıdır [45]. Tedavi etyolojinin ve travmatik alışkanlıkların ortadan kaldırılması içerir [46].

### 2.2.3. Skuamöz Hücreli Karsinoma

Dilin skuamöz hücreli karsinomu baş ve boyun bölgesinin en yaygın tümörlerinden biridir [47]. Dil kanseri özellikle dilin yan arka sınırında genellikle 50 yaş üstü erkekleri etkiler ve çoğunda tütün ve alkol kullanım öyküsü vardır. Gençlerde (40 yaşın altındaki hastalarda) nadiren görülür [48]. Ancak dilin skuamöz hücreli karsinomunun insidansının genç bireylerde artış gösterdiği ve morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilir [49, 50].

Dil kanserinin tedavisinin ilk basamağı cerrahi rezeksiyondur, ardından adjuvan radyoterapi, kemoterapi veya kemoradyoterapi tedavisi gelir. Son yıllarda teşhis tekniklerindeki ve multimodal tedavideki önemli gelişmelere rağmen dilin skuamöz hücreli karsinomu olan hastanın hayatta kalma oranı düşük kalmaktadır [51, 52].

### 2.2.4. Lingual Tiroid Nodülü

Lingual tiroid nodülü embriyonik olarak boyun ön kısmına inememesi nedeniyle dil kökünde nodül şeklinde prezente olan nadir bir klinik tablodur [53]. Lingual tiroid insidansı yaklaşık 100.000 vakada 1'dir. Kadınlarda erkeklerden dört kat daha yaygındır ve sıklıkla yaşamın ikinci dekatında ortaya çıkar [54].

Lingual tiroid yönetimi planlamak için klinik muayene, biyokimyasal testler, ultrasonografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemleri kullanılır [55]. Lingual tiroid klinik muayene sırasında dilin arka kısmına yakın pembe ve sert bir kitle olarak görülebilir. Tiroid dokusu büyümesinin semptomları arasında disfaji (orta ila şiddetli), dispne, stomatolali ile disfoni, boğazda yumru hissi, inatçı öksürük, uyku apnesi, stridor, hemoraji ve konjenital hipotiroidizm yer alır [56, 57].

Lingual tiroidde uygulanan tedavi yöntemleri hastanın genel durumu, büyüklüğü, rahatsızlık derecesi gibi faktörlere bağlıdır. Asemptomatik hastalar herhangi bir tedavi uygulanmadan düzenli olarak takip edilmektedir [58, 59].

Acil cerrahi endike olmadıkça bezin boyutunu küçültmek için önce eksojen tiroid hormonu ile baskılayıcı tedavi denenmelidir. Supresyon tedavisini takiben elektif cerrahi uygulanan vakalar vardır. Ek olarak cerrahi eksizyondan sonra levotiroksin tedavisine başlanmalıdır [60].

### 2.2.5. Lenfoepitelyal Kistler

Oral lenfoepitelyal kistler en sık dilin ventral yüzeyinde, lateral ve ağız tabanında meydana gelen nadir görülen gelişimsel kistlerdir. Oral lenfoe-

pitelyal kistin patogenezi net değildir. Oral lenfoepitelyal kistler için total eksizyon tercih edilen tedavi yöntemidir ve literatürde lezyonun nüksü bildirilmemiştir [61].

Klinik olarak bu lezyonlar asemptomatik, küçük, sarımsı beyaz papüller veya nodüller olarak görünür ve en yaygın olarak dili etkiler [62].

Ayrıcı tanı neoplazmaları (lipom veya bir granüler hücreli tümör), gelişimsel lezyonları (Fordyce granülleri, dermoid ve epidermoid kistler), kalsifiye kitleleri (siyalolit ve tonsillolit), reaktif/inflamatuvar durumları ve sistemik hastalıkların oral belirtilerini içerir [63].

### **2.2.6. Skuamöz Papilloma**

Skuamöz papillom, verrüköz karsinom veya kondiloma aküminatumu taklit edebilen sert ve yumuşak damak mukozasını tercih eden oral mukozanın yaygın iyi huylu lezyonlarıdır. Lezyon Human papilloma virüsü (HPV) ile ilişkilidir [64]. Oral bir lezyon olarak ekzofitik karsinom, verrüköz karsinom veya kondiloma aküminatumu taklit edebilen klinik görünümü nedeniyle endişe uyandırır [65]. Tedavi cerrahi eksizyon veya lazer ablasyonundur [8].

## **2.3. Anatomik Dil Anomalileri**

### **2.3.1. Ankiloglossi**

Ankiloglossi (dil bağı) kısa bir lingual frenulumun veya yapışık bir genioglossus kasının dil hareketini kısıtladığı konjenital bir anomalidir [66]. Birçok kişide ankiloglossi asemptomatiktir; durum kendiliğinden düzelebilir veya etkilenen bireyler, azalan dil hareketliliği telafi eder. Bununla birlikte bazı kişiler dil bağı için frenotomi, frenektomi veya frenuloplastiden yararlanır. Hastalar dil bağının olası uzun vadeli etkileri konusunda eğitilmelidir. Böylece olası tedavi konusunda bilinçli bir seçim yapabilirler [67].

Yeni doğanda emzirme problemlerine neden olacağı için lingual frenotomi postoperatif emzirme gelişimi hakkında farklı raporlarla ankiloglossinin birincil tedavisidir [68].

### **2.3.2. Mikroglossi**

Mikroglossi hastanın solunum, beslenme ve konuşma fonksiyonlarını etkileyebilen oldukça nadir görülen bir gelişimsel durumdur [69]. Bu anomali neredeyse her zaman ekstremitelerdeki özellikle el ve ayaklardaki malformasyonlar, yarık damak ve diş agenezisi ile ilişkilidir [8, 70].



### **2.3.3. Makroglossi**

Makroglossi, genişlemiş bir dil olarak tanımlanır ve genellikle klinik olarak teşhis edilir [71]. Makroglossinin komplikasyonları arasında artikülasyon hataları, mandibular deformiteler, yutma güçlükleri ve hava yolu tıkanıklığı yer alır. Etiyolojiler arasında hipotiroidizm, Beckwith-Wiedemann sendromu, lenfanjiyomatozis ve amiloidoz yer alır [72]. Makroglossi tedavisi etiyojisine bağlıdır ve alta yatan sistemik hastalığın düzeltilmesinin yanı sıra cerrahi tedaviyi, radyoterapiyi ve durumun neden olabileceği ortodontik anormalliklerin tedavisini içerir. [71].

## Kaynaklar

1. Mangold AR, Torgerson RR, Rogers III RS: **Diseases of the tongue.** *Clinics in Dermatology* 2016, **34**(4):458-469.
2. McNally MA, Langlais RP: **Conditions peculiar to the tongue.** *Dermatologic clinics* 1996, **14**(2):257-272.
3. Webb J, Bolhuis DP, Cicerale S, Hayes JE, Keast R: **The relationships between common measurements of taste function.** *Chemosensory perception* 2015, **8**:11-18.
4. Standing S: **Ellis H, Healy JC, Johnson D, Williams A, Colins P, et al. editors.** *Gray's Anatomy 39th ed Spain: Elsevier Churchill Livingstone Ltd* 2005:295-297.
5. Adil EA, Meyers A: **Tongue anatomy.** *Overview, Gross Anatomy, Pathophysiologic Variants, MedScape* 2017, **20**.
6. Byrd JA, Bruce AJ, Rogers RS: **Glossitis and other tongue disorders.** *Dermatologic clinics* 2003, **21**(1):123-134.
7. Rogers RS, Bruce A: **The tongue in clinical diagnosis.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2004, **18**(3):254-259.
8. Reamy BV, Derby R, Bunt CW: **Common tongue conditions in primary care.** *American family physician* 2010, **81**(5):627-634.
9. Joseph BK, Savage NW: **Tongue pathology.** *Clin Dermatol* 2000, **18**(5):613-618.
10. Deshpande R, Bharucha M: **Median rhomboid glossitis: secondary to colonisation of the tongue by Actinomyces (a case report).** *Journal of Postgraduate Medicine* 1991, **37**(4):238.
11. Panta P, Erugula SR: **Median rhomboid glossitis-developmental or candidal?** *The Pan African medical journal* 2015, **21**:221.
12. Samaranayake LP, Keung Leung W, Jin L: **Oral mucosal fungal infections.** *Periodontol 2000* 2009, **49**:39-59.
13. Soysa N, Ellepola A: **The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview.** *Oral diseases* 2005, **11**(5):268-273.
14. Surboyo MDC, Ernawati DS, Parmadiati AE: **Glossitis mimicking median rhomboid glossitis induced by throat lozenges and refreshment candies.** *Journal of International Oral Health* 2019, **11**(5):323.
15. Panta P, Erugula SR: **Median rhomboid glossitis-developmental or candidal?** *Pan African Medical Journal* 2015, **21**(1).
16. Hellstein JW, Marek CL: **Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity.** *Head and neck pathology* 2019, **13**:25-32.

17. Pili FMG, Erriu M, Piras A, Garau V: **Application of the novel method in the diagnosis and treatment of median rhomboid glossitis Candida-associated.** *European Journal of Dentistry* 2014, **8**(01):129-131.
18. Lago-Méndez L, Blanco-Carrión A, Diniz-Freitas M, Gándara-Vila P, García-García A, Gándara-Rey JM: **Rhomboid glossitis in atypical location: case report and differential diagnosis.** *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 2005, **10**(2):123-127.
19. Erriu M, Pili F, Cadoni S, Garau V: **Diagnosis of lingual atrophic conditions: associations with local and systemic factors. A descriptive review.** *The open dentistry journal* 2016, **10**:619.
20. Pastore L, Muzio LL, Serpico R: **Atrophic glossitis leading to the diagnosis of celiac disease.** *New England Journal of Medicine* 2007, **356**(24):2547-2547.
21. Ji S, Guan X, Ma L, Huang P, Lin H, Han R: **Iron deficiency anemia associated factors and early childhood caries in Qingdao.** *BMC Oral Health* 2022, **22**(1):104.
22. Chiang CP, Chang JY, Wang YP, Wu YC, Wu YH, Sun A: **Significantly higher frequencies of anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and serum gastric parietal cell antibody positivity in atrophic glossitis patients.** *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2018, **117**(12):1065-1071.
23. Miceli E, Lenti MV, Padula D, Luinetti O, Vattiato C, Monti CM, Di Stefano M, Corazza GR: **Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012, **10**(7):812-814.
24. Chiang C-P, Chang JY-F, Wang Y-P, Wu Y-H, Wu Y-C, Sun A: **Atrophic glossitis: Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and management.** *Journal of the Formosan Medical Association* 2020, **119**(4):774-780.
25. Yarom N, Cantony U, Gorsky M: **Prevalence of fissured tongue, geographic tongue and median rhomboid glossitis among Israeli adults of different ethnic origins.** *Dermatology* 2004, **209**(2):88-94.
26. Avcu N, Kanli A: **The prevalence of tongue lesions in 5150 Turkish dental outpatients.** *Oral diseases* 2003, **9**(4):188-195.
27. Silverman S, Eversole L, Truelove E: **Essentials of oral medicine (1st-edn).** *PMPH, USA* 2001:252-259.
28. Rathee M, Hooda A, Kumar A: **Fissured tongue: a case report and review of literature.** *Internet J Nutr Wellness* 2009, **10**(1):1-4.

29. Dudko A, Kurnatowska AJ, Kurnatowski P: **Prevalence of fungi in cases of geographical and fissured tongue.** *Annals of Parasitology* 2013, **59**(3).
30. Assimakopoulos D, Patrikakos G, Fotika C, Elisaf M: **Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion.** *The American journal of medicine* 2002, **113**(9):751-755.
31. Schlager E, St. Claire C, Ashack K, Khachemoune A: **Black hairy tongue: predisposing factors, diagnosis, and treatment.** *American Journal of Clinical Dermatology* 2017, **18**:563-569.
32. Gurvits GE, Tan A: **Black hairy tongue syndrome.** *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014, **20**(31):10845.
33. Yuca K, Calka O, Kiroglu A, Akdeniz N, Cankaya H: **Hairy tongue: a case report.** *Acta oto-rhino-laryngologica belgica* 2004, **58**(4):161-163.
34. Rushing EC, Hoschar AP, McDonnell JK, Billings SD: **Iatrogenic oral hairy leukoplakia: report of two cases.** *Journal of cutaneous pathology* 2011, **38**(3):275-279.
35. Darling MR, Alkhasawneh M, Mascarenhas W, Chirila A, Copete M: **Oral hairy leukoplakia in patients with no evidence of immunosuppression: a case series and review of the literature.** *J Can Dent Assoc* 2018, **84**(i8):1488-2159.
36. Shanahan D, Cowie R, Rogers H, Staines K: **Oral hairy leukoplakia in healthy immunocompetent patients: a small case series.** *Oral and maxillofacial surgery* 2018, **22**:335-339.
37. Mollaoglu N: **Oral lichen planus: a review.** *British Journal of oral and maxillofacial surgery* 2000, **38**(4):370-377.
38. Roopashree M, Gondhalekar RV, Shashikanth M, George J, Thippeswamy S, Shukla A: **Pathogenesis of oral lichen planus—a review.** *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2010, **39**(10):729-734.
39. Gururaj N, Hasinidevi P, Janani V, Divynadaniel T: **Diagnosis and management of oral lichen planus—Review.** *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP* 2021, **25**(3):383.
40. Gupta S, Ghosh S, Gupta S: **Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies.** *Oral diseases* 2017, **23**(8):1029-1042.
41. Madani FM, Kuperstein AS: **Normal variations of oral anatomy and common oral soft tissue lesions: evaluation and management.** *Medical Clinics* 2014, **98**(6):1281-1298.
42. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC: **Oral and maxillofacial pathology:** Elsevier Health Sciences; 2015.

43. Chang JY-F, Hwang M-J, Sun A, Chiang C-P: **Granular cell tumor: case report.** *Journal of Dental Sciences* 2021, **16**(3):1018.
44. Santosh ABR, Boyd D, Laxminarayana KK: **Proposed clinico-pathological classification for oral exophytic lesions.** *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 2015, **9**(9):ZE01.
45. Asundaria RR, Tavargeri A: **Excision of Traumatic Fibroma of the Tongue in a Pediatric Patient: A Case Report.** *International journal of clinical pediatric dentistry* 2023, **16**(1):166.
46. Rossmann JA: **Reactive lesions of the gingiva: Diagnosis and treatment options.** *The Open Pathology Journal* 2011, **5**(1).
47. Sano D, Myers JN: **Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue.** *Cancer and Metastasis Reviews* 2007, **26**:645-662.
48. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP: **Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis.** *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* 1998, **20**(5):363-368.
49. Marra A, Violati M, Broggio F, Codecà C, Blasi M, Luciani A, Zonato S, Rabbiosi D, Moneghini L, Saibene A *et al*: **Long-term disease-free survival in surgically-resected oral tongue cancer: a 10-year retrospective study.** *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 2019, **39**(2):84-91.
50. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, Hayes DN, Shores C, Chera BS: **Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years.** *Journal of Clinical Oncology* 2011, **29**(11):1488-1494.
51. Li Y, Zhao Z, Liu X, Ju J, Chai J, Ni Q, Ma C, Gao T, Sun M: **Nomograms to estimate long-term overall survival and tongue cancer-specific survival of patients with tongue squamous cell carcinoma.** *Cancer medicine* 2017, **6**(5):1002-1013.
52. da Silva Souto AC, Vieira Heimlich F, Lima de Oliveira L, Bergmann A, Dias FL, Spindola Antunes H, de Melo AC, Thuler LCS, Cohen Goldemberg D: **Epidemiology of tongue squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study.** *Oral diseases* 2023, **29**(2):402-410.
53. Thapa S, Khanal P: **Lingual thyroid with subclinical hypothyroidism in a young female.** *Case Reports in Endocrinology* 2021, **2021**.
54. Kumar SS, Kumar DMS, Thirunavukuarasu R: **Lingual thyroid—conservative management or surgery? A case report.** *Indian Journal of Surgery* 2013, **75**(Suppl 1):118-119.

55. Huang H, Lin Y-H: **Lingual thyroid with severe hypothyroidism: A case report.** *Medicine* 2021, **100**(43).
56. Lukáš J, Drábek J, Lukáš D, Zemanová I, Rulseh A: **Ectopic thyroid with benign and malignant findings: A case series.** *International Journal of Surgery Case Reports* 2020, **66**:33-38.
57. Aliyev A, Ismayilov R, Seyidov N: **Lateral ectopic thyroid with orthotopic multinodular goitre: A case report.** *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports* 2020, **16**:100058.
58. Rashid M, Majeed S, Tariq KM, Niwaz A, Saeed A: **Lingual thyroid as a cause of snoring and sleep apnea.** *Journal of the College of Physicians and Surgeons--pakistan: JCPSP* 2004, **14**(11):681-682.
59. Kumar LS, Kurien NM, Jacob M, Menon PV, Kalam SA: **Lingual thyroid.** *Annals of Maxillofacial Surgery* 2015, **5**(1):104.
60. Benhammou A, Bencheikh R, Benbouzid M, Boulaich M, Essakali L, Kzadri M: **Ectopic lingual thyroid.** *B-ent* 2006, **2**(3):121-122.
61. Sykara M, Ntovas P, Kalogirou E-M, Tosios KI, Sklavounou A: **Oral lymphoepithelial cyst: a clinicopathological study of 26 cases and review of the literature.** *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 2017, **9**(8):e1035.
62. Nakayama N, Nakamura S, Sawada K, Iijima Y, Hino S, Kaneko T, Horie N: **Lymphoepithelial cyst on the tongue: A case report.** *Oral and Maxillofacial Surgery Cases* 2023, **9**(2):100295.
63. Schafer DR, Glass SH: **A guide to yellow oral mucosal entities: etiology and pathology.** *Head and neck pathology* 2019, **13**:33-46.
64. Jaju PP, Suvarna PV, Desai RS: **Squamous papilloma: case report and review of literature.** *International journal of oral science* 2010, **2**(4):222-225.
65. Jaju PP, Suvarna PV, Desai RS: **Squamous papilloma: case report and review of literature.** *International journal of oral science* 2010, **2**(4):222-225.
66. Maya-Enero S, Pérez-Pérez M, Ruiz-Guzmán L, Duran-Jordà X, López-Vílchez MÁ: **Prevalence of neonatal ankyloglossia in a tertiary care hospital in Spain: a transversal cross-sectional study.** *European journal of pediatrics* 2021, **180**:751-757.
67. Chaubal TV, Dixit MB: **Ankyloglossia and its management.** *Journal of Indian Society of periodontology* 2011, **15**(3):270.
68. Francis DO, Krishnaswami S, McPheeters M: **Treatment of ankyloglossia and breastfeeding outcomes: a systematic review.** *Pediatrics* 2015, **135**(6):e1458-e1466.

69. Wallace RD, Puente-Espel J, Thompson JW, Konofaos P: **Anterior tongue microglossia: impact on face development.** *Journal of Craniofacial Surgery* 2020, **31**(4):973-975.
70. Nepram SS, Jain P, Huidrom RD: **Case Report Isolated microglossia: A case report.**
71. Topouzelis N, Iliopoulos C, Kolokitha OE: **Macroglossia.** *International Dental Journal* 2011, **61**(2):63-69.
72. Weiss LS, White JA: **Macroglossia: a review.** *J La State Med Soc* 1990, **142**(8):13-16.

## Odontojenik ve Gelişimsel Çene Kistleri 8

Nida Geçkil<sup>1</sup>

Katibe Tuğçe Temur<sup>2</sup>

### Özet

Kistler etrafı bağ doku ile çevrili ve iç yüzü epitelle döşeli, sıvı ya da yarı sıvı kıvamda materyal ile dolu olan patolojik yapılardır. Çene kemikleri, epitel artıklarının fazla bulunması sebebiyle kistlerin sıklıkla lokalize olduğu bölgelerdir. Kaynaklandıkları epitele göre odontojenik veya non-odontojenik (Fissüral) olarak incelenirler. Odontojenik kistler dental yapıların gelişimi ile ilişkili epitel dokudan kaynaklanırken; nonodontojenik kistler embriyolojik fissür hattı boyunca yumuşak ve kemik dokuya epitelin inklüzyonu sonucu oluşur. Odontojenik kistler kemikte lokalizedir ve nadiren ilişkili yumuşak dokuda görülebilir. Gelişimsel ve inflamatuvar olarak ikiye ayrılır. Gelişimsel olanlar içinde dentigeröz kist, odontojenik keratokist gibi diş gelişimi sırasında oluşan kistler, inflamatuvar grupta ise radiküler kist yer alır. Non-odontojenik kistler çoğunlukla enfekte olmadığında semptom vermezler. Odontojenik kistler içinde en sık radiküler kist, non-odontojenik kistler içinde ise en sık nazopalatinal duktus kisti görülmektedir. Çene kistlerinin çoğu benzer klinik davranışlar sergiler. Genellikle yavaş olarak büyürler ve çene bölgesindeki şişliklerin en sık nedenlerindedir. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile verilir.

### Giriş

Epitel doku ile çevrili kemik içi kistler insan vücudunda en sık çene kemiklerinde görülür. Çenelerde görülen bu kistlerin sıklıkla oral mukoza epiteli ve odontojenik epitel gibi ektodermal yapılardan geliştiği sanılmaktadır. Gelişimsel kistlerin etiyojisinde ektoderm kaynaklı epitel rol aldığı için odontojenik kistlerle aynı sınıfta oldukları ileri sürülmektedir.

Günümüzde odontojenik kistlerin sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2005 yılında önerilen sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre, odontojenik kistler de odontojenik gelişim kistleri ve inflamatuvar odontojenik kistler olarak iki ana gruba ayrılmıştır.

1 Dr Öğretim Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, nidayesil@hotmail.com, Orcid: 0000-0003-3252-8398

2 Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı, Niğde, Türkiye



## **1. Çene Kistleri:**

### **1.1. Odontojenik Gelişim Kistleri**

Yeni doğanların gingival (alveolar) kisti

Erişkinlerin gingival kisti

Erüpsiyon kisti

Dentigeröz (folliküler kist)

Keratokistik odontojenik tümör (Odontojenik Keratokist)

Lateral periodontal kist (Botryoid Odontojenik Kist)

Glandüler odontojenik kist (Sialo- odontojenik kist)

### **1.2. İnflamatuvar odontojenik kistler**

Radiküler kist

Rezidüel kist

Bukkal bifurkasyon kisti

### **1.3. Fissural (nonodontojenik) gelişim kistleri**

Nazolabial kist

Globulomaksiller kist

Nazopalatin kanal kisti (İnsisiv Kanal Kisti)

Median palatal kist

Yeni doğmuşun palatal kisti (Epstein İncisi, Bohn Nodülü)

Odontojenik ve gelişimsel çene kistlerinin kesin tanısında klinik, radyolojik ve histopatolojik veriler ayrı ayrı büyük öneme sahiptir. Kistlerin oluşum sebepleri birbirinden çok farklı olduğu gibi, epitel dokunun yapısı da tek başına tanı koymaya yetecek kadar spesifik olabilmektedir.

### **1.1. Odontojenik Gelişim Kistleri**

#### **1.1.1. Yeni doğanların gingival (alveolar) kisti:**

Lümeni keratinle dolu, yeni doğanlarda alveolar mukozanın hemen altında yüzeysel yerleşim gösteren kistlerdir. Ciltteki epidermal kistlere benzerler. Kendiliğinden rüptüre olabilir. Bu kistler orta hatta olduklarında Epstein incileri ya da Bohn nodülleri olarak adlandırılırlar. Genelde maksillada görülür (1).

### 1.1.2. Erişkinlerin gingival kisti:

Erişkinlerde 5 ve 6. dekatta daha sık gözlenir. Boyut olarak bir santimetre çapında olabilir. Lateral periodontal kistlerin yumuşak dokudaki karşılığı olarak düşünülebilir. Yeni doğan kistinden farklı olarak mandibula kanin bölgesinde daha sık izlenir ve çok nadir de olsa kalsifikasyon odakları içerebilir. Tedavisinde eksizyon yeterli olmaktadır (1).

### 1.1.3. Erüpsiyon Kisti:

Çocuklarda sürmemiş süt dişi ya da daimi diş çevresinde görülebilir. Dentigeröz kistin yumuşak doku analogu olarak kabul edilir. Mukoza üzerinde hafif kabarık, translüsent bir görünümü vardır. Kist lümeninde kanama olduğunda morumsu renk alabilir. Kist epiteli ince, birkaç sıra çok katlı yassı epitel dokudur. Çoğunlukla kendiliğinden rüptüre olmaz ve dişin sürmesine engel teşkil eder. Böyle durumlarda en konservatif şekilde alveolar kret üzerinden kist epiteli kesilerek dişin sürmesi sağlanır (2).

### 1.1.4. Dentigeröz (folliküler) Kist:

Sürmemiş ya da kısmen sürmüş dişlerin mine- sement sınırından başlayarak kronunu sarmış görüntüsüyle karakterizedir. Nadir olarak lateral ya da diş kökünü içine alan görünümde olabilir. En sık 20 yaş diş çevresinde, ardından kanin bölgesinde görülür. Nadiren gömülü kalmış süt dişleri, sürnumere dişler ya da odontomalar çevresinde de izlenebilir. Gelişimsel odontojenik kistler arasında en sık görülen gruptur. İncelmiş mine epiteli ile diş kronu arasında kistik sıvı birikmesiyle oluştuğu tahmin edilmektedir. Genç erişkinlerde görülme sıklığı yüksektir. Asemptomatik ve küçük boyutta olabileceği gibi dişin sürmesine engel yaratabilir. Büyük boyutlara ulaştığında ekspansiyon ve yüzde asimetri gözlenebilir. Büyük ve ekspansiyon yapmış bir dentigeröz kist, ameloblastoma ve keratojenik odontojenik kist ile karışabilir. Uniloküler olması ayırıcı tanıda yardımcıdır (3).

Sekonder olarak enfekte olduğunda ağrı ve şişlik yaratabilir. Uzun süre fark edilmemiş vakalarda kistik basınç artarak ilgili diş uzak noktalara itebilir. Nadir vakalarda diş köküyle ilişkili olduğunda kök rezorbsiyonu izlenebilir.

Histopatolojik olarak ise diagnostik bir bulgusu yoktur. Kist lümeni birkaç sıra keratinize olmayan çok katlı yassı epitelle döşelidir. Gevşek fibrokonnektif bağ doku içerebilir. Kist epiteli inflame olduğunda keratinizasyonlar görülebilir ancak bu görüntü belirgin değildir (4).

Tedavisi, kistin enükleasyonu ile beraber ilgili dişin çekimidir. Beraberindeki dişin sürmesi isteniyorsa diş çekilmeyerek takip edilebilir. Kistin yerleş-

mi anatomik olarak riskli bölgede ya da büyüklüğü çok fazla ise marsüpyalizasyon düşünülebilir. Odontojenik miksona, ameloblastoma ve keratokistik odontojenik kist ile ortak karakter ve görünümlere sahip olabileceğinden tedavi sonrası patolojik incelemesi yapılmalıdır.

Çok ender olarak dentigeröz kist zemininden neoplastik transformasyon ile ameloblastoma ve skuamoz hücreli karsinoma gelişebilir (5).

### **1.1.5. Keratokistik Odontojenik Tümör (Odontojenik Keratokist):**

Oral patolojide oldukça sık görülen ve nükseden lezyonlardır. Dişin sert dokularının gelişimi esnasında ortaya çıktığı düşünüldüğünden önceleri primordiyal kist olarak adlandırılmıştır. Daha sonra, dişlerle beraber de görüldüğü, keratinize epitelle döşeli olduğu ve oldukça agresif karaktere sahip olduğu anlaşılarak odontojenik keratokist tanımı ön plana çıkmıştır (6).

Odontojenik keratokistler, ortokeratotik ve parakeratotik olarak iki alt gruba ayrılır. Ortokeratinize odontojenik keratokistler, sıklıkla genç yaşta mandibulada izlenir. Tek odaklı ve radyolüsent görüntüsü nüks etme potansiyelinin düşük olacağını işaret eder. Bununla birlikte sıklıkla gömülü dişlerle beraber karşılaşıldığından dentigeröz kistle de karışabilir. Kist epitelinde granüler ve keratotik tabakalar kalındır. Enükleasyon ile tedavi edilir (7).

Parakeratinize olan keratokistler çok daha agresif olup, neoplastik olarak sınıflanması gerektiği düşünülmektedir. Parakeratinize odontojenik keratokistler, odontojenik keratokistlerin % 10 kadarının oluşturur ve erişkinlerde görülür. Mandibula posterior ve ramus bölgesi en sık tutulum yapan bölgedir. Kist büyük boyutlara ulaştığında, şişlik, ağrı, fistül oluşumu, ekspansiyon izlenebilir. Gömülü dişle birlikte görüldüğünde dentigeröz kiste benzer görüntü verebilir ancak dentigeröz kist kadar kök rezorbsiyonuna sebep olmaz. Tanı tamamen histopatolojik olarak konulabilir. Kist duvarında satellit kistlerin görülmesi, eksizyonun çok geniş çapta yapılmasını gerektirir. Belirgin olmayan granüler tabaka ve düzensiz keratinize sıralanma, frajil bir epitel yapısı oluşturduğundan yalnızca enükleasyon tedavisi nüks ile sonuçlanabilir (8).

Gorlin sendromu olarak da bilinen nevoid bazal hücreli karsinomada oral bölgede çok sayıda parakeratinize tipte odontojenik keratokist izlenir. Gorlin sendromu, otozomal dominant geçişli patched gen mutasyonu ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Deride çok sayıda epidermal kist, bazal hücreli karsinoma, kifosyolyoz, mental retardasyon sendromun diğer bulguları arasındadır (9).

Parakeratotik tip odontojenik keratokistler enükleasyon ve çevre dokuların küretajı ile tedavi edilir. Nüks olasılığı, her nüksten sonra daha da artmak-

tadır. Tekrarlayan cerrahiler, çenelerde deformite ve patolojik kırık riskini artırmaktadır. Keratokistlerden çok ender olarak yassı epitel hücreli karsinoma gelişebilir (10).

#### **1.1.6. Lateral Periodontal Kist (Botryoid Odontojenik Kist):**

Nadir görülen bir gelişimsel odontojenik kisttir. Erişkinlerin gingival kisti ve glandüler odontojenik kistlere benzetilir ancak boyut ve lokalizasyon olarak kendine özgü bir antitedir. Mandibula kanin- premolar bölgede sıklıkla görülmekle birlikte, genelde 1 santimetreden küçük, diş kökünün lateralinde, sklerotik sınırlı olarak izlenir. Multiloküler olduğunda, üzüm salkımı görüntüsü verdiği için botryoid odontojenik kist adını alır. Asemptomatiktir.

Histopatolojik olarak incelendiğinde epitel yapısı kuboidal ya da ince çok katlı yassı epitel türünde izlenir. Kist duvarında inflamasyon bulunmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Enükleasyon ile tedavi edilir, beraberindeki diş korunabilir. Uniloküler olgularda nüks görülmezken botryoid tipte olanlar nüks edebilir (11).

#### **1.1.7. Glandüler Odontojenik Kist (Sialo- odontojenik Kist):**

Mukoepidermoid kist olarak da isimlendirilir. Kendine has histopatolojik görüntüsü vardır. Çok katlı yassı epitelin yüzeyinde asidofilik, kolumnar, kuboidal ve silialı hücreler izlenir. Epitelin içinde ise müsinli goblet hücreleri ve mikroglandüler yapılar bulunur. Epitel retesiz olduğundan bağ doku ile kolayca ayrılır. Kist duvarında satellit kistlere rastlanabilir, ancak inflamasyon yoktur (12).

Radyolojik olarak sklerotik hatlı, genelde multiloküler, mandibula anterior ve kanin bölgede izlenir. Asemptomatik olup büyük boyutlara ulaştığında ekspansiyon yapabilir. Kortikal kemik destrükte olduğunda mukoza altında fluktuan olarak palpe edilebilir. Dişlerle ilişkili olmayabilir (13).

Glandüler odontojenik kist, düşük dereceli mukoepidermoid karsinoma ile karıştırılabilir. Karsinomda, subepitelial yaygın invazyon saptanır. Ayrıca tipik bifazik morfoloji izlenir.

Lezyonun tedavisi enükleasyondur, ancak geniş rezeksiyon önerenler de vardır. Prognozu iyidir, büyük boyuta ulaşmamışsa nüks olasılığı düşüktür (13,14).

## 1.2. İnflamatuar Odontojenik Kistler

### 1.2.1. Radiküler Kist:

Apikal bölgedeki inflamasyonun bölgedeki Malassez epitel artıklarını stimüle etmesiyle geliştiği düşünülmektedir. Çok sık görülmekle beraber rutin endodontik tedaviye cevap vermez. Nekrotik değişiklik, kemik içinde boşluk oluşturduktan sonra mediatörlerin etkisiyle periferde epitel çoğalır. Epitel hücreleri arasında sıvı birikmesiyle lezyon kist halini alır. Epitel proliferasyonu ve sıvı basıncı devam ettikçe kist büyür.

Tanısı akut inflamatuvar ataklar ve radyolojik olarak konabilir. Çok genişlediğinde ekspansiyon yapar, kemik destrükte olduğunda fistül oluşturabilir. Diş köklerinde rezorbsiyon ve mobilite izlenebilir (3,4).

Histopatolojik olarak non-keratinize yassı epitel ile döşelidir. Epitel üzerinde yuvarlak ya da çomak şekilli kalsifiye odaklar bulunabilir. Bu odaklar radiküler kiste özgü olup Rushton cisimleri adını alır. Kist üst çenede olduğunda epitelde mukus hücreleri, silialı epitel ve glandüler dizilim izlenebilir. Böylesi durumda, lezyon lateral yerleşimli olduğunda globülomaksiller kist ya da lateral periodontal kist ile karışabilir.

Tedavisi cerrahi enükleasyondur. Küçük lezyonlarda endodontik tedavi yapılarak takip edilebileceği öne sürülse de, benzer patolojik oluşumların ekarte edilmesi açısından çıkarılması en doğru yaklaşımdır. Uygun tedavi sonucunda nüks izlenmez (4).

### 1.2.2. Rezidüel Kist:

Dişsiz çenelerde, daha önce çekilen bir dişin apikaline uyacak şekilde izlenen düzgün sınırlı inflamatuvar odontojenik kist türüdür. Radiküler kistin yeterince kürete edilmemesi sonucu ortaya çıkabileceği gibi yalnızca granülom kalıntısından da gelişebilir. Tesadüfen ya da akut alevlenme sonucu fark edilir. Histolojik olarak radiküler kistle benzer yapıya sahiptir. Cerrahi enükleasyon sonrası nüks beklenmez (12).

### 1.2.3. Bukkal Bifurkasyon Kisti:

Mandibular molar bölgede izlenir. Dişlerin bukkal bifurkasyon bölgesindeki periodontal membran epitelinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Oluşumunda inflamasyonun rol oynadığı düşünüldüğünden bu sınıflamaya dahil edilmiştir ancak inflamasyon izlenmeyen vakalar da bildirilmiştir.

Klinik olarak ilk iki dekatta mandibular 1. veya 2. molar dişin sürmemesiyle fark edilir. Birinci molar diş ikinci molar dişten daha sık etkilenir. Dişler

daima vitaldir. Etkilenen moların bukkalinde sert bir şişlik vardır, sekonder olarak enfekte olmazsa ağrısızdır (3).

Radyolojik olarak mandibular 1. veya 2. molar bukkal furkasyonunda küçük bir radyolüsensi şeklinde olabileceği gibi, iyi kortikal sınırlı yuvarlak radyolüsensi şeklinde de görülebilir. En belirgin diagnostik özellik okluzal radyografide köklerin lingual kortikal tabakaya, okluzal yüzeyin ise bukkal tabakaya doğru yatmış görüntüsüdür. Sekonder enfeksiyon gelişirse, etkilenen dişin bukkal korteks bölgesinde periostal yeni kemik oluşumu görülür (3,4).

Ayrıcı tanıda periodontal apse veya Langerhans hücreli histiyositozis gibi patolojiler düşünülmelidir. Bukkal Bifurkasyon Kistinin bariz radyografik görüntüsü olan devrilmenin değerlendirilmesi için okluzal radyografi alınmalıdır. Ayrıcı tanı için önemli olan diğer bir patoloji ise dentigeröz kisttir. Bukkal bifurkasyon kistinin lokasyonu ve kronu sarmaması ayırıcıda önemlidir.

Tedavisinde konservatif küretaj yapılır. Kendiliğinden iyileşen vakalar da bildirilmiştir. Nüks beklenmez (3,4).

### **1.3. Fissural (nonodontojenik) gelişim kistleri**

#### **1.3.1. Nazolabial Kist:**

Üst dudakta, maksiller ve nazal proseslerin birleşim hattında nazal alar bölge olarak tanımlanan bölgenin kistidir. Nazolakrimal kanal sistemi benzeri artıklar veya epitel inklüzyonları sonucu gelişebilir. Kist büyüdüğü takdirde burun kenarı yukarı kalkar ve mukolabial kıvrım silinir. Yüzde asimetrik bir görünüm oluşur. Enfekte olmadığı sürece ağrı olmaz. Sıklıkla kadın cinsiyette ve erişkinlerde görülür. Yumuşak doku kisti olduğundan rutin dental radyolojik tetkiklerde fark edilmez.

Belirli büyüklüğe ulaştığında, buruna veya ağız içine drene olabilir. Bilateral izlendiği vakalar bildirilmekle beraber nazolakrimal kanal inflamasyonlarıyla beraber de görülebilir.

Histolojik olarak psödostratifiye silialı, goblet hücresi içeren epitelle döşelidir. Döşeyici epitelde skuamoz metaplazi izlenebilir. Eksizyonla tedavi edilir, işlem ağız içinden yapılır.

Nazopalatin kanal kisti ve globulomaksiller kist ile ayırıcı tanısı yapılmıştır. Nazopalatin kanal kisti ve globulomaksiller kist kemik içinde izlenir. Bu bölgede görülebilecek diğer non-odontojenik kistler genellikle çocukluk çağında görülür.

Ayrıncı tanı histolojik olarak değil klinik ve radyolojik olarak yapılır. Mümkünse, yumuşak dokuların değerlendirilmesine olanak veren görüntüleme yöntemlerinden ( ultrason, manyetik rezonans) faydalanılmalıdır (15).

### **1.3.2. Globulomaksiller Kist:**

Nazal proses ile maksiller prosesler arasında geliştiği düşünülür. Bununla birlikte, gelişim fissürleri bölgesinde epitelyal inklüzyon kaldığı için ayrı başlıkta bir kist olarak incelenmesi konusu tartışmalıdır.

Lateral ve kanin dişler arasında kemik içinde lokalizedirler. Nadiren santiral ve lateral dişler arasında da yerleşebilirler. Fissüral gelişim kisti sınıfında olmasına rağmen kemik içi lokalizasyonlu olması, bu bölgedeki kistlerin tamamının odontojenik gelişim kisti olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu kistin aslında lateral periodontal kist ya da keratokist olduğu da savunulmaktadır.

İyi sınırlı, armut şekilli radyolüsent görüntü verir. Yakın ilişkide olduğu dişler vitaldir. Klinik ve radyolojik olarak tanı konulur. Enükleasyon sonrasında keratokistik yapıda değilse nüks beklenmez.

Histolojik görünümü karakteristik değildir. Epiteli yassı epitel olup bazen silialı, goblet hücresi içeren kolumnar epitel olabilir. Duvarında inflamasyon az ya da yoktur. Aynı bölgede dentigeröz kist veya keratokistler de bulunabilir (16).

### **1.3.3. Nazopalatin Kanal Kisti (İnsisiv Kanal Kisti):**

Odontojenik olmayan, çenelerde en sık görülen gelişimsel fissural kist türüdür. Nazopalatin duktusun embriyolojik artıklarından köken alır. İnsisiv kanal burun tabanı ile insisiv papilla arasında seyredir. İçinde damar ve sinir yapıları bulunur.

Nazopalatin kanal kisti, radyolojik olarak orta hatta iyi sınırlı radyolüsent lezyon olarak görülür. Diş köklerinin apeksi hizasında izlenir. Diş köklerinde rezorpsiyon, ağrı, vitalite kaybı izlenmez. Ancak damak bölgesinde ağrı ve şişlik tarif edilir. Boyut olarak genellikle 1 santimetre civarındadır ancak daha fazla da büyüyebilir. Radyolojik olarak lezyon görüntüsü teşhis edilmiş, lezyon boyutu 6 milimetre ve daha küçük, klinik olarak semptom yok ise izlenen görüntü genişlemiş insisiv papil görüntüsü olabilir.

Nazopalatin kanal kistinin özgün bir histolojik görüntüsü yoktur. Siliyar kolumnar epitel, nonkeratinize çok katlı yassı epitel, psödostratifye siliyalı eğitel ya da goblet hücreli kolumnar epitel ile döşeli olabilir. Kist duvarında hafif ya da yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir.

Radiküler kist ve genişlemiş insisiv papil ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Cerrahi olarak enükleasyon sonrası çok nadir olarak nüks izlenebilir (17).

#### **1.3.4. Median Palatal Kist:**

Maksiller palatal proseslerin birleşme hattında görülen fissüral gelişim kistidir. Nadir görülür ve asemptomatiktir. Nazopalatin kanal kistine çok benzer ancak daha arkada lokalizedir. İnsisiv kanalla ilişkisi olmayıp, oklüzal radyografilerde çok iyi teşhis edilir. İyi sınırlı ve radyolüsent kist görüntüsüyle fark edilebilir.

Palatal bölgede yerleştiğinden burun tıkanıklığı ve ve ağız mukozasında kabarık bir alan yaratabilir. Enfekte olmaz ise asemptomatiktir, fluktuan şişlik şeklinde palpe edilir. Orta hatta bulunur ve simetriktr.

Histopatolojik görünümü nazopalatin kanal kisti ile benzerdir. Çok katlı yassı epitel ile silialı psödoatrofiye epitel ile döşelidir. Kist duvarında kıkırdak yapı ve tükruk bezi dokusu bulunmaması ile tükruk bezi patolojilerinden ayrılır. Tedavisi basit enükleasyon olup nüks bildirilmemiştir.

#### **1.3.5. Yeni Doğmuşun Palatal Kisti (Epstein İncisi, Bohn Nodülü):**

Yeni doğmuş bebeklerin palatal mukozasında fark edilen inklüzyon kistleridir. Sert ve yumuşak damak hattına yakın olup orta hatta izlenir. Palatal birleşme sırasındaki epitel inklüzyonlarından geliştiği düşünülmektedir.

Yeni doğmuşlarda görülen bir başka kist olan gingival kist ise dental lamina artıklarından köken alır. Birkaç milimetre çapında ve sarı renkli olup, kendiliğinden rüptüre olur (18).

## **2. Odontojenik Kistlerden Gelişen Karsinomlar**

Çene kemikleri içinde primer karsinom nadir olarak görülür. Görülen vakaların ise odontojenik epitel kökenli olduğu düşünülür. Bu nedenle bu tümörler intraosseöz karsinom ya da odontojenik karsinom olarak adlandırılır.

Rezidüel odontojenik kistler uzun süre ağızda kaldıklarında ya da aynı şekilde ameloblastomlar risk oluştururlar. Odontojenik kistin epitelinde displastik değişiklikler izlenmiş ise karsinomatöz dönüşüme daha yatkın olduğu bilinmektedir. Bu değerlendirmeye göre, keratokist, dentigeröz kist ve lateral periodontal kist duvarından karsinom gelişme riski nispeten yüksektir.

Yaşla birlikte karsinom görülme sıklığı artar. Ağrı ve şişlik şikayetleriyle beraber radyolojik olarak düzensiz bir görünüm izlenir (19).



Lezyonun odontojenik kist duvarından gelişen primer intraosseöz karsinom olduğu üzerindeki mukozanın korunmuş olmasıyla da doğrulanır. Çünkü ağız mukozası karsinomlarında ağız içinde küçük bir değişiklik ve geniş ekspoz kemik alanı görülebilir.

Çene kemiğinde hazırlayıcı herhangi bir lezyon olmadan da intraosseöz odontojenik karsinoma gelişebilir.

Kist epitelinden karsinom gelişmesi durumu, kistin iyi diferansiye olması ve ağızda uzun süre kalmasıyla ilişkilendirilebilir. Karsinom kistik bir yapıyı döşeme şeklinde başlar, giderek invaziv alanlar oluşur. Bu alanlar yavaş gelişip radyolojik bulgu vermediğinden yanlış tedaviler yapıp daha kötü sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu nedenle, lezyon büyük boyutlara ulaşmadan kist duvarı biyopsisinde displazik değişiklik saptandığında derhal lokal geniş rezeksiyon yapılmalıdır. Karsinom tedavisinde radyoterapi de yararlı olabilir. Rejyonel lenf nodu metastazı için sistemik değerlendirme yapılmalıdır (20).

## KAYNAKLAR

1. Chi AC, Owings Jr JR, Muller S. Peripheral odontogenic keratocyst: report of two cases and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2005,99(1): 71-78.
2. Bodner L, Goldstein J, Sarnat H. Eruption cysts: a clinical report of 24 new cases. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2005, 28(2): 183-186.
3. Shear M, Seward G. Cysts of the oral region. Third ed. Butterworth- Heine- mann. Oxford UK 1992, p. 75- 99.
4. Neville BW, Douglas DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. Third ed. Saunders, St Louis. 2009, p. 680.
5. Saraçoğlu U, Kurt B, Günhan Ö, Güven O. MIB-1 expression in odonto- genic epithelial rests, epithelium of healthy oral mucosa and epithelium of selected odontogenic cysts: An immunohistochemical study. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2005, 34(4): 432-435.
6. Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeeb D, Swalsky P, Hunt JL. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2004, 128(3): 313-317.
7. Bornstein MM, Filippi A, Altermatt HJ, Lambrecht JT, Buser D. The odontogenic keratocyst--odontogenic cyst or benign tumor?. *Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin* 2005, 115(2): 110-128.
8. Kimonis VE, Mehta SG, Digiovanna JJ, Bale SJ, Pastakia B. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. *Genetics in medicine* 2004, 6(6): 495-502.
9. Dereci Ö, Öztürk A, Günhan Ö. The efficacy of fine needle aspiration cy- tology in the preoperative evaluation of parakeratotic odontogenic kerato- cysts. *Acta cytologica* 2011, 55(2): 131-134.
10. Günhan O, Yildiz E, Karslıoğlu Y, Aydintuğ Y, Doğan N, Celasun B. Nu- clear morphometric features of epithelial cells lining keratocysts. *Analytical and quantitative cytology and histology* 2003, 25(2): 85-89.
11. Gurol M, Burkes Jr EJ, Jacoway J. Botryoid odontogenic cyst: analysis of 33 cases. *Journal of Periodontology* 1995, 66(12): 1069-1073.
12. Shear M, Seward G. Cysts of the oral region. Third ed. Butterworth- Heine- mann. Oxford UK, 1992, p51- 75.
13. Üçok Ö, Yaman Z, Günhan Ö, Üçok C, Doğan N, Baykul T. Botryoid odontogenic cyst: report of a case with extensive epithelial proliferation. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2005, 34(6): 693-695.
14. Osny Fj, Azevedo LR, Sant Ana E, et al: Glandular odontogenic cyst: Case report and review of the literature. *Quintessence Int* 2004 35: 385-9.

15. Sumer AP, Celenk P, Sumer M, Telcioglu NT, Gunhan O. Nasolabial cyst: case report with CT and MRI findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2010, 109(2): e92-e94.
16. Audion M, Siberchicot F. Globulomaxillary cyst. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 2010, 111(1): 25-26.
17. Righini CA, Boubagra K, Bettega G, Verougstreat G, Reyt E. Nasopalatine canal cyst: 4 cases and a review of the literature. In *Annales D'oto-laryngologie et de Chirurgie Cervico Faciale: Bulletin de la Societe D'oto-laryngologie des Hopitaux de Paris* 2004, April:121(2): 115-119.
18. Hadi U, Younes A, Ghosseini S, Tawil A. Median palatine cyst: an unusual presentation of a rare entity. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2001, 39(4): 278-281.
19. Scheer M, Koch AM, Drebber U, Kübler AC. Primary intraosseous carcinoma of the jaws arising from an odontogenic cyst—a case report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2004, 32(3): 166-169.
20. Neville BW, Douglas DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Third ed. Saunders, St Louis. 2009, p. 700.

# Sonlu Elemanlar Stres Analizi Yönteminin İmplant Cerrahisinde Kullanımı

Melek Beder<sup>1</sup>

Hatice Yemenoğlu<sup>2</sup>

## Özet

Dental implant cerrahisi, memnun edici fonksiyon ve estetik kazanımlar nedeniyle günümüzde en çok tercih edilen tedavi seçeneği halini almıştır. İmplant uygulamalarında başarı sağlamak için önemli noktalar vardır. Uygun yüklenme, lokasyon seçimi ve implant geometrisinin doğru seçilememesi; implantların stabilitesi ve osteoentegrasyonunun in-vivo ortamda değerlendirilmesinde yaşanan zorluklar sebebiyle, in-vitro ortam koşullarında bir takım çalışmalar yapılmıştır. Sonlu elemanlar stres analizi (SESA); dental materyaller ve implantların mekanik davranışlarını değerlendirmenin bir yolu olarak son 20 yılda kullanımı artan, biyomekanik problemleri küçük parçalara bölerek çözen bilgisayar destekli tasarım modellerinde stres ve gerilmeleri hesaplayan analiz tekniğidir. Bu bölüm, SESA hakkında ayrıntılı bilgi vermesinin yanısıra araştırmacılara dental implant uygulamaları için de ışık tutabilir.

## 1. Giriş

Son yıllarda, dental implantlar ile tedavi, doğal dişler kaybolduğunda veya kısmen hasar gördüğünde elverişli fonksiyon ve estetik sonuçlarından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>1-3</sup>

Bu nedenle implantlar, ısırma yüklerini kemiğe ve çevre dokulara optimize edilmiş olarak dağıtacak şekilde tasarlanmalıdır.<sup>4,5</sup> Dental implantların ve kemiğin biyomekanik davranışını analiz etmek için in-vitro teknikler ve sayısal simülasyonlar dahil olmak üzere çeşitli araçlar vardır. İn-vitro çalışmalar,

1 Arş.Gör., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı, Rize/Türkiye, melek.beder@erdogan.edu.tr, Orcid:0009-0000-1483-3132

2 Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji, Ana Bilim Dalı, Rize/Türkiye, hatice.yemenoglu@erdogan.edu.tr, Orcid: 0000-0002-2532-2896

uluslararası standartların olduğu statik ve dinamik performansın fotoelastik stres analizini veya mekanik kırılma testlerini içerir.<sup>6</sup> En yaygın sayısal simülasyon, sonlu elemanlar stres analiz (SESA) yöntemidir.

## 2. Sonlu elemanlar stres analizi yöntemi

SESA, biyomekanik analizler için kullanılan biyolojik araştırma alanında yeni bir gelişmedir. Bu yöntemin temelinde, problem alanını çok daha basit ve küçük bölgelere ayırarak karmaşık bir mekanik probleme çözüm bulmaktır. Bu analizin çalışma prensibi “parçadan bütüne gitme” şeklindedir.<sup>7,8</sup> Burada alan değişkenleri fonksiyonları ve şekli kullanılarak tahmin yapılabilir. SESA, parçadan bütüne gitme prensibine dayandığı için, çözüm fonksiyonu aramak yerine uygun şekilde parçaları birleştirerek çözümü bulan bir yöntemdir.<sup>9</sup> SESA kullanarak diş hekimliğinde yapılan ilk çalışma Ledley ve Huang’ın 1968’de yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada, matematik modeli elde edilmiş bir dişe çeşitli yönlerde kuvvetler uygulanmış ve bu kuvvetlerin dişi destekleyen kemik dokusunda meydana getirdikleri gerilmeler değerlendirilmiştir.<sup>5,10</sup> Geometrik model, özel bir yapıyı uyarmak ve sonlu eleman ağı oluşturmak için düğümlerle bağlanan küçük elemanlara ayrılır ve matematiksel denklemi uygulayan yazılımla çözülebilir.<sup>11</sup> SESA, çeşitli biyolojik çalışmalarda ve osteoentegre olmuş implantlarda destekleyici kemiğe uygulanan çigneme kuvvetlerinden kaynaklanan stres çalışmalarında mekanik yanıtları anlamak için biyomekanik analiz sağlar. Ayrıca biyolojik yapıları kopyalayan modellerle, bu modeller üzerinde mekanik kuvvetler oluşturarak anatomik yapıların materyalist özelliklerini değerlendirir.<sup>12-15</sup> Sonlu eleman parametreleri hakkındaki en önemli veriler, yani ağ özellikleri, kemik özellikleri, yüklenme-sınır koşulları ve yakınsama kriterleri detaylandırılıp gözden geçirilmiştir. Son olarak kemik ve dental implantlardaki stres değerleri analiz edilmiştir.<sup>5</sup> Modellerin oluşturulmasındaki son gelişmeler, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme ve segmentasyon algoritmalarının kalitesi, daha hızlı bilgisayarlar ve sonlu eleman modellemesinin doğruluğu, bireysel hasta anatomisinin benzerliğini büyük ölçüde geliştirmiştir.<sup>16-18</sup>

Stres analizi için SESA ile yapılan bir çalışma şu adımları içerir:<sup>19</sup>

1. Yapının değerlendirilmesi için bir modelin geliştirilmesi
2. Cismin sonlu elemanlara bölünmesi
3. Elementin düğüm yüklerinin belirlenmesi
4. Cismin sonlu eleman modeli elde etmek için montajı
5. Bilinen yüklerin sistemde uygulanması

6. Yapının nasıl desteklendiğini düğüm yer değişikliği ile belirtilmesi
7. Düğüm yer değişikliğini belirlemek için eş zamanlı lineer cebirsel denklemlerin çözümü
8. Düğüm ve eleman yer değişikliğinden gerinimlerin ve gerilmelerin hesaplanması

SESA'nın diğer yöntemlere göre birçok avantajı bulunmaktadır.<sup>20</sup> Bunlar;

- Karmaşık geometriye sahip katı cisimler modellenilebilir.
- Gerçeğe en yakın model, bilgisayar yazılımları sayesinde oluşturulabilir.
- İstenilen sayıda değişik malzeme ile farklı modeller oluşturulabilir.
- Gerilme dağılımı ve lokalizasyonları hassas bir şekilde oluşturulabilir.
- Uygulanan kuvvetlerin malzeme özelliklerinin, geometrilerinin kolayca değiştirilebilmesi ve analizin tekrarlanabilmesi mümkündür.
- Analiz sonuçları çok kısa sürede elde edilebilir.

Analize göre elde edilen değerler varyanslı olmayan cebirsel hesaplamalar sonucunda ortaya çıktığı için bu değerlerin istatistiksel analizi yapılamamaktadır. Elde edilen basma, çekme ve Von Mises Stres miktarları ve dağılımlarına bakılarak değerlendirme yapılır. En yüksek çekme stresleri maksimum asal gerilmeleri, en yüksek basma stresleri ise minimum asal gerilmeleri ifade eder. Pozitif değerler çekme streslerini, negatif değerler ise basma streslerini belirtmektedir. Cebirsel çözümleme sonunda her yük durumu için modelin herhangi bir noktasındaki tüm gerilmeler, gerinimler ve yer değiştirmeler bulunur.<sup>21</sup>

SESA yönteminin avantajları yanında birtakım dezavantajları da vardır.<sup>19</sup>

- Kullanılan bilgisayar sistem ve yazılımları çok pahalıdır.
- Analiz sırasında kullanılan programların teknolojideki gelişmelere bağlı olarak belli aralıklarla güncellenmeleri gerekmektedir.
- Analiz için alanında deneyimli kişilere ihtiyaç vardır.
- Sonuçların yorumlanması güçtür.
- Verilerin elde edilmesi ve aktarılması uygulayıcıya bağlıdır.

Bilgisayar destekli tasarım, sonlu elemanlar metodları ve bilgisayar simülasyonları diş hekimliğinde özellikle dental implantların tasarımında yeni bilgisayar teknolojileri ile birlikte büyük ölçüde kolaylaştırılan bir işlem haline

gelmiştir. SESA implantların yüzeyleri boyunca ve çevresindeki kemikteki streslerin daha iyi anlaşılmasını sağlamaya ve ayrıca stresi azaltmak için protetik tedavi seçeneklerini tasarlamaya yardımcı olmaktadır. Bu yüzden üç boyutlu SESA yönteminin uzaydaki stres dağılımlarını daha gerçekçi ve detaylı bir biçimde yansıttığı gösterilmiştir.<sup>22</sup> SESA yönteminin daha anlaşılabilir olması adına, uygulanırken kullanılan terimlerin açıklanması yararlı olacaktır.

**Eleman (Element):** Sonlu elemanlar yönteminde incelenecek alanın modeli, ‘eleman (element)’ olarak adlandırılan basit geometrik şekillere ayrılır. Oluşturulan model ne kadar çok sayıda elemana bölünürse o kadar gerçeğe yakın çıkarımlar elde edilir.<sup>23</sup> Modeli oluşturan elemanlar sanal stresler altında gerilme ve şekil değiştirmelerini, çevrelerindeki diğer elemanlara aktararak onları etkiler.<sup>24,25</sup> Bu yöntemde elemanlar, geometrilerine göre; dörtgen, üçgen, paralelkenar; boyutlarına göre; tek, iki, üç, izoparametrik elemanlar olarak; düğüm sayısına ve düğüm sayısındaki bilinmeyenlere göre ise levha, plak, kabuk problemleri olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>23,26,27</sup>

**Düğüm (Node):** SESA yönteminde modelleri oluşturan elemanların birbirleriyle bağlandığı noktalara ‘düğüm (node)’ denir. Yöntem, bu düğümlerdeki değişiklikleri algılayıp matematiksel olarak hesaplamaya çalışır. Düğümlerin model üzerinde belli noktalardan hareketsiz bir şekilde sabitlenmiş olması gerekmektedir.<sup>23,26,27</sup>

**Ağ Yapısının (Mesh) Oluşturulması:** Düğüm ve elemanların koordinatları, programlar üzerinde veya kullanıcı tarafından üretilen ağ yapma işlemi ile oluşturulur. Kullanıcının sisteme girdiği minimum bilgiye karşılık gelen değer otomatik bir şekilde düğüm noktalarını ve elemanları sıralar, numaralandırır. Kullanıcı ayrıca mesh üretilecek bölgelerin, hangisinde daha fazla ya da hangisinde daha az eleman yoğunluğu olacağına karar vermelidir. Mesh yapısı oluşturulurken modeller sonlu sayıda elemanlara ayrılır ve istenildiğinde eleman sayısını, tipini ve ağ üretim yöntemini değiştirerek farklı çözümlerle modifiye edilip üretilebilir.<sup>23,26,27</sup>

**Katı (Solid) ve Geometrik Modelleme:** SESA yönteminde, kullanılan tüm parçaların bilgisayar ortamına aktarılıp model oluşturma aşaması en önemli ve ilk aşamadır. Böylece incelenecek cismin geometrisi gerçeğe yakın şekilde tam anlamıyla dijitalle aktarılmış olur. Modelleme yapılırken CAD (Computer Aided Design-Bilgisayar Destekli Tasarım) programlarından faydalanılır. Modellemede ki amaç, cismin üretilmeden önce istenilen şekilde olup olmadığını ve yeterli işlevi sağlayıp sağlamadığını kontrol etmektir.<sup>23,26,27</sup>

**Sınır Koşulları (Boundary Conditions):** Analizi ve modellemesi yapılacak olan cismin nereden sabitlendiğini ve kuvvetin nereden uygulanması gerektiğini gösterir.<sup>23,26</sup>

**Verilerin Analizi:** Bu analizde kullanılan materyalin mekanik özellikleri göz önüne alınır ve uygun yöntem seçilir. Sonuçlar değerlendirilirken; porselen, kemik, greft materyalleri için asal gerilme değerleri; metal gibi materyaller için ise cismin tamamında oluşan stres değerleri hakkında bilgi sağlayan Von Misses Stres değerleri kullanılır.<sup>23-25,28-30</sup>

### 3. Dental İmplantoloji Alanında Yapılan SESA Çalışmaları

Geleneksel ve dar çaplı implantlarla ilgili yapılan bir SESA çalışmasına göre; SESA yöntemiyle geleneksel implantlarda dar çaplı implantlara göre boyun bölgesinde daha az stres oluştuğu ve ilgili bölgede kemik rezorpsiyonunun daha az olduğu görülmüştür.<sup>31</sup> 2004 yılında Fanuscu ve ark.<sup>32</sup> sinüs lifting işlemi ile ilgili yaptıkları bir SESA çalışmasında, üst çeneyi taklit eden model üzerinde uygulanan konvansiyonel implantlara lateral ve aksiyal kuvvetler uygulayarak stres analizlerini yapmıştır. 2007 yılında Zampelis ve ark.<sup>33</sup> açılı ve paralel yerleştirilen implantlarla ilgili yaptıkları bir SESA çalışmasında, stres birikiminin hangi noktalarda daha yoğun olduğunu araştırmışlardır. Wen ve ark.<sup>34</sup> yaptıkları bir çalışmada, aşırı atrofik bir üst çene modeli üzerine 3 zygomatik implant uygulayarak implant lokalizasyonunu ve sayısını optimum olarak belirlemeye çalışmıştır. Sannino'nun 2015 yılında yaptığı bir çalışmada ise oluşturulan model üzerinde, all-on-four tekniğiyle üst çene anterior-posterior bölgelere 4 adet implant yerleştirilip, açılı ve paralel uygulanan kuvvetlerle oluşturulan stresin analizi yapılmıştır.<sup>35</sup>

Günümüze kadar dental implantoloji alanında SESA yöntemiyle uygulanan birçok çalışma yapılmıştır.<sup>31-35</sup> Etik sebeplerle klinikte uygulanamayan çalışmaların bilgisayar ortamında model oluşturularak yapılabilmesi ve/veya tekrarlanması olası olmayan çalışmaların sınırsız şekilde tekrarlanabilmesine olanak sağlaması açısından SESA yöntemi büyük bir avantaj oluşturabilir.



## Kaynaklar

1. Calandriello, R.; Tomatis, M. Immediate occlusal loading of single lower molars using brånemark system® wide platform titanium™ implants: A 5-year follow-up report of a prospective clinical multicenter study. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 2009, 13, 311–318. [CrossRef] [PubMed]
2. Bernardi, S.; Gatto, R.; Severino, M.; Botticelli, G.; Caruso, S.; Rastelli, C.; Lupi, E.; Roias, A.Q.; Iacomino, E.; Falisi, G. Short Versus Longer Implants in Mandibular Alveolar Ridge Augmented Using Osteogenic Distraction: One-Year Follow-up of a Randomized Split-Mouth Trial. *J. Oral Implantol.* 2018, 44, 184–191. [CrossRef] [PubMed]
3. Kim WH, Song ES, Ju KW, Lee JH, Kim MY, Lim D, Kim B. Finite Element Analysis of Novel Separable Fixture for Easy Retrieval in Case with Peri-Implantitis. *Materials* 2019, 12, 235
4. Scortecchi, G.; Misch, C.; Benner, K. *Implants and Restorative Dentistry*; Martin Dunitz: London, UK, 2001.
5. Prados-Privado M, NMartínez-Martínez C , Gehrke SA and Prados-Frutos JC. Influence of Bone Definition and Finite Element Parameters in Bone and Dental Implants Stress: A Literature Review. *Biology* 2020, 9, 224
6. Gehrke, S.A.; Frugis, V.L.; Shibli, J.A.; Fernandez, M.P.R.; Sánchez de Val, J.E.M.; Girardo, J.L.C.; Taschieri, S.; Corbella, S. Influence of Implant Design (Cylindrical and Conical) in the Load Transfer Surrounding Long (13 mm) and Short (7 mm) Length Implants: A Photoelastic Analysis. *Open Dent. J.* 2016, 10, 522–530. [CrossRef] [PubMed]
7. Wakabayashi N, Ona M, Suzuki T, Igarashi Y, 2008. Nonlinear finite element analyses: advances and challenges in dental applications. *Journal of dentistry*, 36, 7, 463-71.
8. Ebrahimi F, 2012. *Finite Element Analysis: New Trends and Developments*, BoD–Books on Demand, p.
9. Geng J-P, Tan KB, Liu G-R, 2001. Application of finite element analysis in implant dentistry: a review of the literature. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85, 6, 585-9
10. Ledley, R. S., & Huang, H. K. (1968). Linear model of tooth displacement by applied forces. *Journal of dental research*, 47(3), 427-432.
11. Corrêa CB, Margonar R, Noritomi PY, Vaz LG, 2014. Mechanical behavior of dental implants in different positions in the rehabilitation of the anterior maxilla. *The Journal of prosthetic dentistry*, 111, 4, 301-9.
12. Martini AP, Barros RM, Júnior ACE, Rocha EP, de Almeida EO, Ferraz CC, Pellegrin MCJ, Anchieta RB, 2013. Influence of platform and abutment angulation on peri-implant bone. A three dimensional finite element stress analysis. *Journal of Oral Implantology*, 39, 6, 663

13. Sun J, Jiao T, Tie Y, Wang DM. Three dimensional finite element analysis of the application of attachment for obturator framework in unilateral maxillary defect. *J Oral Rehabil.* 2008;35:695-699
14. Gao J, Xu W, Ding Z. 3D finite element mesh generation of complicated tooth model based on CT slices. *Comput Methods Progr Biomed.* 2006;28:916-924
15. Bhattacharjee B, Saneja R, Singh A, Dubey PK, Bhatnagar A. Peri-implant stress distribution assessment of various attachment systems for implant supported overdenture prosthesis by finite element analysis – A systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 12 (2022) 802–808
16. Bernardi, S.; Gatto, R.; Severino, M.; Botticelli, G.; Caruso, S.; Rastelli, C.; Lupi, E.; Roias, A.Q.; Iacomino, E.; Falisi, G. Short Versus Longer Implants in Mandibular Alveolar Ridge Augmented Using Osteogenic Distraction: One-Year Follow-up of a Randomized Split-Mouth Trial. *J. Oral Implantol.* 2018, 44, 184–191. [CrossRef] [PubMed]
17. Kim WH, Song ES, Ju KW, Lee JH, Kim MY, Lim D, Kim B. Finite Element Analysis of Novel Separable Fixture for Easy Retrieval in Case with Peri-Implantitis. *Materials* 2019, 12, 235
18. Poelert, S.; Valstar, E.; Weinans, H.; Zadpoor, A.A. Patient-specific finite element modeling of bones. *Proc. Inst. Mech. Eng. H* 2013, 227, 464–478. [CrossRef] [PubMed]
19. Ramođlu S, Ozan O, 2014. Diş hekimliğinde sonlu elemanlar stres analiz yontemi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Dergisi*, 24, 3.
20. Adıgüzel, Ö. (2010). Sonlu elemanlar analizi: Derleme bölüm I: Dişhekimliğinde Kullanım Alanları, Temel Kavramlar ve Eleman Tanımları. *Dicle Dişhekimliği Dergisi*, 11, 18-23.
21. Ulusoy, M., & Aydın, A.K. (2003). Diş Hekimliğinde Hareketli Bölümlü Protezler. Cilt I. Ankara. Ankara Üniversitesi Diřhekimliđi Fakóltesi Yayınları, 94- 120
22. DeTolla, D. H., Andreana, S., Patra, A., Buhite, R., & Comella, B. (2000). The role of the finite element model in dental implants. *Journal of Oral Implantology*, 26(2), 77-81.
23. Geng J-P, Tan KB, Liu G-R. Application of finite element analysis in implant dentistry: a review of the literature. *J Prosthet Dent.* 2001; 85(6): 585-98.
24. Logan DL, 2007. A First Course in the Finite Element Method, Cengage Learning, p.
25. Ramođlu S, Ozan O, 2014. Diş hekimliğinde sonlu elemanlar stres analiz yontemi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Dergisi*, 24, 3.

26. Şahin M, 2008. Dört farklı cam fiber postun in vitro bükülme dirençlerinin ve sonlu eleman metodu ile stres dağılımlarının analizi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara
27. Adıgüzel Ö, 2010. Sonlu elemanlar analizi: Derleme bölüm I: Dişhekimiğinde Kullanım Alanları, Temel Kavramlar ve Eleman Tanımları. *Dicle Dişhekimiği Dergisi*, 11, 18-23.
28. Tabata LE, Assunção WG, Barão VAR, Gomes EA, Delben JA, de Sousa EAC, Rocha EP, 2010. Comparison of single-standing or connected implants on stress distribution in bone of mandibular overdentures: a two-dimensional finite element analysis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 21, 3, 696-702.
29. Ebrahimi F, 2012. Finite Element Analysis: New Trends and Developments, BoD-Books on Demand, p
30. Hong HR, Pae A, Kim Y, Paek J, Kim H-S, Kwon K-R, 2012. Effect of implant position, angulation, and attachment height on peri-implant bone stress associated with mandibular two-implant overdentures: a finite element analysis. *Int J Oral Max Impl*, 27, 5.
31. Valera-Jimenez, J.F., Burgueno-Barris, G., Gomez-Gonzalez S., LopezLopez, J., Valmaseda-Castellon, E., Fernandez-Aguado, E. (2019), Finite element analysis of narrow dental implants, *Dental Materials*,36:927-35
32. Fanuscu, MI., Vu, HV., Poncelet, B. (2004), Implant biomechanics in grafted sinus: A finite element analysis. *J. Oral Implantol*, 30: 59- 68.
33. Zampelis, A., Rangert, B., Heijl, L. (2007), Tilting of splinted implants for improved prosthodontic support: a two-dimensional finite element analysis. *J Prosthet Dent*, 97:35-43.
34. Wen, H., Guo, W., Liang, R. (2014), Finite element analysis of three zygomatic implant techniques for the severely atrophic edentulous maxilla, *J Prosthet Dent*, 111:203-15
35. Sannino, G. (2015), All-on-4 concept: a 3-dimensional finite element analysis. *J Oral Implantol*, 41:163-71.

## Kemik Dokusunun Potansiyel Biyobelirteçleri

Şükran Acıpinar<sup>1</sup>

### Özet

Tıbbın tüm alanlarında, yaygın klinik hasar oluşmadan önce hastalığın varlığını gösteren, ideal biyolojik teşhis belirteçleri aranmaktadır. Biyobelirteçlerin yüksek özgüllük ve hassasiyete sahip olması ve kolay kullanılabilmesi gerekir. Kemik dokusunun biyokimyasal belirteçleri, kemik hastalıklarının tedavisini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Uzun zamandır kullanılan kemik biyobelirteçlerinin çeşitli eksik yönleri vardır. Bu nedenle, son zamanlarda kemik dokusunun biyobelirteçlerinde yeni gelişmeler sağlanmıştır. Periostin, Katepsin K, Osteoprotegrin(OPG)/ Nükleer Faktör-Kappa  $\beta$  (NF- $\text{K}\beta$ ) reseptör aktivatörü (RANK)/ NF- $\text{K}\beta$  reseptör aktivatörü ligandı (RANKL), Sklerostin, Dickkopf-1(Dkk-1), Fibroblast büyüme faktörü 23(FGF-23), mikro RNA(miRNA), salgılanmış Frizzled ilişkili proteinler(sFRP), Sfingosin-1-fosfat (S1P) potansiyel güncel kemik biyobelirteçleridir. Bu belirteçler, kemik metabolizması ile ilgili bilgileri yansıtabilir.

### 1. Giriş

Kemik, mineralize organik matriksi ile karakterize özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemik dokusunun ve yapısının bütünlüğünü korumak için osteoblast, osteoklast ve osteosit hücreleri kemik metabolizmasında görev alırlar. Kemik döngüsü; hem kortikal hem de trabeküler kemikte eski kemiğin yerini yeni kemiğin alması ile sonuçlanan, yaşam boyu devam eden bir yıkım ve tamir sürecidir. Kemik döngüsü iskeletin mekanik bütünlüğünün korunması, mikro fraktürlerin tamiri ve kalsiyum ve fosfor dengesinin düzenlenmesi için gereklidir (Bonner ve ark. 1998). Kemik dokusu bu yapım ve yıkım dengesi sayesinde, mekanik strese adaptasyon gösterir.

Osteoblastlar; kemik yapımından sorumlu, kemik matriks proteinlerini üreten ve dokunun mineralleşmesini sağlayan hücrelerdir. Osteoblast hü-

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Sivas  
Orcid: 0000-0003-1711-2183, Mail: sukrnacipinar@cumhuriyet.edu.tr

releri alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), östrojen, D vitamini, büyüme hormonu (GH), transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi sistemik faktörler ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 1 (IL-1) gibi sitokin reseptörleri aracılığı ile gelen uyarıyı algılayıp, diğer hücelere ileterek; kemiğin yeniden yapılanmasını sağlarlar (Carbonare ve Giannini, 2004).

Osteoblastlardan köken alan osteositler; matriks lamelleri arasında, her lakunada bir tane olacak şekilde yerleşim gösteren kemik hücreleridir. Bu hücreler ekstrasellüler bölgeler ve kemik matriksi arasındaki iyon alışverişi ve mekanik uyarıların iletiminden sorumludur. Ayrıca sitoplazmik uzantıları vasıtasıyla hücre bağlantıları kurup besin maddelerinin iletilmesini sağlarlar. Osteositler kemiğin hem yapımı hem de yıkımıyla ilgilidir.

Kemiği rezorbe eden çok çekirdekli dev hücreler olan osteoklastlar; monosit-makrofaj ailesinin progenitör hücrelerinden gelişirler (Maeda ve ark. 2013). Kemik rezorpsiyonunun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış Howship lakunalarında bulunurlar. Temel görevleri, kemik minerallerini çözümlenerek ve matriksini yıkarak osteoklastogenezisi gerçekleştirmektir.

Kemik dengesini sağlamak için, osteoklastlar ile osteoblastlar arasındaki iletişimde osteoblast kökenli iki protein olan RANKL ve OPG'nin önemli rolleri vardır. Makrofaj koloni stimüle faktörü (M-CSF) ve RANKL sitokinleri osteoklastların farklılaşması ve fonksiyonlarının düzenlenmesi için gereklidir. Osteoklast öncülleri M-CSF reseptörleri ve RANK eksprese eder ve osteoblastlarla hücre-hücre etkileşimleri yoluyla RANKLı tanıyarak M-CSF varlığında osteoklastlara farklılaşır (Takahashi ve ark 2011). Osteoblastlar ayrıca RANKL için bir tuzak reseptörü olan OPG'yi üretir ve RANKL-RANK etkileşimini engelleyerek osteoklastogenezisi inhibe eder (Simonet ve ark 1997).

Kemik metabolizması birçok farklı hücresel yolak tarafından kontrol edilen fizyolojik bir süreçtir. Wingless (Wnt)/ $\beta$ -katenin sinyal iletimi ve OPG/RANKL sistemi kemik metabolizmasını etkileyen en önemli hücresel yollardır. RANKL/OPG sistemi osteoklastogenezisi, Wnt yolağı ise osteoblastogenezisi kontrol etmektedir. Bu 2 farklı biyokimyasal yolak arasındaki potansiyel bağlantılar ilgi odağı haline gelmiştir (Daoussis ve ark. 2010).

Kemik hastalıklarında, kemik metabolizması değişerek kemik kaybına ve sıklıkla mikromimarideki değişikliklere yol açar. Kemik döngüsü belirteçleri çeşitli kemik hastalıklarını ve tedavilerinin etkilerini non invaziv olarak izlemek için geliştirilmiştir. Osteoblastların ve osteoklastların enzimatik aktivitelerini veya kemik dokusunun yıkım ürünlerini yansıtan biyokimyasal belir-

teçlerin değerlendirilmesi, kemik metabolizmasını ve bu belirteçlerin kemik hastalıklarındaki rollerini araştırmak için önemlidir.

## 2. Kemik Metabolizmasının Klasik Biyokimyasal Belirteçleri

Konvansiyonel biyobelirteçler kemik yapım ve yıkım belirteçleri olarak ayrılırlar ve birçok farklı hastalıklarda bu biyokimyasal belirteçlerin yapısı, biyolojisi ve klinik kullanımı değerlendirilmiştir (Lombardi ve ark. 2012)

Kemik oluşumunun değerlendirilmesinde kullanılan belirteçler:

- Serum total osteokalsin,
- ALP'nin kemik izoenzimi (kemik ALP) ve
- Kemik dokusunun ana bileşeninin sentez hızını yansıtan tip I kollajen N ve C terminal propeptittir (PINP ve PICP).

Kemik rezorpsiyonunun değerlendirilmesinde genellikle tip I kolajenin parçalanma ürünleri saptanmaktadır. Kemik yıkım belirteçleri;

- Tip I kollajen N ve C telopeptit çapraz bağları (NTx, CTx),
- Hidroksiprolin (Hyp) ve Hidroksilizin (Hyl),
- Piridinolin (PYD) ve deoksipiridinolin (DPD),
- Tartrata dirençli asit fosfatazdır (TRAP) (Hannon ve Eastell 2003).

Bununla birlikte, kemik metabolizmasının mevcut biyokimyasal belirteçlerinin çeşitli eksik yönleri bulunmaktadır. Tip I kollajen farklı organlarda yaygın olarak dağıldığı için kemiğe yönelik doku özgüllüğünün olmaması, kemik döngüsünü düzenleyen en bol kemik hücresi olan osteositlerin aktivitesini ve periosteal apozisyonu yansıtamamaları, hastalıklar ve tedavilerden farklı şekilde etkilenmelerine rağmen farklı iskelet bölümlerinin metabolik aktivitesini ayırt edememeleri, kemik dokusu kalitesinin araştırılmasına izin vermemeleri ve tümünün protein bazlı olmaları gibi sınırlamaları vardır. Ancak bu protein bazlı belirteçlerin dolaşımdaki mRNA halleri erken biyobelirteçler olarak değerli olabilir (Chapurlat ve Confavreux, 2016).

Son yıllarda artan özgüllük ve duyarlılık ile mevcut limitasyonlara alternatif olarak, kemik metabolizmasının yeni biyobelirteçlerinde gelişmeler elde edilmiştir (Garnero 2014). Bu yeni belirteçler kemik metabolizmasının mekanizmalarını araştırmak, osteositlerin aktivitesini değerlendirmek ve kemik ile ilgili hastalıkların tedavisi için değerli araştırma araçları olabilir. İlerleyen dönemlerde kemik ve diğer organlar arasındaki etkileşimleri yansıtabilir.

### 3. Kemik Metabolizmasının Yeni Biyobelirteçleri

Yeni belirteçler, 6 farklı grup olarak sınıflandırılabilir.

- Matrisellüler bir protein olan Periostin,
- Osteoklastik bir enzim olan Katepsin K,
- Osteoblast ve osteoklastın düzenleyici molekülleri olan OPG/RANKL,
- Osteosit molekülleri olan Sklerostin, FGF-23,
- Mikro Rna ve
- Wnt sinyal molekülleri Dkk-1, sFRP ve S1P'dir.

#### 3.1. Periostin

Periost uzun kemikleri örten ve kemiklerin çapını ve kemik gücünü kontrol etmede rol oynayan kollajenden zengin bir membrandır. Mevcut kemik belirteçleri endosteal kemiğin yeniden şekillenmesini yansıtırken periosteal metabolizmayı yansıtmazlar (Szulc ve ark.2005). Periosteal metabolizmanın potansiyel bir belirteci olan periostin, fasciclin ailesinin üyesi matrisellüler bir proteindir (Ohta ve ark.2014). Periostin insanlarda POSTN geni tarafından kodlanmaktadır. Periostine periost ve periodontal ligamentte fazla bulunmasından dolayı bu isim verilmiştir (Horiuchi ve ark.1999).

Periostin kemik periosteal yüzeylerinde ve periodontal ligament, kalp kapakçıkları ve tendonlar gibi mekanik gerilime maruz kalan kollajen bakımından zengin dokularda eksprese edilir (Du ve Li 2017). Periostin integrinler ile etkileşerek, hücre matris etkileşimlerini, adezyon, proliferasyon, farklılaşma süreçlerini etkilemektedir ve hücre sinyal yollarının aktivasyonunu sağlamaktadır (Kudo ve ark.2007). Kollajen liflerinin üretimini etkileyerek doku onarımı ve yenilenmesini, doku gücünü, mekanik stabiliteyi artırır (Bao ve ark.2004). Periostin, kalp, akciğer, böbrek, deri, karaciğer, iskelet kası gibi çeşitli organların hastalıkları sırasında enflamasyona ve fibroze aracılık etmektedir. Hayvan çalışmasında kardiyak hipertrofi ve ventriküler romodelingde periostinin inhibisyonunun patolojilerin meydana gelmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Oka ve ark.2007). Periostin salgılanan bir protein olduğu için periferik kanda saptanabilir.

#### 3.1.1. Biyobelirteç Olarak Periostin'in Değerlendirildiği Çalışmalar

Fare modellerinde periostin, histolojik çalışmalarla değerlendirilen periosteal kemik oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (Bonnet ve ark.2011). Kemik metabolizmasındaki işlevine ilişkin veriler, periostin eksikliği olan fare mo-

dellerinden elde edilmiştir. Periostin eksikliğinde, daha düşük kemik mineral yoğunluğu, değişen mikro mimari, azalmış kemik gücü, periodontitis ve osteoporoz meydana gelmiştir (Bonnet ve ark. 2009). Başka bir çalışmada ise eksikliği kemik materyal özelliklerini değiştirmiş ve yüklenmeye gecikmiş remodeling ve bozulmuş kallus oluşumu ile cevap vererek hasar birikimini desteklemiştir (Bonnet ve ark. 2013).

Periostin sadece kemik oluşumunun ve kemik mineral yoğunluğunun düzenlenmesinde yer almaz, aynı zamanda kollajen çapraz bağlanmasını düzenleyerek kemik kuvvetini de etkilemektedir. Periostin, tip I ve tip V kollajenler, fibronektin ve hücre yüzeyi reseptör integrinleri gibi ekstrasellüler matris (ECM) proteinleri için bağlantı bölgeleri içerir ve kollajen çapraz bağlanmasının ana düzenleyicisidir. Periostin eksik olan farelerde çapraz bağlar ve prekürsörlerinin azaldığı ve seviyelerinin kemik gücü ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Bonnet ve ark. 2013). Periostin, kemik dokusunda, kollajen çapraz bağlanmasını destekleyen lisil oksidaz aktivasyonunu katalize eden kemik morfojenik protein (BMP)-1 (Maruhashi ve ark. 2010) ve kemikte eksprese edilen ve mekanik uyarıyla indüklenebilen tenascin-C ile etkileşime girer (Chapurlat ve Confavreux, 2016). Periostin eksik farelerin periodontal ligamentlerinde tip I kollajen, fibronektin ve tenascin C dağılımında değişiklik görülmüş, kollajen demetlerinin organizasyonunun rastgele ve farklı yönlerde olduğu ve fibronektin ve tenascin C'nin anormal lokalizasyonu görülmüştür (Tabata ve ark.2014). Periostin seviyeleri kemik ve bağ doku hasarı sonrası doku tamiri ve remodelasyonunu sağlamak amacıyla artar (Nakazawa ve ark.2004).

Periostin eksik farelerde, kuvvetsiz kemikler, bozulmuş kartilagenöz büyüme plakaları, sınırlı bir trabeküler ağ ve dwarfizm gözlenmiş ve periostin yokluğu, değişmiş süngerimsi ve kortikal kemik mikromimarisine ve daha düşük kemik mineral yoğunluğuna neden olmuştur (Bonnet ve ark. 2009). Kortikal mikromimarideki bu eksiklikler, kemik yüzeyi başına osteoblast ve osteoklast sayısında herhangi bir önemli fark olmaksızın, azalmış kemik kuvveti ve döngüsü ile ilişkilendirilmiştir. Fare çalışmasında periostin yokluğu şiddetli alveoler kemik kaybı, eksternal kök rezorpsiyonu, periodontal ligamentte genişlemeye yol açmıştır (Ríos ve ark.2008). Periostin osteoloji, doku tamiri, onkoloji, kardiyovasküler, respiratuvar sistem ve çeşitli enflamatuvar durumlarda fonksiyon göstermektedir (Nishiyama ve ark.2011, Masuoka ve ark.2012).

Matriks metalloproteinaz (MMP) sağlık ve hastalık durumunda ECM'deki kollajen ve proteoglikanları yıkmaktan sorumlu proeinazdır. Bazı hücrelerde periostinin, MMP ekspresyonunu uyardığı bilinmektedir (Attur ve



ark.2015). Osteoartrit ile ilişkili sinovial hücrelerde periostin stümülyasyonu-na bağlı MMP-2 ve MMP-3'ün arttığı ve osteoartritin klinik durumlarının kötüleşmesine periostinin katkı sağladığı bildirilmiştir (Tajika ve ark.2017).

### 3.1.2.Periodontal Çalışmalar

Fare modelinde periostin eksikliği, periodontal hastalık benzeri bir fenotip, keser dişlerde genişlemiş periodontal ligament, alveolar kemik hasarı, artmış osteoklastik aktivite ve anormal kemik döngüsüne neden olmuştur (Rios, ve ark.2005). Kronik ve agresif periodontitis vakalarında dişeti oluğu sıvısında (DOS) periostin seviyesinin değerlendirildiği bir çalışmada agresif periodontitis grubunda periostin seviyesinin en düşük, kronik periodontitis grubunda ise sağlıklı duruma göre düşük olduğu bildirilmiştir (Aral ve ark. 2016). Benzer şekilde sağlıklı periodonsiyum, gingivitis ve kronik periodontitis vakalarında, DOS periostin seviyesi araştırılmış ve kronik periodontitis grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu, hastalık veya enflamasyon şiddeti arttıkça total periostin miktarının azaldığı tespit edilmiştir (Balli ve ark.2015). Ligatür yöntemi ile periodontitis oluşturulan deneysel bir rat çalışmasında, alveol kemik kaybı ile periostin seviyesinde azalma ilişkili bulunmuştur (Padial-Molina ve ark. 2012). Başka bir klinik çalışmada periodontitisli bireylerde periodontal cerrahi uygulanmış, DOS periostin seviyesinin cerrahi sonrası iyileşme döneminde periodontitis hastalarında daha belirgin olarak zamanla arttığını bildirilmiştir (Padial-Molina ve ark. 2015).

Potansiyel olarak periosteal metabolizmanın aktivitesini ortaya koyan bir belirteç olan periostinin klinik faydasını değerlendirmek için ek klinik verilere ihtiyaç vardır.

### 3.2. Katepsin K

Osteoklastik aktivitenin potansiyel belirteci olan katepsin K, osteoklastlar tarafından eksprese edilen, sistein proteaz ailesinin üyesi katalitik enzimlerden biridir. Kemik remodelasyonunda ve yıkımında rol oynar. Kemik tip I kollajenin yıkımında görev alır bu nedenle yıkım belirteçlerinden tip I C terminal çapraz bağlı telopeptid (CTX-1) düzeyleri katepsin K aktivitesini yansıtır. Olgun osteoklastlar, kemik yüzeyine ataşman sonucu olarak, ekstraselüler lizozomal bölme oluşturur. Osteoklastlar lizozomal bölmeyi asitleştirir ve katepsin-K, MMP-9 gibi proteazlar açığa çıkar (Teitelbaum 2000).

Katepsin K, lizozomlarda aktive olan ve daha sonra rezorpsiyon lakunalarına salınan bir prokatepsin K olarak sentezlenir (Bossard ve ark.1996), sonrasında osteoklastlar, katepsin-K'nın aktif formunu açığa çıkarır (Dodds ve ark. 2001). Aktif katepsin-K ve H<sup>+</sup> iyonları kemik rezorpsiyonunu başlatır.

H<sup>+</sup> iyonları, kemik matriksinin mineral bileşenini çözmek için, rezorpsiyon bölgesini asidik pH'a çevirirken; katepsin-K, protein içerikli kemik matriksi sindirir (Boyle ve ark. 2003). Ayrıca fazla RANKL üretimi, osteoklast formasyonuna ve katepsin-K üretimine yol açarak ilgili bölgede rezorpsiyona katkıda bulunur (Mogi ve Ootogoto 2007). Bu nedenle katepsin K, aktif kemik rezorpsiyonu ve osteoklast aktivitesinin bir belirteci olabilir.

### 3.2.1. Biyobelirteç Olarak Katepsin K'nin Değerlendirildiği Çalışmalar

Katepsin K yüksekliği, romatoid artrit (Skoumal ve ark.2005), ankilozan spondilit (Wendling ve ark.2008), osteoporoz ve Paget hastalığında (Meier ve ark. 2006) serumda değerlendirilerek gösterilmiştir. Katepsin K artan seviyelerin ayrıca postmenopozal kadınlarda daha yüksek kemik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Prezelj ve ark. 2008). Katepsin K inhibisyonunun osteoartrit hayvan deneyi modelinde kırıkta yıkımı azalttığı gösterilmiştir (Hayami ve ark. 2012).

### 3.2.2. Periodontal Çalışmalar

Katepsin-K periodontal/peri-implant alveoler kemik yıkımını takip etmek için kullanılabilir bir biyokimyasal bir parametredir (Yamalık ve ark. 2012). Osteoklast progenitörlerinde katepsin-K eksikliği, osteoklast farklılaşmasını etkilememiştir fakat, olgun osteoklastları rezorbe olan kemikten engellediği belirtilmiştir. Bu katepsin-K'nın bozulmuş kemik rezorpsiyonu ile ilişkisine işaret etmektedir (Lotinin ve ark. 2013). Katepsin-K'nın, implantı destekleyen kemik kaybının doğru bir biyobelirteci olduğu, erken osteoklastogenez ve peri-implantitisin başlangıcı hakkında sinyal verebileceği vurgulanmıştır (Yamalık ve ark 2011). Başka bir çalışmada artan RANKL düzeyi, OPG/RANKL oranı ve katepsin-K düzeyleri, periodontal enflamasyon ve hastalık aktivitesi ile şiddetinin göstergeleri olarak kabul edilmiştir (Rakic ve ark 2014).

Katepsin K, osteoklastlardan aktif kemik yıkımı sırasında salınır, bu nedenle osteoklast aktivitesini erken dönemde yansıtan spesifik ve yararlı bir belirleyici olabilir.

### 3.3. RANK/ RANKL /OPG

Osteoklast aracılı kemik rezorpsiyon yolağı, RANKL, RANK ve OPG'yi içeren TNF süper ailesinin etkileşimi ile ilişkilidir (Theoleyre ve ark 2004). RANKL ve OPG, kemik homeostazına katkıda bulunan, kemik remodelasyonunu yansıtan ve üzerinde çalışılan biyobelirteçlerdir (Barros ve ark.2000).

RANK, monosit/makrofaj sisteminde bulunan, osteoklastlar ve osteoklast öncü hücreleri tarafından eksprese edilen bir hücre yüzeyi reseptörüdür (Hofbauer ve Heufelder 2001). Transmembran proteini olan RANK; osteoklastların sayıca artması, pro-rezorptif sitokinlerin salınımı ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen çeşitli hormonların uyarımı açısından önem taşımaktadır (Nakashima ve ark. 2000). Osteoklastojenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptör; pre-osteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. RANK-RANKL etkileşimi ile osteoklast progenitörlerin farklılaşmasına yol açılır ve uygun osteoklast aktivitesi artırılır (Liu ve ark 2010).

RANKL, TNF ailesine bağlı çözümlü bir membran proteinidir ve kemik rezorpsiyonunun başlıca mediyatörüdür. Osteoblastlar, osteositler, fibroblastlar ve lenfositlerden eksprese edilen güçlü bir osteoklastojenik faktördür (Ikeda ve ark. 2001). RANKL osteoklastik öncü hücrelerinden salınan RANK'a bağlanarak (Udagawa ve ark. 1990) osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyarır (Liu ve ark. 2010). RANKL osteoklast oluşumunu, kemik yüzeyine tutunmasını ve apoptozunun inhibisyonunu sağlayarak kemik rezorpsiyonunu artırır (Taylor ve ark. 2013). RANKL, T hücre aktivasyonunu düzenleyerek ve dendritik hücrelerin aktivitelerini arttırarak immün-modülatör fonksiyonlar da sağlamaktadır (Belibasakis ve Bostanci 2012). Ayrıca RANKL'ın salınımı, kemik metabolizmasının diğer modülatörleri (PTH, D vitamini ve IL-11) tarafından düzenlenir (Lacey ve ark. 1998, Matsuzaki ve ark .1998). TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi bir dizi prorezorptif sitokin, RANKL ekspresyonunu arttırır (Hofbauer ve ark 1999a).

OPG, başlangıçta 401 amino asit olarak sentezlenir, sonra 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur ve çözümlü bir glikoprotein olarak salgılanır. OPG, tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNF-R) süper ailesinin bir üyesidir, diğer üyelerden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. Kemik iliği stromal hücrelerinden, osteoblastlar ve osteositlerden sentezlenir (Baud'huin ve ark. 2013). OPG, RANKL'ın tuzak reseptörü ve doğal inhibitördür. OPG, RANKL'a bağlanarak, başka bir deyişle, RANKL'ın RANK ile bağlanmasını önleyerek, osteoklastojenez ve kemik rezorpsiyonunu baskılar (Redlich ve ark. 2002). Hipokalsemik ve antiresorptif etkilidir. OPG'nin sentezi, osteoblastik kemik oluşumunu da düzenleyen Wnt/ $\beta$ -katenin sinyali ile de düzenlenmektedir (Boyce ve ark. 2005). OPG ekspresyonu kemik homeostazında etkili TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-18 gibi birçok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından pozitif veya negatif yönde regüle edilebilir (Baud'huin ve ark. 2013).

### 3.3.1. Biyobelirteç Olarak RANK/RANKL/OPG'nin Değerlendirildiği Çalışmalar

RANKL/OPG sisteminin vasküler kalsifikasyon ve insülin direnci sürecini etkilediği ve kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (Grigoropoulou ve ark. 2011; Ndip ve ark. 2014). Tip 2 diyabetli bireylerde serum OPG düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu ve RANKL düzeylerinin ise önemli ölçüde daha az olduğu bildirilmiştir (Secchiero ve ark. 2006; Gaudio ve ark. 2014).

### 3.3.2. Periodontal Çalışmalar

Periodontal hastalıkta RANKL ve OPG'nin rolünü araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, periodontitisli bölgelerde periodontal sağlıklı bölgelere göre RANKL konsantrasyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (Crotti ve ark. 2003, Mogi ve ark. 2004). Yapılan çalışmalarda, periodontitiste artmış RANKL ve azalmış OPG seviyeleri ile periodontal hastalık aktivitesinin ya da şiddetinin bir göstergesi olarak periodontitisli hastaların DOS'unda yüksek RANKL/OPG oranları saptanmıştır (Ballı ve ark. 2015a, Mogi ve ark. 2004, Bostancı ve ark. 2007, Lu ve ark. 2006). Bu artış, RANK'taki artışa veya OPG'deki azalmaya, ya da her ikisine birden bağlı olabilir (Bartold ve ark. 2010). Periodontitisli dokulardaki RANKL salınımı olan bölgelerde, RANKL salınımı olmayan bölgelere göre daha derin periodontal cepler tespit edilmiştir (Wan ve ark. 2009). Başka çalışmada, şiddetli periodontitis grubundaki RANKL mRNA düzeylerinin, orta şiddetli periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı gruplara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (Nagasawa ve ark. 2002). Periodontal hastalığın DOS RANKL, OPG ve RANKL/OPG seviyelerine etkisini araştıran bir çalışma periodontitisli bireylerde RANKL düzeylerinin arttığını, RANKL/OPG oranının periodontitis grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Wara-aswapati ve ark. 2007). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS 'ta RANKL/OPG oranı değerlendirildiğinde, tedavi sonrası 4. haftada RANKL miktarının değişmediği, OPG miktarının ise azaldığı bildirilmiştir (Buduneli ve ark. 2009). Diyabeti olan ve olmayan periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin serum RANKL, OPG ve RANKL/OPG seviyelerindeki değişimi araştırıldığında, periodontal tedavi sonrası diyabetli grupta OPG seviyesinin yükseldiği, RANKL ve RANKL/OPG seviyelerinin azalmadığı rapor edilmiştir (Xu ve ark. 2016). RANKL/OPG oranının tedavi edilmiş periodontitis için potansiyel bir tanısal değeri olsa da klinik olarak başarılı tedavi sonucunun uygun bir prediktörü olmadığı düşünülmektedir (Buduneli ve ark. 2009).

Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki mekanizmaların açıklığa kavuşturulması, kemik dokusunu ilgilendiren hastalıkları anlamada ve yönetmede önemlidir. RANK, RANKL, OPG gibi osteoklastik ve osteoblastik farklılaşma ve aktivite düzenleyicilerinin ölçümlerinin, kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde yararlı olduğu düşünülmektedir.

### **Wnt Sinyal Yolağı**

Wnt sinyal yolağı kemik de dâhil olmak üzere birçok doku ve organ gelişiminde önemli olup dokuların embriyogenezi, organogenezi, postnatal gelişimi ve rejenerasyonu için gereklidir. Wnt proteinleri, hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve apoptoz dahil olmak üzere temel gelişimsel ve fizyolojik süreçleri düzenleyen glikoproteinlerdir (Foulquier ve ark. 2018, Nusse ve Clevers 2017). Wnt sinyalizasyonu özellikle kemik homeostazı için önemlidir, osteoblastik hücrelerin farklılaşmasında ve aktivitesinde çok önemli bir rol oynar (Krishnan ve ark. 2006; PETERS ve ark. 2008). Wnt sinyali çok sayıda ligand, reseptör ve koreseptör ile oluşur. Wnt moleküllerinin birincil reseptörleri olan Frizzled ile ilgili proteinler (FRP), koreseptör olan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 5/6 (LRP5/6) ile etkileşir (Wend ve ark. 2010). Salgılanmış FRP ile ilişkili proteinler (sFRP) ve Dickkopf (Dkk) 1 gibi farklı salgılanan proteinler, ligand-reseptör etkileşimlerini önler ve sinyal yolunu inhibe eder. İnsanlarda ve farelerde 19 adet Wnt proteini tanımlanmıştır. Wnt proteinleri,  $\beta$ -katenin düzeylerini etkileme-etkilememe özelliğine göre “kanonik” ve kanonik olmayan proteinler olarak sınıflandırılmıştır. Kanonik olmayan Wnt yolağı; planar hüce polarite yolağı, kalsiyum yolağı, Src ve JNK yolağı gibi sinyal iletim yollarını içerir (Luke ve ark.2009). Kanonik yol olarak adlandırılan Wnt/ $\beta$ -katenin yolu, osteoblast proliferasyonunun ve kemik oluşumunun düzenlenmesinde kritik önem taşımaktadır (Qiang ve ark. 2010). Wnt/ $\beta$ -katenin sinyali, OPG/RANKL oranını artırarak osteoklastların farklılaşmasını da inhibe eder ve kemik rezorpsiyonunu azaltabilir (Krishnan ve ark. 2006).

Wnt/ $\beta$ 1 katenin sinyal yolağı aktivasyonunun kontrolü, ECM’de bulunan çeşitli inhibitör moleküllerin Wnt proteinlerinin Frizzled/LRP reseptör kompleksine bağlanmasını önlemesi ile gerçekleştirilir. Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalinin kemik oluşumu üzerindeki fonksiyonu, sklerostin, Dkk-1 ve sFRP ‘yi içeren antagonistler ile düzenlenir.

### **3.4. Sklerostin**

Osteositler, mineralize bir matris içine gömülmüş terminal olarak farklılaşmış hücrelerdir ve osteoklastik ve osteoblastik aktivite arasındaki dengeyi

düzenleyen doğal modülatörlerdir. Bu hücreler, mikro fraktürleri algılayarak şekillenme sürecinin düzenlenmesine katılan bir kanalikül ağı içerir. Bu mekanizma, kemik dokusunu optimal biyokimyasal yapıya sahip yeni bir kollajen matrisiyle değiştirmek için önemlidir. Osteositler, osteoblast aktivitesini inhibe eden ve apoptozu teşvik eden sklerostini salgılayarak yeniden şekillenme döngüsünün sonlandırılmasına, kemik homeostazını moleküler düzeyde düzenlenmesine katılır. Sklerostin, olgun osteositlerin bir belirtecidir. Osteositlerde sklerostin sentezlenmesinin ve serum seviyelerindeki artışın en önemli düzenleyicisi kemik üzerindeki mekanik kuvvetlerdir (Rossini ve ark. 2013). Mekanik uyarıya duyarlı olan osteositler, osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi düzenlerler (Smit ve Burger 2000; Smit ve ark. 2002).

Sklerostin, SOST geni tarafından kodlanan, osteositler tarafından sentezlenen, osteoblastogenezisi ve osteoblast farklılaşmasını sağlayan Wnt proteinleri ve reseptörleri arasındaki iletişimi etkileyerek Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalizasyonunu baskılayan bir 22 kDa'lık bir glikoproteindir (Van Bezooijen ve ark. 2004, Sebastian ve Loots 2017). SOST mRNA'nın embriyogenez sırasında birçok dokuda eksprese edilmesine rağmen, sklerostin proteini doğum sonrası sadece osteositler, mineralize hipertrofik kondrositler ve sementositlerde rapor edilmiştir (Garnero ve ark. 2014). Ayrıca SOST, RANKL ile aktive edilebilir, osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu teşvik edebilir (Wijenayaka ve ark. 2011). Sklerostinin başlarda kemik morfojenetik proteinlerinin (BMP) etkisini antagonize ederek kemik döngüsünü kemik yıkımı yönüne değiştirdiği (Harada ve Rodan 2003) düşünülse de sonradan esas inhibe edici etkisinin Wnt sinyalizasyonu üzerinden olduğu belirlenmiştir (Van Bezooijen ve ark. 2007). Sklerostin, osteoblast hücre zarındaki LRP5 ve 6'ya bağlanarak kanonik Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalini inhibe eder ve kemik oluşumunu azaltır (Winkler ve ark. 2003, Hienz ve ark. 2015; Sebastian ve Loots 2017). Sklerostin ayrıca osteoblastlarla etkileşime girerek ve osteosit türevli RANKL'nin sekresyonunu uyarak doğrudan osteoklast aktivitesini de arttırmaktadır (Wijenayaka ve ark. 2011).

### **3.4.1. Biyobelirteç Olarak Sklerostin'in Değerlendirildiği Çalışmalar:**

Sklerostin eksikliğinin yüksek kemik yoğunluğu / osteoskleroz ile karakterize olan sklerosteoz ve van Buchem hastalıklarına yol açtığı bilinmektedir (Silverman 2010). Sklerosteozu açan genetik kusur, SOST adı verilen bir gende tanımlanmıştır. SOST'u inhibe etmek kemik oluşumunu, kemik kütlesini ve kemik yoğunluğunu artırır. İn vivo fare deneyinde SOST geni nakavt edildiğinde, sklerostin baskılanmış ve kemik mineral yoğunluğu, kortikal ve trabeküler kemik hacmi, kemik oluşum hızı ve kemik dayanımında

artışlar bildirilmiştir (Li ve ark. 2008). Serum sklerostin, romatoid artrit hastalarında vasküler kalsifikasyon ile ilişkilidir (Paccou ve ark. 2014). Sklerostin ekspresyonu sitokinler, mekanosensörler ve endokrin faktörler tarafından düzenlenir (Compton ve Lee 2014). Enflamatuvar yanıtta TNF-a sklerostinin salınımını uyarır (Wendling ve Claudepierre 2013). Sklerostin diyabetin metabolizmasında da rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların dolaşımında sklerostin artışı olduğu, diyabeti olan ve olmayan bireylerde sklerostin seviyelerini araştırıldığında, diyabetli grubun sklerostin seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Yamamoto ve ark. 2013).

Sklerostin, fare ve insan osteoblastik hücre proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe eder ve ayrıca sklerostin varlığında osteoblast apoptozisini indüklemektedir (Van Bezooijen ve ark. 2004). Hayvan deneylerinde anti-sklerostin antikoru uygulanması, trabeküler, periosteal, endokortikal ve intrakortikal yüzeylerde artmış kemik kütlesi ve gücü ile ilişkilendirilmiştir (Li ve ark. 2009). Anti-sklerostin monoklonal antikoru, kemik metabolizması üzerinde kemik mineral yoğunluğunda ve kemik oluşumunda belirgin artış ile kemik yıkımında azalmanın gözlemlendiği anabolik bir etkiye sahiptir (Recker ve ark. 2015). Sklerostin yaşla birlikte lineer bir artış gösterir ve bu durum, artan sklerostin üretiminin, yaşa bağlı kemik oluşumundaki bozulmayla ilişkili olduğu verilerini desteklemektedir (Ardawi ve ark. 2011). Serum sklerostin seviyesi yaşlı bireylerde tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ile pozitif ilişkili bulunmuştur (Mödder ve ark.2011). Dolaşımdaki sklerostin seviyeleri ile yağ kütlesi arasında pozitif bir ilişki postmenapozal kadınlarda belirlenmiştir (Sheng ve ark. 2012). Sklerostinin kırık riski ile ilişkisi araştırılmış ve en yüksek çeyrekte sklerostin bulunan hastaların, en düşük çeyrekte yer alanlara göre daha yüksek kalça kırığı riskine sahip olduğu gösterilmiştir ancak risk oranı, yaş, vücut kitle indeksi, önceki kırık durumu ve östrojen kullanımı için düzeltme yapıldıktan sonra anlamlı bulunmamıştır (Arasu ve ark.2012). Karşılaştırmalı etkinlik ve sonuç araştırmasında (CEOR) başlangıç sklerostin düzeyi en yüksek çeyrekte olan kadınların, kemik mineral yoğunluğu ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak en düşük çeyrekte yer alan kadınlara kıyasla tüm kırık risklerinde 15 kat artış olduğu gösterilmiştir (Ardawi ve ark. 2012). Mekanizmalar tam anlaşılmamış olmasına rağmen sklerostinin bifosfonat tedavisi sırasında gözlenen kemik oluşumunun inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (Garnero ve ark. 2014).

### **3.4.2.Periodontal Çalışmalar**

Periodontitis modellerinde SOST geninin veya fonksiyonunun blokajının kemik defektlerini onarabildiği rapor edilmiştir (Ren ve ark. 2015). Perio-

dontitisli bireylerin diş eti dokusu ve serumlarındaki sklerostin seviyelerinin, periodontitis olmayan bireylerden yüksek olduğu gösterilmiştir (Napimoga ve ark. 2014). Benzer şekilde periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla DOS'ta sklerostinin daha yüksek seviyelerde olduğu çok sayıda çalışmada belirtilmiştir (Ballı ve ark. 2015; Esfahrood ve ark. 2018, Chatzopoulos ve ark. 2019). Başka bir çalışmada periodontitisli bireylerin DOS sklerostin seviyelerini periodontal sağlıklı bireyler ile benzer bulunmuştur (Yakar ve ark. 2019). Periodontitisli bireylerdeki yüksek DOS sklerostin seviyeleri cerrahisiz periodontal tedaviden sonra azalmıştır (Ballı ve ark. 2015). Cerrahisiz periodontal tedavinin, tükürükteki sklerostin seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise sklerostin seviyelerinin tedaviden sonra değişmediği bildirilmiştir (Beiler ve ark. 2020). TNF- $\alpha$ 'nın sklerostin salınımını indüklediği ve bunun diyabetli hastalarda periodontal kemik yıkımının şiddetinin artmasında rolü olabileceği düşünülmektedir (Baek ve ark. 2014). Diyabeti olan ve olmayan periodontitisli ratların DOS'daki sklerostin seviyelerini incelendiğinde ve SOST- pozitif osteosit sayısı, periodontitisli diyabetik ratlarda, diyabetik olmayan kontrollerden daha yüksek olduğu ayrıca SOST geninin ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir (Taut ve ark. 2013). Aynı çalışmada lokal olarak sklerostin uygulanan deneysel periodontitis modelinde, kemik hacminde kısıtlı bir rejeneratif etki belirlenirken, sklerostin subkutan verildiğinde daha etkili bir şekilde kemik iyileştirdiği gösterilmiştir. Diyabet ve sigara içmenin periodontitisli hastalarda DOS ve serumda sklerostin, Dkk-1, TNF- $\alpha$  seviyelerine etkisini araştırılmış ve diyabetin sigaradan bağımsız olarak periodontitisli bireylerde sklerostin seviyesini artırdığı bildirilmiştir (Miranda ve ark. 2018). Deneysel periodontitis modelinde, basılanmış kemik yapımı sklerostin ekspresyonunun artması ile ilişkili bulunmuş ve alveoler kemik kayıplarının, artmış RANKL ve sklerostin ekspresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Kim ve ark. 2014). Peri-implantitisli bireylerde peri-implant sağlık ile karşılaştırıldığında peri-implant oluk sıvılarında daha yüksek sklerostin seviyelerinin olduğunu bildirmiştir (Yakar ve ark. 2019).

Özet olarak, serum sklerostin, yaşla birlikte artar ve kemik mineral yoğunluğu ve kemik yapısı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Sklerostinin daha fazla araştırılmasına ve mekanizmalarının anlaşılmasına ihtiyaç vardır.

### 3.5. DKK-1

Omurgalılarda, Dkk ailesi, büyüklükleri 255 ile 350 amino asit arasında değişen 4 üyeden oluşur. Keşiflerinden bu yana, Dkk proteinleri kanser, kemik ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirmiştir (Cruciat ve Niehrs 2013). Wnt/ $\beta$ -katenin yolu kemik dokusu için önemlidir. Wnt proteinlerinin



hücre farklılaşması, gelişme, büyüme ve apoptoz gibi işlevleri bulunmaktadır ve bu yolak birçok dokunun ve organın gelişiminde ve idamesinde rol oynar (Pandur ve ark.2002). Wnt yolağındaki anahtar antagonistlerden biri Dkk-1'dir. Dkk-1, kanonik  $\beta$ -katenin bağımlı Wnt yolunun inhibitörü olarak kapsamlı şekilde karakterize edilen salgılanmış bir glikoproteindir (Niehrs 2006), direkt Wnt'ye bağlanmaz, Wnt'nin ilişki kurduğu koreseptör olan LRP5/6'ya bağlanarak Wnt sinyalinin inhibe eder (Wend ve ark.2010). Dkk-1 öncelikle osteoblastları etkileyerek kemik oluşumunu önlemektedir; fakat Dkk-1'in RANKL üretimini artırarak ve OPG seviyelerini azaltarak kemik rezorpsiyonunda görev aldığı, RANKL/OPG oranını kemik rezorpsiyonu yönüne kaydırıldığı romatoid artrit, talasemi ve multipl myelom gibi farklı kemik hastalıklarında bildirilmiştir (Qiang ve ark.2008, Diarra ve ark.2007).

### **3.5.1. Biyobelirteç Olarak Dkk-1'in Değerlendirildiği Çalışmalar**

Dkk-1 moleküllerindeki değişiklikler, osteoporoz, artrit, multipl miyelom ve prostat ve meme kanserinden kemik metastazları ile ilişkili kemik döngüsü anormalliklerinde önemli bir rol oynar. Serum Dkk-1 düzeyleri; multipl miyelom (Tian ve ark. 2003) gibi kemik oluşumunun baskılandığı klinik durumlarda ve kanserlerin kemik metastazları (Diarra ve ark.2007) ve romatoid artrit (RA) (Brabnikova-Maresova ve ark.2014) gibi fokal osteoliz ile karakterize edilen hastalıklarda artmıştır. Kalça osteoartriti olan hastalarda, düşük serum Dkk-1 seviyeleri eklem harabiyeti riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Lane ve ark.2007). Postmenopozal osteoporozda Dkk-1'in kemik mineral yoğunluğu ile negatif bir ilişkisi vardır (Anastasilakis ve ark. 2010). Dkk-1 aynı zamanda vasküler kalsifikasyonun prevalansı ve ciddiyeti ile bağlantılıdır (Szulc ve ark.2014). Kronik böbrek hastalığında, dolaşımdaki Dkk-1 yükselir. Dkk-1'in inhibisyonu, böbrek yetmezliği ile ilişkili vasküler kalsifikasyonları ve osteodistrofiyi önleyebilir (Fang ve ark. 2014). Fare deneylerinde artritli farelerde Dkk-1 in blokajı kemik erozyonunda azalma ve (Li ve ark. 2008) Dkk-1 gen delesyonu osteoblast sayısı artışı ile sonuçlanmıştır (Morvan ve ark. 2006). Bir çalışmada postmenapozal romatoid artritli olanları ve sağlıklı kontrol grubunu kıyaslanmış ve romatoid artrit hastalarında Dkk-1 düzeyini anlamlı yüksek bulmuştur (Rossini ve ark. 2015). Başka bir çalışmada Dkk-1 seviyelerini romatoid artrit hastalarında yüksek bulmuş ve Dkk-1 eroziv aritritten sorumlu tutulmuş ve Dkk-1 nötralizasyonunun romatoid artrit ve osteoporoz tedavisinde yeni bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (Pinzone ve ark. 2009). Hayvan deneylerinde Dkk-1 in düşük seviyesinin yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu ve remodellingi arttırdığı belirtilmiştir (Daoussis ve Andonopoulos 2011). Çalışma grupları romatoid artrit hastası, diğer enflamatuvar hastalıklar ve

sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada romatoid artrit grubunda Dkk-1 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur (Wang ve ark. 2011).

### 3.5.2.Periodontal Çalışmalar

Deneysel bir periodontitis modelinde, periodontitisli kontrol farelerine kıyasla periodontitisli Dkk-1'in osteositlerde delesyona uğradığı farelerde alveolar kemik kaybı önlenmiş ve deneysel periodontitisli farelerde, Dkk-1'in delesyonu, RANKL ekspresyonunun azalması nedeniyle kemik oluşumunu artırmış ve Dkk-1'in, periodontitiste alveolar kemik kaybı için önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır (Goes ve ark. 2019).Güncel başka bir klinik çalışmada; osteoporoz ve periodontitis olan grup, periodontitisli sistemik olarak sağlıklı olanlar, osteoporozu olan periodontal olarak sağlıklı olanlar ve sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontroller grubu şeklinde çalışma grupları belirlenmiş ve tedaviyi takiben, her iki periodontitis grubunda SOST ve Dkk-1 konsantrasyonlarında önemli artışlar ve toplam SOST miktarlarında önemli düşüşler gözlenmiştir (Ozden ve ark.2022).

Umut vaad eden tedaviler arasında Wnt sinyalizasyonunun endojen inhibitörleri yer almaktadır. Wnt sinyalinin başlıca endojen inhibitöründen olan Dkk-1 osteoblastik kemik formasyonunu geliştirecek potansiyel terapötik hedeflendendir.

### 3.6. FGF-23

Osteosit hücreleri tarafından salınan FGF-23, osteoblast farklılaşmasını ve kemik matris mineralizasyonunu baskılayan, fosfor ve D vitamini metabolizmasını düzenleyen peptit yapılı bir hormondur. FGF-19 alt ailesinin üyesi olan FGF-23, kemik mineral metabolizmasında önemli rol oynar. Mineral metabolizmasına katılan sistemik hormonları ve ECM mineralizasyonunu etkileyen lokal faktörleri içeren kompleks endokrin ağların merkezinde yer alan bir osteosit faktörüdür. FGF-23 çoğunlukla osteositlerden ve daha az olarak osteoblastlardan salgılanır (Feng ve ark 2006) ve temel olarak, D vitamininin üretimini, katabolizmasını, böbrek fosfat reabsorpsiyonunu inhibe etmek için böbreği hedefler (Quarles 2012). FGF-23; böbreklerde fosfat reabsorpsiyonunda bir azalma ile fosfatürüyi indükler ve 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub>'ün degradasyonunda bir artış ve aktivasyondaki bir azalma yoluyla dolaşımda 1,25-dihidroksi-vitamin D<sub>3</sub> konsantrasyonlarını azaltır (Llauradó ve ark. 2015) PTH geninin ve sekresyonunun transkripsiyonunu baskılar (Angelin ve ark. 2012).

### 3.6.1. Biyobelirteç Olarak FGF-23'ün Değerlendirildiği Çalışmalar

FGF-23'ün sistemik hastalıklar ile ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. FGF-23 ilk olarak otozomal dominant hipofosfatemik rikets (ADHR) gibi genetik ve edinsel raşitik hastalıklarda tanımlanmış ve mineral metabolizmasında fizyolojik önemi açığa çıkmıştır (ADHR consortium 2000). FGF-23'teki azalma ise, hiperfosfatemi, 1,25-dihidroksi-vitamin D<sub>3</sub> ve yumuşak doku kalsifikasyonları artışı ile karakterize edilen tümöral kalsinozise neden olur (Sitara ve ark. 2004). FGF-23'ü aşırı eksprese eden farelerin düşük kortikal ve trabeküler kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu bildirilmiştir (Larsson ve ark. 2004). FGF 23 ekspresyonunun eksik veya aşırı olması kemik biyolojisini bozar (ADHR consortium 2000). FGF-23 fazlalığı olan hastalarında defektif iskelet mineralizasyonu meydana gelir. Bu hastalık düşük fosfor ve vitamin D değerlerinin bir sonucu olmasına rağmen, in vivo ve in vitro FGF-23 eksikliği çalışmaları, FGF-23'ün ve düzenleyici proteinlerinin kemik üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu, osteoblast farklılaşmasını direkt düzenlediğini göstermektedir (Wang ve ark. 2008). FGF-23 proteininin eksik olması/yokluğu ise fosfor ve vitamin D dolaşım seviyelerinin fazlalığına yol açarak iskelet mineralizasyonunu bozar (Shimada ve ark. 2004). Sekonder hiperparatiroidizmi olan kronik böbrek hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada, FGF-23 ve osteoid kalınlık, osteoid maturasyon süresi ve mineralizasyon gecikme süresi arasında ters bir ilişki gözlemlenmiştir (Wesseling-Perry ve ark. 2009). Farklı bir çalışmada, serum FGF-23 seviyeleri ile vertebral olmayan veya kalça kırığı riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Lane ve ark. 2013). Başka bir klinik çalışmada da sklerodermaya sahip hasta grubunda kontrol grubuna göre FGF-23 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Ahmadi ve ark. 2017). Benzer şekilde Tip 1 diabetes mellitus hastalığına sahip hastaların FGF-23 seviyelerinde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Llauradó ve ark. 2015). Kronik böbrek hastalarında FGF-23 seviyesi böbrek fonksiyonunun azalmasına bağlı serum fosfat seviyelerini koruma, telafi etme amacıyla bir yanıt sağlar ve artan FGF-23 değerlerinin sekonder hiperparatiroidizm gelişimini başlatabileceği ve iskelet mineralizasyon değişiklikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Gutierrez ve ark. 2005). Obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların da FGF-23 ile ilişkili olduğu (Wojcik ve ark. 2012) ve bu hormonun enflamasyon, insülin direnci, visseral yağ birikiminin bir belirteci olabileceği ve farklı enflamasyon belirteçleriyle korele olduğu bildirilmiştir (Hanks ve ark. 2015). FGF-23'ün aterosklerozun başlangıcını ve gelişimini indüklediği gösterilmiştir (Saito ve ark. 1998, Nakayama ve ark. 2013). FGF-23 seviyesi ile vasküler kalsifikasyon arasında bir ilişki varlığı (Nakayama ve ark. 2013)

ve FGF-23 konsantrasyonlarının kardiyovasküler olaylar için bir prediktör olduğu belirtilmiştir (Scialla ve ark. 2013). Yaşlı erkeklerde serum intakt FGF-23 ve kırık riski arasındaki ilişki analiz edilmiş ve başlangıçtaki artmış FGF-23, tüm kırıkların artmış riski ile ilişkili bulunmuştur (Mirza ve ark. 2011). Başka bir çalışmada FGF-23'ün böbrekten sodyum reabsorpsiyonunu arttırdığı, hipertansiyona ve kalp hipertrofisine neden olduğunu bildirilmiştir (Andrukhova ve ark. 2014). FGF-23 seviyesinin menapoz sonrası osteoporozlu bireylerde kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve bu hastalarının erken dönemlerinde serum FGF-23 seviyesinin artmış kemik döngüsünün önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (Çelik ve ark. 2013).

### 3.6.2. Periodontal Çalışmalar

Periodontal veya peri-implant hastalıklarda biyobelirteç olarak FGF-23'ün değerlendirilmesi hayvan çalışmaları ile sınırlıdır. Kronik böbrek hastalığına sahip deney hayvan modelinde FGF-23 nötralizasyonu kemik kalitesini ve titanyum implantlarının osseointegrasyonunu geliştirmiştir (Sun ve ark. 2015). Benzer bir çalışmada FGF-23 artışı ile karakterize kronik böbrek hastalığı olan deney hayvanlarına implantlar yerleştirmiş ve 2 haftalık erken dönemde histomorfometrik analiz sonuçları osseointegrasyonun ve kemik implant kontağının azaldığını ancak 4 haftada karşılaştırılabilir bir seviyeye ulaştığını göstermiştir (Zou ve ark. 2013).

### 3.7. miRNA

Genom üzerinde 18-25 nükleotit uzunluğunda, protein kodlamayan alanda ve protein kodlayan intron veya ekzon bölgelerinde RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, ancak proteinlere translasyonu gerçekleşmeyen fonksiyonel olan tek sarmallı RNA moleküllerine mikroRNA (miRNA) denir. miRNA'lar ilk defa 1993 yılında keşfedilmiştir. Salgılandıktan sonra, dolaşımdaki miRNA'lar hücreler arasında epigenetik bilgi alışverişi yapan sinyal molekülleri olarak işlev görür (Valadi ve ark. 2007, Skog ve ark. 2008). Potansiyel kemik belirteci olan miRNA protein sentezinin düzenlenmesinde görev alır. Bir hücrenin üretilbileceği proteinlerin yaklaşık %30'unu miRNA'ların düzenlediği ve bu şekilde hücre çoğalması, gelişmesi, apoptoz, yaşlanma, metabolizma gibi olaylarda miRNA'ların görev aldıkları bildirilmiştir (Bartel, 2004). miRNA'lar aynı zamanda embriyonik kök hücre farklılaşması da düzenlemektedirler (Melton & Belloch, 2010). miRNA'lar birçok biyolojik süreci düzenler ve hücre biyolojisindeki önemli birçok mekanizmayı etkileyerek hastalıkların oluşum sürecine katılır. Dokuda ve vücut sıvılarında stabil olarak bulunmaktadır. miRNA'ların kanda stabil oldukları ve RNA-az enzimleri tarafından yıkılamadıklarının keşfiyle miRNA'ların hastalıkların

teşhisinde belirteç olarak kullanılabilceği düşünölmüştür (Mitchell ve ark. 2008). Plazma, tükürük gibi 12 farklı vücut sıvısında miRNA'ların stabil olarak izole edebilmesi (Weber ve ark., 2010) miRNA'ları potansiyel tanı ve tedavi ajanı haline getirmektedir (Mitchell ve ark. 2008). miRNA'lar, hematopoezin hemen hemen tüm basamaklarında görev alırlar. Protein sentezini düzenleme yoluyla birçok hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve metas-tazında miRNA'ların düzeylerinde farklılıklar meydana gelir. Böylece miRNA'lar uygun hedef olarak öne çıkmaktadırlar (Lu ve ark. 2005).

### **3.7.1. Biyobelirteç Olarak miRNA'ların Değerlendirildiği Çalışmalar**

miRNA ile ilgili araştırmaların çoğu doku ve hücre kültüründe gerçekleştirilmiştir. Kandan miRNA düzeyi ölçümü ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Birkaç in vitro ve birkaç in-vivo hayvan çalışması, miRNA'ların osteoblast (Lian ve ark.2012) ve osteoklast (Sugatani ve Hruska 2009) farklılaşması ve işlevindeki rollerini göstermiştir. miRNA fonksiyonu ve hedefleri hakkında veriler az olmasına rağmen birçok çalışma, da osteoblast ve osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunun kontrolünde miRNA'ların önemi gösterilmiştir (Kureel ve ark.2014, Lee ve ark. 2013). Doku üzerindeki etkilerini gözlemlemek için, miRNA'ların dokuya özgü nakavt edilmesi sonucu çoğu doku tipinde gelişimsel defektlere yol açtığı gösterilmiştir (Park ve ark. 2010). Bir çalışma, kırığı olan yaşlı bireylerden alınan kemik dokusu örneklerinde miRNA-214 seviyelerinin yükseldiğini ve seviyelerin kemik oluşumunun indeksleri ile korele olduğunu gösterdi (Wang ve ark. 2013). Düşük kemik mineral yoğunluğu olan Lupus'lu hastaların, aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bir miRNA-148a ekspresyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (Cheng ve ark.2013). miRNA-133a, düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip hastaların periferik monositlerinde sağlıklı kontrollere göre artmıştır (Wang ve ark. 2012). Normal kemik mineral yoğunluğuna sahip kadınlara göre osteoporozu olan tedavi edilmemiş postmenopozal kadınların CD14 + periferik kan mononükleer hücrelerinde miRNA-503 düzeyleri azalmıştır (Chen ve ark.2014).

### **3.7.2. Periodontal Çalışmalar**

Periodontal hastalığı olan bireylerden izole edilen dokuların miRNA profileme çalışmalarında, miR-223 periodontitis ile ilişkili süreçlerde daha fazla araştırılmak üzere potansiyel bir miRNA adayı olarak tanımlanmıştır (Irwandi ve Vacharaksa, 2016).Periodontitisli hastalarda ve periodontitis ile indüklenen farelerde miR-21'in up- regüle edildiği ve miR-21'in in vitro ve in vivo anti-enflamatuar işlevini göstererek periodontitisin kontrolü için girişimsel bir hedef olabileceği bildirilmiştir (Zhou ve ark. 2018).

Kemik ve diğer organlar arasında paylaşılan düzenleme yollarında yer alan miRNA'ların analizi, kemik alanında değerli tanısal biyobelirteç olabilir. miRNA çalışmalarının dezavantajları dokudan dokuya, cinsiyete, ırka, bölgeye, genetik yapıya göre ekspresyon düzeylerinin farklılık göstermesidir. miRNA'ların, hastalık teşhisinde belirli bir sayıda panel halinde kullanılması gerekmektedir.

Dolaşımdaki miRNA'yı ölçmek, teşhis açısından protein bazlı biyobelirteçlerden daha önce, kemik metabolizmasındaki hakkında bilgiler sağlayabileceğinden değerlidir. miRNA'lar gelecekte tanı, tedavi, önleme ve prognoz belirlenmesinde potansiyel aday olarak görünmektedirler. Hastaların miRNA profilinin belirlenmesi için geniş hasta popülasyonlarında, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 3.8. sFRP

sFRP, WNT sinyal yolağında 30 ila 40 kD arasında moleküler ağırlığa sahip bir protein ailesidir. Wnt yolağını inaktive eden sFRP proteinleri direkt olarak Wnt ligandlarına ya da Wnt reseptörlerine bağlanırlar (Kawano ve Kypta , 2003). sFRP'ler Wnt ligandlarına bağlanarak kanonik ve kanonik olmayan Wnt sinyal yolağını inhibe eder (Baarsma ve ark. 2013). sFRP'ler Wnt-Frizzled bağlanmasının inhibitörleridir. Wnt reseptörü Frizzled proteinlerinin homoloğu olan sisteinden zengin alana sahip yapısı sayesinde sFRP'ler, ligandları Frizzled reseptörü ile rekabetçi bir şekilde yarışıp bağlayarak (Hsieh ve ark 1999) veya Frizzled ile fonksiyonel olmayan kompleksler oluşturarak Wnt sinyal yolunu antagonize etmek için çift mekanizmaya sahip olabilir (Baarsma ve ark.2013, Schulte ve ark 2015).

#### 3.8.1. Biyobelirteç Olarak sFRP'lerin Değerlendirildiği Çalışmalar

sFRP5 bir anti-enflamatuvar adipositokin olarak tanımlanmıştır (Ouchi ve ark. 2010). Dolaşımdaki sFRP5, vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça oranı, vücut yağ yüzdesi, insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi, lipid profili ve adiponektin dahil olmak üzere adipozite belirteçleri ile negatif korelasyon gösterir (Hu ve ark 2013, Tan ve ark 2014). Endojen Wnt inhibitörleri olan sFRP proteinleri kardiyomiyosit farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynar (Hsueh ve ark.2021) RA'lı menopoz öncesi kadın hastaların kesitsel bir çalışmasında yüksek sFRP1 seviyesi, hastalarda baskın rezorpsiyon aktivitesi ile birlikte yüksek bir kemik dönüşüm sürecine işaret etmiştir (Ginting ve ark. 2020).

### 3.8.2. Periodontal Çalışmalar

Periodontal hastalıkta diş eti dokusu mRNA seviyeleri incelendiğinde, sFRP5 periodontal sağlıkla ilişkili bulunmuştur (Nanbara ve ark. 2012, Maekawa ve ark. 2017, Haftcheshmeh ve ark 2019). sFRP5'in, *P. gingivalis* lipopolisakkaritinin neden olduğu enflamasyonu ve IL-8 mRNA ve protein ekspresyonunu inhibe ettiği ve deneysel periodontitis modelinde sFRP5 ile lokal tedavinin, azalmış osteoklast sayısı, azalmış pro-enflamatuvar sitokin seviyesi ve azalmış enflamatuvar hücre sayısı ile ilişkili olduğu ve enflamasyon ve kemik kaybını inhibe ettiği bildirilmiştir (Maekawa ve ark. 2017). Periodontitis hastalarının sistemik sFRP5 serum düzeylerini araştıran bir çalışma sonuçlarında, diş kaybı olmayan periodontitis hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığında sFRP5 seviyesi için anlamlı bir farklılık olmadığı, periodontitis ve diş kaybı olan hastalarda serum sFRP5 düzeyinin diş kaybı olmayan periodontitisli hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (Schulz ve ark 2019).

sFRP ler bir teşhis aracı ve/veya terapötik hedef olarak gösterebilir ve hastalık ilerlemesi ve tedavisinde biyobelirteç ve potansiyel terapötik hedef olarak hizmet etmesi düşünülebilir.

### 3.9. S1P

Lipid membran ailesinin üyesi olan sfingolipidler ; uzun zincirli sfingoid baz iskeletinden, farklı zincir uzunluğundaki amid bağlı yağ asidinden ve çeşitli polar başlı gruplardan oluşur (Verzyl ve ark.2010). S1P, 1960'larda keşfedilen, farklı biyolojik etkileri olan bir sfingolipidlerin major biyoaktif bir metabolitidir. S1P; hücre içi ikincil haberci ve membran reseptörleri için bir ligand olarak görev yapar (Cartier ve Hla,2019; Obinata ve Hla, 2019). Sfingomyelin ve glikosfingolipidler bozunarak seramide, sonrasında sfingozine dönüşür. Sfingozinde, sfingozinkinaz enzimi tarafından fosforile edilir ve S1P oluşur. S1P, hem plazma hem de kan hücrelerinde bulunur (Książek ve ark. 2015). Katepsin-K yokluğunda osteoklastlardan salınan S1P, önemli bir anabolik faktördür ve kemik rezorpsiyonundan kemik formasyonuna dönüşümde bağlantıyı kurmaktadır. S1P, osteoblastların çoğalmasını, hayatta kalmasını ve göçünü etkiler ancak kemik metabolizmasındaki primer etkisi osteoblastlarda RANKL'yi artırarak osteoklast farklılaşmasını güçlendirme üzerine olduğu in vitro ve in vivo deneylerde gösterilmiştir (Ryu ve ark.2006). Dolaşımdaki S1P'nin başlıca kaynakları, eritrositler ve endotelial hücrelerdir. S1P reseptörleri ise endotel hücreleri, nöronlar, düz kas hücreleri ve lökositlerde bulunur ve bu reseptörler aracılığı ile pek çok hücre içi ileti yolları uyarılır (zu Heringdorf ve ark.2002). S1P ve reseptörleri sepsis,

diyabet, astım ve romatoid artrit gibi diğer hastalıkların patogeneğinde de rol oynar. Belirli patofizyolojik koşullarda S1P reseptörlerinin farklı ekspresyonları göz önüne alındığında, her bir S1P reseptörünü spesifik olarak hedefleyen tedavilerin yakın gelecekte geliştirilmesi beklenmektedir (Cuvillier 2012). İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF), Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) S1P seviyesinin artışı sağlar (Cuvillier 2002). S1P hücre büyümesi, hücre proliferasyonu, anjiyogenezis, vasküler maturasyon, hücre migrasyonu, adezyon gibi birçok aşamayı düzenler, ek olarak apoptozu ve lenfositleri inhibe eder (Kluk ve Hla , 2001). S1P, endotel hücrelerinde anjiyogenez için gerekli olan MMP aktivasyonuna yol açarak, tümör gelişimini, yeni damarların oluşumunu ve hücre proliferasyonunu sağlar (Leong ve Saba 2010).

### 3.9.1. Biyobelirteç Olarak S1P'lerin Değerlendirildiği Çalışmalar:

Serum S1P seviyelerinin artması, yüksek düzeyde kemik rezorpsiyonu belirteçleri, düşük kemik mineral yoğunluğu ve menopoz sonrası kadınlarda daha yüksek vertebral kırık prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (Lee ve ark 2012, Kim ve ark. 2012). Malignite, kalp hastalıkları, yara iyileşmesi ve inflamasyonda S1P reseptörleri üzerinden tedavi gelişimine imkan sağlanacağı düşünülmektedir (Pham ve ark. 2008). S1P konsantrasyonunun artması pankreas B hücrelerinin sayısını artırır ve kanda insülin hormon seviyesini artırarak kan şekerini düşürür (Hamid ve ark. 2019). Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir deneyde S1P ile tedavi edilen farelerin diğer grup farelere oranla insülin dirençlerinin azaldığı gösterilmiştir (He ve ark. 2019). S1P nin periferik organlarda oksidatif strese karşı hücreleri koruduğu, enflamasyonu önlediği, insülin direncininin oluşmasını geciktirdiği gösterilmiştir (Eizirik ve ark. 2020). Benzer şekilde bir hayvan deneyinde de S1P düzeyinin insülin düzeyini artırdığı gözlemlenmiştir (Lee ve ark 2015). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, şiddetli sepsis, septik şok ve sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada serum-S1P konsantrasyonları hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüş ve en büyük fark kontrol grubu ve septik şok grupları arasında belirlenmiştir (Winkler ve ark.2015). Kronik hepatit C tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerin serum S1P konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada kronik hepatit C tanılı hastalarda serum S1P konsantrasyonları sağlıklı bireylere göre azalmıştır (İkeda ve ark. 2010).

### 3.9.2.Periodontal Çalışmalar

Bir fare periodontitis modelinde, sfingozin kinaz I'in ablasyonunun alveolar kemik kaybını önemli ölçüde azaltabildiği ve periodontal dokulardaki lökosit ve osteoklast sayılarında bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Yu ve



ark. 2016). Güncel bir klinik çalışmada periodontitis şiddeti ve S1P serum konsantrasyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve orta ve şiddetli periodontitisli bireylerde serum S1P değerleri artmıştır (Moritz ve ark. 2021).

Mekanizmaları tam olarak aydınlatılmasa da S1P hastalığın tanı ve tedavisinde umut vericidir ancak S1P ile ilgili daha detaylı çalışmalara ve verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **4. Sonuç**

Hastalık riskini tahmin etmeye yardımcı olmak ve tedavi izlemek için yıllardır kullanılan konvansiyonel kemik biyobelirteçlerin çeşitli eksik yönleri vardır. Bu eksik yönleri gidermek için, son zamanlarda kemik metabolizması biyobelirteçlerinde yeni gelişmeler sağlanmıştır (Garnero 2014). Kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal parametreleri, erken hastalık aktivitesini veya hastalığın ilerleme riskini tespit etme potansiyeline sahiptir, doku yıkımının aktif evreleri ve hastalığın sinsi, sessiz fazını yansıtabilir ve hastalık erken terapötik müdahale ile sonuçlanabilir. Güncel kemik biyobelirteçlerinin kemik hücrelerinin bazı özel fonksiyonlarının keşfine, kemik yapılarını ayırt etmeye ve ayrıca kemik ve diğer organlar arasındaki ilişkileri daha iyi anlamaya izin verebilecekleri düşünülmektedir (Chapurlat ve Confavreux 2016). Bu yeni belirteçler, kemik ve diğer organlar arasındaki fizyolojik ve patolojik ilişkileri keşfetmek ve çeşitli hastalıkları izlemek için yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

- ADHR Consortium (2000) Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*, 26, 345–348.
- Ahmadi R, Hajjalilo M, Ghorbanhaghjo A, Mota A, Raesi S, Bargahi N, Valilo M, Askarian F (2017) FGF-23, Klotho and Vitamin D Levels in Scleroderma. *Iran J Public Health*, 46, 530-536.
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, Toulis KA, Papatheodorou A, Terpos E (2010) The effect of teriparatide on serum Dickkopf-1 levels in postmenopausal women with established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 72,752–7.
- Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl Ee, Erben Rg (2014) FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*, 6, 744-759.
- Angelin B, Larsson Te, Rudling M (2012) Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators—a critical appraisal. *Cell Metab*, 16, 693–705.
- Aral CA, Köseoğlu S, Sağlam M, Pekbağrıyanık T, Savran L (2016) Gingival Crevicular Fluid and Salivary Periostin Levels in Non-Smoker Subjects With Chronic and Aggressive Periodontitis : Periostin Levels in Chronic and Aggressive Periodontitis. *Inflammation*. 39(3),986-93.
- Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, Do TP, Arora PS, Cauley JA, et al (2012) Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 97,2027–32.
- Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA (2012) High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: The CEOR study. *J Bone Miner Res* 27,3691–9.
- Ardawi MS, Al-Kadi HA, Rouzi AA, Qari MH (2011) Determinants of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 26,2812–22.
- Attur M, Yang Q, Shimada K, Tachida Y, Nagase H, Mignatti P, Statman L, Palmer G, Kirsch T And Beier F (2015) Elevated expression of periostin in human osteoarthritic cartilage and its potential role in matrix degradation via matrix metalloproteinase-13. *The FASEB Journal*,29,4107-4121.
- Baarsma HA, Königshoff M, Gosens R (2013) The WNT signaling pathway from ligand secretion to gene transcription: molecular mechanisms and pharmacological targets. *Pharmacology & therapeutics*, 138, 1, 66-83.
- Baek K, Hwang HR, Park HJ, Kwon A, Qadir AS, Ko SH, . . . Baek JH (2014) TNF- $\alpha$  upregulates sclerostin expression in obese mice fed a high-fat diet. *Journal of cellular physiology*, 229(5), 640-650.

- Balli U, Aydogdu A, Dede FO, Turer CC, Guven B (2015a) Gingival Crevicular Fluid Levels of Sclerostin, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand in Periodontitis. *J Periodontol*.86(12),1396-404.
- Balli U, Keles ZP, Avci B, Guler S, Cetinkaya BO, Keles GC(2015) Assessment of periostin levels in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease. *J Periodontal Res*. 50(6),707-13.
- Bao S, Ouyang G, Bai X, Huang Z, Ma C, Liu M, Shao R, Anderson Rm, Rich Jn and Wang X-F (2004) Periostin potently promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway. *Cancer cell*,5,329-339.
- Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T (2016)Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol*2000,70(1),53-64.
- Bartel, DP (2004) MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281-297.
- Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR (2010) Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontol* 2000. 53,55-69.
- Baud'huin M, Duplomb L, Teletchea S, Lamoureux F, Ruiz-Velasco C, Maillason M, . . . Heymann D (2013). Osteoprotegerin: multiple partners for multiple functions. *Cytokine & growth factor reviews*, 24(5), 401-409.
- Beiler TE, et al (2020) Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism. *Odontology*,108 (4), 646-652.
- Belibasakis GN, Bostanci N (2012) The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*, 39(3), 239-248.
- Bonner JE, Chesnut CH, Fitzsimmons A, Lindsay R (1998) Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM, editörs. *Physical Medicine and Rehabilitation*. Philadelphia: Lippincott, 1453-74.
- Bonnet N, Rousseau J-C, Garnero P, Ferrari SL (2011) Periostin: a novel serum marker of cortical bone formation. *J Bone Miner Res* SU0113 [Suppl.].
- Bonnet N, Standley KN, Bianchi EN, Stadelmann V, Foti M, Conway SJ, et al(2009) The matricellular protein periostin is required for SOST inhibition and the anabolic response to mechanical loading and physical activity. *J Biol Chem*, 284:35939–50.
- Bonnet N, Lesclous P, Saffar JL, Ferrari S(2013) Zoledronate effects on systemic and jaw osteopenias in ovariectomized periostin-deficient mice. *PLoS One* 8, e58726.
- Bossard MJ, Tomaszek TA, Thompson SK, Amegadzie BY, Hanning CR, Jones C, et al (1996) Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K. Expression, purification, activation, and substrate identification. *J Biol Chem* 271, 12517–24.

- Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN (2007) Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol*, 34(5),370-6.
- Boyce BF, Xing L, Chen D(2005) Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling. *Cell Metab*, 2,344-5.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL(2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature*,423,337- 42.
- Brabnikova-Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ (2014) Serum sclerostin in high-activity adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*,16,460.
- Buduneli N, Buduneli E, Kütükçüler N (2009). Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *J Periodontol*, 80(8), 1274-1280.
- Carbonare LD, Giannini S(2004) Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest*,1,99-105.
- Cartier A, Hla T (2019) Sphingosine 1-phosphate: Lipid signaling in pathology and therapy. *Science*,18,366(6463).
- Celik E, Guzel S, Abalı R, Guzelant Ay, Celik Guzel E, Kuçukyalcın V (2013) The relationship between fibroblast growth factor 23 and osteoporosis in postmenopausal women.*Minerva Med*, 104, 497-504.
- Chapurlat RD, Confavreux CB (2016) Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)*, 55(10),1714-25.
- Chatzopoulos GS, Mansky KC, Lunos S, Costalonga M, Wolff LF (2019) Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health. *J Periodontal Res*, 54(5), 555-565.
- Chen C, Cheng P, Xie H, Zhou HD, Wu XP, Liao EY, et al (2014) MiRNA 503 regulates osteoclastogenesis via targeting RANK. *J Bone Miner Res* 29,338–47.
- Cheng P, Chen C, He HB, Hu R, Zhou HD, Xie H, et al (2013) MiR-148a regulates osteoclastogenesis by targeting V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene B. *J Bone Miner Res* 28,1180–90.
- Compton JT, Lee FY (2014) A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 96 (19), 1659-1668
- Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, . . . Haynes D (2003) Receptor activator NF κB ligand (RANKL) and osteopro-

- tegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res*, 38(4), 380-387.
- Cruciat CM, Niehrs C (2013) Secreted and transmembrane Wnt inhibitors and activators. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5,a015081.
- Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2002;1585(2-3):153-62.
- Cuvillier O(2012). Les récepteurs de la sphingosine 1-phosphate. *médecine/sciences*, 28(11),951–957.
- Daoussis D, Andonopoulos AP , Liossis SN (2010) Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK- RANKL-OPG axis. *Semin Arthritis Rheum*, 39, 369-383.
- Daoussis D, Andonopoulos AP (2011) The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum* 41, 170-177
- Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, Korb A, Smolen J, Hoffmann M, Scheinecker C, van der Heide D, Landewe R, Lacey D, Richards WG, Schett G (2007) Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*, 13(2),156-163.
- Dodds RA, James IE, Rieman D, Ahern R, Hwang SM, Connor JR, et al (2001) Human osteoclast cathepsin K is processed intracellularly prior to attachment and bone resorption. *J Bone Miner Res*,16, 478–86.
- DU J, LI M (2017) Functions of Periostin in dental tissues and its role in periodontal tissues' regeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*,74,4279-4286.
- Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M (2020) Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(7),349-62.
- Esfahrood ZR, Yadegari Z, Veysari SK, Kadkhodazadeh M (2018) Gingival crevicular fluid levels of sclerostin in chronic periodontitis and healthy subjects. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(6), 289.
- Fang Y, Ginsberg C, Seifert M et al(2014) CKD-induced Wingless/integration 1 inhibitors and phosphorus cause the CKDmineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol*, 25,176073.
- Feng Jq, Ward Lm, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis S1, Zhang S, Rios H, Drezner Mk, Quarles Ld, Bonewald Lf, White Ke (2006) Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet*, 38, 1310–1315.

- Foulquier S, Daskalopoulos EP, Lluri G, Hermans KCM, Deb A, Blankesteyn WM (2018) WNT signaling in cardiac and vascular disease. *Pharmacol Rev*, 70,68– 141.
- Garnero P (2014) New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone*, 66, 46-55.
- Gaudio A, Privitera F, Pulvirenti I, Canzonieri E, Rapisarda R, Fiore C (2014) Relationships between osteoprotegerin, receptor activator of the nuclear factor kB ligand serum levels and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Panminerva medica*, 56(3), 221-225.
- Ginting AR, Hidayat R, Sumariyono S, Koesnoe S (2020) Role of Secreted Frizzled-Related Protein 1 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in Bone Loss of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheumatol*, 1, 2020, 9149762
- Goes P, Dutra C, Lösser L, Hofbauer LC, Rauner M, Thiele S (2019) Loss of Dkk-1 in Osteocytes Mitigates Alveolar Bone Loss in Mice With Periodontitis. *Front Immunol*, 10,10:2924
- Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Zoupas C, Tentolouris N (2011) The role of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system in diabetic vascular disease. *Current medicinal chemistry*, 18(31), 4813-4819.
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Jüppner H, Wolf M (2005) Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 16, 2205–2215.
- Haftcheshmeh SM, Mohammadi A, Soltani A, Momtazi-Borojeni AA, Sattari M (2019) Evaluation of STAT1 and Wnt5a gene expression in gingival tissues of patients with periodontal disease. *Journal of cellular biochemistry*, 120, 2, 1827-34.
- Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi F, Hwu W, Kefford R, et al (2019) Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in Keynote-001. *Annals of Oncology*, 30(4), 582-8.
- Hanks Lj, Casazza K, Judd Se, Jenny Ns, Gutierrez Om (2015) Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults. *PLoS One*, 10, e0122885.
- Hannon RA, Eastell R (2003) Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Sec*, 9, 10-15.
- Harada Si, Rodan A (2003) Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 423(6937), 349-355.
- Hayami T, Zhuo Y, Wesolowski GA, Pickarski M, Duong LT (2012) Inhibition of cathepsin K reduces cartilage degradation in the anterior cruciate

- ligament transection rabbit and murine models of osteoarthritis. *Bone*, 50, 12509.
- He Y, Shi B, Zhao X, Sui J (2019) Sphingosine-1-phosphate induces islet  $\beta$ -cell proliferation and decreases cell apoptosis in high-fat diet/streptozotocin diabetic mice. *Experimental and therapeutic medicine*, 18(5), 3415-24.
- Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S (2015) Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of immunology research*, 2015, 615486.
- Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ (2009) Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets*, 13(4), 485-96.
- Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S (1999a) Interleukin-1 and tumor necrosis factor-, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells *Bone*, 25, 255-9.
- Hofbauer LC, Heufelder AE (2001) Role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *Journal of molecular medicine*, 79(5-6), 243-253.
- Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, Takamatsu H, Katsuura M, Ozawa H, Toyama Y, Bonewald Lf And Kudo A (1999) Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor  $\beta$ . *Journal of bone and mineral research*, 14, 1239-1249.
- Hsieh J-C, Rattner A, Smallwood PM, Nathans J (1999) Biochemical characterization of Wnt- frizzled interactions using a soluble, biologically active vertebrate Wnt protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 7, 3546-51.
- Hsueh YC, Hodgkinson CP, Gomez JA (2021) The role of Sfrp and DKK proteins in cardiomyocyte development. *Physiol Rep*, 9(3), e14678.
- Hu W, Li L, Yang M, Luo X, Ran W, Liu D, Xiong Z, Liu H, Yang G (2013) Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 1, 290-8.
- Ikeda H, Ohkawa R, Watanabe N, Nakamura K, Kume Y, Nakagawa H, et al (2010) Plasma concentration of bioactive lipid mediator sphingosine 1-phosphate is reduced in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta*, 411(9- 10), 765-770.
- Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K (2001) Determination of Three Isoforms of the Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand and Their Differential Expression in Bone and Thymus. *Endocrinology*, 142(4), 1419-1426.

- Irwandi RA, Vacharaksa A (2016) The role of microRNA in periodontal tissue: A review of the literature. *Arch Oral Biol*, 72, 66-74.
- Kawano Y, Kypta RJ (2003) Secreted antagonists of the Wnt signaling pathway. *Cell Sci*, 116, 2627-2634.
- Kim BJ, Koh JM, Lee SY et al (2012) Plasma sphingosine 1-phosphate levels and the risk of vertebral fracture in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 97,380714.
- Kim JH, Lee DE, Cha JH, Bak EJ, Yoo YJ (2014) Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and sclerostin expression in osteocytes of alveolar bone in rats with ligature-induced periodontitis. *J Periodontol*, 85(11), e370-8.
- Kluk MJ, Hla T (2001) Role of the sphingosine 1-phosphate receptor EDG-1 in vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Circulation research*, 89(6), 496-502.
- Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA (2006) Regulation of bone mass by Wnt signaling. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(5), 1202-1209.
- Książek M, Chacińska M, Chabowski A, Baranowski M(2015) Sources, metabolism, and regulation of circulating sphingosine-1-phosphate. *Journal of lipid research*, 56(7), 1271-81.
- Kudo Y, Siriwardena B, Hatano H, Ogawa I and Takata T (2007) Periostin: novel diagnostic and therapeutic target for cancer. *Histology and histopathology*,22,1167.
- Kureel J, Dixit M, Tyagi AM et al (2014) miR-542-3p suppresses osteoblast cell proliferation and differentiation, targets BMP-7 signaling and inhibits bone formation. *Cell Death Dis*, 5, e1050.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL et al (1998) Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 93, 165-76.
- Lane NE, Parimi N, Corr M et al. Osteoporotic Fractures In Men (Mros) Study Group (2013) Association of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) and incident fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *J Bone Miner Res*, 28, 2325-2332.
- Lane NE, Nevitt MC, Lui LY, de Leon P, Corr M (2007) Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. *Arthritis Rheum*, 56, 3319-25.
- Larsson T, Marsell R, Schipani E, et al (2004) Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*, 145, 3087-3094.



- Lee SH, Lee SY, Lee YS et al (2012) Higher circulating sphingosine 1-phosphate levels are associated with lower bone mineral density and higher bone resorption marker in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, E14218.
- Lee SY, Hong IK, Kim BR, et al (2015) Activation of sphingosine kinase 2 by endoplasmic reticulum stress ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance in mice. *Hepatology*, 62(1), 135-46.
- Lee Y, Kim HJ, Park CK et al (2013) MicroRNA-124 regulates osteoclast differentiation. *Bone*, 56, 3839.
- Leong WI, Saba JD (2010) S1P metabolism in cancer and other pathological conditions. *Biochimie*, 92(6), 716–723.
- Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, et al (2008) Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res*, 23, 860–9.
- Li X, et al (2009) Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24 (4), 578-588.
- Lian JB, Stein JS, van Wijnen AJ, et al (2012) Micro RNA control of bone formation and homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 212–7.
- Liu YC, Lerner UH, Teng YT (2010) Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000*, 52, 163-206.
- Llauradó G, Megia A, Cano A, et al (2015) FGF-23/Vitamin D Axis in Type 1 Diabetes: The Potential Role of Mineral Metabolism in Arterial Stiffness. *PLoS One*, 10, e0140222.
- Lombardi G, Lanteri P, Colombini A, Banfi G (2012) Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. *Clin Chem Lab Med*, 50, 771–89.
- Lotinun S, Kiviranta R, Matsubara T, et al (2013) Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P- dependent bone formation. *J Clin Invest*, 123(2), 666-81.
- Lu HK, et al (2006) Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 41 (4), 354-360.
- Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, . . . Golub TR (2005) MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 435(7043), 834-838.
- Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y (2013) Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states. *J Mol Med (Berl)*, 91, 1, 15-23.

- Maekawa T, Kulwattanaporn P, Hosur K, et al (2017) Differential expression and roles of secreted frizzled-related protein 5 and the wingless homolog Wnt5a in periodontitis. *Journal of dental research*, 96, 5, 571-7.
- Maruhashi T, Kii I, Saito M, Kudo A (2010) Interaction between periostin and BMP-1 promotes proteolytic activation of lysyl oxidase. *J Biol Chem*, 285, 13294–303.
- Masuoka M, Shirashi H, Ohta S, et al (2012) Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *The Journal of clinical investigation*, 122, 2590-2600.
- Matsuzaki K, Udagawa N, Takahashi N, et al (1998) Osteoclast differentiation factor (ODF) induces osteoclast-like cell formation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Biochem Biophys Res Commun*, 246, 199-204.
- Meier C, Meinhardt U, Greenfield JR, et al (2006) Serum cathepsin K concentrations reflect osteoclastic activity in women with postmenopausal osteoporosis and patients with Paget's disease. *Clin Lab*, 52, 1–10.
- Melton C, Belloch R (2010). MicroRNA Regulation of Embryonic Stem Cell Self-Renewal and Differentiation. *Adv Exp Med Biol*, 695, 105-117.
- Miranda TS, Napimoga MH, Feres M, et al (2018) Antagonists of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in the periodontitis associated with type 2 diabetes and smoking. *J Clin Periodontol*, 45(3), 293-302.
- Mirza MA, Karlsson MK, Mellström D, Orwoll E, Ohlsson C, Ljunggren O, Larsson TE (2011) Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and fracture risk in elderly men. *J Bone Miner Res*, 26, 857-864.
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al (2008) Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 29, 105(30), 10513-8.
- Mogi M, Ootogoto J, Ota N, Togari A (2004) Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of Dental Research*, 83(2), 166-169.
- Mogi M, Ootogoto J (2007) Expression of cathepsin-K in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Arch Oral Biol*, 52, 894-8.
- Moritz E, Jedlitschky G, Negnal J, et al (2021) Increased Sphingosine-1-Phosphate Serum Concentrations in Subjects with Periodontitis: A Matter of Inflammation. *J Inflamm Res*, 30, 14, 2883-2896.
- Morvan F, Boulukos K, Clément-Lacroix P, et al (2006) Deletion of a single allele of the *Dkk1* gene leads to an increase in bone formation and bone mass. *J Bone Miner Res*, 21, 934–945.
- Mödder UI, Clowes JA, Hoey K, et al (2011) Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res*, 26, 373–9.

- Nagasawa T, Kobayashi H, Kiji M, et al (2002) LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin. *Clinical & Experimental Immunology*, 130(2), 338-344.
- Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, et al (2000) Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochemical and biophysical research communications*, 275(3), 768-775.
- Nakayama M, Kaizu Y, Nagata M, et al (2013) Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid artery calcification in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*, 14, 22.
- Nakazawa T, Nakajima A, Seki N, et al (2004) Gene expression of periostin in the early stage of fracture healing detected by cDNA microarray analysis. *Journal of orthopaedic research*, 22, 520-525.
- Nanbara H, Wara-aswapati N, Nagasawa T, et al (2012) Modulation of Wnt5a expression by periodontopathic bacteria. *PLoS One*, 7, 4.
- Napimoga MH, Nametala C, da Silva FL, et al (2014) Involvement of the Wnt- $\beta$ -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 41(6), 550-557.
- Ndip A, Wilkinson FL, Jude EB, Boulton AJ, Alexander MY (2014) RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy. *Diabetologia*, 57(11), 2251-2260.
- Niehrs C (2006) Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene*, 25, 7469-7481.
- Nishiyama T, Kii I, Kashima TG, et al (2011) Delayed re-epithelialization in periostin-deficient mice during cutaneous wound healing. *PLoS One*, 6, e18410.
- Nusse R, Clevers H (2017) Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 169, 985-999.
- Obinata H, Hla T (2019) Sphingosine 1-phosphate and inflammation. *Int Immunol*, 31(9), 617-625.
- Ohta N, Ishida A, Kurakami K, et al (2014) Expressions and roles of periostin in otolaryngological diseases. *Allergology International*, 63, 171-180.
- Oka T, Xu J, Kaiser Ra, Melendez J, et al (2007) Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. *Circulation research*, 101, 313-321.

- Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, et al (2010) Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*, 329, 5990, 454-7.
- Ozden FO, Demir E, Lutfioglu M, Acarel EE, Bilgici B, Atmaca A (2022) Effects of periodontal and bisphosphonate treatment on the gingival crevicular levels of sclerostin and dickkopf-1 in postmenopausal osteoporosis with and without periodontitis. *J Periodontal Res*.57(4),849-858.
- Paccou J, Mentaverri R, Renard C et al (2014) The relationships between serum sclerostin, bone mineral density, and vascular calcification in rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab*,99,47408.
- Padial-Molina M, Volk S, Taut A, Giannobile W, Rios H (2012) Periostin is down-regulated during periodontal inflammation. *Journal of dental research*,91,1078-1084.
- Padial-Molina M, Volk S, Rios Hf (2015) Preliminary insight into the periostin leverage during periodontal tissue healing. *Journal of clinical periodontology*,42,764-772
- Pandur P, Maurus D, Kuhl M (2002) Increasingly complex: new players enter the Wnt signaling network. *Bioessays*, 24(10),881-884.
- Park CY, Choi YS, & McManus MT (2010) Analysis of microRNA knockouts in mice. *Hum Mol Genet*, 19(R2), R169-175.
- Pham T-CT, Fells Sr JI, Osborne DA, North EJ, Naor MM, Parrill AL (2008) Molecular recognition in the sphingosine 1-phosphate receptor family. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26(8),1189-201.
- Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang YW, Rosol TJ, Shaughnessy JD(2009) The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*,113, 517-525.
- Piters E, Boudin E, Van Hul W (2008) Wnt signaling: A win for bone. *Arch Biochem Biophys*,473(2),112-116.
- Prezelj J, Ostanek B, Logar DB, Marc J, Hawa G, Kocjan T (2008) Cathepsin K predicts femoral neck bone mineral density change in non osteoporotic peri- and early postmenopausal women. *Menopause*, 15, 369-73.
- Quarles LD (2012) Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 276-286.
- Qiang YW, Chen Y, Brown N, Hu B, Epstein J, Barlogie B, Shaughnessy Jr JD (2010). Characterization of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in osteoclasts in multiple myeloma. *British journal of haematology*, 148(5), 726-738.
- Qiang YW, Chen Y, Stephens O, et al (2008) Myeloma-derived Dickkopf-1 disrupts Wnt-regulated osteoprotegerin and RANKL production by osteoblasts: a potential mechanism underlying osteolytic bone lesions in multiple myeloma. *Blood*, 112(1),196-207.

- Rakic M, Struillou X, Petkovic-Curcin A, et al (2014) Estimation of Bone Loss Biomarkers as a Diagnostic Tool for Peri-Implantitis. *J Periodontol*, 30,1- 12.
- Recker RR, et al (2015) A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research*,30 (2), 216-224.
- Redlich K, Hayer S, Maier A, et al (2002) Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum*, 46, 785-92.
- Ren Y, Han X, Ho S, et al (2015). Removal of SOST or blocking its product sclerostin rescues defects in the periodontitis mouse model. *FASEB J*, 29(7), 2702-11.
- Rios H, Koushik Sv, Wang H, et al (2005) Periostin null mice exhibit dwarfism, incisor enamel defects, and an early-onset periodontal disease-like phenotype. *Molecular and Cellular Biology*,25,11131-11144.
- Ríos Hf, Ma D, Xie Y, et al (2008) Periostin is essential for the integrity and function of the periodontal ligament during occlusal loading in mice. *Journal of periodontology*,79,1480-1490.
- Rossini M, Gatti D, Adami S (2013) Involvement of WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcified tissue international*, 93(2), 121-132.
- Rossini M, Viapiana O, Adami S, et al (2015) In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol*,33, 77-83.
- Ryu J, Kim HJ, Chang EJ et al (2006) Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclastosteoblast coupling. *EMBO J*, 5, 584051.
- Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, et al (1998) Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*, 248, 324–329.
- Schulte D, Kragelund D, Müller N, et al (2015) The wntless-related integration site-5a/secreted frizzled-related protein-5 system is dysregulated in human sepsis. *Clinical & Experimental Immunology*, 180, 1, 90-7.
- Schulz J, Knappe C, Graetz C, et al (2019) Secreted frizzled-related protein 5 serum levels in human periodontitis—A nested case–control study. *Journal of clinical periodontology*, 46, 5, 522-8.
- Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, et al Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators (2013) Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int*, 83,1159-1168.

- Sebastian A, Loots GG (2017). Transcriptional control of *Sost* in bone. *Bone*, 96, 76-84.
- Secchiero P, Corallini F, Pandolfi A, et al (2006) An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. *The American journal of pathology*, 169(6), 2236-2244.
- Sheng Z, Tong D, Ou Y, et al (2012) Serum sclerostin levels were positively correlated with fat mass and bone mineral density in Central South Chinese postmenopausal women. *Clin Endocrinol*, 76, 797-801.
- Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al (2004) Targeted ablation of *Fgf23* demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 113, 561-568.
- Silverman SL (2010) Sclerostin. *Journal of Osteoporosis*, 2010, 941419.
- Simonet W, Lacey D, Dunstan C, et al (1997) Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, 2, 309-19.
- Sitara D, Razzaque Ms, Hesse M, et al (2004) Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in *PheX*-deficient mice. *Matrix Biol*, 23, 421-432.
- Skog J, Wurdinger T, van Rijn S, et al (2008) Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*, 10, 14706.
- Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A (2005) Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther*, 7, R65-70.
- Smit TH, Burger EH (2000) Is BMU-coupling a strain-regulated phenomenon? A finite element analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(2), 301-307.
- Smit TH, Burger EH, Huyghe JM (2002) A case for strain-induced fluid flow as a regulator of BMU-coupling and osteonal alignment. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(11), 2021-2029.
- Sugatani T, Hruska KA (2009) Impaired micro-RNA pathways diminish osteoclast differentiation and function. *J Biol Chem*, 284, 4667-78.
- Sun N, Guo Y, Liu W, et al (2015) FGF23 neutralization improves bone quality and osseointegration of titanium implants in chronic kidney disease mice. *Sci Rep*, 5, 8304.
- Szulc P, Garnero P, Marchand F, Dubocuf F, Delmas PD (2005) Biochemical markers of bone formation reflect endosteal bone loss in elderly men—MINOS study. *Bone*, 36, 13-21.

- Szulc P, Schoppet M, Rachner TD, Chapurlat R, Hofbauer LC (2014) Severe abdominal aortic calcification in older men is negatively associated with DKK1 serum levels: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab*, 99, 61724.
- Tabata C, Hongo H, Sasaki M, et al (2014) Altered distribution of extracellular matrix proteins in the periodontal ligament of periostin-deficient mice. *Histol Histopathol*, 29, 731-742.
- Tajika Y, Moue T, Ishikawa S, Asano K, Okumo T, Takagi H And Hisamitsu T (2017) Influence of periostin on synoviocytes in knee osteoarthritis. *In vivo*, 31, 69-77.
- Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y (2011) Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 16, 21- 30.
- Tan X, Wang X, Chu H, Liu H, Yi X, Xiao Y, (2014) SFRP 5 correlates with obesity and metabolic syndrome and increases after weight loss in children. *Clinical endocrinology*, 81, 3, 363-9.
- Taut AD, Jin Q, Chung JH, et al (2013) Sclerostin antibody stimulates bone regeneration after experimental periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(11), 2347-2356.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*, 40, S113-S134.
- Teitelbaum SL (2000) Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 289, 1504-8.
- Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini E, Heymann D (2004) The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev*, 15, 457-75.
- Tian E, Zhan F, Walker R et al (2003) The role of the Wnt- signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 349, 2483-94.
- Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, et al (1990) Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 7260-4.
- Xu JL, Meng HX, He L, Wang XE, Zhang L (2016) The Effects of Initial Periodontal Therapy on the Serum Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand/Osteoprotegerin System in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis. *J Periodontol*, 87(3), 303-311.

- Valadi H, Ekstrom K, Bossios A et al (2007) Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 9, 6549.
- Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al (2004) Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *Journal of Experimental Medicine*, 199(6), 805-814.
- Van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, et al (2007) Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(1), 19-28.
- Verzija D, Peters SL, Alewijnse AE (2010) Sphingosine-1-phosphate receptors: zooming in on ligand-induced intracellular trafficking and its functional implications. *Molecules and cells*, 29(2), 99-104.
- Wan CP, Leung WK, Wong MC (2009) Effects of smoking on healing response to non-surgical periodontal therapy: a multilevel modelling analysis. *J Clin Periodontol*, 36(3), 229-239.
- Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, et al (2008) Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res*, 23, 939-948
- Wang SY, Liu YY, Ye H, et al (2011) Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 38, 821-827.
- Wang X, Guo B, Li Q, et al (2013) miR-214 targets ATF4 to inhibit bone formation. *Nat Med*, 19, 93-100.
- Wang Y, Li L, Moore BT, et al (2012) MiR-133a in human circulating monocytes: a potential biomarker associated with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*, 7, e34641.
- Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasadam A, Boch J A, Pitiphat W (2007) RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol*, 78(6), 1062-1069.
- Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al (2010) The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*, 56(11), 1733-1741.
- Wend P, Holland JD, Ziebold U, Birchmeier W (2010) Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Semin Cell Dev Biol*, 21, 855-863.
- Wendling D, Cedoz JP, Racadot E (2008) Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effect of TNF alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*, 75, 559-62.
- Wendling D, Claudepierre P (2013) New bone formation in axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*, 80, 4548.



- Wesseling-Perry K, Pereira RC, et al (2009) Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 511-517.
- Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LE, Findlay DM, Atkins GJ (2011) Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS one*, 6(10), e25900.
- Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al (2003) Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *The EMBO journal*, 22(23), 6267-6276.
- Winkler MS, Nierhaus A, Holzmann M, et al (2015) Decreased serum concentrations of sphingosine-1-phosphate in sepsis. *Crit Care*, 19(1), 372.
- Wojcik M, Janus D, Dolezal-Oltarzewska K, Drozd D, Sztéfko K, Starzyk JB (2012) The association of FGF23 levels in obese adolescents with insulin sensitivity. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 25, 687-690.
- Yakar N, Guncu GN, Akman AC, Pınar A, Karabulut E, Nohutcu RM (2019) Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine*, 113, 433-439.
- Yamalik N, Gunday S, Kilinc K, Karabulut E, Berker E, Tozum TF (2011) Analysis of cathepsin-K levels in biologic fluids from healthy or diseased natural teeth and dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 26, 991-7.
- Yamalik N, Gunday S, Uysal S, Kiliñç K, Karabulut E, Tözüm TF (2012) Analysis of cathepsin-K activity at tooth and dental implant sites and the potential of this enzyme in reflecting alveolar bone loss. *J Periodontol*, 83(4), 498-505.
- Yamamoto, M., Yamauchi, M., & Sugimoto, T (2013) Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(10), 4030-4037.
- Yu H, Sun C, Argraves K (2016) Periodontal inflammation and alveolar bone loss induced by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is attenuated in sphingosine kinase 1-deficient mice. *J Periodontal Res*, 51, 38– 49.
- Zhou W, Su L, Duan X, et al (2018). MicroRNA-21 down-regulates inflammation and inhibits periodontitis. *Mol Immunol*, 101, 608-614.
- Zou H, Zhao X, Sun N, et al (2013) Effect of chronic kidney disease on the healing of titanium implants. *Bone*, 56, 410-415.
- zu Heringdorf DM, Himmel HM, Jakobs KH (2002) Sphingosylphosphorylcholine— biological functions and mechanisms of action. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1582(1-3), 178-89.

# Endodontik Patolojilerin Diş Eti Oluğu Sıvısında Bulunan Enflamatuar Mediyatörlere Etkisi

Burcu Revi<sup>1</sup>

Edanur Maraş<sup>2</sup>

## Özet

Endodontik patolojiler, pulpa ve periodonsiyumda immünolojik değişikliklere neden olan enflamatuar hastalıklardır. Pulpal hastalıkların ve diş ağrısının periodonsiyumda neden olduğu enflamatuar reaksiyonlar diş eti oluğu sıvısı (DOS) içeriğinde değişikliklere neden olur. İrreversible pulpitis, apikal periodontitis ve kök rezorpsiyonu olan dişlerde yapılan moleküler testlerde DOS'da bazı enflamatuar mediyatörlerin artışı gözlemlenmiştir. Testlerde DOS'da ölçülen başlıca enflamatuar mediyatörler; İnterlökin-8 (IL-8), Substance P (SP), Matrix metalloproteinaz-2,8,9 (MMP-2,8,9), Nörokinin A, Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )'dır. DOS içeriğinde meydana gelen bu değişimlerin pulpal hastalıkların teşhisine, derecesinin belirlenmesine ve doğru tedavinin seçilmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Bu bölümde, endodontik patolojiler ile DOS içeriğinde bulunan enflamatuar mediyatörlerin ilişkileri sunulmaktadır.

## 1. GİRİŞ

Günümüzde endodontik tanı; pulpa testleri, klinik belirtiler ve periapikal radyografiler ile konulmaktadır. Bu yöntemler faydalı olsa da her zaman doğru tanıyı bize vermeyebilirler. Dental ağrının subjektif bir bulgu olması sebebiyle klinik belirtilerin kesinliği yoktur ve pulpanın enflamasyon derecesinin tespitinde yeterli değildir. Ayrıca pulpanın histolojik durumu her zaman klinik bulgularla uyumlu olmayabilir. Bahsedilen tüm bu yetersizlikler endodontik patolojilerin tanı ve tedavisinde farklı yöntemlerin araştırılmasına neden olmuştur.

1 Araştırma Görevlisi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, burcu.revi@erdogan.edu.tr, Orcid: 0009-0000-7518-5343

2 Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, edanur.maras@erdogan.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7905-2935

Pulpal enflamasyon, mikrobiyal iritanlar başta olmak üzere kimyasal ve mekanik iritanlar nedeniyle oluşabilir. Pulpa dokusuna ulaşan mikroorganizmalar hangi yolla gelmiş olursa olsunlar konakçı immün yanıtını stimüle edici uyarılar oluştururlar (Aydın 2000). Bu uyarılar pulpa ve periapikal dokulardan birçok enflamatuar mediyatörün salınmasına neden olur. Konakçı immün yanıtının stimüle edilmesiyle açığa çıkan bu enflamatuar mediyatörlerin, endodontik tanı ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Bu doğrultuda pulpal enflamasyonun gerçek seviyesinin belirlenmesi için çeşitli çalışmalarda endodontik patolojiler ve enflamatuar mediyatörlerin ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmalarda, pulpanın periodonsiyum ile olan yakın ilişkisi düşünülerek moleküler testlerde diş eti oluğu sıvısı (DOS) sıklıkla kullanılmıştır (Rechenberg ve Zehnder 2014). Bu bölümde endodontik patolojiler ile DOS'da bulunan enflamatuar mediyatörlerin ilişkisinin incelendiği çalışmalar derlenecektir.

## **2. PULPAL ENFLAMASYONDA GÖRÜLEN MEDİYATÖRLER**

### **2.1. Sitokinler**

Sitokinler genellikle enflamatuar durumun çok iyi biyobelirteçlerindedir. Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmalara karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuar prosesleri düzenler. Pro-inflamatuar sitokinler arasında interlökin-2 (IL-2), IL-6, IL-8, İnterferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) bulunur ve enflamasyona aracılık ederler. Anti-inflamatuar sitokinler arasında ise IL-4, IL-10 ve IL-6 bulunur ve genellikle enflamasyonu baskırlar (Akdoğan ve Yöntem 2018) .

Enflamasyonda en önemli sitokinlerin interlökinler ve TNF- $\alpha$  olduğu bildirilmiştir (Kuralay ve Çavdar 2006). İnterlökinler lökositler arası haberleşmeden sorumludurlar. Prototipik pro-inflamatuar sitokin olan IL-1, makrofajlardan salınır ve genellikle başka bir proinflamatuar sitokin olan TNF ile birlikte hemen hemen tüm hücre tiplerini etkiler. IL-1 oldukça enflamatuar bir sitokindir. Küçük miktarları akut faz reaksiyonuna; büyük miktarları ise konakta ateşe yol açar. IL-3, osteoklastların aktive olmasını sağlar. Akut apikal apse döneminde periapekte bol miktarda bulunur (Aydın 2000). IL-8, polimorfonükleer lökositleri (PMNL) aktive eder ve monositleri uyarır. Viridans streptokokların IL-8 salınmasını uyarıcı mikrokiniği vardır. İltihaplı pulpanın endotelial hücrelerinde ekspres edilirler. IL-10, yardımcı T (Th) hücrelerini baskı altına alarak enflamasyonu baskırlar. TNF salgısının artması,

pirojenik etki ile ateşi yükseltir, IL-1 ile işbirliği içerisinde serumda akut faz proteinlerini yükseltir ve prostoglandin sentezini artırarak osteoklastları uyarır (Akdoğan ve Yöntem 2018).

## 2.2. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

MMP'ler, yaklaşık 28 enzimden oluşan, hücre-matriks kompozisyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan ekstraselüler proteazlardır. Tüm MMP'lerde çinko ve kalsiyum ile bağlanan katalitik bölge bulunmaktadır. Bu nedenle metal iyonlarına bağımlı endopeptitazlar olarak da bilinirler (Mustafa ve Eltas 2015). Enflamatuar süreçte, sitokinler ve diğer proinflamatuar araçlar tarafından regüle edilen MMP'ler, esas olarak ekstraselüler matriks (ECM) ve bazal membran (BM) bozulmasından sorumludur. MMP'ler, osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından yönetilen fizyolojik ve patolojik kemik remodelyasyonunda aktiftirler (Wahlgren 2003).

Pulpa dokusunda ve odontoblastlarda MMP'lerin varlığı tespit edilmiştir. Burada dentin matriksinin formasyonu, çürük ilerlemesi ve sekonder dentin formasyonu sırasında modülasyonda rol oynarlar (Stape, Tjäderhane ve ark. 2018). Bazı MMP'lerin diş gelişimi, diş çürüğü, pulpal ve periradiküler lezyonlar, periodontal hastalıklar ve yumuşak doku lezyonlarının oluşumunda önemli etkileri bulunmaktadır (Shin, Lee ve ark. 2002).

Normal doku remodellingi ile en sık ilişkili matriks metalloproteinaz MMP-1'dir. Normal koşullarda düşük seviyelerde bulunurken, patolojik durumlarda ekspresyonu belirgin şekilde artabilir (Dincer, Erdemir ve ark. 2020) .

MMP-8, özellikle periodontitisten etkilenen diş eti ve DOS'da, doku düzenleyici ana proteazdır. MMP-8, tükürük, diş plağı, diş eti ve demineralize diş çürüğü lezyonlarında bulunmuştur (Loos ve Tjoa 2005).

## 2.3. Nöropeptidler

Nöropeptidler, insan vücudunun tümüne yaygın olarak dağılmıştır ve hem otonomik hem de somatosensoryel nöronlar dahil olmak üzere, merkezi sinir sisteminden (CNS) periferik sinir sistemine (PNS) kadar sinir sisteminin her dalında bulunmaktadır (Severini, Improta ve ark. 2002). Nörotransmitterler, büyüme faktörleri, hormonlar ve bağışıklık sistemi sinyal molekülleri olarak hareket edebildikleri için çok sayıda ve değişken işlevlere sahiptirler. Bu nedenle, sinir sisteminin periferik enflamasyonunun patofizyolojisine katkıda buldukları genel olarak kabul edilir ve periodontitis ve pulpitis gibi ağız hastalıkları da dahil olmak üzere birçok enflamatuar hastalıkta rol oynarlar (Wakisaka 1990).

Doku yaralanması, kompleman sistemin aktivasyonu, bakteriyel, viral ve immünolojik herhangi bir uyarın nöropeptit serbestleşmesine neden olabilmektedir. Nöropeptitler, vazodilatasyona, makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler gibi immün sistem hücrelerinin uyarılmasına neden olmaktadır (Severini, Improta ve ark. 2002) .

Nöropeptitler, normal koşullar altında ve pulpanın nörojenik enflamasyonu sırasında homeostatik regülasyonda aktif bir rol oynar, kan akışını kontrol eder ve enflamasyonun sonraki aşamalarını ve onarım süreçlerini düzenler. Pulpada bu zamana kadar 5 adet nöropeptid belirlenebilmiştir. Bunlar; substance P (SP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörokinin A (NKA), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve nöropeptid Y'yi (NPY) içerir (Caviedes-Bucheli ve ark. 2008).

#### **2.4. Substance P (SP)**

SP, nörotransmitter ve nöromodülatör görevi gören, taşikininin nöropeptit ailesinin bir üyesi olan bir undekapeptittir (11 amino asit kalıntısından oluşan bir zincirden meydana gelen bir peptit). SP ve onunla yakından ilişkili NKA, preprotakinin A geninin diferansiyel eklenmesinden sonra bir polipeptin öncüsünden üretilir (Wakisaka 1990).

Pulpaya zararlı termal, mekanik, kimyasal her türlü uyarın, C tipi sinir liflerinin uyarılması, bradikinin ve prostaglandinler gibi enflamatuar mediyatörlerin ortamda bulunması SP'nin salınmasına neden olur (Olgart ve Kerezoudis 1994).

Akut geri dönüşümsüz pulpitis teşhisi konulan dişlerde SP reseptör ekspresyonunu sağlıklı pulpaya sahip dişler ve arasında karşılaştırmak için yapılan çalışmalar, pulpadaki SP reseptör ekspresyonunun, klinik enflamasyon sırasında önemli ölçüde daha yüksek olduğu göstermiştir (Caviedes-Bucheli, Gutierrez-Guerra ve ark. 2007, Sattari, Mozayeni ve ark. 2010, Heidari, Shahrabi ve ark. 2017)

#### **2.5. Nörokinin A**

NKA, nöropeptit nörotransmitterlerde taşikininin ailesinin bir üyesidir. NKA, enflamatuar yanıtlara verilen tepkilerde yer alır ve hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde her yerde bulunur. SP ile aynı preprotakinin A geninden üretilir (Severini, Improta ve ark. 2002) .

Vücutta, özellikle ekstrevasküler düz kasın uyarılması, vazodilatasyon, hipertansif etki, bağışıklık sistemi aktivasyonu ve ağrı yönetimi gibi çeşitli rollere sahiptir. SP ve NKA, orta ile şiddetli ağrı sinyallerinin oluşumu ve

transferinde rol alan ana nörotransmitterlerdendir. Çalışmalar pulpal ağrıda CGRP, NKA ve SP'nin arttığını göstermektedir (Caviedes-Bucheli, Camargo-Beltrán ve ark. 2004, Sattari, Mozayeni ve ark. 2010, Heidari, Shahrabi ve ark. 2017)

## 2.6. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP)

CGRP hem periferik hem de merkezi nöronlarda üretilir. Güçlü bir peptid vazodilatördür ve nosisepsiyonun iletilmesinde işlev görür (Joyce, Fiscus ve ark. 1990). Omurilikte, CGRP'nin işlevi ve ekspresyonu, sentezin konumuna bağlı olarak değişebilir. CGRP, omuriliğin ventral boynuzunda sentezlendiğinde esas olarak motor nöronların hücre gövdelerinden üretilir ve yaralanmadan sonra sinir dokusunun yenilenmesine katkıda bulunur. Omuriliğin dorsal boynuzunda sentezlendiğinde ise, dorsal kök ganglionundan üretilir ve ağrının iletilmesiyle bağlantılıdır. CGRP'nin kardiyovasküler homeostaz ve nosisepsiyonda rol oynadığı düşünülmektedir (Chen, Zhang ve ark. 2010) .

Pulpal nöronlardan ve muhtemelen diğer pulpal hücrelerden CGRP salınımının, enflamatuar süreci regüle ettiği düşünülmektedir (Olgart ve Kerezoudis 1994). CGRP, reseptörünün dış pulpasındaki çeşitli hedef hücrelerde ekspresyonu nedeniyle enflamatuar, immün ve vasküler yanıtları modüle eder. Dış pulpası gibi düşük kompliyanslı bir ortamda, bu düzenleyici mekanizmalar, geri dönüşümsüz pulpitis gelişimine veya nekrotik dokuya geçişe katkıda bulunabilir (Caviedes-Bucheli, Camargo-Beltrán ve ark. 2004) .

## 3. ENFLAMATUAR MEDİYATÖRLERİN ANALİZİ

Yukarıda anlatılan enflamatuar mediyatörlerin tespiti ve incelenmesi için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Endodontide günümüze kadar moleküler teşhis için diş eti oluğu sıvısı, pulpa kaynaklı kan, dentin kaynaklı sıvı ve periapikal sıvı örnekleri kullanılmıştır (Dincer, Erdemir ve ark. 2020).

### 3.1. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS, periodontal dokularda üretilen enflamatuar bir eksüdadır. Serum ve parçalanmış doku ürünleri, enflamatuar mediyatörler ve diş plağı bakterileri ile ilişkili antikorlar gibi lokal olarak üretilen bileşenlerden oluşur (Subbarao, Nattuthurai ve ark. 2019). Bileşenler, sıvının oluğa giderken içinden geçtiği serum, bağ dokusu ve epitel dahil olmak üzere bir dizi kaynaktan üretilir. Diş eti oluğunun mekanik temizliğine yardım eder ve ayrıca diş eti hastalıklarına karşı antikor içermesiyle antimikrobiyal özelliğe sahiptir. Çeşitli araştırmacılar, DOS'un serum, lökositler ve periodonsiyumun yapısal hü-

releri ve oral bakterilerin ürettiği ürünlerin kompleks bir karışımı olduğunu doğrulamıştır. (Subbarao, Nattuthurai ve ark. 2019).

DOS içerisinde; hücresel bileşenler (epitel, bakteri, lökositler, eritrositler, lökositler, virüsler ve yan ürünleri), elektrolitler, bakteriyel-metabolik ürünler, sitokinler, konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri (asit fosfataz, alkalin fosfataz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aril sülfataz vb.) ve immünoglobulinler bulunur (Hatipoğlu 2010).

DOS, periodontal hastalık açısından büyük önem taşır. Günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğunda periodontal olarak hastalıklı dişlerin DOS'unda bulunan konakçı faktörlerin sağlıklı dişlerden farklı olduğu gözlemlenmiştir (Loos ve Tjoa 2005). Bu nedenle, periodontal hastalığın etiyolojik faktörü ne olursa olsun DOS'un değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır (Taba, Kinney ve ark. 2005). Periodonsiyumun kök kanal sistemiyle olan vasküler bağlantısı nedeniyle endodontik patolojilerin tanı ve tedavisinde DOS analizlerinin faydalı olabileceği düşünülmüş ve buna yönelik çalışmalar yapılmıştır (Awawdeh, Lundy ve ark. 2002).

### **3.1.1. Endodontik Patolojilerde DOS Enflamatuar Mediyatörlerinde Meydana Gelen Değişimler**

Semptomatik geri dönüşümsüz pulpitisli dişlerde yapılan çalışmalarda pulpada IL-18 ve IL-18 mRNA seviyeleri için önemli ölçüde artan gen ekspresyonu kaydedilmiştir (Zehnder, Delaleu ve ark. 2003). Akut pulpitisli pulpa dokusunda, normal ve asemptomatik enflame pulpalara kıyasla daha yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri tespit edilmiştir (Pezelj-Ribaric, Anic ve ark. 2002). Bu bilgilerden yola çıkarak Karapanau ve ark., DOS'da artmış IL-8 ve/veya TNF- $\alpha$ 'nın pulpa enflamasyonu ve ağrısını değerlendirmede yararlı olabileceği fikrinden yola çıkarak, akut pulpitisli, komşuluğundaki ve kontralateralindeki (kontrol) dişlerde DOS IL-8 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini araştırmışlardır. Ayrıca, IL8 veya TNF- $\alpha$  DOS düzeylerinin yüksek ağrı yoğunluğu ile herhangi bir ilişkisi olup olmadığını da incelemişlerdir. Çalışmada hastaların ağrı şiddeti sözlü sayısal gösterge kullanılarak (1-10 arası) kaydedilmiştir. Akut pulpitisli dişlerin bir grubuna lokal anestezi yapılmış ve daha sonra tekrar DOS örnekleri alınmıştır. Çalışma sonucunda IL-8 seviyesi ölçümlerinde özellikle akut pulpitisli dişlerde enflamasyon sürecini yansıtabilecek şekilde değişim gözlemlenmiştir. Ağrılı irreversible pulpitisli dişlerde IL-8 seviyesi, komşu ve kontralateralindeki dişlere kıyasla yüksek bulunmuştur. Lokal anestezi yapılan dişlerde ise, IL-8 seviyesi düşük ve sağlıklı kontralateral diş yakın bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları DOS IL-8 seviyelerinin akut pul-

tisinin derecelendirilmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada TNF- $\alpha$ , DOS'da tespit edilememiştir (Karapanou, Kempuraj ve ark. 2008).

Awadeh ve ark., klinik olarak pulpa kaynaklı ağrı tespit edilen dişlerin DOS'larında SP, NKA ve CGRP varlığının araştırılmasını ve ağrılı dişlerde pulpa ekstirpasyonundan sonra DOS'daki bu nöropeptitlerin seviyelerinde herhangi bir değişiklik meydana gelip gelmediğini saptamak için yaptıkları çalışmalarında, geri dönüşümsüz pulpitis teşhisi konulan ve endodontik tedavi planlanan her bir dişin mezial interproksimal diş eti olduğundan DOS örneklerini toplamışlardır. Bu dişlere komşu olan ve kontralateralinde bulunan dişlerden de DOS örnekleri alınmıştır. Ölçüm sonucunda, kontralateral kontrol dişleri ile karşılaştırıldığında ağrılı dişlerin DOS'larında önemli ölçüde daha fazla SP miktarı tespit edilmiştir. Komşu dişlerden alınan SP miktarları ve konsantrasyonları, ağrılı ve kontralateral dişler için olanlara kıyasla orta seviyede bulunmuştur. NKA miktarları benzer şekilde ağrılı dişlerde önemli miktarda yüksek, komşu dişlerde orta ve kontralateraldeki dişlerde ise düşük izlenmiştir. Ağrılı dişlerde DOS'da saptanan CGRP miktarı ve konsantrasyonu ile kontralateral kontrol dişlerinde ölçülen miktar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Daha sonra 21 ağrılı diştan oluşan alt grubun kök kanal tedavisine başlanmıştır. Pulpa ekstirpasyonundan 1 hafta sonra yapılan DOS analizlerinde, SP seviyesinde büyük ölçüde bir azalma meydana gelmiştir. NKA ve CGRP ölçümlerinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. SP ve NKA, ağrı iletimi için kritik nörotransmitterler olduğundan ağrılı dişlerin DOS'unda artmış SP ve NKA seviyeleri, pulpal enflamasyon ve ağrı arasında bir ilişki varlığını gösterebilir. Ayrıca komşu dişlerin DOS'larında kontralateral dişlerden daha yüksek miktarda SP ve NKA tespit edilmesi, ağrılı dişlerdeki pulpal enflamasyonun komşu dişleri ve periodontal dokuları etkilediğini kanıtlar niteliktedir. Bu durumun akut pulpitiste birçok hastanın ağrılarının kaynağını lokalize ederken yaşadıkları güçlük için biyokimyasal bir açıklama olduğu düşünülebilir (Awawdeh, Lundy ve ark. 2002).

Avellan ve ark., ağrılı dişlerde DOS'da mediyatör salınımını ölçmeyi amaçladıkları çalışmalarında, dişlere uygulanan ağrı stimülasyonu ile DOS MMP-8 seviyesini ölçmüşlerdir. Üst santral dişlere uygulanan ağrı stimülasyonu ile MMP-8 seviyesinde belirgin artış gözlemlenmiştir. Bu artış stimülasyon sonrasında birkaç dakika daha devam etmiştir. Kontrol dişlerinde ise stimülasyon sonrası DOS MMP-8 seviyelerinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Bu sonuçlar, dişe uygulanan ağrı stimülasyonunun, komşu diş eti dokularında artmış proteolitik potansiyel ile lokal enflamatuvar yanıtları indükleyebileceğini ve pulpal ağrının, DOS MMP-8 seviyelerinin lokal



regülasyonuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Avellán, Sorsa ve ark. 2008).

Apikal periodontitis, diş pulpasının bakteriyel enfeksiyonunun neden olduğu periradiküler dokuların enflamasyonu ve yıkımı ile karakterizedir (Rechenberg, Bostanci ve ark. 2014). Kemik ve apikal periodontal ekstraselüler matriks yıkımının bir sonucu olarak apikal granülom veya kist meydana gelir. Jelatinolitik aktiviteye sahip MMP'ler periapikal lezyonlarda periodonsiyum ve alveolar kemiğin yıkımında rol oynayabilirler. Belmar ve ark., apikal lezyonlu dişlerin DOS'larındaki jelatinolitik aktiviteyi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, apikal lezyonlu dişlerden ve sağlıklı kontrol dişlerinden DOS örnekleri alıp MMP seviyelerini incelemişlerdir. DOS analizi farklı moleküler ağırlıklarda jelatin bantlar göstermiş ve MMP-9 bantları etkilenen tüm dişlerde ve çoğu kontrol dişinde tespit edilmiştir. Lezyonlu dişlerin DOS örneklerinde sağlıklı dişlere kıyasla belirgin olarak daha yüksek proMMP-9 aktivitesi görülmüştür. Aynı sonuçlar MMP-9'un aktif formu için de geçerli bulunmuştur. MMP-2 ise sadece etkilenmiş diş örneklerinde saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, DOS'da MMP-2 ve MMP-9 artışlarının apikal periodontitis ile ilişkili doku yıkımında önemli bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (Belmar, Pabst ve ark. 2008).

Shin ve ark., DOS MMP-8 ve SP seviyelerini ve hastaların klinik belirti ve semptomları ile bu enflamatuar mediatör seviyeleri arasındaki potansiyel ilişkileri araştırmışlardır. Cerrahi olmayan kanal tedavisi planlanan devital dişlerden ve kontralateral sağlıklı dişlerden tedaviye başlamadan önce, ikinci seansta irrigasyon yapılmadan önce ve tedavi sonrasında olmak üzere 3 kez DOS örnekleri toplamışlardır. Kök kanal tedavisi sırasında MMP-8 ve SP seviyelerinin azaldığı ve ardışık 3 zaman diliminde bireyler arasında MMP-8 ve SP seviyelerinde gözlenen farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Hastaların subjektif ağrı seviyelerinin MMP-8 ve SP seviyeleri ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Perküsyon ve mobilite testlerinin MMP-8 seviyeleri ile güçlü bir ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Mevcut çalışmanın sonuçları, periradiküler enflamasyon ilerlemesinde nörojenik enflamasyonun olası bir rolü olduğunu doğrulamıştır (Shin, Lee ve ark. 2011).

Apikal periodontisli dişlerde DOS'da bulunan interlökin-1beta (IL-1 $\beta$ ) ve dentin sialoproteininin (DSP) apikal periodontitis için biyolojik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada pulpal kaynaklı apikal periodontisli dişlerden ve kontralateralindeki dişlerden DOS örnekleri alınmıştır. IL-1 $\beta$  ve DSP seviyelerinde, çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Fakat DOS'un protein içeriği, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma

grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda IL-1 $\beta$  ve DSP'nin periapikal hastalıklar için uygun belirteçler olmadığı kanısına varılmıştır. Kontrol dişleri ile karşılaştırıldığında çalışma grubundaki dişlerin DOS'larında önemli ölçüde daha yüksek tespit edilen nonspesifik protein konsantrasyonlarının varlığı ilginç bir bulgu olarak değerlendirilmiş ve periapikal hastalık için potansiyel bir biyokimyasal belirteç olabileceğini düşündürmüştür (Burgener, Ford ve ark. 2010).

Kök rezorpsiyonu sırasında çevre kemik ve dentinden organik matriks proteinlerinin ve sitokinlerin diş eti oluşuna salındığı hipotezini test etmek amacıyla yapılan bir çalışmada hafif (<2 mm kayıp) ve şiddetli kök rezorpsiyonu (>2 mm) olan bireyler tespit edilmiştir. Kök yapısında herhangi bir kayıp olmayan veya ortodontik tedavi gören bireyler ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Analizde osteopontin (OPN), osteoprotegerin (OPG) ve Reseptör aktivator nükleer kappa B ligand (RANKL)'a karşı antikorlar kullanılmıştır. Analiz sonucunda kontrol ve kök rezorpsiyon grubunda OPN, OPG ve Reseptör aktivator nükleer kappa B ligand RANKL 'ın diferansiyel ekspresyonu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu proteinlerin işlenmiş formları, yalnızca kök rezorpsiyonu olan grupta tespit edilmiştir. RANKL / OPG oranı, şiddetli kök rezorpsiyonu olan bireylerde kontrol deneklerine kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlar, kök rezorpsiyonu olan dişlerin DOS'unda matriks proteinlerinin ve sitokinlerin varlığını doğrulamaktadır. Ayrıca, OPG lokal olarak RANKL'a göre daha yüksek miktarlarda tespit edilmiş ve çalışma gruplarında artan RANKL / OPG oranı, ortodontik diş hareketi sırasında meydana gelen kemik rezorpsiyonu aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (George ve Evans 2009).

Dezerega ve ark., apikal lezyonlarda ve sağlıklı periodontal ligamentte MMP-2 ve MMP-9'un oksidan dengesini, aktivite seviyelerini tespit etmeyi ve kanal tedavisi sonrasındaki değişimlerini görmeyi amaçlamışlardır. Bunun için çalışmalarında apikal lezyonlu dişlerin DOS'larında antioksidan aktiviteyi, MMP-2 ve MMP-9 aktivitelerini kanal tedavisi öncesi ve sonrasında ölçmüşlerdir. Çalışma sonucunda apikal lezyonlu dişlerin DOS'larında MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri sağlıklı dişlere göre daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ve kanal tedavisi yapılmış dişlere kıyasla apikal lezyonlu dişlerin DOS'larında antioksidan miktarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Apikal lezyonların DOS'larında görülen oksidan dengesizliği kanal tedavisinin yapılması ile normal seviyelere dönmüştür (Dezerega, Madrid ve ark. 2012).

2019 yılında Dinçer ve ark. çalışmalarında, sağlıklı ve akut geri dönüşümsüz pulpitis tanısı almış olan kök kanal tedavisi planlanan dişlerin DOS örneklerinde NKA, SP, IL-8, MMP-8 değişimleri karşılaştırılmışlardır. Sağlıklı

dişlere sahip olan ve protetik amaçlı kanal tedavisi yapılacak hastalar ve akut geri dönüşümsüz pulpitis tanısı konmuş dişlere sahip olan hastalar olmak üzere 2 grup oluşturulmuştur. Her hastanın ilgili dişinden ve kontralateralindeki dişinden ilk seans ve ikinci seans DOS örnekleri alınmıştır. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, sağlıklı gruba göre pulpitis grubundaki pulpa örneklerinde NKA miktarları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Pulpitis grubunda ise ilk alınan DOS örneklerinde NKA seviyesi kanal tedavisi sonrasında alınan örnekler göre yüksek izlenmiştir. Yani yapılan endodontik tedavi sonucunda DOS'da NKA salınımı azalmıştır. Pulpitis grubundan ilk seans alınan DOS örneklerinde analiz edilen SP seviyeleri, sağlıklı gruba göre ve pulpitis grubundan ikinci seans alınan örnekler göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, pulpitisli dişlere yapılan kanal tedavisi sonucunda ağrı ve enflamasyonun giderilmesiyle DOS'daki SP seviyelerinin azaldığını göstermektedir. IL-8 seviyesi pulpitisli dişlerde sağlıklı dişlere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Pulpitis grubunda ise kanal tedavisi sonrası alınan ikinci örneklerde IL-8 seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. MMP-8'de de benzer şekilde, sağlıklı grupta ve pulpitisli dişlerin ikinci ölçümlerinde ilk ölçüm yapılan pulpitisli dişlere kıyasla MMP-8 seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Dincer, Erdemir ve ark. 2020).

Aseptomatik apikal periodontitisli dişlerden alınan DOS'da aktif matris metalleri metalloproteinaz-8 (aMMP-8) seviyelerini ve tanısal doğruluğunu belirlemek amacıyla Karteva ve ark. çalışmalarında, aseptomatik apikal periodontitisli dişlerin ve kontralateral dişlerin DOS'larında aMMP-8 seviyelerini ölçmüşlerdir. Aseptomatik apikal periodontitisli dişlerden alınan örneklerde aMMP-8 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. aMMP-8 seviyeleri ile lezyonların hacmi veya çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Karteva ve Manchorova-Velva 2020).

#### 4. TARTIŞMA

Endodontik patolojiler pulpa dokusunda ve periapekte immünolojik reaksiyonlara neden olur. Kök kanal sistemi ve periodonsiyum arasındaki bağlantı nedeniyle pulpal enflamasyon periodontal bölgede lokal immün yanıtı uyarır. Periapekte meydana gelen bu immünolojik değişimleri incelemek amacıyla çeşitli çalışmalarda periodontal hastalıkta önemli bir gösterge olan DOS'da bulunan biyobelirteçlerin ölçümleri yapılmıştır.

Akut pulpitisli dişlerde DOS'da IL-8 seviyesinin sağlıklı dişlere göre kıyaslayan çalışmada pulpitisli grupta sağlıklı gruba göre IL-8 seviyesinin

anlamli şekilde yuksek olduğu bulunmuştur (Karapanou, Kempuraj ve ark. 2008, Dincer, Erdemir ve ark. 2020). Ayrıca ağrılı akut pulpitisli dişlere lokal anestezi yapıldığında DOS'da IL-8 seviyesinin azaldığı gözlenmiştir (Karapanou, Kempuraj ve ark. 2008). Kanal tedavisi yapılmadan önce ve yapıldıktan sonra akut pulpitisli dişlerin DOS'larında IL-8 ölçümü yapan başka bir çalışmada pulpa ekstirpasyonundan sonra IL-8 seviyelerinde anlamli bir şekilde düşüş olduğu belirlenmiştir (Dincer, Erdemir ve ark. 2020). Bu bulgular akut pulpitisli dişlerin DOS'larındaki yüksek IL-8 seviyesinin pulpal enflamasyon kaynaklı olabileceğine işaret etmektedir (Dincer, Erdemir ve ark. 2020).

Klinik olarak sağlıklı dişlere kıyasla pulpal kaynaklı ağrı tanısı alan dişlerin DOS'larında daha yüksek seviyede SP ve NKA varlığı izlenmiştir (Awawdeh, Lundy ve ark. 2002). SP ve NKA da izlenen bu değişim pulpal enflamasyon ve ağrı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu düşüncenin kesinleşmesi için daha büyük çalışma grupları oluşturulmalı, NKA ve SP seviyeleri akut pulpitisli ve komşuluğundaki dişlerin DOS'unda ölçülmeli ve aralarında anlamli bir ilişki olup olmadığı incelenmelidir. Dişlere uygulanan kanal tedavisi sonrası DOS SP seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (Awawdeh, Lundy ve ark. 2002) . Bu durum akut pulpitiste pulpal enflamasyonun DOS'da SP seviyesinin yükselmesine neden olduğunu göstermektedir (Awawdeh, Lundy ve ark. 2002).

Awadeh ve ark. kanal tedavisi sonrası ölçümlerde DOS'daki NKA seviyelerinde anlamli bir fark tespit etmezken, benzer bir çalışmada Dinçer ve ark. NKA seviyelerinde anlamli bir şekilde azalma gözlemlemiştir. Bu farklılığın Awadeh ve ark. çalışmasında kanal tedavisi sonrası NKA ölçümünde kanal tedavisi öncesinden daha küçük bir çalışma grubunun kullanılmasından kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (Awawdeh, Lundy ve ark. 2002).

Devital ağrılı dişlerde kanal tedavisi öncesinde ve sonrasında DOS ölçümü yapılan bir çalışmada kanal tedavisi öncesi SP seviyeleri kanal tedavisi sonrası ölçülen seviyelerden daha yüksek çıkmıştır (Shin, Lee et al. 2011) . Deneysel diş ağrısı ile stimüle edilen dişlerin incelendiği başka bir çalışmada da DOS'da SP miktarı yükselmiştir (Avellán, Sorsa ve ark. 2008). Bu sonuçlar DOS'da SP salınımının pulpal kaynaklı ağrı ile arttığının kanıtı olabilir (Shin, Lee et al. 2011).

MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin apikal lezyonlu dişlerin DOS'unda sağlıklı dişlerden daha yüksek seviyelerde bulunması, apikal periodontitiste görülen kemik ve doku yıkımından bu mediyatörlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Belmar, Pabst ve ark. 2008, Dezerega, Madrid ve ark.

2012). Akut pulpitisli dişlerin DOS'unda da sağlıklı dişlere kıyasla daha yüksek MMP-8 seviyelerinin bulunması (Shin, Lee ve ark. 2011, Dincer, Erdemir ve ark. 2020) ve deneysel diş ağrısı ile DOS'da MMP-8 seviyelerinin yükselmesi (Avellán, Sorsa ve ark. 2008) pulpal ağrının, DOS'da MMP-8 seviyelerinin lokal salınımına katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Avellán, Sorsa ve ark. 2008, Shin, Lee ve ark. 2011, Dincer, Erdemir ve ark. 2020).

## SONUÇ

Endodontik patolojiler ile DOS enflamatuvar mediyatörlerinin olası ilişkilerinin incelendiği çalışmalarda pulpal hastalıkların DOS içeriğinde az ya da çok değişime neden olduğu gösterilmiştir. DOS'da enflamatuvar mediyatörlerde meydana gelen bu değişimlerin endodontik patolojilerin teşhisi, pulpal enflamasyonun derecelendirilmesi ve tedavi yönteminin belirlenmesine yardımcı olabileceği öngörülmektedir. İleride yapılacak olan daha yüksek seviyede kanıt sunan, daha büyük örneklem boyutuna sahip randomize kontrollü çalışmalarda DOS örneklerinde ölçülen enflamatuvar mediyatör seviyeleri ile endodontik patolojiler arasında anlamlı ilişkilerin bulunması pulpal hastalıklar için diagnostik açıdan önemli bir gelişme olacaktır.

## REFERANSLAR

- AKDOĞAN, M. and M. YÖNTEM (2018). "Sitokinler." *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* **3**(1): 36-45.
- Avellán, N.-L., et al. (2008). "Experimental tooth pain elevates substance P and matrix metalloproteinase-8 levels in human gingival crevice fluid." *Acta Odontologica Scandinavica* **66**(1): 18-22.
- Awawdeh, L., et al. (2002). "Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth." *International Endodontic Journal* **35**(1): 30-36.
- Aydın, M. (2000). "Endodontik immünoloji." Ed Alaçam T. *Endodonti. Bölüm 14*.
- Belmar, M. J., et al. (2008). "Gelatinolytic activity in gingival crevicular fluid from teeth with periapical lesions." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **105**(6): 801-806.
- Burgener, B., et al. (2010). "Biologic markers for odontogenic periradicular periodontitis." *Journal of endodontics* **36**(8): 1307-1310.
- Caviedes-Bucheli, J., et al. (2004). "Expression of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in irreversible acute pulpitis." *Journal of endodontics* **30**(4): 201-204.
- Caviedes-Bucheli, J., et al. (2007). "Substance P receptor expression in healthy and inflamed human pulp tissue." *Int Endod J* **40**(2): 106-111.
- Chen, L.-J., et al. (2010). "Expression of calcitonin gene-related peptide in anterior and posterior horns of the spinal cord after brachial plexus injury." *Journal of Clinical Neuroscience* **17**(1): 87-91.
- Dezerega, A., et al. (2012). "Pro-oxidant status and matrix metalloproteinases in apical lesions and gingival crevicular fluid as potential biomarkers for asymptomatic apical periodontitis and endodontic treatment response." *Journal of inflammation* **9**: 1-9.
- Dincer, G. A., et al. (2020). "Comparison of neurokinin A, substance P, interleukin 8, and matrix metalloproteinase-8 changes in pulp tissue and gingival crevicular fluid samples of healthy and symptomatic irreversible pulpitis teeth." *Journal of endodontics* **46**(10): 1428-1437.
- George, A. and C. Evans (2009). "Detection of root resorption using dentin and bone markers." *Orthodontics & craniofacial research* **12**(3): 229-235.
- Hatipoğlu, H. (2010). "Dişeti oluğu sıvısı (DOS) elde etme sürecine etki eden potansiyel faktörler." *EÜ Dişhek Fak Derg* 2010; **31**: 69-81
- Heidari, A., et al. (2017). "Comparative study of substance P and neurokinin A in gingival crevicular fluid of healthy and painful carious permanent teeth." *Dent Res J (Isfahan)* **14**(1): 57-61.

- Joyce, C. D., et al. (1990). "Calcitonin gene-related peptide levels are elevated in patients with sepsis." *Surgery* **108**(6): 1097-1101.
- Karapanou, V., et al. (2008). "Interleukin-8 is increased in gingival crevicular fluid from patients with acute pulpitis." *Journal of endodontics* **34**(2): 148-151.
- Karteva, T. and N. Manchorova-Veleva (2020). "Biomarker for Asymptomatic Apical Periodontitis in Gingival Crevicular Fluid: aMMP-8." *European Journal of Dentistry* **14**(02): 239-244.
- Kuralay, F. and Z. Çavdar (2006). "İnflamatuvar mediyatörlere toplu bir bakış." *Genel Tıp Dergisi* **16**(3): 143-152.
- Loos, B. G. and S. Tjoa (2005). "Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid?" *Periodontol 2000* **39**: 53-72.
- Mustafa, U. and Ş. D. ELTAS 2015 "Periodontal hastalıklarda MMP-8'in rolü." *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* **25**: 80-85.
- Olgart, L. and N. P. Kerezoudis (1994). "Nerve-pulp interactions." *Arch Oral Biol* **39 Suppl**: 47S-54S.
- Pezelj-Ribaric, S., et al. (2002). "Detection of tumor necrosis factor  $\alpha$  in normal and inflamed human dental pulps." *Archives of Medical Research* **33**(5): 482-484.
- Rechenberg, D.-K., et al. (2014). "Periapical fluid RANKL and IL-8 are differentially regulated in pulpitis and apical periodontitis." *Cytokine* **69**(1): 116-119.
- Rechenberg, D. K. and M. Zehnder (2014). "Molecular diagnostics in endodontics." *Endodontic Topics* **30**(1): 51-65.
- Sattari, M., et al. (2010). "Substance P and CGRP expression in dental pulps with irreversible pulpitis." *Aust Endod J* **36**(2): 59-63.
- Severini, C., et al. (2002). "The tachykinin peptide family." *Pharmacol Rev* **54**(2): 285-322.
- Shin, S.-J., et al. (2002). "Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions." *Journal of endodontics* **28**(4): 313-315.
- Shin, S.-J., et al. (2011). "Matrix metalloproteinase-8 and substance P levels in gingival crevicular fluid during endodontic treatment of painful, nonvital teeth." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **112**(4): 548-554.
- Stape, T. H. S., et al. (2018). "In situ analysis of gelatinolytic activity in human dentin." *Acta Histochemica* **120**(2): 136-141.
- Subbarao, K. C., et al. (2019). "Gingival crevicular fluid: an overview." *Journal of pharmacy & bioallied sciences* **11**(Suppl 2): S135.

- Taba, M., et al. (2005). "Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases." *Dental Clinics* **49**(3): 551-571.
- Wahlgren, J. (2003). "Matrix metalloproteinases in pulpitis, chronic apical periodontitis and odontogenic jaw cysts."
- Wakisaka, S. (1990). "Neuropeptides in the dental pulp: distribution, origins, and correlation." *J Endod* **16**(2): 67-69.
- Zehnder, M., et al. (2003). "Cytokine gene expression—part of host defence in pulpitis." *Cytokine* **22**(3-4): 84-88.





# İrreversible Pulpitisli Dişlerde Vital Pulpa Tedavileri

Hasan Uyanık<sup>1</sup>

Edanur Maraş<sup>2</sup>

## Özet

Vital pulpa tedavileri derin çürüklü dişlerde pulpa dokusunun canlılığının mümkün olduğunca korunması amacıyla cerrahi olmayan kök kanal tedavisine alternatif olarak sunulmaya başlanmıştır. Yüksek standartlarda yapılan kök kanal tedavilerinin başarı oranlarının %90'ın üzerinde olduğunu bildiren birçok kanıt rağmen araştırmacılar yıllar boyunca olabildiğince konservatif yaklaşımlar ile tedavi başarısını artırmaya çalışmışlardır. Çünkü dental dokulardaki immün cevabın devam edebilmesi için pulpal dokuların korunması gerekmektedir. Doğru teşhis ile beraber biyouyumlu materyaller kullanılarak doğru teknikle yapılan vital tedavilerin başarı şansının en az cerrahi olmayan kök kanal tedavisi kadar yüksek olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu bölümde pulpa hastalıklarının teşhisinin nasıl konulması gerektiği, hangi durumlarda vital pulpa tedavilerinin geleneksel kök kanal tedavisine tercih edilebileceği ve vital pulpa tedavilerinin hangi materyaller ile nasıl yapılması gerektiğine dair yayınlanan çalışmalar değerlendirilecektir.

## 1. Pulpa Hastalıklarının Klinik Sınıflaması

Pulpa dokusu dentin dokusu ile çevrelenmiş zengin inervasyona sahip vas-küler bir yapıdır. Bu iki doku birlikte dentin-pulpa kompleksini oluşturur. Bu kompleks mikroorganizmalara karşı immünolojik savunma ile diş korur. Derin çürük veya travma gibi sebeplerle bu savunma hattının yetersiz kaldığı durumlarda endodontik tedaviye ihtiyaç duyulur. Endodontik tedavilerin doğru planlanabilmesi için 2016 yılında Amerikan Endodontisler Derneği tarafından pulpal hastalıkların klinik ve histopatolojik durumları göz önüne alınarak nesnel ve öznel bulgularla sağlıklı veya hastalıklı dokunun varlığını

1 Araş. Gör., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, hasan.uyanik@erdogan.edu.tr, Orcid: 0009-0002-3991-4611

2 Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, edanur.maras@erdogan.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7905-2935

bildiren bir sınıflama geliştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre hastalıklı vital pulpa, pulpitis olarak isimlendirilir ve reversible pulpitis ve irreversible pulpitis olmak üzere ikiye ayrılır.

### **1.1. Normal Pulpa**

Pulpanın semptomsuz olduğu ve pulpa testlerine normal cevap verdiği klinik durumdur. Pulpa testlerinde oluşan ağrı oldukça hafiftir ve kısa süre içerisinde geçen karakterdedir. Radyografik olarak pulpada çürük veya herhangi mekanik bir sebeple ekspoz belirtisi yoktur. Normal pulpada herhangi bir endodontik tedavi ihtiyacı yoktur.

### **1.2. Pulpitis**

Pulpitis dental pulpanın klinik ve histolojik olarak inflamasyonunu belirten terimdir. Klinik olarak geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilir. Çürükler, hatalı restorasyonlar, açık dentin dokusu ve yeni yapılan dental tedaviler gibi çeşitli faktörler pulpitis sebepleri olabilir. Radyolojik veya periodontal değişiklik yoktur.

#### **1.2.1. Reversible (Geri Dönüşümlü) Pulpitis**

Etkenin ortadan kaldırılması sonrası inflamasyonun çözülmesi ve pulpanın normal hale dönmesi ile sonuçlanan, pulpanın şiddetli olmayan inflamasyonunu gösteren klinik tanıdır.

#### **1.2.2. İrreversible (Geri Dönüşümsüz) Pulpitis**

Vital pulpanın iyileşme yeteneğini kaybedecek kadar inflamasyonlu hale geldiğini gösteren klinik tanıdır. Çoğunlukla reversible pulpitisin ilerlemesi sonucu oluşur. İrreversible pulpitis semptomatik veya asemptomatik karakterde olabilir.

##### **1.2.2.1. Semptomatik İrreversible Pulpitis**

Semptomatik irreversible pulpitis aralıklı veya spontan ağrı ile karakterizedir. Özellikle soğukta olmak üzere, sıcaklık değişikliklerinde uyaran ortadan kalktıktan sonra ağrı geçmez; uzun süre bazen de artarak devam edebilir. Bu vakalarda ağrı keskin veya yoğun, lokal, yaygın ya da yansıyan şekilde olabilir. Hasta bazen ağrısı olan dişini ayırt edemez. Bu durum inflamasyonun pulpa ile sınırlı olduğunu düşündürür. Fakat inflamasyon periapikal bölgeye ulaştığında hasta ağrısı olan dişini lokalize etmeye başlar.

Periradiküler kemikte radyolojik bir bulgu yoktur veya çok az değişiklik vardır. Fakat ilerlemiş durumlarda periodontal ligamentte belirgin kalınlaşma görülebilir. Tedavi edilmezse diş nekrotik hale gelir.

### *1.2.2.2. Asemptomatik İrreversible Pulpitis*

Asemptomatik irreversible pulpistide derin çürükler klinik veya radyolojik olarak pulpaya kadar uzanmış olsalar da semptom oluşturmazlar. Tedavi edilmediği takdirde diş semptomatik hale geçebilir veya nekroz gelişebilir. Bu durum şiddetli ağrıya neden olabileceğinden bir an önce tedaviye başlanmalıdır.

## **1.3. Pulpa Nekrozu**

Semptomatik veya asemptomatik irreversible pulpitisin ilerlemesi sonucu oluşan, pulpanın vitalitesini kaybettiği durumdur. Nekroz pulpaya sahip diş pulpa testlerine pozitif cevap veremez. Çünkü nekrotik pulpada kan akışı yoktur ve pulpadaki sinir lifleri fonksiyon göremezler. Total nekrozda genellikle semptom yoktur. Hastalık periradikiler dokulara ilerlediğinde semptomlar görülmeye başlar.

## **2. Pre-operatif Teşhis**

Hastanın ayrıntılı anamnezinin alınmasından sonra detaylı klinik ve radyografik muayene yapılmalıdır. Çürüğün derinliği hakkında radyografiler aracılığıyla bilgi sahibi olunabilir. Fakat kalan dentin miktarının radyografik görüntü üzerinden tam olarak anlaşılabilmesi mümkün değildir. Pulpistide genellikle radyografik olarak belirlenebilen apikal patoloji olmadığından teşhis hastanın ağrı geçmişine ve pulpa testlerine verilen cevaba göre konulur. Alınan anamneze göre soğuk veya tatlı uyaranlara karşı hafif, kalıcı olmayan ağrı varlığı reversible pulpitisini düşündürür. Eğer anamnezde uyku kesintisi öyküsü ile spontan veya sürekli ağrı varsa ve termal testlere veya elektrikli pulpa testlerine abartılı uzamış yanıtlarla künt, zonklayan, keskin veya yayılan şiddetli ağrı duyuluyorsa irreversible pulpitis düşünülür. Pulpal nekroz, termal ve elektrikli pulpa testlerine verilen negatif yanıt, pulpa kanamasının olmaması veya pulpa odasına erişildikten sonra pulpa dokusunda görülen dejenerasyon ile doğrulanabilir. Bu durumda vital pulpa tedavisi endike değildir ve kök kanal tedavisi seçeneği değerlendirilmelidir.

## **3. Vital Pulpa Tedavileri**

Vital pulpa tedavisi dişlerin vitalitelerini kaybetmeden biyoyumlu materyaller kullanılarak dişin tedavi edilmesi işlemidir.

### 3.1. İndirekt Pulpa Kuafajı

Derin çürüklü veya travmatize olmuş vital pulpalı dişlerde pulpa ekspoz olmadan bir miktar enfekte dentin bırakılarak üzerinin biyouyumlu materyaller ile örtülerek restore edilme işlemidir. Bu işlem ile kalan demineralize dentinin, remineralize olması ve pulpa üzerindeki dentin kalınlığının tersiyer dentin oluşumu ile artırılması amaçlanır.

Asemptomatik veya reversible inflamasyonlu pulpa, indirekt pulpa kuafajı ile tedavi edilebilir. Kaldırılan enfekte dentin miktarı tekniğe göre değişmektedir. Kidd eğer kalan çürüğün periferinde iyi bir sızdırmazlık sağlanabiliyorsa çürük dokusunun tamamen uzaklaştırılmasının gereksiz olabileceğini öne sürmüştür.

### 3.2. Direkt Teknikler

Direkt pulpa kuafajı, asemptomatik veya reversible pulpitisli dişlerde çürük tamamen uzaklaştırıldıktan sonra oluşan çürüksüz pulpa ekspozunun üzerine pulpa ile direkt temasta olan bir medikaman yerleştirilerek yapılan restorasyon olarak tanımlanabilir. Daha şiddetli pulpiti olan, çürükle ekspoz ya da tükürük ile kontamine olmuş dişlerde, sağlıklı pulpaya ulaşıncaya kadar enfekte doku çıkarılarak pulpotomi yapılır. Eğer kanama kabul edilebilir bir zamanda durdurulamazsa geri dönüşsüz bir inflamasyondan şüphelenilebilir. Literatürde kabul edilebilen zaman aralıkları konusunda araştırmacılar tarafından bir fikir birliğine varılamamıştır. Ricucci ve ark. 2–3 dk, Duncan ve ark. 5 dk, Bogen ve Chandler ise 10 dk içerisinde kanamanın durması gerektiğini önermektedirler.

## 4. Vital Pulpa Tedavilerinde Kullanılan Materyaller

Kalsiyum hidroksit, vital pulpa tedavilerinde uzun süredir altın standart medikaman olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum silikat esaslı materyal olan mineral trioksit agregat (MTA) üstün biyolojik, sızdırmazlık ve mekanik özellikleri sebebiyle ekspoz pulpanın yönetiminde tercih edilen bir materyal olarak kalsiyum hidroksiti geride bırakmıştır.

## 5. İrreversible Pulpitis Tedavisi

Geleneksel yöntem olarak irreversible pulpitisin tedavisi kök kanal tedavisidir. Günümüzde tedavi tekniklerinin gelişmesiyle birlikte konservatif pulpa tedavileri, derin çürük, travmatik pulpa ekspozları ve gelişimsel anomalilerin tedavisinde kök kanal tedavisine alternatif bir tedavi seçeneği olmaya başlamıştır. Konservatif pulpa tedavilerinde, kanal orifislerine kadar pulpa uzaklaştırılarak total pulpotomi yapılır. Sodyum hipoklorit (NaOCl) ile irri-

gasyon yapılarak debrisler uzaklaştırılır. Sonrasında yine NaOCl emdirilmiş bir pamuk pelet ile kanal orifislerine hafif basınç uygulanarak yaklaşık 10 dakikalık bir süre sonunda hemostaz sağlanabilirse, 1.5-3 mm kalınlığında kalsiyum silikat tabakası sağlıklı pulpa dokusu üzerine yerleştirilir. Eğer 10 dakikadalık sürede hemostaz sağlanamaz ise, tedavi endikasyonu kök kanal tedavisi olmalıdır.

## 6. İrreversible pulpitisli dişlerde vital pulpa tedavileri

Vital pulpa tedavileri inflame pulpanın iyileşme potansiyeli göz önüne alındığında pulpayı etkileyen çürük lezyonları olan matür dişlerde, hem reversible pulpitis hem de irreversible pulpitis için kök kanal tedavisine güvenilir bir alternatif olarak kabul edilebilir. Bu bağlamda, araştırmacılar daimi dişlerde pulpotomi ve geleneksel endodontik tedavilerin sonuçlarını çeşitli çalışmalarda karşılaştırmışlardır.

Vital pulpa tedavileri ile ilgili Cushley ve ark. tarafından yapılan bir sistematik incelemede, 12 aylık takibin ardından klinik başarı oranının %97.4 ve radyografik başarı oranının %95.4 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu incelemede tam bir koronal pulpotominin (total pulpotomi) çürükle ilişkili irreversible pulpitisten etkilenen daimi dişlerin tedavisinde oldukça etkili olduğu rapor edilmiştir. 36 aylık kontrol randevularında ise klinik başarı oranının %93.97 ve radyografik başarı oranının %88.39 olarak görülmesi vital pulpa tedavisinin kök kanal tedavisi ile karşılaştırılabilir bir başarıya sahip olduğunun göstergesidir. Bu nedenle araştırmacılar, semptomatik daimi dişlerin koronal pulpotomisinin sadece geleneksel endodontik tedaviden önce acil bir ağrı giderme prosedürü olarak düşünülmemesi gerektiği ve bu prosedürün kök kanal tedavisine potansiyel bir alternatif olabileceği sonucuna varmışlardır. Santos ve ark. tarafından yapılan başka bir sistematik incelemeğe göre, semptomatik irreversible pulpitis tanısı alan daimi molar dişlerde hidrofilik kalsiyum silikat simanlar ile gerçekleştirilen vital pulpa tedavisi ile elde edilen başarı oranlarının %81 ila 90 arasında değiştiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bahsedilen her iki sistematik incelemeğe sınırlı çalışmaların dahil edildiği ve potansiyel sapmaların olduğu vurgulanmalıdır. Özellikle Cushley ve ark., sadece randomize klinik çalışmaları ve prospektif çalışmaları incelemelerine dahil etmiş olup, çalışmaya dahil edilebilecek kriterlere sahip potansiyel makaleleri göz ardı ederek incelemeye “total pulpotomi” gibi tek bir tedavi yaklaşımını ele alan retrospektif makaleleri dahil etmişlerdir. Öte yandan, Santos ve ark., parsiyel pulpotomi ve total pulpotominin her ikisini de dahil etmeleri ve yalnızca prospektif klinik çalışmalar ile randomize klinik çalışmaları değerlendirmeleri sonucunda daha güvenilir kanıtlar bildiren bir

inceleme sunmuşlardır. Bu yönüyle başarı oranları açısından farklı sonuçlar verilip daha iyi bir karşılaştırma sunulabilmiştir.

Asgary ve ark. tarafından yapılan 271 daimi molar dişin dahil edildiği 5 yıl takipli bir randomize kontrollü klinik çalışmada kalsiyum içerikli medikaman kullanılarak yapılan vital pulpa tedavisi ile cerrahi olmayan kök kanal tedavisi karşılaştırılmış ve vital pulpa tedavilerinde %78.1 başarı oranı tespit edilirken, kök kanal tedavisinde %75.3 başarı oranı bulunarak bu iki prosedür arasında başarı oranı açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Galani ve ark. yaptıkları randomize kontrollü bir klinik çalışmada, 18 aylık takipte derin çürük lezyonları olan semptomatik daimi dişlerin MTA pulpotomileri ve cerrahisiz kök kanal tedavileri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın bulgularına göre, MTA kullanılarak yapılan pulpotomilerde %85 ve kök kanal tedavilerinde ise %87.5 genel başarı oranları ile gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit edilmiştir. Ayrıca, pulpotomi grubunun müdahaleden sonraki ilk hafta içerisinde kök kanal tedavisi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az post-operatif ağrı yaşadığı gözlemlenmiştir.

Koli ve ark., semptomatik irreversible pulpitis ve apikal periodontitis tanısı alan daimi mandibular molar dişler için bir tedavi seçeneği olarak, cerrahi olmayan endodontik tedavi ve vital pulpa tedavisinin bir kombinasyonunu önermişlerdir. Bu tedavi kombinasyonu ile geleneksel kök kanal tedavisinden anlamlı olmasa da daha yüksek bir başarı oranı elde edilmiştir. Taha ve ark. 14 hastada 20 daimi molar dişte yaptıkları çalışmalarında biodentine kullanarak pulpotomi yapmış ve iki gün sonra tüm hastaların ağrılarının geçtiğini bildirmişlerdir. 6 aylık ve 1 yıllık takiplerde 5 dişte radyolojik olarak dentin köprüsü formasyonunu gözlemlemişlerdir. 1 yılın sonunda sadece tek bir dişte internal kök rezorpsiyonu tespit edilmiş ve genel başarı oranı %95 olarak görülmüştür. Taha ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, çürükle pulpanın ekspoz olduğu 52 daimi molar dişte MTA pulpotomisi yapılmıştır. İlk 3 ay hastaların %92'si kontrol randevularına gelirken, 3 yılın sonunda takibe gelen hastaların oranı %80.3'e düşmüştür. İlk yıl klinik başarı oranı %100 ve radyolojik başarı oranı %97.5 olurken, 3 yılın sonunda bu oran %92.5 olmuştur. Periapikal bulgu veren tüm vakalarda periapikal indeks (PAI) skorunda düşme görülmüştür. Jujena ve ark. irreversible pulpitisli daimi molar dişlerde pulpotomi ajanları olarak trombositten zengin fibrin, MTA ve kalsiyum hidroksiti karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Genel klinik başarı oranı 7. günde %94.4 iken, 12 aylık takipte bu oran %85.4 olarak belirlenmiştir. Kullanılan üç ajan arasında ağrı geçirme açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca 6 aylık takipte dişlerin

%26.2'sinin ve 12 aylık takipte %52.4'ünün periodontal aralıklarında genişleme görülmüştür. Radyografik başarı değerlendirildiğinde yine üç ajan arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Total pulpotomi ile karşılaştırıldığında kısmi pulpotomi hastalarında daha iyi sonuçlar gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, cerrahi olmayan kök kanal tedavisine bir alternatif olarak vital pulpa tedavisi yaklaşımının etkinliğini desteklemek için daha büyük bir örneklem büyüklüğü ve daha uzun takip süresine sahip, daha fazla prospektif randomize kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Vital pulpa tedavilerinin klinisyenler için daha güvenilir bir terapötik seçenek olabilmesi için daimi dişlerde vital pulpa tedavilerinin etkinliğinin daha derinlemesine incelenmesi gerekmektedir.

### **Sonuç**

Vital pulpadan daha iyi bir kök kanal dolgu materyali olmadığı kavramı temel olarak vital pulpa tedavilerinin çıkış noktasıdır. Pulpa irreversible hasarlı olsa dahi amputasyon yapılan bir dişte pulpa dokusu iyileşme sürecinde çok önemli olan onarıcı bir potansiyele sahiptir. Bu çerçevede, inflame pulpa dokusu uzaklaştırıldıktan sonra sağlıklı radiküler pulpanın onarım potansiyeli korunarak dişin vitalitesi en azından bir dereceye kadar korunmuş olur. Ayrıca, geride kalan pulpa dokusu bakteriyel mikrosızıntıyı engelleyen biyouyumlu bir materyal ile kapatılırsa, tedavinin zaman içerisinde klinik başarısı, geleneksel endodontik tedavi ile elde edilen başarı oranları ile karşılaştırılabilir bir seviyeye gelmektedir.



## Referanslar

- American Association of Endodontists. Glossary of endodontic terms, ed 9 (2016); American Association of Endodontists Chicago.
- Asgary, S., Eghbal, M. J., Fazlyab, M., Baghban, A. A., & Ghoddsusi, J. (2015). Five-year results of vital pulp therapy in permanent molars with irreversible pulpitis: a non-inferiority multicenter randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*, 19, 335-341.
- Baume, L. J., & Holz, J. (1981). Long term clinical assessment of direct pulp capping. *International dental journal*, 31(4), 251-260.
- Berman LH. (1984). Dentinal sensation and hypersensitivity, a review of mechanisms and treatment alternatives *J Periodontol*, 56: 216.
- Berman, L. H., & Hargreaves, K. M. (2020). Cohen's pathways of the pulp-e-book. Elsevier Health Sciences.
- Berman LH, Kuttler S. (2010). Fracture necrosis, diagnosis, prognosis assessment, and treatment recommendations *J Endod*, 36: 442.
- Bernstein, S. D., Matthews, A. G., Curro, F. A., Thompson, V. P., Craig, R. G., Horowitz, A. J., ... & Collie, D. (2012). Outcomes of endodontic therapy in general practice: a study by the Practitioners Engaged in Applied Research and Learning Network. *The Journal of the American Dental Association*, 143(5), 478-487.
- Boutsiouki, C., Frankenberger, R., & Krämer, N. (2018). Relative effectiveness of direct and indirect pulp capping in the primary dentition. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 19, 297-309.
- Bufersen, S., Jones, J., Shanmugham, J., Hsu, T. Y., Rich, S., Ziyab, A. H., & Chogle, S. (2021). Survival of endodontically treated permanent teeth among children: a retrospective cohort study. *BMC Oral Health*, 21(1), 1-9.
- Cushley, S., Duncan, H. F., Lappin, M. J., Chua, P., Elamin, A. D., Clarke, M., & El-Karim, I. A. (2021). Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *International endodontic journal*, 54(4), 556-571.
- Cushley, S., Duncan, H. F., Lappin, M. J., Tomson, P. L., Lundy, F. T., Cooper, P., ... & El Karim, I. A. (2019). Pulpotomy for mature carious teeth with symptoms of irreversible pulpitis: A systematic review. *Journal of Dentistry*, 88, 103158.
- Duncan, H. F., El-Karim, I., Dummer, P. M., Whitworth, J., & Nagendrababu, V. (2023). Factors that influence the outcome of pulpotomy in permanent teeth. *International Endodontic Journal*, 56, 62-81.

- Duncan, H. F. (2022). Present status and future directions—Vital pulp treatment and pulp preservation strategies. *International Endodontic Journal*, 55, 497-511.
- Endodontists, A. (2003). *Glossary of Endodontic Terms*. Chicago: American Association of Endodontists.
- European Society of Endodontology (ESE) developed by:., Duncan, H. F., Galler, K. M., Tomson, P. L., Simon, S., El-Karim, I., ... & Bjørndal, L. (2019). European Society of Endodontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. *International Endodontic Journal*, 52(7), 923-934.
- Galani, M., Tewari, S., Sangwan, P., Mittal, S., Kumar, V., & Duhan, J. (2017). Comparative evaluation of postoperative pain and success rate after pulpotomy and root canal treatment in cariously exposed mature permanent molars: a randomized controlled trial. *Journal of endodontics*, 43(12), 1953-1962.
- Hatipoğlu, Ö., Hatipoğlu, F. P., Javed, M. Q., Nijakowski, K., Taha, N., El-Saaidi, C., ... & Martins, J. F. B. (2023). Factors Affecting the Decision-making of Direct Pulp Capping Procedures among Dental Practitioners: A Multinational Survey from 16 Countries with Meta-analysis. *Journal of Endodontics*.
- Iaculli, F., Rodríguez-Lozano, F. J., Briseño-Marroquín, B., Wolf, T. G., Spagnuolo, G., & Rengo, S. (2022). Vital Pulp Therapy of Permanent Teeth with Reversible or Irreversible Pulpitis: An Overview of the Literature. *Journal of clinical medicine*, 11(14), 4016.
- Kidd, E. A. M. (2004). How 'clean' must a cavity be before restoration?. *Caries research*, 38(3), 305-313.
- Kumar, V., Juneja, R., Duhan, J., Sangwan, P., & Tewari, S. (2016). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin, mineral trioxide aggregate, and calcium hydroxide as pulpotomy agents in permanent molars with irreversible pulpitis: A randomized controlled trial. *Contemporary clinical dentistry*, 7(4), 512.
- Lin, L. M., Ricucci, D., Saoud, T. M., Sigurdsson, A., & Kahler, B. (2020). Vital pulp therapy of mature permanent teeth with irreversible pulpitis from the perspective of pulp biology. *Australian Endodontic Journal*, 46(1), 154-166.
- Rees JS, Addy M. (2002). A cross-sectional study of dentine hypersensitivity, *J Clin Periodontol*, 29: 997.
- Rotstein I, Engel G. (1991). Conservative management of a combined endodontic-orthodontic lesion, *Endod Dent Traumatol*, 7: 266.
- Ruiz-González, P., Cabanillas-Balsera, D., Saúco-Márquez, J. J., & Segura-Egea, J. J. (2022). Outcome of Direct Pulp Capping in Teeth Diagnosed as

- Irreversible Pulpitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 14(7), e594.
- Santos, J. M., Pereira, J. F., Marques, A., Sequeira, D. B., & Friedman, S. (2021). Vital pulp therapy in permanent mature posterior teeth with symptomatic irreversible pulpitis: a systematic review of treatment outcomes. *Medicina*, 57(6), 573
- Taha, N. A., & Abdulkhader, S. Z. (2018). Full pulpotomy with biodentine in symptomatic young permanent teeth with carious exposure. *Journal of endodontics*, 44(6), 932-937.
- Taha, N. A., Abuzaid, A. M., & Khader, Y. S. (2023). A Randomized Controlled Clinical Trial of Pulpotomy versus Root Canal Therapy in Mature Teeth with Irreversible Pulpitis: Outcome, Quality of Life, and Patients' Satisfaction. *Journal of Endodontics*.
- Taha, N. A., & Abdelkhader, S. Z. (2018). Outcome of full pulpotomy using Biodentine in adult patients with symptoms indicative of irreversible pulpitis. *International endodontic journal*, 51(8), 819-828.
- Taha, N. A., Ahmad, M. B., & Ghanim, A. J. I. E. J. (2017). Assessment of mineral trioxide aggregate pulpotomy in mature permanent teeth with carious exposures. *International endodontic journal*, 50(2), 117-125.
- Tran, X. V., Ngo, L. T. Q., & Boukpepsi, T. (2021, June). Biodentine™ full pulpotomy in mature permanent teeth with irreversible pulpitis and apical periodontitis. In *Healthcare* (Vol. 9, No. 6, p. 720). MDPI.
- Tziafas, D., Belibasakis, G., Veis, A., & Papadimitriou, S. (2001). Dentin regeneration in vital pulp therapy: design principales. *Advances in dental research*, 15(1), 96-100.
- Von Böhl M, Ren Y, Fudalej PS, ve ark. (2012). Pulpal reactions to orthodontic force application in humans, a systematic review *J Endod*, 38: 1463.
- Yong, D., & Cathro, P. (2021). Conservative pulp therapy in the management of reversible and irreversible pulpitis. *Australian Dental Journal*, 66, S4-S14.

# Döner Eğelerde Performans ve Dayanıklılığı Artırmaya Yönelik İşlemler

Merve Çoban Öksüzer<sup>1</sup>

Ahter Şanal Çıkman<sup>2</sup>

## Özet

Nikel-Titanyum (NiTi) kök kanal aletlerinin geçmişten günümüze geliştirilmesiyle endodontik tedavilerin süresi kısalmış ve komplikasyonların sıklığı azalmıştır. NiTi aletler paslanmaz çelik enstrümanlarla karşılaştırıldığında, şekil hafızası ve süperelastisite özellikleri aletin kırılma riskini büyük oranda azaltır. Endodontik eğelerinin yapımı için kullanılan NiTi alaşımların ağırlıkça %56'sı nikelden, %44'ü titanyumdan meydana gelmektedir. Üretilen bu alaşım tuza dayanıklı, su geçirmeyen ve manyetik olmayan bir alaşımdır. NiTi alaşımlar yapılarındaki elementlerin oranına bağlı olarak martensit ve östenit adı verilen iki farklı kristal yapı sergiler. Alaşımın östenit ve martensit yapıları arasındaki geçişi stres ve ısıya bağlı olarak meydana gelir. Alaşım martensit yapıdayken yumuşak ve kolayca deforme olabilecek bir haldedir, östenit yapı ise sert ve güçlü bir haldir. NiTi aletlerin yüzey özellikleri geliştirilerek esneklik, kesme etkinliğini ve döngüsel yorgunluk dayanımı arttırılmak istenmiştir. Böylece şekillendirme sonucu görülebilecek iyatrojenik hataların, komplikasyonların, apikal bölgeye taşan debris miktarının azalması ve tedavinin daha hızlı bir şekilde bitirilmesi gibi avantajlar elde edilmiştir.

## 1. Giriş

Kök kanal preparasyonuna yaklaşım tarzı yıllar içerisinde değişikliğe uğramıştır. Paslanmaz çelik kanal aletlerinin endodontik tedavide yetersiz performans sergilemesinden ötürü NiTi kanal aletleri piyasaya sürülmüştür. Özellikle eğri kanalları şekillendirmede gösterdiği başarılı performansla daha çok tanınmıştır<sup>1</sup>. NiTi alaşım, ilk kez Amerika'da, Maryland Birleşik Devletler Deniz Kuvvetleri laboratuvarında (Naval Ordinance Laboratory) 1962 yılında W.F. Buehler tarafından geliştirilmiştir<sup>2</sup>. Üretilen bu alaşım tuza dayanıklı, su geçirmeyen ve manyetik olmayan bir alaşımdır<sup>3</sup>. Endodontik

1 Arş. Gör., merve.coban@erdogan.edu.tr, Orcid: 0000-0003-3437-0969

2 Dr. Öğr. Üyesi, ahter.sanalcikman@erdogan.edu.tr, Orcid : 0000-0003-2145-5859

eğelerinin yapımı için kullanılan NiTi alaşımların ağırlıkça %56'sı nikelden, %44'ü titanyumdan meydana gelmektedir<sup>4</sup>. NiTi alaşımların diş hekimleri için klinik önemi şekil hafızası ve süperelastisite özellikleridir<sup>5</sup>. Şekil hafızası özelliğine sahip bir alaşım, yapısındaki elementlerin oranlarına göre belirli bir sıcaklık (dönüşüm sıcaklığı) değerinin altında ve üzerinde farklı iki kristal yapı ve şekil gösterir. Alaşım, dönüşüm sıcaklığının üzerindeki sıcaklık değerlerinde östenit yapı (ana faz); dönüşüm sıcaklığının altındaki sıcaklık değerlerinde ise martensit yapı (yavru faz) sergiler. Alaşımın östenit ve martensit yapıları arasındaki geçişi stres ve ısıya bağlı olarak meydana gelir. NiTi alaşım martensit yapıda iken mekanik deformasyona uğradığında dönüşüm sıcaklığının üzerine kadar ısıtılırsa östenit yapıya geçer ve ilk halini geri kazanır buna 'şekil hafızası' denir<sup>6</sup>. Östenit halde olan bir alaşım strese maruz kalınca martensit yapıya geçer, sıcaklık değiştirilmeden yalnızca stresin ortadan kaldırılmasıyla materyal eski haline dönebilir. Bu özelliği sergileyen alaşımlar 'süperelastik' olarak adlandırılır<sup>5</sup>. Alaşım martensit yapıdayken yumuşak ve kolayca deforme olabilecek bir haldedir, östenit yapı ise sert ve güçlü bir halidir<sup>7</sup>. NiTi döner aletlerin endodontik tedavide kullanılmaya başlanmasıyla şekillendirme sonucu görülebilecek iyatrojenik hataların, komplikasyonların azalması ve tedavinin daha hızlı bir şekilde bitirilmesi gibi avantajlar elde edilmiştir<sup>8</sup>.

## 2. NiTi Döner Eğelere Uygulanan Yüzey İşlemleri

NiTi aletlerin yüzey özellikleri geliştirilerek, alaşımların temel süperelastik mekanik özellikleri etkilenmeden, yüzeydeki defektleri minimuma indirmek ve yüzey sertliği, esneklik, kesme etkinliği ve döngüsel yorgunluk direncini artırmak için çokça yöntem geliştirilmiştir<sup>9</sup>. Bu yöntemler: İyon implantasyonu, termal nitridasyon, kriyojenik (dondurucu) uygulama, elektropolisaj ve elektriksel deşarj işlemidir.

### 2.1. İyon implantasyonu

NiTi alaşımın mekanik özelliklerini değiştirmeden Ni elementinin salınmasını azaltmak üzere titanyum nitrit (TiN) ya da polimerler ile yüzey kaplama yöntemleri uygulanabilir<sup>10</sup>. Fakat, polimerler ile yüzey kaplama çok sayıda medikal malzeme için uygun değildir. TiN kaplamalar da kaplama ile malzeme arasında bulunan ara yüz sebebiyle dezavantaj sergilemektedir. Bu olumsuz özellikleri dışlamak için yüzey ile materyal gövdesi arasında kesintisiz bir ara yüz oluşmasını sağlayan iyon implantasyonu işlemi uygulanabilir<sup>11</sup>. Bu işlemde alaşım plazma içine daldırılır, sonrasında yüksek negatif atımlı voltaj uygulanır. İşlem sonunda plazmadan kopan bu iyonlar hızlanarak alaşımın yüzeyine tutunur<sup>12</sup>. İyon implantasyonu sayesinde metallerin

sürtünme katsayısı, sertlik ve aşınma direnci gibi farklı özellikleri iyileştirilebilir<sup>10,11</sup>.

## 2.2. Termal Nitridasyon

Termal nitridasyon işlemi östenit bitiş sıcaklığı 150 °C olan NiTi alaşımların kapalı kutularda 9000 °C'de 90 dakika, ardından 10000 °C'de 60 dakika boyunca tavlama işlemidir. Bu işlemde nitrojen (N) atomları alaşım içine difüze olur ve krom (Cr) içerikli çelik bir folyo sayesinde atmosferik oksijenin girişi engellenir. Sonuç olarak, en dış yüzeyde ince bir TiN tabakası bulunur ve altında daha kalın Ti<sub>2</sub>Ni tabakası bulunan düzenlenmiş bir yüzey meydana gelir<sup>13,14</sup>.

## 2.3. Kriyojenik Uygulama

Metallerin termal stabilitesini ve yüzey sertliği artırmak için üretim esnasında soğuk uygulanması önerilmektedir<sup>15</sup>. Kriyojenik uygulamada; metal, sıvı azot içerikli aşırı soğutulmuş bir banyo (-1960 °C/ -3200 F) içerisine daldırılır, daha sonra oda sıcaklığında yavaşça ısınmaya bırakılır<sup>15,16</sup>. Bu işlem esnasında materyal özelliklerinin değişimini sağlayan durumlar östenit fazından martensit fazına daha çok geçiş olması<sup>17</sup> ya da kristal yapı içerisine ince haldeki karbit partiküllerinin çökmesidir<sup>16</sup>. Diğer yüzey işlemlerinin tersine kriyojenik uygulama ile yalnızca materyalin yüzeyi değil, enine kesitini tamamı da etkilenmektedir<sup>18</sup>.

## 2.4. Elektropolisaj

Elektropolisaj NiTi aletlerin üretiminden sonra final bitirme işlemi olarak uygulanan standart yüzey tedavisi yöntemidir. Elektropolisaj sonrasında alaşım yüzeyinden metal iyonları çözülür ve yüzeyin morfolojik ve kimyasal yapısı farklılığa uğrar. Ti iyonlarının oksidasyona uğramasıyla TiO<sub>2</sub> oluşur ve alttaki metalin korozyon dayanımını artırır. Bu oksidasyon süreci ile alet üzerindeki defektif yüzey tabakası kaldırılmış olur<sup>19-21</sup>.

## 2.5. Elektriksel Deşarj İşleme (EDM)

EDM sistemi 'spark-erozyon' adı verilen bir teknoloji kullanarak alaşımları üretmektedir<sup>22,23</sup>. Sistemdeki iletken sıvıya verilen elektrik akımı ile temasız bir termal erozyon meydana gelir. Sonuçta alaşım üzerinde erime alanları oluşarak bazı kısımları buharlaşarak uzaklaşır. Finalde uygulanan mekanik ve termal işlemler ile de döngüsel yorgunluk direnci artırılmış bir materyal ortaya çıkar<sup>24,25</sup>. Bu sisteme verilebilecek örnek Hyflex EDM (Coltene)'dir<sup>22,23</sup>.

### 3. Endodontik Eğelerin Üretiminde Kullanılan Isıl İşlem Görmüş NiTi Alaşımlar

Isıl işlem katı halde bulunan alaşımlara veya metallere belirli bazı özellikler kazandırmak için bir veya çok kez, bazen de art arda uygulanan ısıtma ve soğutma işlemleridir<sup>26</sup>.

#### 3.1. M-Wire Alaşımı

NiTi teller üzerinde gerçekleştirilen bir takım ısı uygulamaları ile üretilen M-wire teller (Dentsply Tulsa Dental Specialties) ilk kez 2007 yılında piyasaya sunulmuştur<sup>27</sup>. WaveOne, Reciproc, ProFile Vortex, Vortex Blue, ProFile GT Series X M Wire tellerden üretilen döner eğe sistemleri olarak örnekendirilebilir. M-wire teller ile üretilen eğelerin östenit transformasyon sıcaklığı (500 °C) geleneksel NiTi eğelere (16-310 °C) göre daha fazladır. Buna bağlı olarak geleneksel NiTi eğeler vücut ısısında östenit fazda iken, M-wire eğeler martensit fazdadır<sup>28,29</sup>. M-wire NiTi eğeler geleneksel NiTi eğelere göre daha yüksek döngüsel yorgunluk dayanımı sergilerler<sup>30,31</sup>.

#### 3.2. Kontrollü Hafızalı (CM) Wire Alaşımı

2010 yılında piyasaya CM Wire (DS Dental, Johnson City, TN) alaşımdan üretilen NiTi eğeler özel bir termomekanik işlemle üretilirler ve bu özel işlem materyal hafızasını kontrol altında tutar. Yüksek derecede elastisitesi olan bu eğeler geleneksel süper elastik NiTi eğelerin tersine şekil hafızası göstermemektedirler<sup>27</sup>. Typhoon ve HyFlex CM Wire telden yapılmış eğelere örnektir. CM Wire eğeler, M-wire eğeler gibi vücut ısısında martensit fazında bulunur<sup>7</sup>. CM Wire eğeler geleneksel NiTi eğeler ile kıyaslandığında döngüsel yorgunluğa karşı direnci yaklaşık %300-%800 oranında daha fazladır<sup>32</sup>. Ayrıca bu eğelerin stres altındaki martensit dönüşümü için gerekli olan kritik stres değeri (128-251 MPa) geleneksel NiTi eğelere (490-582 MPa) göre daha azdır<sup>33</sup>. Ek olarak maksimum gerilim kuvveti değeri (yaklaşık 1094 MPa) de geleneksel eğelerden (yaklaşık 1415 MPa) daha azdır. Kırılmadan önceki maksimum gerilim (%58,4-%84,7) ise geleneksel NiTi eğelere kıyasla (%16,7-%27,5) çok daha fazladır. Bütün bu özellikler CM Wire eğelerin geleneksel eğelerden daha esnek olduğunu göstermektedir<sup>27</sup>.

#### 3.3. R-fazı Alaşımı

R-fazı; martensit ve östenit döngüsü sürecinde oldukça dar bir sıcaklık aralığında oluşan ve eşkenar dörtgen biçiminde yapı gösteren bir ara fazdır. SybronEndo firması tarafından 2008 yılında tanıtılmıştır. Östenit fazda bulunan NiTi telin ısıtılmasına tabi tutulması sonrası R-fazına dönüştürülmesi ile

gerçekleşen bir üretim yöntemi geliştirilmiştir<sup>27</sup>. Östenit fazda süperelastik özellikleri sebebiyle bükülemediklerinden dolayı aşındırma tekniğiyle üretilen geleneksel NiTi eğelerin tersine, R-fazına sahip alaşımlardan meydana gelen eğeler bükülerek üretilebilirler. Bükülme ile oluşan yapının korunması için ek ısı işlemler uygulandıktan sonra materyal östenit faza geri döndürülür<sup>34</sup>. K3XF ve Twisted File sistemleri R-fazında üretilen ege sistemlerine örnek gösterilebilir. R-fazının süper elastisite ve şekil hafızası özelliği çok iyidir. Ayrıca R-fazdan üretilen NiTi telin elastisite modülü östenit fazda olana göre daha az olduğu için daha esnektir<sup>35</sup>.

### 3.4. Blue wire–Gold wire Alaşımları

Dentsply Sirona 2012’de, NiTi CM alaşımlar için yeni bir termal işlem uygulaması geliştirmiştir. Bu aletler ısıtma ve soğutmadan oluşan bir takım termal işlemlere maruz kalmaktadır. Bunun sonucunda alet yüzeyinde eğelerin farklı renklere sahip olmasına neden olan titanyum oksit tabakası oluşmaktadır. Blue wire aletlerdeki titanyum oksit tabakasının kalınlığı 60–80 nm’dir; Gold wire aletlerde ise bu tabaka 100–140 nm’dir. Aletin rengi, yüzeydeki titanyum oksit tabakasının kalınlığı ile belirlenir<sup>36,37</sup>. Örnek olarak verilebilecek ege sistemleri WaveOne Gold (Dentsply Sirona), ProTaper Gold (Dentsply Sirona), Reciproc Blue (VDW), Vortex Blue (Dentsply Sirona)’dur<sup>38</sup>.

### 3.5. Max-wire Alaşımı

FKG Dentaire firması 2016 yılında özel termomekanik işlemlerle geliştirilmiş bir NiTi alaşım olan Max-wire’ı (Martensite-Austenite Electropolishing-Flex) piyasaya sürmüştür. Max wire alaşım, oda sıcaklığında bulunduğu kısmen düz bir yapı sergiler ve martensit fazdadır. Alet kök kanalı içindeki sıcaklık derecesine maruz kaldığında östenit faza geçerek kıvrımlı bir yapı sergiler ve bu kıvrımlı yapı sayesinde kök kanal düzensizliklerine ve dentin duvarının tamamına temas etme şansı bulur. Max-wire aletlere örnek XP-endo Finisher, XP-endo Finisher R ve XP-endo Shaper (FKG, İsviçre) aletleridir<sup>38</sup>.

### 3.6. T-Wire ve C-Wire Alaşımları

TWire ve C-Wire alaşımlardan üretilen termal işlem görmüş NiTi eğelerini MicroMega (Besancon, Fransa) firması piyasaya sürmüştür. 2Shape eğeleri T-wire alaşımdan üretilmektedir ve aletin kırılma direnci termomekanik işlem görmemiş eğelere göre %40 daha fazladır. Üretici firma tarafından eğelerin kullanımlarından sonra eski haline dönebildiği belirtilmektedir.



C-Wire alaşımından üretilen OneCurve eğjeleri ile şekil hafızası kontrol edilebilirliği sağlanmıştir bu da üretici firmanın alaşıma uyguladığı ısıl işlemler sayesinde ortaya çıkmıştir<sup>39</sup>.

### **3.7 Firewire Alaşımı**

Firewire Alaşımı, 2015 yılında EdgeEndo (Albuquerque, New Mexico, ABD) firması tarafından tanıtılmıştir. Alaşıma uygulanan farklı ısıtma ve soğutma işlemlerinden sonra ortaya daha esnek bir materyal çıktığı ve NiTi alaşımında mevcut olan şekil hafızası özelliğinin azaltıldığı söylenmektedir<sup>39</sup>. Eğj, hafıza kontrolü özelliği ile kıvrımlı ve kavisli kök kanallarında basamak oluşturmadan ve perforasyon gerçekteşmeden apikale doğru ilerleyebilmektedir. Bu alaşımdan üretilen sistemlere Edge Endo ailesi örnek olarak verilebilir. Edge Endo ailesi 6 eğj sisteminden oluşur; Edgefile, Edgetaper Platinum, Edgesequel Sapphire, Edgeone Fire, Edgetaper Encore NiTi ve Edge Glide Path eğjeleridir<sup>40</sup>.

## **4. SONUÇ**

Kanal tedavisinde kullanılan döner aletler, geçmişten günümüze kadar endodontik tedavi uygulamalarında hekimlere kolaylık sağlayıp çok önemli bir yer bulmuştur. Her geçen gün yeni teknolojiler ile geçmişte üretilmiş materyallere ek, farklı özellikler eklenerek güncel ve daha işlevsel ürünler geliştirilebilir. Alaşımlara uygulanan farklı yüzey işlemleri ve ısıl işlemler ile daha esnek, döngüsel yorgunluk ve kırılma direnci daha yüksek olan materyaller üretilmektedir. Sonuçta, bu ürünlerin klinikte meydana gelebilecek komplikasyonların riskini azaltması ve tedavi başarısını artırması beklenmektedir.

## REFERANSLAR

1. Zinelis, S., Darabara, M., Takase, T., Ogane, K., & Papadimitriou, G. D. (2007). The effect of thermal treatment on the resistance of nickel-titanium rotary files in cyclic fatigue. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 103(6), 843–847. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.12.026>
2. Zhou, H., Peng, B., & Zheng, Y.-F. (2013). An overview of the mechanical properties of nickel-titanium endodontic instruments. *Endodontic Topics*, 29(1), 42–54. <https://doi.org/10.1111/etp.12045>
3. Buehler, W. J., Gilfrich, J. V., & Wiley, R. C. (1963). Effect of Low-Temperature Phase Changes on the Mechanical Properties of Alloys near Composition TiNi. *Journal of Applied Physics*, 34(5), 1475–1477. <https://doi.org/10.1063/1.1729603>
4. Walia, H., Brantley, W. A., & Gerstein, H. (1988). An initial investigation of the bending and torsional properties of nitinol root canal files. *Journal of Endodontics*, 14(7), 346–351. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(88\)80196-1](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(88)80196-1)
5. Thompson, S. A. (2000). An overview of nickel-titanium alloys used in dentistry. *International Endodontic Journal*, 33(4), 297–310. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2000.00339.x>
6. Porter, D., Easterling, K., & Sherif, M. (2009). *Phase Transformations in Metals and Alloys* (THIRD EDIT). CRC Press.
7. Otsuka, K., & Wayman CM. (1999). Shape memory materials. In *Unitex* (Issue 2). Cambridge Press. <https://doi.org/10.47813/mip.4.2022.4.14-17>
8. Küçükay Es, Küçükay I, Y. B. (2004). Kök kanalı şekillendirme yöntemleri. In *İstanbul*.
9. Gutmann, J. L., & Gao, Y. (2012). Alteration in the inherent metallic and surface properties of nickel-titanium root canal instruments to enhance performance, durability and safety: A focused review. *International Endodontic Journal*, 45(2), 113–128. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01957.x>
10. Schellhammer, F., Berlis, A., Bloss, H., Pagenstecher, A., & Schumacher, M. (1997). Poly-lactic-acid coating for endovascular stents: Preliminary results in canine experimental arteriovenous fistulae. *Investigative Radiology*, 32(3), 180–186. <https://doi.org/10.1097/00004424-199703000-00008>
11. Shevchenko, N., Pham, M. T., & Maitz, M. F. (2004). Studies of surface modified NiTi alloy. *Applied Surface Science*, 235(1–2), 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2004.05.273>

12. Mohammadi, Z., Soltani, M. K., Shalavi, S., & Asgary, S. (2014). A review of the various surface treatments of NiTi instruments. *Iranian Endodontic Journal*, 9(4), 235–240.
13. Liu, X., Chu, P. K., & Ding, C. (2004). Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering R: Reports*, 47(3–4), 49–121. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2004.11.001>
14. Starosvetsky, D., & Gotman, I. (2001). Corrosion behavior of titanium nitride coated ni-ti shape memory surgical alloy. *Biomaterials*, 22(13), 1853–1859. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00368-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00368-9)
15. Molinari, A., Pellizzari, M., Gialanella, S., Straffelini, G., & Stiasny, K. H. (2001). Effect of deep cryogenic treatment on the mechanical properties of tool steels. *Journal of Materials Processing Technology*, 118(1–3), 350–355. [https://doi.org/10.1016/S0924-0136\(01\)00973-6](https://doi.org/10.1016/S0924-0136(01)00973-6)
16. Huang, J. Y., Zhu, Y. T., Liao, X. Z., Beyerlein, I. J., Bourke, M. A., & Mitchell, T. E. (2003). Microstructure of cryogenic treated M2 tool steel. *Materials Science and Engineering A*, 339(1–2), 241–244. [https://doi.org/10.1016/S0921-5093\(02\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S0921-5093(02)00165-X)
17. Barron, R. F. (1982). Cryogenic treatment of metals to improve wear resistance. *Cryogenics*, 22(8), 409–413. [https://doi.org/10.1016/0011-2275\(82\)90085-6](https://doi.org/10.1016/0011-2275(82)90085-6)
18. Mohan Lal, D., Renganarayanan, S., & Kalanidhi, A. (2001). Cryogenic treatment to augment wear resistance of tool and die steels. *Cryogenics*, 41(3), 149–155. [https://doi.org/10.1016/S0011-2275\(01\)00065-0](https://doi.org/10.1016/S0011-2275(01)00065-0)
19. Anderson, M. E., Price, J. W. H., & Parashos, P. (2007). Fracture Resistance of Electropolished Rotary Nickel-Titanium Endodontic Instruments. *Journal of Endodontics*, 33(10), 1212–1216. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.07.007>
20. Haider, W., Munroe, N., Tek, V., Pulletikurthi, C., Gill, P. K. S., & Pandya, S. (2009). Surface modifications of nitinol. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, 19(2), 113–122. <https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.v19.i2.30>
21. Trepanier, C., Tabrizian, M., Yahia, L., Bilodeau, L., & Piron, D. L. (1998). Effect of modification of oxide layer on NiTi stent corrosion resistance. *Journal of Biomedical Materials Research*, 43(4), 433–440. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199824\)43:4<433::AID-JBMM11>3.3.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199824)43:4<433::AID-JBMM11>3.3.CO;2-R)
22. Zanza, A., D'angelo, M., Reda, R., Gambarini, G., Testarelli, L., & Di Nardo, D. (2021). An update on nickel-titanium rotary instruments in endodontics: Mechanical characteristics, testing and future perspective—An overview. *Bioengineering*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/bioengineering8120218>

23. Gavini, G., dos Santos, M., Caldeira, C. L., Machado, M. E. de L., Freire, L. G., Iglecias, E. F., Peters, O. A., & Candeiro, G. T. de M. (2018). Nickel-titanium instruments in endodontics: A concise review of the state of the art. *Brazilian Oral Research*, 32, 44–65. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0067>
24. Iacono, F., Pirani, C., Generali, L., Bolelli, G., Sassatelli, P., Lusvarghi, L., Gandolfi, M. G., Giorgini, L., & Prati, C. (2017). Structural analysis of HyFlex EDM instruments. *International Endodontic Journal*, 50(3), 303–313. <https://doi.org/10.1111/iej.12620>
25. DDS, E. P. P., Lo Savio PhD, F., PhD, S. B., DDS, G. P. P., DDS, N. M. G. P., La Rosa MSc PhD, G., & DMD, E. R. (2016). Torsional and Cyclic Fatigue Resistance of a New Nickel-Titanium Instrument Manufactured by Electrical Discharge Machining. *Journal of Endodontics*, 42(1), 156–159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2015.10.004> %0Apapers3://publication/doi/10.1016/j.joen.2015.10.004
26. Türk Standartları, (2020). [www.tse.org.tr](http://www.tse.org.tr)
27. Phd, Y. S. D. D. S., PhD, H. Z. D. D. S., Phd, Y.-F. Z., PhD, B. P. D. D. S., & Phd, M. H. D. D. S. (2013). Current Challenges and Concepts of the Thermomechanical Treatment of Nickel-Titanium Instruments. *Journal of Endodontics*, 39(2), 163–172. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.005> %0Apapers3://publication/doi/10.1016/j.joen.2012.11.005
28. Hou, X. M., Yahata, Y., Hayashi, Y., Ebihara, A., Hanawa, T., & Suda, H. (2011). Phase transformation behaviour and bending property of twisted nickel-titanium endodontic instruments. *International Endodontic Journal*, 44(3), 253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01818.x>
29. PhD, J. Y., & PhD, Y. G. (2012). Metallurgical Characterization of M-Wire Nickel-Titanium Shape Memory Alloy Used for Endodontic Rotary Instruments during Low-cycle Fatigue. *Journal of Endodontics*, 38(1), 105–107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2011.09.028> %0Apapers3://publication/doi/10.1016/j.joen.2011.09.028
30. Johnson, E., Lloyd, A., Kuttler, S., & Namerow, K. (2008). Comparison between a Novel Nickel-Titanium Alloy and 508 Nitinol on the Cyclic Fatigue Life of ProFile 25/.04 Rotary Instruments. *Journal of Endodontics*, 34(11), 1406–1409. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.07.029>
31. da Cunha Peixoto, I. F., Pereira, É. S. J., da Silva, J. G., Viana, A. C. D., Buono, V. T. L., & Bahia, M. G. de A. (2010). Flexural Fatigue and Torsional Resistance of ProFile GT and ProFile GT Series X Instruments. *Journal of Endodontics*, 36(4), 741–744. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.12.016>

32. Shen, Y., Qian, W., Abtin, H., Gao, Y., & Haapasalo, M. (2011). Fatigue testing of controlled memory wire nickel-titanium rotary instruments. *Journal of Endodontics*, 37(7), 997–1001. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.03.023>
33. PhD, H. Z., PhD, Y. S. D. D. S., PhD, W. Z., PhD, L. L., PhD, Y-F. Z., & PhD, M. H. D. D. S. (2012). Mechanical Properties of Controlled Memory and Superelastic Nickel-Titanium Wires Used in the Manufacture of Rotary Endodontic Instruments. *Journal of Endodontics*, 38(11), 1535–1540. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.07.006> <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.07.006>
34. Gambarini, G., Gerosa, R., De Luca, M., Garala, M., & Testarelli, L. (2008). Mechanical properties of a new and improved nickel-titanium alloy for endodontic use: an evaluation of file flexibility. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 105(6), 798–800. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.02.017>
35. Cheung, G. S. P., Shen, Y., & Darvell, B. W. (2007). Does Electropolishing Improve the Low-cycle Fatigue Behavior of a Nickel-Titanium Rotary Instrument in Hypochlorite? *Journal of Endodontics*, 33(10), 1217–1221. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.07.022>
36. Bojorquez, B., Marloth, R. T., & Es-Said, O. S. (2002). Formation of a crater in the workpiece on an electrical discharge machine. *Engineering Failure Analysis*, 9(1), 93–97. [https://doi.org/10.1016/S1350-6307\(00\)00028-5](https://doi.org/10.1016/S1350-6307(00)00028-5)
37. Zupanc, J., Vahdat-Pajouh, N., & Schäfer, E. (2018). New thermomechanically treated NiTi alloys - a review. *International Endodontic Journal*, 51(10), 1088–1103. <https://doi.org/10.1111/iej.12924>
38. Gavini, G., Santos, M. dos, Caldeira, C. L., Machado, M. E. de L., Freire, L. G., Iglecias, E. F., Peters, O. A., & Candeiro, G. T. de M. (2018). Nickel-titanium instruments in endodontics: a concise review of the state of the art. *Brazilian Oral Research*, 32(suppl 1). <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0067>
39. Işık, V. (2020). Nikel titanyum döner aletlerin metalürjik gelişimi. In E. Küçükay (Ed.), *Endodontide Döner Alet Sistemleri-Hangi Sistem, Nerede, Neden?* (pp. 13–20). Türkiye Klinikleri.
40. Lee, J. Y., Kwak, S. W., Ha, J. H., Abu-Tahun, I. H., & Kim, H. C. (2019). Mechanical Properties of Various Glide Path Preparation Nickel-titanium Rotary Instruments. *Journal of Endodontics*, 45(2), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.10.017>

# Güncel Diş Hekimliği Araştırmaları-II

## *Current Dentistry Research-II*

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Fatma Pertek Hatipoğlu

 ÖZGÜR  
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-666-8



9 789754 476668