

# 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 uyaran mikrokinleri vardır. İltihaplı pulpanın endotelial hücrelerinde eksprese 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 remodelasyonunda 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 remodelingi 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 somatosensoriyel 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, taşıkinin 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 taşıkinin 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 etiyojik 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 Enflamatuvar 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 antikörler 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 oluşu 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.