

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İRREVERSİBLE PULPİTİSLİ DAİMİ DİŞLERDE PULPAL KANAMA RENGİ İLE
KLİNİK, HİSTOLOJİK VE İMMÜNOLOJİK VERİLER
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynel Emre NAGAŞ

İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İRREVERSİBLE PULPİTİSLİ DAİMİ DİŞLERDE PULPAL KANAMA RENGİ İLE
KLİNİK, HİSTOLOJİK VE İMMÜNOLOJİK VERİLER
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynel Emre NAGAŞ

İmmünoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Deniz Nazire Çağdaş AYVAZ

ANKARA

2022

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İRREVERSİBLE PULPİTİSLİ DAİMİ DİŞLERDE PULPAL KANAMA RENGİ
İLE KLİNİK, HİSTOLOJİK VE İMMÜNOLOJİK VERİLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğrenci: Emre Nagaş

Danışman: Prof.Dr. Deniz Nazire Çağdaş Ayvaz

Bu tez çalışması 11/01/2022 tarihinde jürimiz tarafından "İmmünoloji Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof.Dr. İlhan Tezcan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD / İmmünoloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof.Dr. Deniz Nazire Çağdaş Ayvaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD / İmmünoloji Bilim Dalı

Üye:

Prof. Dr. Zafer Çehreli

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti ABD

Üye:

Doç. Dr. Dilara Zeybek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD

Üye:

Doç. Dr. Şule Haskoloğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

28 Ocak 2022

Prof. Dr. ~~Müge~~ YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren .. ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

11/01/2022

Zeynel Emre Nagaş

1“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, **Prof. Dr. Deniz Nazire ağdaş Ayvaz** danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Zeynel Emre Nagaş

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Sayın Deniz Nazire Çağdaş Ayvaz'a,

Bölemlerinde bana açtıkları kapı ile akademik gelişimime katkıda bulunan ve laboratuvarlarının her türlü koşullarından faydalanmamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Sayın İlhan Tezcan'a,

Akademik yolculuğum süresince desteği ve yardımlarından ötürü değerli hocam ve ağabeyim Prof. Dr. Sayın Zafer C. Çehreli'ye,

Yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren destekleri ve dostlukları için Doç. Dr. Çağman Tan, Begüm Özbek ve İsmail Yaz'a,

Her zaman yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Nagas, ZE., Irreversible Pulpitisli Daimi Dişlerde Pulpal Kanama Rengi İle Klinik, Histolojik Ve İmmünolojik Veriler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2022. Bu çalışma, daimi dişlerde pulpa kanamasının rengindeki değişikliklerin pulpanın klinik, histolojik ve immünolojik durumu ile ilişkili olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmaya, 18-60 yaş arası 32 geri dönüşümlü pulpitis, 28 geri dönüşümsüz pulpitis toplam 60 hasta (36 kadın, 24 erkek) dahil edildi. Pulpanın açılmasından sonra, kan renginin değerlendirilmesi için pulpal kan toplandı. Kan örnekleri spektrofotometre ile değerlendirildi. Daha sonra koronal pulpa dokusu, histolojik değerlendirme için ampute edildi ve hemostaz açısından gözlemlendi. Geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis tanılı dişlerden kan örnekleri alındıktan sonra; IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, TNF- α seviyeleri Luminex 200TM testi ile ölçüldü. İstatistiksel analiz SPSS V23 kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin sağlıklı ve sağlıksız gruplara göre karşılaştırılmasında, parametrik olmayan yöntemlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplara göre inflamasyon dağılımlarını ve kanama sürelerini karşılaştırmak için Pearson kare testi kullanıldı ($p < 0.05$). Renk analizi sonuçlarına göre; şiddetli inflamasyonu olan geri dönüşümsüz pulpitis olgularında kan rengi belirgin olarak daha koyuydu. Ek olarak, geri dönüşümsüz pulpitis grubunda şiddetli inflamasyon, geri dönüşümlü pulpitis grubuna göre daha yüksekti ($p < 0.001$). Bu çalışma, pulpitis gruplarında pulpa kanama zamanının anlamlı olarak farklı olduğunu göstermiştir ($p=0,002$). Sitokin düzeylerinin istatistiksel analizine göre; IL-1, IL-6, IL-8, IL-17'nin geri dönüşümsüz pulpitis vakalarındaki seviyeleri, geri dönüşümlü pulpitis vakalarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). Sonuç olarak kan renginin belirlenmesi, pulpal durum için geçerli bir klinik tanı kriteri olabilir ve uygun pulpa tedavi stratejisinin seçiminde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: inflamasyon, kanama zamanı, sitokin, renk.

Destekleyen Kuruluş: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi

Proje No: GO 19/296

ABSTRACT

Nagas, ZE., Evaluation of the Relationship Between Pulp Bleeding Color and Clinical, Histological and Immunological Parameters in Permanent Teeth with Irreversible Pulpitis, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Pediatric Basic Sciences, Immunology Master's Degree, Ankara, 2022. This study was carried out to investigate whether the changes in color of pulpal bleeding is associated with clinical, histologic and immunological status of the pulp in permanent teeth. Bu çalışma, daimi dişlerde A total of 60 patients (36 female, 24 male), 18–60 years old, consisting of; 32 reversible pulpitis, 28 irreversible pulpitis were included in this study. After pulpal exposure, pulpal blood was collected for blood color assessment. Blood samples were evaluated by spectrophotometer. Then, coronal pulp tissue was amputated for histologic assessment, and checked for hemostasis. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, TNF- α levels were measured by Luminex 200TM test after blood samples were obtained from reversible and irreversible pulpitis-diagnosed teeth. Statistical analysis was performed using SPSS V23. Mann Whitney U test from non-parametric methods in comparing data that does not meet normal distribution according to healthy and unhealthy groups. Pearson square test was used to compare inflammation distributions and bleeding times by groups ($p < 0.05$). According to the results of color analysis, blood color was significantly darker in irreversible pulpitis cases with severe inflammation. In addition, severe inflammation was higher in irreversible pulpitis group than reversible pulpitis group ($p < 0.001$). This study showed that pulp bleeding time was significantly different in pulpitis groups ($p=0,002$). According to statistical analysis of cytokine levels; IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 levels of irreversible pulpitis cases were significantly higher than that of reversible pulpitis cases ($p < 0.001$). In conclusion, determination of blood color can be a valid clinical diagnostic criterion of pulpal status and can be used for the selection of appropriate pulp treatment strategy.

Keywords: inflammation, bleeding time, cytokine, color.

Supporting Organization: Hacettepe University Scientific Research Project Unit

Project No: GO 19/296

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulpa	3
2.1.1. Pulpa Tabakaları	3
2.1.2. Pulpa Hücreleri	4
2.1.3. Pulpanın Vasküler Yapısı	5
2.1.4. Pulpanın Sinir İletimi	6
2.2. İnflamasyon	6
2.2.1. Pulpal İnflamasyon	7
2.2.2. Pulpa ve periapikal doku hastalıkları	8
2.3. Pulpanın Canlı Olmadığı Durumlar	12
2.4. Pulpa Nekrozu	12
2.5. Pulpa Gangreni	13
2.6. Pulpitis ve Kanama İlişkisi	13
2.7. Pulpitis ve Ağrı İlişkisi	14
2.8. Pulpitis ve Sitokinlerin İlişkisi	15
2.9. IL-1 (interlökin -1)	16
2.10. IL-2 (interlökin 2)	16
2.11. IL-6 (interlökin 6)	17

2.12. IL-8 (interlökin 8)	18
2.13. IL-10 (interlökin-10)	18
2.14. IL-17 (interlökin-17)	19
2.15. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α)	19
2.16. Renk Tespiti	20
2.17. İnflamasyonun Histolojik Açıdan Değerlendirilmesi	21
2.18. Sitokin Ölçümü	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Seçimi	23
3.2. Örneklerin Toplanması	24
3.3. Renk Analizi	27
3.4. Sitokin Ölçümü	28
3.5. Histopatolojik İnceleme	29
3.6. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Renk Analizi Bulguları	33
4.2. Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	33
4.3. Histolojik Değerlendirme Bulguları	34
4.4. Kanama Sürelerinin Değerlendirilmesi	38
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	
EK 1. Etik Kurul Onayı	
EK 2. Orijinallik Ekran Çıktısı	
EK 3. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAE	: Amerikan Endodonti Derneği
β	: Beta
CD4 + T	: Yardımcı T hücreleri
CIE	: International Commission on Illumination
CRP	: C-reaktif protein
Dk	: Dakika
IFN-γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
kDa	: Kilo dalton
LPS	: Llipopolisakkarit
MHC	: Majör doku uygunluk kompleksi
min-maks	: Minimum-maksimum
MTA	: Mineral trioksit agregat
SAA	: Serum amloid A
TGF-β	: Transforme edici faktör- β
Th2	: Tip 2 yardımcı T hücreleri
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Pulpanın tabakaları.	3
3.1. A. Çalışmaya dahil edilen dişlere ait klinik örnek görüntü, B. Lastik örtü ile izole edilmesi.	25
3.2. Dişlerden alınan kan örneği.	26
3.3. Pulpa dokusu örneği.	26
3.4. Steril kağıt koninin pulpa odasına yerleştirilmesi.	27
3.5. Steril kağıt koni ile alınan kanama örneğinin eppendorf tüpe konulması.	27
3.6. Kanama örneğinin renk analizi.	28
3.7. Sitokin ölçümünde kullanılan Luminex 200 cihazı.	29
3.8. Doku takip cihazı.	30
3.9. Mikrotom cihazı.	31
3.10. Işık mikroskobu.	31
4.1. Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ait pulpa dokusu örneğinde damar (yeşil ok), sinir (beyaz ok) kesitleri, fibroblast (siyah ok), makrofaj (sarı ok), lenfosit (kırmızı ok) içeren gevşek bağ dokusu gözlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin, A:x4, B:x10, C:x40)	35
4.2. Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ait pulpa dokusunda, kenarda çok az kalmış odontoblast hücreleri, altında Weil'in hücre içermeyen alanı, hücreden zengin alan ve ortada pulpa merkezi gözlenmektedir. Sinir fibrilleri (beyaz ok), kan damarı (yeşil ok), Fibroblast (siyah ok) (Hematoksilen-Eozin, A:x10, B:x20, C:x40)	36
4.3. Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ait pulpa dokusunun periferinde tek sıra halinde dizilmiş prizmatik çekirdekleri ile odontoblast hücreleri, merkezde Masson'un trikromu ile yeşil boyanmış kollagen fibriller izlenmektedir. (Masson trikrom, A:x10, B ve C:x20)	36
4.4. Geri dönüşümlü pulpitis grubuna ait pulpa dokusunda hemoraji odakları (siyah ok) ve pulpa taşı (beyaz ok) gözlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin, A:x20, B:x40)	36
4.5. Geri dönüşümsüz pulpitis grubuna ait pulpa dokusunda ciddi inflamasyon (siyah ok), hemoraji (beyaz ok) ve ödem izlenmektedir. İnflamatuar hücreleri oluşturan makrofajlar (sarı ok), lenfositler (yeşil ok) gözlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin, A: x4, B: x20, C: x40).	37

- 4.6.** Geri dönüşümsüz pulpitis grubuna ait başka bir örnekte pulpa dokusunda nekrotik alanlar (yeşil ok), hemorajik odaklar (beyaz ok) ve ciddi inflamasyon gözlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin A: x4, B: x10, C: x20). 37
- 4.7.** Geri dönüşümsüz pulpitis grubuna ait pulpa dokusunda büyük büyütmede hemorajik odaklar, ödem, makrofaj (sarı ok), lenfosit (kırmızı ok) ve nötrofilden (yeşil ok) oluşan inflamatuvar hücreler gözlenmektedir (A, B: x40 Hematoksilen-Eozin). 37
- 4.8.** Geri dönüşümsüz pulpitis grubuna ait pulpa dokusunda hemoraji odakları (sarı ok), ciddi inflamasyon (siyah ok), konjesyon (yeşil ok), yer yer nekrotik alanlar (mavi ok) izlenmekle beraber kollajen fibril ve fibroblast artışı gözlenmedi. (Masson Trikrom A, B ve C:x10). 38



TABLULAR

Tablo		Sayfa
4.1.	Geri dönüşümlü pulpitis ve geri dönüşümsüz pulpitis gruplarında L, a ve b değerleri.	33
4.2.	Gruplara göre pulpadan alınan kandaki sitokin düzeylerinin karşılaştırılması (Ortalama floresan yoğunluğu (MFI).	34
4.3.	Geri dönüşümlü pulpitis ve geri dönüşümsüz pulpitis gruplarında inflamasyon değerleri (n, %).	35
4.4.	Geri dönüşümlü pulpitis (n=32) ve geri dönüşümsüz pulpitis (n=28) gruplarında kanama süresi değerleri (n, %).	38

1. GİRİŞ

İrreversible pulpitisli (geri dönüşümsüz pulpa iltihabı) dişlerde, inflamasyonlu canlı pulpanın sağlığına kavuşma yeteneğinden yoksun olduğu bilinmektedir. Bu durumdaki dişler, kök kanal tedavisi yapılarak tedavi edilmektedir. Aynı zamanda derin çürüğü ve buna bağlı kısa süreli ağrı veya hassasiyeti olan dişlerde, diş çürüğünün temizlenmesi sırasında meydana gelen geniş pulpa açılımlarında da kök kanal tedavisinin yapılması gerekmektedir.

Kök kanal tedavisi; pulpa dokusunun kök kanal sisteminden tamamen uzaklaştırılmasını takiben kök kanallarının mekanik olarak genişletilmesi, irrigasyon solüsyonları ile dezenfeksiyonu ve koronalden apikale üç boyutlu olarak hiçbir şekilde sızıntıya olanak sağlamayacak şekilde doldurulması işlemidir.

Son yıllarda pulpadaki inflamasyonun şiddetine bağlı olarak sadece inflame pulpanın kök kanal sisteminden uzaklaştırılmasıyla yapılan vital pulpa tedavileri gündeme gelmiştir. Vital pulpa tedavileri, pulpanın canlılığının devam etmesi amacıyla tercih edilen tedavi seçeneğidir. Son yıllarda klinik uygulamalardaki ve endodonti literatüründeki alanı genişlemektedir. Pulpanın canlılığının devam etmesi; inervasyon, vaskülarizasyon ve dişin propiyoseptif fonksiyonları için önemlidir.

Pulpotomi, pulpanın canlılığını ve fonksiyonlarını koruması için uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Yaygın olarak uygulama prensipleri, inflame koronal pulpanın uzaklaştırılması, kanamanın kontrol altına alınması ve mineral trioksit agregat (MTA) gibi uygun bir biyomateryalle kalan pulpanın örtülmesini içermektedir. Klinik koşullarda pulpadaki inflamasyonun şiddetini belirleyecek bir veri elimizde bulunmamaktadır.

Vital tedavi endikasyonlarında pulpadaki inflamasyonun derecesi kritik bir öneme sahiptir. Pulpal kanama süresi ve hastanın semptomları teşhis için belirleyici sayılmaktadır. Ancak klinik koşullarda pulpadaki inflamasyonun şiddetini belirleyecek bir veri elimizde bulunmamaktadır. Pulpadaki inflamasyonun derecesini belirlemede, histopatolojik ve immünolojik değerlendirmeler ön plana çıkmaktadır. Pulpadaki inflamasyonun derecesini belirlemede kullanılabilen histopatolojik

değerlendirmede pulpa dokusu, özel boyalarla muamele edildikten sonra mikroskop altında incelenmektedir. Diğer taraftan pulpa dokusundaki sitokin profili de inflamasyonun derecesi hakkında bilgi vermektedir. Ancak zaman alıcı her iki yöntem de tedavinin aynı seansta tamamlanması dikkate alındığında, klinik olarak uygulanabilir değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, klinik semptomların pulpanın immünolojik ve histolojik durumunu yansıtmadığını göstermektedir. Ayrıca literatürde, pulpal kanama süresinin artması ve kan renginin değişmesinin de inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma, pulpadaki inflamasyonun şiddetine tedavi seansında karar verilebilmesine yardımcı olmayı amaçlamakta, bu konuda yapılabilecek hızlı immünomodülatuar girişim olasılığını planlama ve öngörmeyi aynı zamanda bu konuda literatürdeki boşluğu doldurmayı hedeflemektedir.

Diş hekimliğinde renk ölçümünde sıklıkla kullanılan cihaz spektrofotometredir. Spektrofotometre; renk ve renk ölçüm sistemleri ile ilişkili uluslararası kuruluş olan Commission Internationale de l'Eclairage (Uluslararası Aydınlatma Kurumu) (CIE) tarafından geliştirilen CIE L*a*b sistemi ile kantitatif renk ölçümü yapabilen, altın standart olarak kabul edilen bir ölçüm cihazıdır. Bu bilgiler ışığında, pulpadaki inflamasyon şiddetine tedavi seansında karar verilebilmesine yardımcı bir yöntem olabileceğini düşündüğümüz spektrofotometrik ölçüm ile klinik, histopatolojik ve immünolojik profiller arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

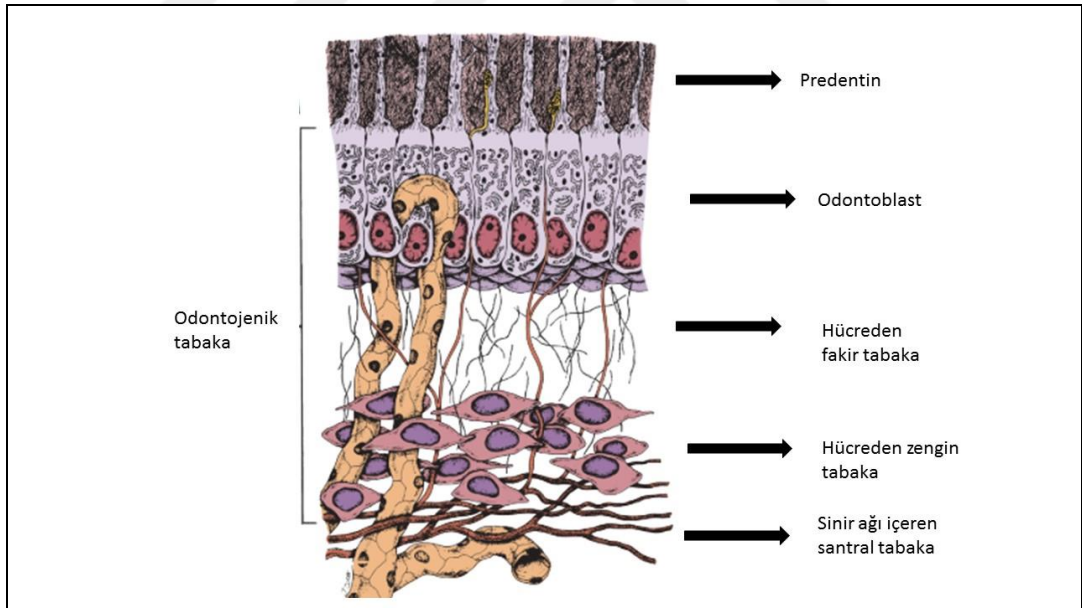
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulpa

Pulpa, dişin kron ve kök kısmında bulunan, hücre, damar ve sinir içeren, besleyici, duyuşal ve koruyucu işlevlere sahip, ektomezenşim kökenli damarlanmış ve sinir ağıyla sarılmış gevşek bir bağ dokusudur (1). Dental papilladan (ektomezenkimal doku) meydana gelmekte ve dişin pulpa odasında bulunmaktadır. Bu nedenle mezenkimal kök hücreleri içermektedir (2).

2.1.1. Pulpa Tabakaları

Pulpa dokusu; periferden merkeze doğru odontojenik tabaka, hücreden fakir tabaka (Weil tabakası), hücreden zengin tabaka ve kan damarları ile Raschkow olarak adlandırılan sinir ağı içeren santral tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.1.) (3).



Şekil 2.1. Pulpanın tabakaları.

Odontojenik tabaka, daha çok koronal pulpada görülmektedir ve dentin oluşumu ile ilişkilidir. Hücreden zengin ve fakir tabakaların işlevi halen tam olarak bilinmemektedir. Santral ve çevresel pulpa, pulpa boynuzu alanıdır ve koronal alanla

kıyaslayınca bu bölgede odontoblastlar yoğundur. Orta bölgede ise, kök pulpa odontoblastları daha kısa ve kübik şekildedir (3, 4).

Hücreden fakir tabaka, odontoblast tabakasının hemen altında bulunan, Weil tabakası olarak da adlandırılan çoğunlukla miyelinsiz sinir liflerinden, kan damarları ve fibroblastların doku çıkıntılarında oluşan tabakadır (5). Odontoblastların dentin oluşturma aşaması sırasında, bu tabaka genellikle işlevsizdir (5, 6).

Daha derinde yer alan hücreden zengin tabakada yüksek yoğunlukta hücreler bulunmaktadır. Fibroblastlar ve farklılaşmamış mezenşimal hücreler, savunma hücreleri (makrofajlar ve lenositler), kan damarları ve sinirleri içermektedir. Bu tabaka, kron pulpasında kök pulpasına kıyasla daha belirgin olarak görülmektedir. Farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin temel görevi, pulpa hasar gördüğünde primer odontoblastları odontoblast benzeri hücrelere (sekonder) dönüştürmektir (5, 6).

Pulpa dokusunun en iç tabakası olan santral tabaka; fibroblastlar, kalın kan damarları ve sinirleri içermektedir. Mezenşimal hücreler ve savunma hücreleri örneğin makrofajlar perivasküler alanda yer almaktadır. Kolajen fiber demetleri, kök pulpasından çok koronal pulpada bulunmaktadır (5).

2.1.2. Pulpa Hücreleri

Pulpa hücreleri; odontoblastlar, fibroblastlar, pulpa kök hücreleri, bağışıklık sistemi hücreleri olan makrofajlar, dentritik hücreler, polimorf nüveli lökositler, mast hücreleri, farklılaşmamış mezenşimal hücrelerdir.

Odontoblastlar, pulpanın en fazla değişim gösteren hücreleridir. Odontoblastların en önemli fonksiyonu, hücre dışı matriksi üretmek ve korumaktır. Bu matriks, %90 oranında tip 1 kolajen ve %10 kolajen olmayan matriks içermektedir. Hücreler ilk olarak değişim gösterdiğinde küçük ve ovaldir, zamanla uzun hale gelmektedir. Odontoblastlar, köke kıyasla koronal pulpada geniştir ve pulpa boynuzunda uzun olarak gözlenmektedir (3, 5).

Fibroblastlar, pulpada en çok bulunan hücrelerdir. Genç pulpada, kolajen fiber üretmektedirler. Bu esnada, geniş oval çekirdekleri merkezdedir ve birçok işlevi vardır. Pulpada bulunan pekçok hücre fibroblasta benzemesine rağmen, denge,

idame, değişim ve tamirde gerçek görevlerinin ne olduğunu belirlemek güçtür ve araştırmaya açık bir konudur (3)

Pulpa kök hücreleri, değişime uğramamış hücrelerdir ve olgun veya olgunlaşmamış pulpada yer almaktadır. Tüm pulpaya yayılmıştır, ancak özellikle hücreden zengin tabakada bulunmaktadır. Bazı durumlarda pulpa kök hücreleri, odontoblastoid hücreler olarak adlandırılmaktadır. Çünkü odontoblast benzeri hücreler gibi dentin mariksini üretmektedirler. Apikal papillanın kök hücreleri, kökün çoğalan tabakasının etrafında yer almaktadır (3, 5).

Monositler, akut iltihapta artar ve dokuya girdiklerinde makrofajlara dönüşmektedirler. Lenfositler, pulpanın bulunmadığı alanlarda, pulpanın immün yanıtı için görev yapmaktadırlar (3, 7).

Dendritik hücreler, pulpanın lokal immün savunmasında T lenfositleri aktive edici sinyaller sağlamaktadırlar ve immün sistemin aksesuar hücreleridir. Odontoblastik tabakanın hemen altında fazla sayıda bulunmaktadır. Bu durum, dendritik hücrelerin özellikle ekzojen antijenle karşılaşma olasılığının yüksek olduğu bölgelerde olabileceğini göstermektedir (5, 6, 8).

Mast hücreleri, konnektif dokularda kan damarları ile ilişkili olarak bulunmaktadır. Sağlıklı pulpa dokusunda nadiren olmak üzere kronik inflame pulpada sıklıkla bulunmaktadır (6).

Farklılaşmamış mezenşimal hücreler, hücreden zengin tabakada ve pulpanın kor kısmında yer almaktadır. Bu hücreler, yildız şeklinde ve çekirdek-sitoplazmik oranı epeyce yüksektir. Ancak, işık mikroskobunda fibroblastlardan ayırt etmek güçtür (5, 6).

2.1.3. Pulpanın Vasküler Yapısı

Pulpa, eksternal karodid arterden yükselen st ve alt alveoler arterleri içeren yoğun bir damarsal yapıya sahiptir. Periodontal ve pulpal damarlar, bu damarlardan köken almaktadır, duvarları farklıdır. Bu damarlar pulpaya girdiğinde incelmektedir, çünkü sert dentin ile evrenilmektedir. Kan akış hızı pulpanın içinde daha hızlıdır. Damarların, intima, medya ve adventisya adı verilen üç tabakası bulunmaktadır.

Kapiller damarlar, çevresel pulpada yer almaktadır. Ayrıca pulpada, lenfatik damarsal yapı da bulunmaktadır (3).

2.1.4. Pulpanın Sinir İletimi

Dental pulpanın, otonom ve duyuşal sinir sistemi desteği bulunmaktadır (9) Pulpanın inervasyonu, trigeminal sinirin 2. ve 3. (V2 ve V3) dalları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Alt azı dişleri, bazen servikal spinal sinirden duyuşal inervasyon almaktadırlar. Trigeminal sinirin hücre gövdesi trigeminal ganglionda yer almaktadır (10) Diş pulpasının hem duyu hem motor sinirleri, vazomotor ve savunma işlevlerini sağlamaktadır. Pulpadaki duyu fibrilleri, çoğunlukla dentin-pulpa birleşiminde bulunan "A delta" ve tüm pulpada dağılım gösteren miyelinsiz "C" grubu lifleridir. A delta lifleri ile başlangıç ağrı algılanmasından ve devamlı zonklayan ağrıdan C delta lifleri sorumludur (10, 11). Sinirler dişe, foramen apikaleden afferent kan damarlarıyla beraber girmekte ve nörovasküler demeti meydana getirmektedirler.

2.2. İnflamasyon

İmmün sistemin irritasyona veya enfeksiyona karşı geliştirdiği yanıttır. Amacı, mikroorganizmaların yayılmasına karşı fiziksel engel oluşturmak ve bunun yanı sıra zarar gören dokuların onarımını sağlayarak iyileşmeyi hızlandırmaktır (7, 12). Onarım işlemi, inflamasyonun erken safhasında başlamakta, etken ortadan kaldırıldığında da devam etmektedir. Tamir bölgenin kendi hücrelerinin rejenerasyonu ile veya defektin fibröz doku ile dolması ile sonuçlanmaktadır. İltihabi cevabın, damarsal ve hücreşel olmak üzere iki bileşeni bulunmaktadır. Bu cevapta; plazma proteinleri ve sıvısı, dolaşımdaki hücreler (nötrofiller, monositleri eozinofiller, lenfositler, bazofil ve trombositler) kan damarları, bağ dokusunun hücreşel ve hücre dışı elemanları (mast hücreleri fibroblastlar, doku makrofajları ve lenfositler) yer almaktadır (6, 7).

İnflamasyon; akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Akut inflamasyon, ani gelişen ve kısa sürede sonlanan; sıvı eksudasyonu, serum proteinlerinin, inflamatuvar medyatörlerin ve hücrelerin, özellikle polimorfonükleer

lökositlerin hasar alanına doğru göç etmesi ile karakterize bir cevaptır. Akut iltihaba yol açan etkenler; enfeksiyonlar, travma, fiziksel ve kimyasal ajanlar, doku ölümü, yabancı cisimler ve immünolojik olaylardır (7). Bu durum devam ettiği takdirde, durum kronikleşebilmektedir (12). Fibroblastların ve vasküler endotelyumun proliferasyonu, lenfositlerin, plazma hücrelerinin, makrofajların ve inflamatuvar medyatörlerin ortama gelmesiyle karakterize yavaş gelişen, uzun süreli bir cevaba kronik inflamasyon adı verilmektedir. Primer olarak ya da akut inflamasyona yanıt olarak gelişebilmektedir (7, 12). Kronik inflamasyon, sürekli veya tekrarlayan etkenlerin sonucunda oluşmaktadır. Dokuda; lenfosit, plazma hücresi, histiyosit, eozinofil lökosit, makrofaj ve mast hücreleri birikmektedir. Bunun yanı sıra, kapiller proliferasyonu ve bağ dokusunun artışı ile karakterize granülasyon dokusu meydana gelmektedir (10, 12).

2.2.1. Pulpal İnflamasyon

Pulpa inflamasyonu, mikrobiyal, kimyasal, fiziksel, iyatrojenik etkenler ve travmadan etkilenmesi sonucunda; pulpanın geliştirdiği bir doku cevabı ve savunma mekanizmasıdır (7, 13) Pulpada oluşan hasarlar, farklı damarsal, lenfatik ve lokal doku reaksiyonları gibi inflamatuvar cevaplara neden olmaktadır. Pulpaya herhangi bir tedavi uygulanmaması veya yanlış tedavi, inflamasyondan başlayarak pulpada iltihabi olayların yayılmasına, kronikleşmesine ve pulpa nekrozuna yol açabilmektedir (6, 7, 14) Nekrozda, kan dolaşımı devam etmemektedir ve kök kanal sistemi içindeki enfeksiyona karşı savunma sistemi tarafından aktive edilen savunma hücrelerinin pulpaya taşınması engellenmektedir (14).

Pulpal veya periapikal dokular, irritana karşı akut bir tepkime oluşturmakta ve sıvı eksudasyonu görülmektedir. Bölgeye ilk infiltre olan inflamatuvar hücreler; polimorfonükleer lökositler (nötrofil), plazma hücreleri ve makrofajlardır. İkinci evre kronik iltihap evresidir ve zaman zaman akut gelişmeler gösterebilmektedir. Daha sonra, vasküler tepki ve vasküler geçirgenlik artışı gözlenmektedir. Damarlardan sıvı kaçışı ve ödem ile pulpa içi basıncın artışı sonucu kan damarlarının sıkışması gözlenmektedir. Kronik inflamasyonda ise, lenfositler, plazma hücreleri, histiositler

ve eozinofil lökositler gözlenmektedir. Bu esnada yeniden bir akut evre meydana gelirse, akut iltihabi damarlarda hiperemi, lökositlerin dama dışına çıkışı, ödem ve kanama görülebilmektedir. Sonuçta da granülasyon dokusu oluşabilmektedir (10).

2.2.2. Pulpa ve periapikal doku hastalıkları

Pulpa hastalıkları; histopatolojik ve klinik olmak üzere iki farklı sınıflandırma ile tanı ve tedavi planlamasında hekimlere yol göstermektedir. Kullanılan klinik sınıflandırma, klinik bulgulara dayanmaktadır.

Histopatolojik Sınıflandırma (14, 15)

1. Akut Pulpa İltihapları;
 - Pulpa Hiperemisi
 - Pulpitis Seroza
 - Pulpitis Pürülenta
2. Kronik Pulpa İltihapları;
 - Pulpitis Ülseroza
 - Hiperplastik Pulpitis
3. Pulpa Nekrozu
 - Pulpa Gangreni
4. Pulpa Dejenerasyonları;
 - Pulpa Atrofisi
 - Pulpa Kalsifikasyonu
 - Vakuollü Dejenerasyon
 - Fibrotik Dejenerasyon
 - Hyalinli Dejenerasyon
 - Amiloid Dejenerasyon
 - Yağlı Dejenerasyon
5. Kök içi rezorpsiyon

Klinik Sınıflandırma (12, 14)

1. Normal Pulpa

2. Pulpa İltihabı

-Geri Dönüşümlü (Reversibl) Pulpitis

Asemptomatik

Semptomatik

-Geri dönüşümsüz (İrreversibl) pulpitis

Asemptomatik

- Pulpitis ülseroza
- Hiperplastik pulpitis

Semptomatik

3. Pulpanın Canlı Olmadığı Durumlar

-Pulpa Nekrozu

-Pulpa Gangreni

4. İç Kök Rezorpsiyonları

5. Pulpa Dejenerasyonları (7).

6. Yetersiz Endodontik Tedavili Dişler

Klinik sınıflandırmada, pulpa inflamasyonları veya pulpitis; etkenin türü ve şiddetine, semptomların karakterine ve derecesine göre, geri dönüşümlü (reversibl) pulpitis ve geri dönüşümsüz (irreversibl) pulpitis olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu iki tablo da klinik olarak semptomatik veya asemptomatik bir tablo gösterebilmektedir (10).

Klinik olarak "normal pulpa", herhangi formda bir hastalık içermeyen ve semptomu olmayan sağlıklı pulpadır. Asemptomatiktir ve değişken uyaranlara hafif tepki vermektedir. Soğuk uyarana ise, 1-2 saniyeden fazla olmayan hafif bir cevap vermektedir. Isı uyarana cevap vermemektedir (6, 14). Perküsyon, palpasyon ve ısırma testine ağrı cevabı yoktur ve radyolojik görüntü normaldir (16).

Geri Dönüşümlü (Reversibl) Pulpitis

Geri dönüşümlü pulpitis, pulpanın fazla şiddetli olmayan iltihabı olup, bu pulpanın iyileşme potansiyeli bulunan ve tedavi edildiğinde klinik olarak normal pulpaya dönüşebilen durumdur. Hafif ve kısa süreli uyaranları (çürük, erozyon veya atrizyon, uyumu bozulmuş restorasyonlar, travma, diş fırçası abrazyonu veya operatif işlemler) takiben ortaya çıkabilmekte ve etken ortadan kalktığında hafif düzeydeki iltihap gerilemekte ve pulpa eski sağlığına geri dönebilmektedir (5, 10). Soğukta, ekşi ve tatlı uyaranlarla ağrı oluşabilmektedir. Spontan ağrı yoktur. Uyaranlar karşısında ağrı hafif düzeyde ve kısa sürelidir (16). Etken ortadan kalktığında ağrı kesilmektedir. Periodontal aralık ve lamina dura normal olarak gözlenmektedir. Perküsyonda genellikle cevap alınamamaktadır. Dentin hipersensitivitesi ve hiperemi şeklinde gözlenebilmektedir. Geri dönüşümlü pulpitisin dentin duyarlılığı ile ayırt edilmesi gerekmektedir. Pulpitiste, ısıl testler uygulandığında ağrı oluşmaktadır. Dentin duyarlılığında kanaldaki sıvı hareket etmektedir ve pulpa iltihabı her zaman görülmemektedir. Geri dönüşümlü pulpitiste tedavi, etyolojik etken ortadan kaldırılarak gerekli vital pulpa tedavisinin yapılmasıdır (7).

Geri Dönüşümsüz Pulpitis

Pulpa bağ dokusunun iritanlara karşı iltihapsal yanıtıdır ve etken ortadan kaldırılmayınca, dejeneratif bir süreç başlamakta ve pulpanın iyileşemediği bir tablo ortaya çıkmaktadır (14).

Semptomatik Geri Dönüşümsüz Pulpitis

Geri dönüşümlü pulpitis tablosuna sebep olan etkenler ortadan kaldırılmadığı durumda, pulpa bağ dokusu histopatolojik olarak seröz safhaya geçmektedir. Pulpa kan damarlarının genişlemesi, kan hücumuna uğraması, damar geçirgenliğinin artmasına ve plazma proteinlerinin kaybına neden olmaktadır. Artan geçirgenliğe bağlı olarak damar dışına çıkan plazma sıvısı, pulpa içi basıncı arttırmaktadır. Hücrelerde dejenerasyon ve kollajen fibrillerde bozulma

başlamaktadır ve fibroblastlar fibrositlere dönüşmektedir. Seröz safhayı takiben pulpada pürülant safha başlamaktadır. Bu aşamada, kanın şekilli elemanları damar dışına geçmektedir. Seröz safhada ortaya çıkan proteolitik olaylar, bağ dokusunun tamamına yayılmaktadır (7, 16).

Derin bir diş çürüğü veya restorasyon, daha önce yapılmış tedaviler, travma veya diğer pulpa iritanlarının pulpayı etkilemesi sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Termal uyararla artan ağrı ile karakterizedir. Hafif ısı değişiklikleri (çeşme suyu, nefes alma vb) de ağrıyı indüklemektedir. İlk reaksiyon, çok keskin bir ağrıdır ve etken ortadan kaldırıldığında birkaç dakikadan birkaç saate kadar süren keskin veya donuk bir ağrı ile devam edebilmektedir. Hasta yatar konuma geldiğinde, pulpa içi basınç ile birlikte artabilmektedir ve gece hastayı uykudan uyandıran spontan ağrı olması dönüşümsüz pulpitisin önemli bir özelliğidir. Dental sinir dallanmaları nedeniyle maksiller ve mandibuler arklarda ağrı yansıyabilmektedir. Periapikal patoloji olmadığı durumlarda, pulpitisten etkilenen pulpayı teşhis etmek, bazı durumlarda zor olabilmektedir. Bu semptomların varlığı, pulpanın iyileşemeyeceğine, tedavi edilmediğinde pulpa nekrozuna ve ardından apikal periodontitise neden olacağına işaret etmektedir (14, 16).

Asemptomatik Geri Dönüşümsüz Pulpitis

İyileşme kapasitesinin olmadığı, vital inflamasyonlu pulpa bulgularını içeren bir durumdur. Hastanın herhangi bir şikayeti bulunmamaktadır. Tedavi edilmediği takdirde, diş semptomatik (perküsyon veya spontan ağrı, inflamasyona bağlı pulpada renk değişikliği ve şişlik) hale gelmekte ve pulpa nekrozu oluşumu görülmektedir (7, 10).

a. Ülseratif pulpitis

Bir çürük veya travma sonucunda pulpanın açılması ile apse oluşumu görülen kronik bir pulpa iltihabıdır. Bu safhada, pulpayı korumak amacıyla yüzeyde ülseröz bir tabaka oluşmakta ve derin tabakalarda pulpanın savunma gücü artarak canlı kalabilmektedir. İlerlemiş vakalarda, ülser tabakası kök kanalına ve pulpa dokusunun

tamamına yayılabilmektedir (7). Vitalite testinde, yüksek akım verildiği takdirde, ağrı oluşabilmektedir. Radyografide derin çürükler görülmekle birlikte, periapikal dokular normaldir. Periodontal membranda hafif genişlemeler görülebilmektedir (7, 17).

b. Hiperplastik pulpitis

Pulpa hiperplazisi, daha çok kan desteği fazla olan ve yavaş ilerleyen geniş çürük varlığında gözlenmektedir. Granülasyon dokusunun aşırı büyümesi sonucunda, pulpa polibi de oluşabilmektedir. Bu hiperplastik doku, çok az sinir dalı içermesinden dolayı temasa duyarsızdır. Dokunun damarlanması ve ülserasyonun derecesine göre kolayca kanayabilmektedir. Çiğneme esnasında rahatsızlık hissi vermektedir. İnflamasyon, pulpa odası ile sınırlıdır ve hafif derecede kronik inflamasyon ve vazodilatasyon dışında pulpa dokusu normaldir. Soğuk testine aşırı bir cevap vermektedir. Periapikal bölgeyi içeren, kırık veya çürük bulunmadığı durumda, periapikal bölgede normal görüntü izlenebilmektedir (14). Bazı durumlarda, gingival dokular çürük kavitesinin içine doğru hiperplastik bir doku olarak yerleşmektedirler. Bu durumda, pulpa ile veya dişeti ile olan bağlantısı dikkatlice değerlendirilmelidir (17).

2.3. Pulpanın Canlı Olmadığı Durumlar

2.4. Pulpa Nekrozu

Yetersiz kan desteği veya kan kaybı nedeniyle, pulpanın kısmi veya tamamen canlılığını kaybetmesidir. Nekrotik doku enfekte değildir, periapikal dokular radyolojik olarak normal görülmektedir (18). Histopatolojik incelemelerde, pulpada kan dolaşımının durması ile birlikte hücrelerde hasar olduğu görülmeye başlamaktadır (7). Koagülasyon ve likefaksiyon nekrozu olmak üzere pulpada iki tip nekroz görülmektedir. Birinci nekroz tipi, damarlardaki tıkanıklığa bağlı olarak bölgede kan akımının kesildiği veya azaldığı, dokunun yumuşak-katı bir kıvamda olduğu, protein, yağ ve su içeren koagülasyon nekrozudur (7, 10). İkincisi ise,

canlılığını kaybeden dokunun proteolitik enzimlerin etkisiyle yumuşama ve sulanma gösterdiği, nekroze bölgede aerop ve anaerop mikroorganizmaların ve yıkım sonucu oluşan ürünlerin bulunduğu, giriş kavitesinden püy akışı ile belirlenen likefaksiyon nekrozudur (10, 14).

Nekroze olmuş bir dişte ortaya çıkan klinik tablo; nekrozun safhasına göre değişkenlik göstermektedir. Eğer bakteriler dişin apikal bölgelerine ulaştıysa, perküsyon hassasiyeti gözlenebilmektedir. Ağrı şikayetinin görülmediği durumların yanı sıra, inflamasyonun akut hale geldiği durumlarda şiddetli ağrı tablosu ortaya çıkabilmektedir. Hastalar anamnezlerinde, ilk olarak spontan olarak başlayan şiddetli bir ağrıyı tarif ederken, sonrasında bu ağrının geçtiğini ifade etmektedir. Sıklıkla, ilgili dişte kırmızı kan hücrelerinin hemolizi sonucu ortaya çıkan demirin dentin kanallarına girmesi sonucu oluşan renk değişikliği gözlenebilmektedir (16).

Genel olarak, total olarak nekroze olmuş dişlerde termal ve elektrikli pulpa testlerine negatif yanıt alınmaktadır. Çok köklü dişlerin parsiyel nekroz durumlarında hassasiyet testlerine reaksiyon verebileceği ve bunun teşhisi zorlaştırabileceği düşünülmektedir (9, 18). Kısmi veya total nekroz arasındaki fark, travma görmüş ve açık apeksli dişlerin tedavisinde büyük önem taşımaktadır.

2.5. Pulpa Gangreni

Pulpa nekrozunun inflamasyon veya travma sonucunda enfekte olması ile pulpa gangreni oluşmaktadır. Vitalite testlerinde sıklıkla negatif cevap alınmasına rağmen, çok köklü dişlerde pozitif cevap alınma olasılığı vardır. Anaerobik bakterilerin kanal içinde, protein, karbonhidrat ve yağı kullanması nedeniyle tipik bir gazlı koku oluşmaktadır. Radyolojik değerlendirmede, herhangi bir bulgu gözlenmeyebilir.

2.6. Pulpitis ve Kanama İlişkisi

Vital pulpa tedavilerinde pulpanın durumu, tercih edilecek tedavi metoduna ve materyaline karar vermek için önemlidir. Pulpadaki inflamasyonun doğru teşhisi; seçilecek tedavi protokolünün belirlenmesinde son derece önemlidir (19). Bunun

için en geçerli yöntem, pulpanın durumunun histolojik olarak değerlendirilmesidir (20). Ancak pulpanın histolojik olarak değerlendirilmesi, klinik uygulamalarda neredeyse imkansızdır. Bu yüzden klinik ve radyografik değerlendirmelere ek olarak, hastanın klinik bulguları da değerlendirilmektedir.

Pulpanın klinik ve histolojik durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır (21, 22). Daimi dişlerde histolojik bulguların, klinik ve radyografik bulgularla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (23). Diğer taraftan çelişkili sonuçları rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (22). Ancak, teşhis ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynayan pulpanın, klinik ve histolojik durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen kapsamlı bir çalışma yoktur. Pulpadaki kanamanın pulpanın değerlendirilmesinde, önemli bir gözlem olduğu gösterilmiştir (24). Diğer taraftan, pulpadaki renk değişikliğinin diagnostik bir kriter olarak kullanılmasıyla ilgili kapsamlı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

2.7. Pulpitis ve Ağrı İlişkisi

Vital pulpa tedavisinin başarı şansını arttırmak için uygulanacak yöntem ve materyal seçiminde, pulpal inflamasyonu doğru değerlendirilmelidir (25). Doğru teşhis, inflamasyonun şiddetinin belirlenmesiyle ilişkilidir. Ayrıca ağrının karakteri, geçmişi ve pulpa duyarlılık testlerine cevabı; pulpanın inflamasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanabildiğimiz araçlardır (26, 27).

Pulpa hastalıkları sıklıkla Amerikan Endodonti Derneği (AAE)'nin kriterlerine göre sınıflandırılmaktadır (28). Geri dönüşümlü pulpitis ve geri dönüşümsüz pulpitis, genel olarak yapılacak tedavinin vital pulpa tedavisi mi yoksa kök kanal tedavisi mi olacağını belirlemektedir. Spontan ağrı ya da uyaran varlığında ağrı olması, bu kararın verilmesinde bir kriter olarak belirlenmiştir. Geri dönüşümsüz pulpitis vakalarında, inflamasyonun pulpanın daha derinine ilerlediği düşünüldüğünden kök kanal tedavisi yapılması uygun görülmektedir.

Ancak bu bilgilere rağmen, AAE'nin bu sınıflandırmasında kısıtlılıklar vardır. Histolojik değerlendirmeler, klinik teşhis ile pulpanın durumu arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (29, 30). Dokuların histolojik olarak değerlendirilmesi, geri

dönüşümsüz pulpitis teşhisi koyulan dişlerde inflamasyonun çok derin olmadığını göstermiştir (22). Diğer taraftan da pulpa nekrozu varlığında, klinik semptomların geri dönüşümlü pulpitis ile karışabildiği durumlar olmaktadır. Bu sebeple ağrının olması, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis vakalarının teşhisinde tek başına yetersiz kalabilmektedir. Bunun sonucu olarak da klinik uygulamalarda gerekli olmadığı durumlarda bile ağrı semptomlarından dolayı kök kanal tedavisi tercih edilmektedir.

Pulpa inflamasyonu; makroskobik, mikroskobik ve moleküler düzeyde pek çok biyolojik süreci içermektedir. Makroskobik değişiklikler temel olarak, damarsal düzeydedir (vazodilatasyon gibi) (31, 32). Mikroskobik değerlendirmede ise, savunma hücrelerinin sayısı anlamlı şekilde artmaktadır (33). Aynı zamanda farklı inflamatuvar biyomoleküller de salgılanmaktadır. Moleküler immün cevap ve hücrel immün cevap birlikte gelişmekte, sitokinler ve diğer sinyal molekülleri dentin-pulpa kompleksinin konak hücreleri tarafından sentezlenmekte ve salgılanmaktadır (34). Bu ajanlar; dental pulpa hücrelerinden üretilen ve salınan, inflamasyonun kontrol edilmesinde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Bu medyatörlerin niteliği ve miktarı, inflamasyonun değerlendirilmesinde anahtar rol oynamaktadır.

2.8. Pulpitis ve Sitokinlerin İlişkisi

Genellikle inflamasyonun başlangıcında, inflamasyon bölgesinde inflamatuvar ajanların varlığıyla birlikte damarsal geçirgenlikte artış ve kan damarlarından lökositlerin migrasyonu gözlenmektedir (35). Bu ajanlar, dental pulpa hücrelerinden üretilen ve salınan, inflamasyonun kontrol edilmesinde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Sitokinler, doğal ve kazanılmış bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan bağ dokusundaki hücreler arasındaki iletişimi sağlayan düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (36, 37). Çeşitli hücre tipleri tarafından antijenlere karşı cevap olarak üretilen ve salgılanan sitokinler; inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini sağlamaktadırlar (37).

2.9. IL-1 (interlökin -1)

Pulpa, diğer bağ dokuları gibi inflamasyon sürecini patojenleri elimine etmek ve tamir mekanizmasını devreye sokmak için kullanılmaktadır. Ancak sert doku ile çevrelenmiş olması ve kendine özgü kan ve lenfatik dolaşım sisteminin olmasından dolayı pulpal inflamasyonun kontrol altına alınması güçtür.

IL-1, konağın inflamatuvar cevabının yönetilmesinde geniş bir alandan sorumludur. Pek çok farklı hücre tipi tarafından üretilmekte ve salınımı yapılabilmektedir. Aynı zamanda pulpa dokusunda ve hücre kültüründe de aktif olması, pulpanın inflamasyon sürecinde en çok rol oynayan sitokinlerden biri olmasına neden olmuştur (38-40). Düşük konsantrasyonlardaki ana rolü, lokal inflamasyonu tetiklemek ve yönetmektir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda endokrin etkileri ortaya çıkmaktadır (41). IL-1 lokal olarak endotel duvarına lökosit adezyonunu, lökosit stimülasyonu, nötrofil etkisini, prostaglandin aktivasyonu ve proteolitik enzimleri arttırmaktadır (42).

Aralarında küçük kimyasal farklılıkları olan IL-1 α ve IL-1 β adında iki izoformu vardır. Aktif IL-1 β molekülü 17 kDa ağırlığında bir polipeptit olup ve IL-1 α 'ya göre proinflamatuvar özellikleri daha fazladır (43). Aynı zamanda pulpa inflamasyonunda daha aktif rol almaktadır. İnflamatuvar cevaptan sorumlu medyatörlerden bir olan IL-1 β , ayrıca hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozis gibi hücrel aktivitelere de rol oynamaktadır. IL-1 β seviyesinin inflame pulpada fazla miktarda olduğu gösterilmiştir (44).

Bu bilgiler; pulpada inflamasyonun değerlendirildiği çalışmalarda, IL-1 β seviyesi ile pulpitis arasındaki korelasyonu araştırmaya yönlendirmektedir. IL-1 β aynı zamanda pulpitisin patogenezindeki rolüne ışık tutmakta, hastalığın teşhisinde, şiddetinin saptanmasında ve tedavi protokolüne karar verilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

2.10. IL-2 (interlökin 2)

Antijen ve eş-uyaranlara yanıt olarak T lenfositleri, özellikle CD4 + T hücreleri hızlıca farklı etkilere sahip birkaç farklı sitokinler salgırlar. Etkileşmeyi takiben 1-2

saat içinde CD4+ T hücrelerinden üretilen ilk sitokin, interlökin-2 (IL-2)'dir. Etkileşmenin gerçekleşmesiyle, hücre yüzeyinde yüksek afiniteli IL-2 reseptör sergilenmesi artmaktadır. T hücrelerinin reseptörüne IL-2'nin bağlanma yetisini ve yanıtını da hızla arttırmaktadır. IL-2 reseptörü üç-zincirli bir moleküldür. Naif T hücreleri bu reseptörün iki sinyal iletilici zincirini sergilemektedirler, fakat yüksek afinite ile IL-2'ye bağlanmayı sağlayan zinciri taşımamaktadırlar. Antijenler ve eş-uyaranlarla etkileşmesinden sonra saatler içinde, T hücreleri reseptörün üçüncü zincirini üretmekte ve böylece üç zinciri de olan IL-2 reseptörü kuvvetlice IL-2'ye bağlanabilmektedir. Sonuçta, antijenle uyarılmış T hücreleri tarafından üretilen IL-2 tercihen aynı T hücrelerine bağlanıp etkisini göstermektedir. Bu durum, otokrin sitokin etkisinin bir örneğidir.

IL-2'nin başlıca rolü, antijene özgül T hücre sayısında artışla sonuçlanan, T hücrelerin yaşamını sürdürmesi ve çoğalmasını uyarmaktır. IL-2 esas olarak, T hücre büyüme faktörü olarak da adlandırılır. Farklılaşmış işlevsel CD4+ T hücreleri birçok farklı sitokin üretmektedir.

Antijen ve eş-uyaranları tanıyan CD8+T lenfositleri fazla miktarda IL-2 salgılamazlar. Ancak bu lenfositler, immün yanıt boyunca şaşılacak şekilde çoğalmaktadırlar. Antijenin tanınması ve eş-uyaranlar, CD8+ T lenfositlerinin çoğalmasını yönetebilir veya IL-2 CD4+ yardımcı T hücrelerinden sağlanabilmektedir. IL-2 seviyesinin çürüğün etken olduğu pulpitisli dişlerde, sağlıklı pulpalı dişlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (45).

2.11. IL-6 (interlökin 6)

IL-6; inflamasyon, immün cevap, hematopoez üzerine farklı etki yapan çözünebilen bir medyatördür. Çok çeşitli hücre toplulukları üzerine etkisi vardır. Fakat B-lenfositleri üzerine etkisi daha fazladır. IL-6, 28 tanesi sinyal peptid amino asiti olmak üzere 212 amino asitten meydana gelir. Moleküler ağırlığı, 26 kDa olan bir glikoproteindir (46). Lokal lezyonda IL-6 sentezi, inflamasyon sürecinin başlangıç aşamasıdır. Bunu C-reaktif protein (CRP), serum amloid A (SAA), fibrinojen,

haptoglobin ve α 1-antikimotripsin gibi proteinlerin indüklenmesi takip etmektedir (47).

IL-6, pek çok akut faz proteinin üretiminde baş rol oynamaktadır (48). Aynı zamanda hücrel immün cevabın da ortaya çıkmasında etkilidir. Akut iflamasyondan kronik inflamasyona geçiş sırasında en önemli değişiklik, monositlerin inflamasyon sahasına göçüdür. IL-6, akut ve kronik inflamasyon geçişinde önemli bir role sahiptir (49). Aynı zamanda lökosit göçünde de rol oynamaktadır. Ayrıca pulpitisli ve sağlıklı pulpanın karşılaştırıldığı çalışmada, IL-6/IL-10 oranının pulpitisli dişerde yüksek değerlerde olduğunu gösterilmiştir (45).

2.12. IL-8 (interlökin 8)

IL-8, farklı dokular ve kan hücreleri tarafından üretilen kemotraktan bir sitokindir. İnflamasyon bölgesindeki nötrofilleri uyarmakta ve harekete geçirmektedir. Nötrofil fonksiyonu aynı zamanda periodontal hastalıklar için de tanımlanmıştır. Pulpa inflamasyonunda sitokinlerin değerlendirildiği bir çalışmada, pulpitisli pulpanın IL-8/IL-10 oranının sağlıklı pulpalı dişlerden daha yüksek değerlerde olduğu gösterilmiştir (45). Benzer şekilde IL-8 seviyesinin, geri dönüşümsüz pulpitis vakalarında belirgin şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (44).

IL-8, nötrofillerin kemoatraktif aktivitesi ile potent bir kemokindir ve nötrofilleri aktivasyonun üst seviyesinde stimüle etmektedir. Ayrıca, akut inflamasyon hücrelerinin salınımı ve aktivasyon fonksiyonunu yerine getirdiği inflamasyon bölgesinde hızlı bir şekilde sentezlenmektedir (50). Hastalıklı pulpada, IL-8'in odontoblastlara ilave olarak pulpadaki inflamatuvar ve endotelial hücreler tarafından salındığı gösterilmiştir (51).

2.13. IL-10 (interlökin-10)

IL 10, aktive edilmiş makrofajlar ve Th2 hücreleri tarafından üretilmektedir. Bu ağırlıklı olarak inhibitör bir sitokindir. IFN- γ 'nın Th1 hücreleri tarafından üretimini inhibe etmekte, böylece bağışık yanıtı Th2 tipe kaydırmaktadır. Aynı zamanda, aktive edilmiş makrofajlarda sitokin üretimini, sınıf II MHC ekspresyonunu ve

makrofaj üzerindeki ko-stimulatör molekülleri inhibe etmektedir, bu da immün yanıtta azalma ile sonuçlanmaktadır. T lenfositleri tarafından salgılanarak diğer hücreler üzerine baskılayıcı rol oynamaktadır.

2.14. IL-17 (interlökin-17)

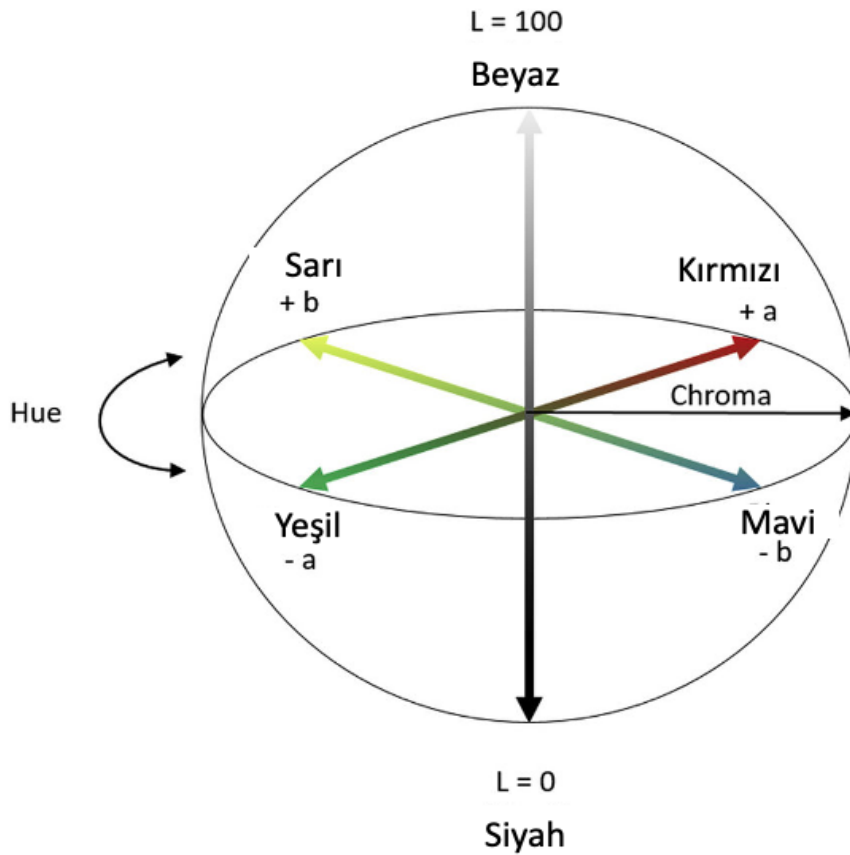
IL-17, aktive edilmiş CD4+ yardımcı T hücreleri ve Th17 tarafından salınan sitokindir. Ancak IL-17; CD8+ T hücreleri, doğal Th17 hücreleri, doğal lenfoid hücreler, cd T hücreler, NK hücreleri ve nötrofiller tarafından da salınabilmektedir (52). IL-17 reseptörleri, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Th17 hücreleri, hücre dışı bakteri ve mantarları yok etmek üzere inflamasyonu tetiklemekte ve bazı inflamatuvar hastalıklarda rol oynayabilmektedir. Th17 hücrelerinin gelişmesi ve devamlılığı için, makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler, IL-6 ve IL-1; aynı hücreler tarafından üretilen yapısal olarak IL-12 ile ilişkili IL-23; ve özellikle farede transforme edici faktör- β (TGF- β)'ya ihtiyaç vardır. IL-6, IL-1 ve IL-23, mantar ve bazı bakterilere karşı cevapta üretilmektedir.

2.15. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α)

Tümör nekrozis faktör-alfa, başta mononükleer fagositik hücreler olmak üzere, G-1 faz T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast hücreleri tarafından salınan bir sitokindir. Bu enzimin salınması için, gram negatif bakteri duvarının temel yapı taşı olan LPS (lipopolisakkarit) en ideal uyarandır. TNF- α , inflamasyonu tetikleyen pleiotropik bir sitokindir. Lökosit göçü ve vazodilatasyon ile salınırken pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini tetiklemektedir (53). İnflamasyonun şiddetini tespit etmek için, doku ya da serumdaki TNF- α seviyesi değerlendirilmektedir. Örneğin TNF- α seviyesinin geri dönüşümüz pulpal ve apikal periodontitisi olan dişlerde arttığı gösterilmiştir(54-56). Pro-inflamatuvar olmasının yanı sıra ağrıyı arttıran nosiseptif nöronlar üzerine etki göstermektedir.

2.16. Renk Tespiti

Diş hekimliğinde rengin belirlenmesi, hekimden hekime değişiklik gösteren subjektif bir durumdur. Rengin değerlendirildiği ortam, ışık kaynağı, hekimin algısı ve değerlendirme açısı sonucu etkilemektedir. Bu yüzden son yıllarda, diş hekimliğinde rengi tanımlamak için kullanılan en güncel yöntem, (CIE) $L^*a^*b^*$ renk sistemidir (57, 58) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. (CIE) $L^*a^*b^*$ renk uzayı diyagramı.

Bu renk sisteminin temeli; tüm renklerin kırmızı, yeşil, mavi ana renklerinin belirli oranlarda karışımından meydana geldiği esasına dayanmaktadır. Bunlardan L^* değeri, rengin açıklık ve koyuluğuyla ilgilidir. Siyah renk için bu değer "0" iken, beyaz renkte "100" olarak kabul edilmektedir. a^* değeri, kırmızı ve yeşil arasındaki "renk doygunluğu (chroma)" değerini vermektedir. Pozitif değer kırmızı, negatif

değer yeşil miktarını belirler. b^* ise pozitif olduğunda sarı, negatif olduğunda mavi renk miktarını gösterirken, sarı ve mavi arasındaki renk doygunluğu değerini vermektedir. Bu sistemin avantajı, renklerin sayısal değerlerde tanımlanmasına izin vermesidir. Bu durum, klinik uygulamalarda önemli bir avantajdır (59).

Diş hekimliğinde renk ölçümünde en sık kullanılan alet spektrofotometredir. Tekrarlanabilir, kontrollü ve kantitatif ölçüm yapmaya izin veren pratik bir alettir. Spektrofotometrik analizin aynı zamanda, süt dişlerindeki pulpa rengi ve pulpadaki inflamasyon arasındaki ilişkiyi tayin etmede kullanılabilecek bir yöntem olabileceği gösterilmiştir (60).

2.17. İnflamasyonun Histolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Pulpadaki inflamasyonun histolojik olarak değerlendirilmesinde, pulpa dokusunun hematoksilen-eozin ile boyanmayı takiben alınan kesitlerin ışık mikroskopunda incelenmesi ve inflamasyon açısından skorlama yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Skorlamalarda, inflamasyon farklı şekillerde derecelendirilmektedir. Buna göre, yüzey alanının %25'inden azını kaplayan inflamatuvar hücre gözlendiğinde hafif, %25-50 arasını kaplayan inflamatuvar hücre gözlendiğinde orta, %50'sinden fazlasını kaplayan inflamatuvar hücre gözlendiğinde ağır olarak değerlendirilmektedir (61).

2.18. Sitokin Ölçümü

Luminex yöntemi

Pulpadaki sitokinlerin ölçümünde; Elisa testi ve multiplex teknolojisi sıklıkla kullanılmaktadır (62). Luminex multiplex sistem, akım sitometrik analiz ile hedef proteinlerin saptanması ve kantifikasyonu için spesifik antikor bağlı mikro küreler kullanılan bir immünoanaliz kitidir. Luminex sistemi, maksimum 25 ul örnek ile 40 dakika gibi bir sürede 100 parametreye kadar aynı anda çalışabilir. Bir analite spesifik her bir mikro küre seti, internal kırmızı floresan ve kızılötesi boyaalarının farklı bir kombinasyonu ile üretilmiştir. Bu cihazın çalışma prensibi; kırmızı lazer (635 nm) kullanılarak dedektörü uyarma ve boncuk seti konumunu bir "boncuk haritası

(*bead map*)" üzerinde kategorize etme için floresan ışımının ve yan saçılımın (*side scatter*) ölçülmesi, ardından reporter boyanın yeşil bir lazer (532 nm) ile uyarılması ve deney sonuçları için medyan floresanın kaydedilmesi temeline dayanmaktadır. Rapor edilen boyanın yüzey floresan miktarı, örneklerin sitokin konsantrasyonu ile ilişkilidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Ünitesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmamıza; rutin muayenede, çürük dişlerin tedavisi amacıyla veya diş ağrısı nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, daimi dişlerinde derin çürük tespit edilen, 18-60 yaş arası, kadın ve erkek toplam 60 (32 geri dönüşümlü (spontan ağrısı olmayan) ve 28 geri dönüşümsüz (spontan ağrısı olan) sağlıklı birey (36 kadın, 24 erkek) dahil edildi.

Tüm bireyler, çalışma öncesinde çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilerek aydınlatılmış onam formu alındı. Bu çalışmada yürütülen her türlü işlem 2019/12-08 karar numaralı Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı dahilinde gerçekleştirildi.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (GO 19/296) tarafından desteklendi.

Çalışmanın amacı, pulpadaki inflamasyonun şiddetinin belirlenebilmesi için klinik, histopatolojik ve immünolojik profiller arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- I. Hastaların çalışma hakkında bilgilendirilmeyi takiben aydınlatılmış onam formunu okuyup çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması
- II. Ağızda kanal tedavisi endikasyonu konulmuş, derin çürüğe sahip en az bir vital daimi dişinin bulunması
- III. Tedavi ihtiyacı gösteren dişin restore edilebilir düzeyde sağlam dokuya sahip olması
- IV. Tedavi ihtiyacı olan dişin periodontal yönden sağlıklı olması

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- I. Hastaların çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- II. İlgili dişe ait dentoalveoler veya ekstraoral apse varlığı
- III. İlgili dişte periodontal hastalığa bağlı diş eti/kemik kaybı ve/veya mobilite varlığı
- IV. İlgili dişin koronal dokularının restore edilemeyecek kadar harap olması
- V. Hastaların yapılacak olan işleme uyum göstermemesi

Hastaların klinik muayenelerini takiben, gerekli görülen bölgelerden rutin periapikal radyograflar alındı. Hastalar ağrı şikayetlerine göre; geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitisli hastalar olarak sınıflandırıldı.

3.2. Örneklerin Toplanması

Dişlere anestezi yapıldı ve ardından lastik örtü (Dental Dam, Coltène Whaledent, Langenau, Almanya) yardımıyla tükürükten izole edildikten sonra (Şekil 3. 1. A ve B) su soğutmalı yüksek devirli el aleti (aerotör) kullanılarak steril elmas rond frez (Hager ve Meisinger, Neuss, Germany) ile çürük uzaklaştırıldı. Geri dönüşümlü pulpitis teşhisi konulan hastalar, çürük temizlenmesini takiben pulpanın açılması durumunda çalışmaya dahil edildi. Daha sonra dişlerin giriş kavimleri açıldı. Pulpa açığa çıktığında enjektör yardımıyla alınan kan örneği beyaz bir zemin üzerine damlatılarak spektrofotometre ile renk ölçümü yapıldı (Şekil 3.2.). Daha sonra keskin bir ekskavatör yardımıyla koronal bölgedeki pulpa dokusu uzaklaştırılarak (Şekil 3.3.) histolojik inceleme için %10 formaldehit içeren eppendorf tüplerde alındı. İmmünolojik değerlendirme için de steril kağıt koniler pulpa odasına yerleştirilerek kan örneği alındı (Şekil 3.4). Ardından bu kağıt koniler, eppendorf tüplere konularak (Şekil 3.5.) -20C°'de saklandı. Daha sonra kanama kontrolü için %1,25'lik sodyum hipoklorit emdirilmiş steril pamuk pelet, pulpa odasına hafif basınç ile yerleştirildi. Pamuk pelet 2 dk. sonra uzaklaştırıldı ve kanama kontrol altına alındığında 0-2 dk. grubuna dahil edildi. Eğer kanama devam ediyorsa aynı işlem tekrarlandı ve 5 dk. beklendi. 5 dk. sonra pamuk pelet uzaklaştırıldığında kanama kontrol altına alındıysa bu örnekler 2-5 dk. grubuna dahil edildi. 5 dk. sonrasında kanama kontrol altına

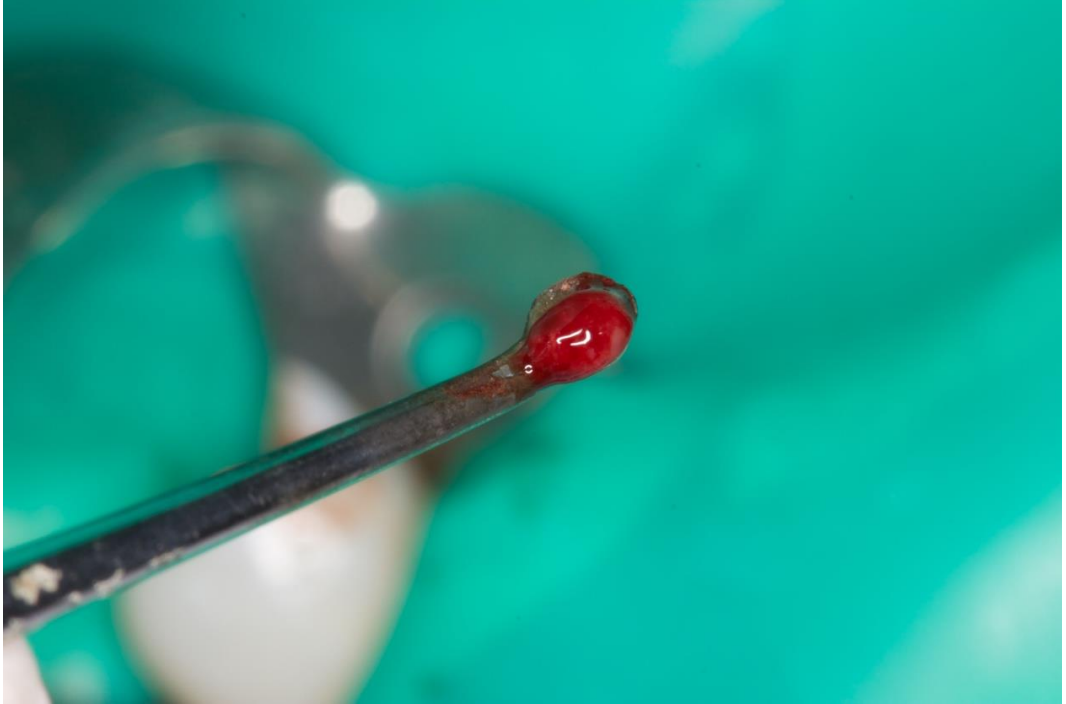
alınamadıysa, bu örnekler de 5 dk. ve üzeri grubuna dahil edildi. Çalışmamızda yer alan tüm dişlere, örneklerin alınması sonrasında rutin kök kanal tedavisi yapıldı.



Şekil 3.1. A. Çalışmaya dahil edilen dişlere ait klinik örnek görüntü, B. Lastik örtü ile izole edilmesi.



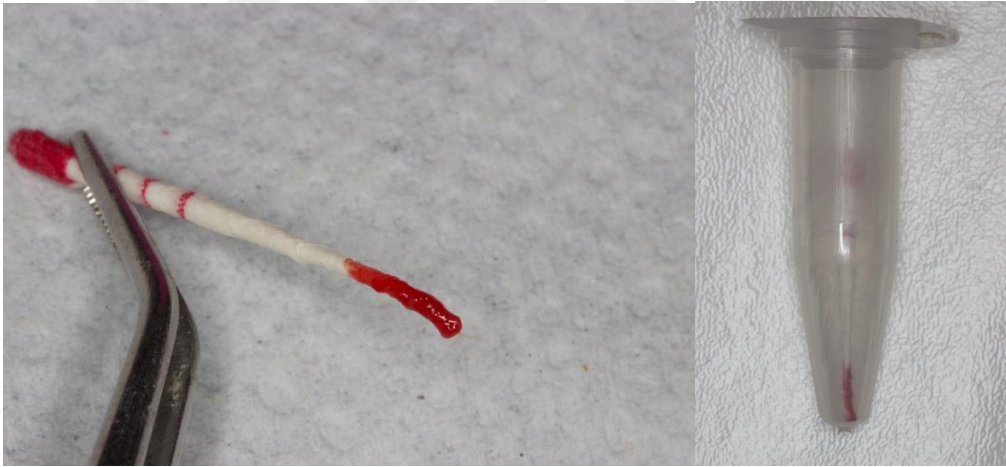
Şekil 3.2. Dişlerden alınan kan örneği.



Şekil 3.3. Pulpa dokusu örneği.



Şekil 3.4. Steril kağıt koninin pulpa odasına yerleştirilmesi.

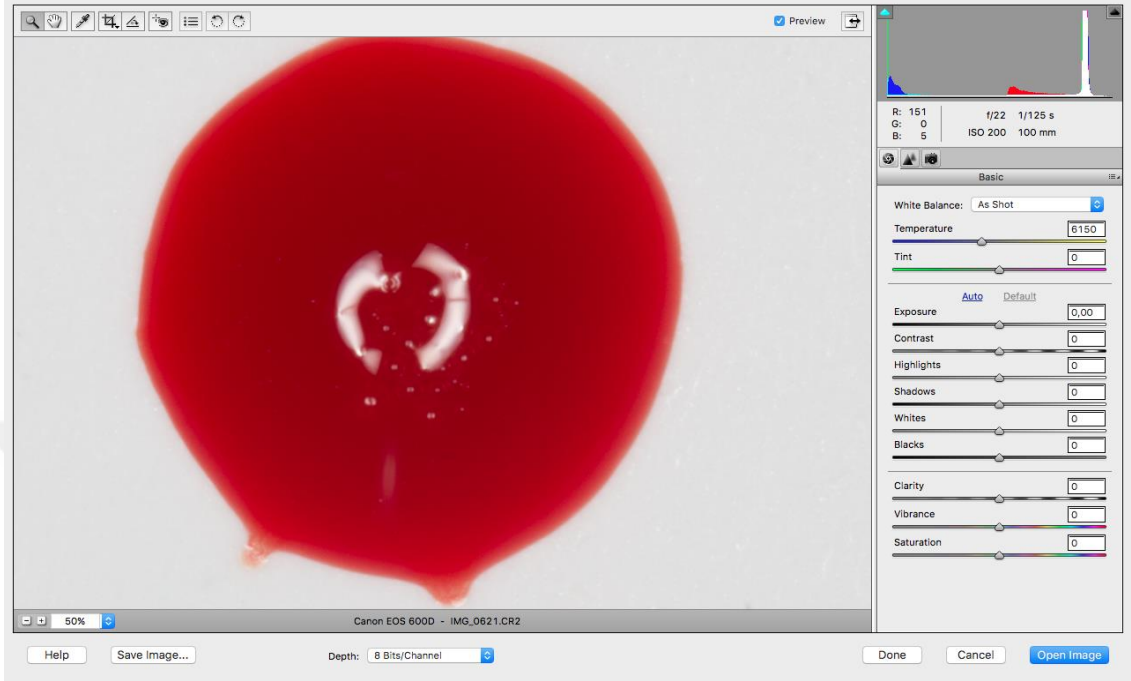


Şekil 3.5. Steril kağıt koni ile alınan kanama örneğinin eppendorf tüpe konulması.

3.3. Renk Analizi

Dişlerin biyolojik atık olacak pulpalarından alınan kanama örnekleri, ışık geçişinin engellenmesi amacıyla beyaz bir zemin üzerine damlatıldı (Şekil 3.2.). Kanamanın rengi aynı araştırmacı tarafından spektrofotometre (Renk Ölçüm Cihazı) cihazı kullanılarak CIE L*a*b değerleri ile ölçüldü (Şekil 3.6.). Kan örnekleri sabit bir

pozisyonda kamera ile kaydedildi. Pulpal kanamadaki renk değişiklikleri L^* , a^* , ve b^* değerleri olarak kaydedildi (63).



Şekil 3.6. Kanama örneğinin renk analizi.

3.4. Sitokin Ölçümü

Geri dönüşümlü pulpitis ve geri dönüşümsüz pulpitis gruplarında alınan pulpa örnekleri alınmış ve çalışma yapılana kadar -20°C 'de saklanmıştır. Çalışmanın yapılacağı gün örneklerin oda sıcaklığına ulaşması beklenmiş ardından 200 μl PBS ile seyretilmiş ve santrifüj edilmiştir. Sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ve TNF- α) tespiti için süpernatant kullanılmıştır. Deneyde, her örnekteki sitokin konsantrasyonu, manyetik boncuk bazlı immünolojik test teknolojisi ile kantitatif olarak tespit edilmiştir.

Çalışmada sitokinlerin ölçümü için Invitrogen™ Cytokine 25-Plex Human Panel Kiti kullanılmıştır ve Luminex 200 analizler (Luminex Corporation, Austin, TX) ile analiz gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.7.) ve ölçümler, MFI (ortalama floresan yoğunluğu) değeri ile belirlenmiştir.



Şekil 3.7. Sitokin ölçümünde kullanılan Luminex 200 cihazı.

3.5. Histopatolojik İnceleme

Alınan pulpa dokusu %10 formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Ardından dokular agara gömülüp, doku takip cihazında (Leica TP1020, Wetzler, Almanya) ışık mikroskobu incelemesi için takibe alınarak yükselen derecelerde solüsyonlardan geçirildi (Şekil 3.8.). Ksilolde şeffaflandırdıktan sonra parafine gömüldü.



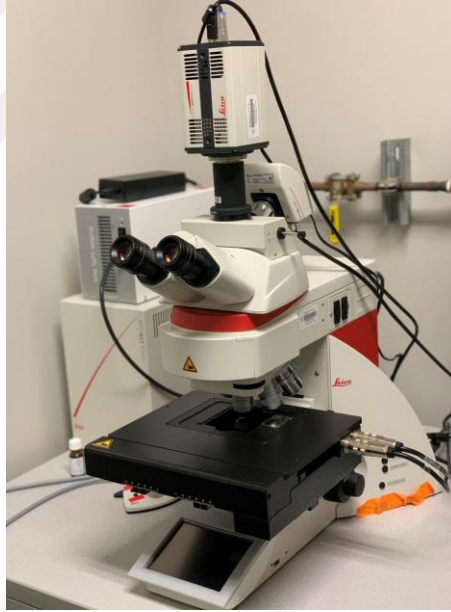
Şekil 3.8. Doku takip cihazı.

Dokulardan mikrotom (Leica SM2000R, Wetzler, Almanya) (Şekil 3.9.) ile 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Etüvde bir gece bekletildikten sonra ksilolde deparafinize edildi. Dereceli alkollerden geçirilerek rehidrate edildi. Hematoxilen-Eosin ile boyandı. Dereceli alkollerle dehidratasyondan sonra ksilolde 45 dk bekletilip üzerine kapatma medyumu damlatılıp, lamel ile kapatıldı.

Gruplara ait kesitler kamera (DC230) bağlı ışık mikroskopunda (Leica DM 6B, Wetzler, Almanya) incelendi (Şekil 3.10.) ve 4x, 10x, 20x ve 40x büyütmelemlerde fotoğraflandı. İnflamasyon açısından skorlandı (1).



Şekil 3.9. Mikrotom cihazı.



Şekil 3.10. Işık mikroskobu.

İnflamasyonun derecesi 0 ile 3 arasında (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır), grupları bilmeyen 2 histolog tarafından yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan verilerin sağlıklı ve sağlıksız gruplara göre karşılaştırılmasında, parametrik olmayan yöntemlerden Mann Whitney U testi kullanıldı {Sitokin seviyelerinin değerlendirilmesi ve renk analizi (L* ve *a değerleri)}.

Renk analizinde, normal dağılım gösteren b* değerinin karşılaştırılmasında ise, bağımsız örnekler t testi kullanıldı. İnflamasyon değerlerinin ve kanama sürelerinin gruplara göre kıyaslanmasında Pearson ki kare testi kullanıldı. Sütunlara ait oran karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesinden yararlanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma, ortanca (min-maks), kategorik veriler için de frekans (%) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

4.1. Renk Analizi Bulguları

Çalışmamızda geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis gruplarında L, a ve b değerleri Tablo 4.1. 'te verilmektedir.

CIE L*a*b uzayında ölçülen "L" ortanca değerleri, gruplara göre farklılık göstermiştir (p<0,001). Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ortanca değer 32 iken, geri dönüşümsüz pulpitis grubunda 21 olarak elde edilmiştir. "a" ortanca değerleri de gruplara göre farklılık göstermiştir (p<0,001). Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ortanca değer 45,5 iken, geri dönüşümsüz pulpitis grubunda 34 olarak elde edilmiştir. Benzer şekilde, "b" ortalama değerlerinde de gruplara göre farklılık gözlenmiştir (p=0,002). Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ortalama değer 47,31 iken, geri dönüşümsüz pulpitis grubunda 43,89 olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.1. Geri dönüşümlü pulpitis ve geri dönüşümsüz pulpitis gruplarında L, a ve b değerleri.

	Geri dönüşümlü pulpitis (n=32)		Geri dönüşümsüz pulpitis (n=28)		
	Ortalama ± ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama ± ss	Ortanca (min-maks)	p
L	30,69 ± 5,62	32 (20 - 40)	22,75 ± 5,27	21 (16 - 38)	<0,001^a
a	43,75 ± 4,79	45,5 (30 - 50)	35,18 ± 5,81	34 (28 - 50)	<0,001^a
b	47,31 ± 4,4	48 (38 - 54)	43,89 ± 3,81	44,5 (36 - 52)	0,002^b

^aMann Whitney U testi; ^bBağımsız örnekler t testi

4.2. Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek toplam 60 (32 geri dönüşümlü pulpitis, 28 geri dönüşümsüz pulpitis) sağlıklı bireyin pulparlarından alınan kandaki sitokin düzeylerinin karşılaştırmaları tablo 4.2. de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, grupların IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-17 sitokin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür.

IL-1 ortanca değerleri gruplara göre farklılık göstermiştir (p<0,001). Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ortanca değer 34 iken, geri dönüşümsüz pulpitis

grubunda 91 olarak elde edilmiştir. Benzer şekilde, IL-6 ortanca değerleri gruplara göre farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ortanca değer 8 iken, geri dönüşümsüz pulpitis grubunda 13 olarak elde edilmiştir.

Bu sonuçların yanı sıra; IL-8 ortanca değerleri incelendiğinde, gruplara göre farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ortanca değer 20,5 iken geri dönüşümsüz pulpitis grubunda 99,25 olarak elde edilmiştir. IL-17 ortanca değerlerinde de aynı şekilde gruplara göre farklılık gözlenmiştir ($p=0,011$). Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ortanca değer 8 iken geri dönüşümsüz pulpitis grubunda 9 olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara göre pulpadan alınan kandaki sitokin düzeylerinin karşılaştırılması (Ortalama floresan yoğunluğu (MFI)).

	Geri dönüşümlü pulpitis (n=32)		Geri dönüşümsüz pulpitis (n=28)		p
	Ortalama \pm ss	Ortanca (min-maks)	Ortalama \pm ss	Ortanca (min-maks)	
IL-1	67,7 \pm 122,66	34 (1 - 619)	223,91 \pm 253,64	91 (21 - 892)	<0,001^a
IL-2	5,34 \pm 2,31	6 (1 - 8)	6,25 \pm 1,24	6 (1,5 - 8)	0,206 ^a
IL-6	7,97 \pm 5,31	8 (1 - 28)	22,02 \pm 30,69	13 (8 - 157)	<0,001^a
IL-8	58,33 \pm 170,9	20,5 (1 - 980)	136,7 \pm 148,69	99,25 (16 - 615)	<0,001^a
TNF- α	5,13 \pm 2,01	5,75 (1 - 10)	5,91 \pm 2,22	6 (2 - 15)	0,281 ^a
IL-10	9,83 \pm 3,76	11 (1 - 14)	11,05 \pm 2,23	12 (6 - 13)	0,149 ^a
IL-12	5,05 \pm 2,07	6 (1 - 7)	5,77 \pm 1,09	6 (3,5 - 8)	0,438 ^a
IL-17	6,78 \pm 3,06	8 (1 - 11)	8,84 \pm 1,34	9 (7 - 13)	0,011^a

^aMann Whitney U testi

4.3. Histolojik Değerlendirme Bulguları

Histolojik incelemede saptanan inflamasyon dağılımları; gruplara göre farklılık göstermektedir ($p<0,001$) (Tablo 4.4.). Geri dönüşümlü pulpitis grupta yer alan vakaların %71,1'unda inflamasyon değeri 0 iken, geri dönüşümsüz pulpitis grupta yer alan vakaların %67,9'unda inflamasyon değeri 3 olarak elde edilmiştir. inflamasyon değeri 1 ve 2 görülme oranları; geri dönüşümlü pulpitis ve geri dönüşümsüz pulpitis gruplarında benzerlik göstermektedir. Geri dönüşümsüz pulpitis grubunda inflamasyon miktarı daha fazla görülmektedir.

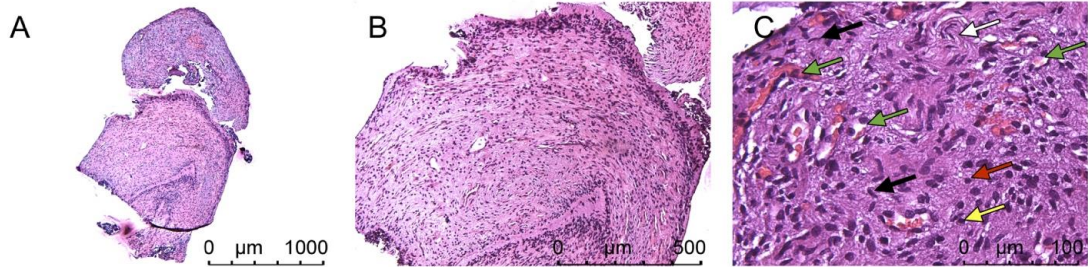
Geri dönüşümsüz pulpitis grubunda inflamasyonun şiddeti, geri dönüşümlü pulpitis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Tablo 4.3. Geri dönüşümlü pulpitis ve geri dönüşümsüz pulpitis gruplarında inflamasyon değerleri (n, %).

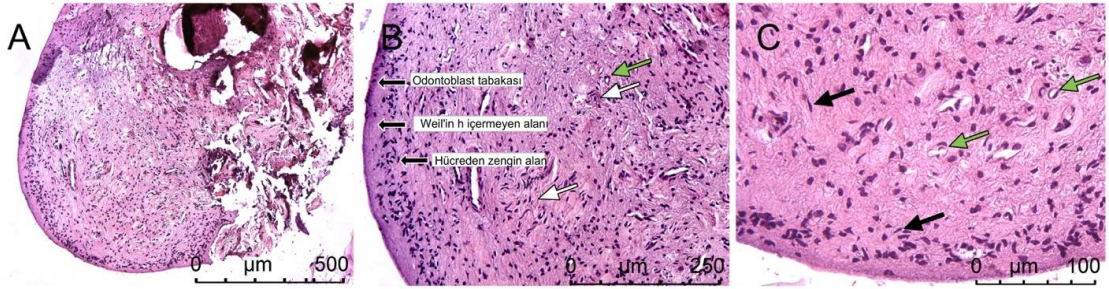
İnflamasyon	Geri dönüşümlü pulpitis (n=32)	Geri dönüşümsüz pulpitis (n=28)	p
0	23 (71,9) ^a	3 (10,7) ^b	<0,001*
1	5 (15,6) ^a	3 (10,7) ^a	
2	1 (3,1) ^a	3 (10,7) ^a	
3	3 (9,4) ^a	19 (67,9) ^b	

^{a-b} Her bir satır için aynı harfe sahip grup oranları arasında fark yoktur; *Pearson Ki kare testi

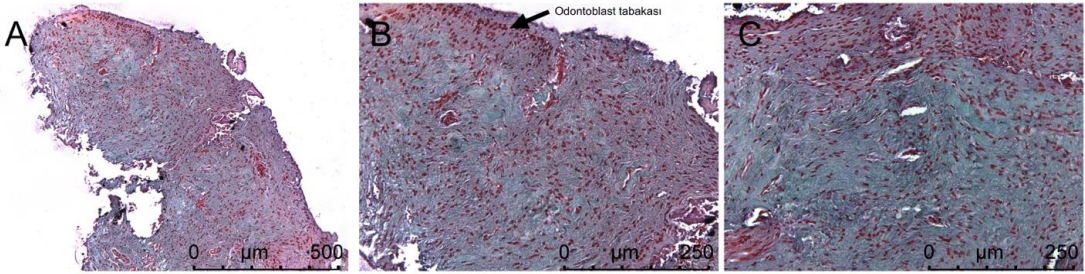
Pulpa dokusunun ışık mikroskopunda incelenmesinde geri dönüşümlü pulpitis grubuna ait örneklerde gevşek bağ dokusundan oluşan pulpa dokusu izlendi. Her örnekte pulpa dokusunun periferinde yer alan odontoblastik alan gözlenememekle birlikte, altındaki Weil'in hücre içermeyen alanı, hücreden zengin alan ve pulpa damarları, sinirlerini içeren pulpa merkezi izlendi (Şekil 4.1.-4.3.). Örneklerde inflamasyon, ödem, nekroz ve fibrozis izlenmedi. Geri dönüşümlü gruba ait 32 örneğin 4'ünde hemoraji, 1'inde pulpa taşı gözlemlendi (Şekil 4.4).



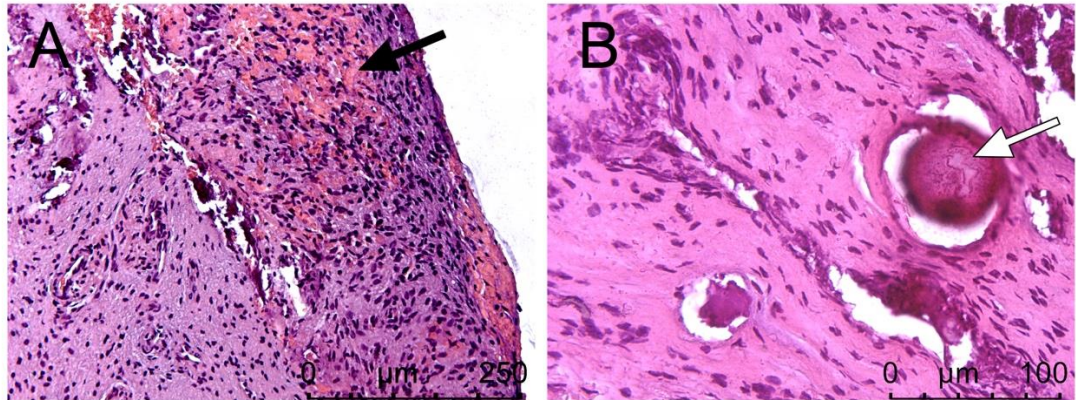
Şekil 4.1. Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ait pulpa dokusu örneğinde damar (yeşil ok), sinir (beyaz ok) kesitleri, fibroblast (siyah ok), makrofaj (sarı ok), lenfosit (kırmızı ok) içeren gevşek bağ dokusu gözlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin, A:x4, B:x10, C:x40)



Şekil 4.2. Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ait pulpa dokusunda, kenarda çok az kalmış odontoblast hücreleri, altında Weil'in hücre içermeyen alanı, hücreden zengin alan ve ortada pulpa merkezi gözlenmektedir. Siner fibrilleri (beyaz ok), kan damarı (yeşil ok), Fibroblast (siyah ok) (Hematoksilen-Eozin, A:x10, B:x20, C:x40)

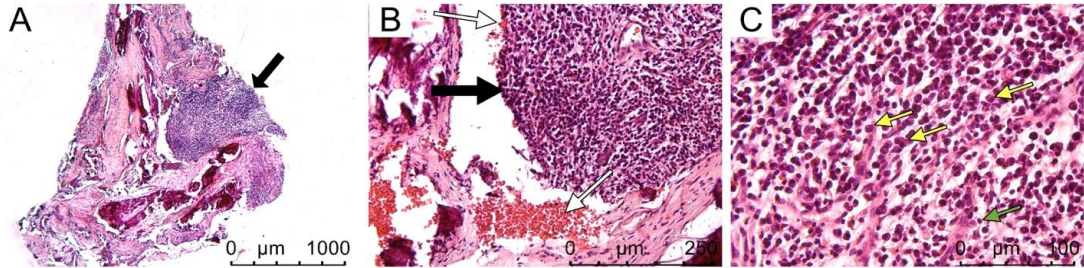


Şekil 4.3. Geri dönüşümlü pulpitis grubunda ait pulpa dokusunun periferinde tek sıra halinde dizilmiş prizmatik çekirdekleri ile odontoblast hücreleri, merkezde Masson'un trikromu ile yeşil boyanmış kollagen fibriller izlenmektedir. (Masson trikrom, A:x10, B ve C:x20)

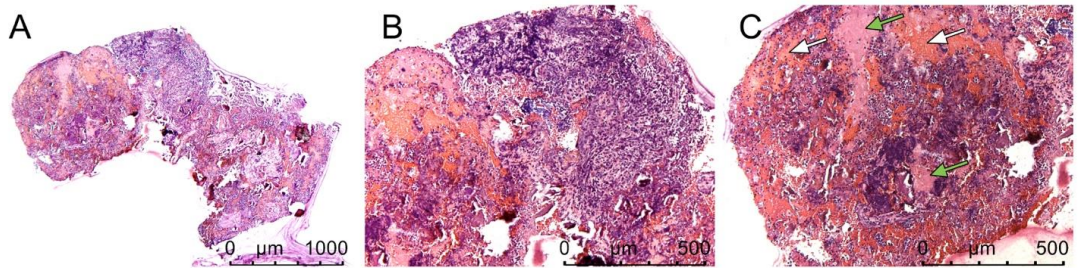


Şekil 4.4. Geri dönüşümlü pulpitis grubuna ait pulpa dokusunda hemoraji odakları (siyah ok) ve pulpa taşı (beyaz ok) gözlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin, A:x20, B:x40)

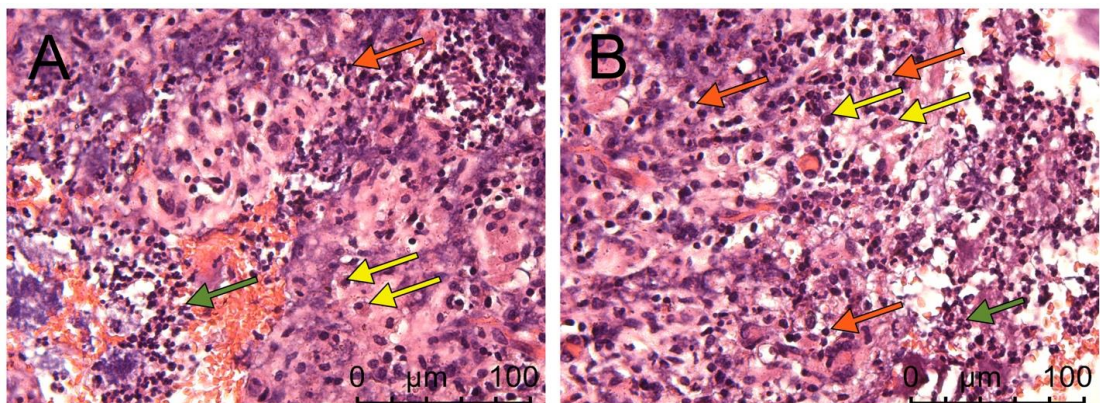
Geri dönüşümsüz pulpitis grubunda pulpa dokusunda yer yer hemoraji, ödem ve ciddi inflamasyon gözlendi (Şekil 4.5). Bazı örneklerde belirgin nekrotik alanlar, hemoraji odaklarına ve ciddi inflamasyona eşlik ediyordu (Şekil 4.6 ve Şekil 4.7). Kollajen fibril ve fibroblast artışı izlenmedi (Şekil 4.8).



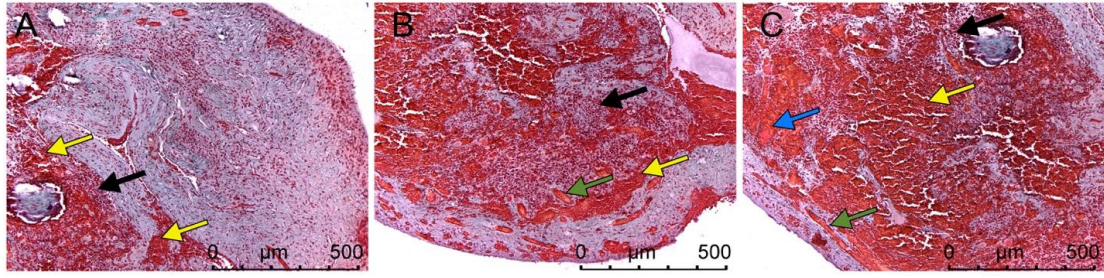
Şekil 4.5. Geri dönüşümsüz pulpitis grubuna ait pulpa dokusunda ciddi inflamasyon (siyah ok), hemoraji (beyaz ok) ve ödem izlenmektedir. İnflamatuar hücreleri oluşturan makrofajlar (sarı ok), lenfositler (yeşil ok) gözlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin, A: x4, B: x20, C: x40).



Şekil 4.6. Geri dönüşümsüz pulpitis grubuna ait başka bir örnekte pulpa dokusunda nekrotik alanlar (yeşil ok), hemorajik odaklar (beyaz ok) ve ciddi inflamasyon gözlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin A: x4, B: x10, C: x20).



Şekil 4.7. Geri dönüşümsüz pulpitis grubuna ait pulpa dokusunda büyük büyütmede hemorajik odaklar, ödem, makrofaj (sarı ok), lenfosit (kırmızı ok) ve nötrofilden (yeşil ok) oluşan inflamatuvar hücreler gözlenmektedir (A, B: x40 Hematoksilen-Eozin).



Şekil 4.8. Geri dönüşümsüz pulpitis grubuna ait pulpa dokusunda hemoraji odakları (sarı ok), ciddi inflamasyon (siyah ok), konjesyon (yeşil ok), yer yer nekrotik alanlar (mavi ok) izlenmekle beraber kollajen fibril ve fibroblast artışı gözlenmedi. (Masson Trikrom A, B ve C:x10).

4.4. Kanama Sürelerinin Değerlendirilmesi

Kanama süresi gruplara bağlıdır ($p=0,002$) (Tablo 4.4.). Kanama sürelerinin dağılımları incelendiğinde; geri dönüşümlü pulpitis grubunda yer alan vakaların % 62,5'i 0-2 dk iken, geri dönüşümsüz pulpitis grubundakilerin % 17,9'u 0-2 dk olarak belirlenmiştir ($p=0,002$). 2-5 dk oranları gruplara göre farklılık göstermezken ($p>0,05$), 5 dk ve üzeri oranları geri dönüşümsüz pulpitis grubunda daha yüksek elde edilmiştir ($p=0,002$). Kanama süresi geri dönüşümsüz pulpitis olgularında uzamaktadır.

Tablo 4.4. Geri dönüşümlü pulpitis (n=32) ve geri dönüşümsüz pulpitis (n=28) gruplarında kanama süresi değerleri (n, %).

Kanama süresi	Geri dönüşümlü pulpitis	Geri dönüşümsüz pulpitis	p
0-2 dk	20 (62,5) ^a	5 (17,9) ^b	0,002*
2-5 dk	7 (21,9) ^a	10 (35,7) ^a	
5 ve üzeri dk	5 (15,6) ^a	13 (46,4) ^b	

^{a-b} Her bir satır için aynı harfe sahip grup oranları arasında fark yoktur; *Pearson ki kare testi

5. TARTIŞMA

Klinikte pulpanın durumunu belirleyip, pulpitis tanısında kullanılan bazı yöntemlerin yeterli sonuçlar vermemektedir. Çürük, ağrı ve işlem sırasında pulpadaki kanama süresinin belirlenmesi gibi bazı klinik bulgu ve yöntemler pulpitis tanısında önemlidir. Doğru tedavi planlaması ancak doğru tanıdan sonra mümkündür. Bu nedenle klinik tanıya yardımcı olabilecek, tanıyı kolaylaştıracak ve tanıyı destekleyecek yardımcı parametreler; tanı kriterlerinin doğru tanıya ulaşacak şekilde belirlenmesinde yardımcı olabilir. Çalışmamızda tanıya götürecekt parametrelerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmanın amacı, pulpadaki inflamasyonun şiddetine ve bunun sonucuna göre karar verilecek tedavi protokolünün anlaşılması için bir bakış açısı kazandırmaktır. Sırasıyla spontan ağrının eşlik etmediği ve ettiği geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis olgularının doğru teşhisine imkân vereceğini ve pulpadaki inflamasyon şiddetine tedavi seansında karar verilebilmesine yardımcı olabileceğini düşündüğümüz pulpadaki kanamanın süresi ve rengi ile klinik, histopatolojik ve immünolojik bulgular arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Pulpitis, pulpanın iltihabı olarak tanımlanmaktadır (64). Bu inflamasyonda, mikroorganizmaların pulpa boşluğuna penetrasyonu dentin çatlakları ve açığa çıkan dentin tübülleri sebebiyle olabileceği gibi pek çok vakada çürükteki mikroorganizmaların pulpa boşluğuna girmesiyle tetiklenmektedir (5). Klinik olarak geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis olarak tanımlanmaktadır (6, 65). Pulpadaki yaralanma iskemiden nekroza ilerleyen ve pulpanın ölümü ile sonuçlanan bir süreçtir. İnflamasyonun derecesi uyarının şiddeti ve süresiyle ilişkili olup, konağın immün cevabı pulpanın inflamasyonunun derecesinde önemli rol oynamaktadır (66-68).

Pulpanın iltihabının derecesinin teşhis edilmesinde genellikle pulpa testlerinden elde edilen sonuçlar güvenilir olmayabilir. Ayrıca, hastalar ağrının tarif edilmesinde her zaman güvenilir anamnez veremeyebilirler (69). Özellikle pediatrik diş hekimliğinde pulpadaki kanamanın rengi ve miktarı teşhis için önemli göstergeler olarak tanımlanmışken (70), erişkin hastalarda bu parametrelerin klinik teşhis

üzerine etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Buna ilave olarak erişkin hastalarda kanama rengi ile pulpanın histopatolojik ve immünolojik durumu arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada pulpa kan rengi ile pulpanın histopatolojik ve immünolojik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirilerek, klinik ve laboratuvar verileri ile klinik gözlem ve verilerin bilimsel temeli araştırılmıştır.

Çalışmamızda hastalar klinik semptomlarına göre; geri dönüşümlü (spontan ağrısı olmayan) ve geri dönüşümsüz (spontan ağrısı olan) pulpitis hasta grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastalardan alınan kan ve pulpa örnekleri sırasıyla; renk ölçümü, sitokin analizi, histolojik değerlendirme için kullanıldı. Ardından kanama süresi değerlendirildi. Önce klinik teşhiste kullanılan kanamanın rengi spektrofotometrik ölçüm ile değerlendirilmiştir. Spektrofotometre, diş hekimliğinde renk analizi ve seçiminde hasta başında kullanılan pratik ve kullanışlı bir alettir.

Daha önce Shibata ve ark. (71), hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, kanın renginin spektrofotometrik olarak ölçümünü yaparak saptadıkları "a* değeri" ile oksijen saturasyonu arasında negatif bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda inflamasyonun kanın rengini etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğunu da bildirmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda da aynı yöntem kullanılmış, benzer şekilde, inflamasyon varlığında pulpadaki kanamanın daha koyu (düşük L* ve a* değerleri) olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda kanamanın kısa sürdüğü, inflamasyonun hafif olduğu vakalarda L* ve a*değerleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, süt dişlerinde pulpektomi (kök kanal tedavisi) ve pulpotomi vakalarının kıyaslandığı ve pulpektomi vakalarında daha düşük L* ve a*değerleri bulan çalışma ile benzerlik göstermektedir (60).

İnflamasyon süreciyle birlikte başlayan hipoksi ve doku rejenerasyonu, sıcaklık artışı ve anaerobik metabolizmayla sonuçlanmaktadır (72, 73). Bu olaylar hemoglobinlerin oksijen kapasitesini azaltmakta ve kanın renginin koyu olmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak, kanın renginin daha koyu bulunmuş olması inflamasyonun şiddetinin artmasına, pulpa dokusundaki kanın stazına, pH'nın düşmesine, sıcaklığın artmasına ve hemoglobinin oksijen kapasitesinin artmasına

bağlanabilmektedir (74, 75). Karbondioksit seviyesi, kanın pH'sı ve sıcaklığı hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini etkileyebilir. Bu da kanın rengine etki edebilir. Bu sebeple, çalışmamıza siyanotik konjenital kalp hastalığı veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmayan sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Bu çalışmada ayrıca geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpa iltihabında spesifik sitokin seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmenin pulpal patogenezin anlaşılmasında daha net bir bakış açısı kazanmayı sağlamaya yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Ölçüm seviyeleri, mevcut toplam protein miktarı başına ifade edildiğinde örnek, kan veya doku olsun, pulpadaki patolojik durumun tespit edilmesinde bir gösterge olarak kullanılabilir. Çalışmada, akut inflamasyonda en önemli role sahip olan IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ve TNF- α gibi inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler değerlendirilmiştir. Geri dönüşümsüz pulpitis olgularında bazı sitokinlerde önemli artış olduğu görülmüştür. IL-1 β ve IL-8, akut inflamasyonun en önemli hücresi olan nötrofil göçünü tetiklemektedir (76). Silva ve ark. (44), 3. molar dişler üzerinde yaptıkları çalışmada, IL-1 β ve IL-8 sitokin seviyelerini inflame pulpa olgularında sağlıklı pulpa olgularına göre daha yüksek seviyede bulmuşlardır. IL-1 β seviyesinin artışı inflamasyonu tetiklemektedir. Bu önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (44, 77). IL-8 ve inflamasyon arasındaki ilişki dikkate alındığında, çalışmamızın sonuçları literatürle benzerlik göstermektedir.

Özdemir ve ark. (78), pulpotominin endike olduğu, mekanik olarak ekspoz olmuş süt azı dişleri çürük ile ekspoz olan primer molar pulpa ile karşılaştırdıklarında, çürük ile ekspoz olan dişlerin pulpasında IL-6 ve IL-8 seviyelerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Travma, enfeksiyon ve inflamasyonun gelişimi ve ilerlemesine cevap olarak ortaya çıkan pleomorfik sitokin olan IL-6 seviyesinin değerlendirildiği, 6 vaka üzerinde yapılan bir başka çalışmada hem pulpitis hem de periapikal lezyon varlığında normal pulpa örneklerine kıyasla IL-6 değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (79). Benzer şekilde, normal pulpada ölçülebilir değerlerin altına düşen IL-6 seviyesinin pulpitis olgularında anlamlı şekilde yükseldiğini gösteren başka bir çalışma da (45) sonuçlarımızı doğrulamaktadır. Çalışmamızda da benzer olarak IL-6 ve IL-8

seviyelerinin pulpadaki inflamasyon durumunun göstergesi olabileceği sonucu çıkmıştır.

TNF- α doku hasarı ile paralellik gösterir. Çalışmamızda TNF- α değerlerine bakıldığında, geri dönüşümsüz pulpitis olgularında daha yüksek ortalama değere sahipti. Buna rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuç, literatürde TNF- α seviyesinin geri dönüşümsüz pulpitis olgularında anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösteren çalışmalarla benzerlik göstermemektedir (45, 54). Bu çalışmalarda, çalışmamızdan farklı olarak sitokin seviyelerinin belirlenmesinde ELISA kitleri kullanılmıştır. Bu da önceki çoklu kit kullanılan çalışmalarda olduğu gibi sonucu etkileyebilecek bir faktör olarak değerlendirilebilmektedir (44, 80). Bu sonuç, TNF- α 'nın kandaki konsantrasyonunun çoklu kit kullanımı için yeterli olmayabileceğini gösteren çalışmayla benzerlik göstermektedir (81). Buna ek olarak, sıçanlarda yapılan çalışmada inflamasyon varlığında, TNF- α seviyesinin inflamasyonun ilk 4 gününde arttığı ardından 7. güne kadar azaldığı gösterilmiştir (82). Bu da pulpa örneklerinin alınma zamanının sonuçlar üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. Hastaların ağrı başlangıç süreleri ile TNF- α ve diğer sitokin düzeylerinin korelasyonu daha anlamlı olabilir.

CD4+ T-hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan potent proinflamatuvar bir sitokin olan IL-2 sonuçları değerlendirildiğinde, TNF- α 'ya benzer şekilde ortalama değeri geri dönüşümsüz pulpitis olgularında geri dönüşümlü olgulara göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. IL-2, regülatör T hücrelerinin gelişimi, hayatta kalması ve fonksiyonları yanında T hücrelerinin klonal proliferasyonunda da önemlidir. Literatürde sağlıklı ve pulpitisli örneklerde IL-2 seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, farklı sonuçlar bildirilmiştir. Rauschenberge ve ark. (83), pulpitisli dişlerde IL-2 seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermişken, iki farklı çalışma da bizim çalışmamızla benzer şekilde bu farkın anlamlı olmadığını rapor etmiştir (45, 84). Çalışmalardaki farklı sonuçların sebebi incelendiğinde; fark bulunan çalışmada kendi hazırladıkları analiz kitleri kullanılmışken, fark bulunmayan çalışmalarda standardize, ticari kitler

kullanılmıştır. Çelişkili sonuçlar, IL-2 sitokin seviyesinin pulpadaki iltihabın değerlendirilmesinde uygun bir parametre olamayacağını düşündürmektedir.

Pulpitisin ilerlemesiyle sonuçlanan periapikal inflamasyon varlığında, IL-10 seviyesinin özellikle 7. ve 14. günler arasında arttığını gösteren bir çalışma bulunmaktadır (85). Diğer taraftan, pulpal inflamasyona bağlı gelişen kemik içi lezyonlarda, IL-10 seviyesinin incelendiği sıçanlarda yapılan çalışmada sitokin seviyesinin anlamlı şekilde değişmediği gösterilmiştir (86). Çalışmamızda da benzer şekilde geri dönüşümlü pulpitis olgularında IL-10 seviyesi daha yüksek olmasına rağmen, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Yine de IL-10'un doku hasarının ilerlediği geç dönemde artış göstermesi inflamatuvar cevap açısından önemli bulunmuştur.

Çalışmamızda, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis gruplarının IL-12 seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. IL-12'nin periapikal lezyon varlığında kemik rezorpsiyonunda rol oynayan sitokin olarak gösterildiği çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak pulpa yerine periapikal sahadaki sitokin seviyesi değerlendirilmiştir (87). IL-17 seviyesi değerlendirildiğinde, geri dönüşümsüz pulpitis olgularında anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, immünohistokimyasal boyama yapılan çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Bu çalışma aynı zamanda, IL-17 seviyesindeki artışın IL-1 β , IL-6 ve IL-8 mRNA ekspresyonunu arttırdığını da göstermiştir. Bu da çalışmamızda değerlendirilen ve IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-17 sitokinlerinin geri dönüşümsüz pulpitis olgularında anlamlı şekilde yüksek bulunmasıyla desteklenebilir.

Vital pulpa tedavilerinde, kanamanın kontrol altına alınması başarı için gereklidir. Kanamanın kontrol altına alınma süresi de vital pulpa tedavilerinde önemli bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Matsuo ve ark. (88) teşhiste, pulpal kanama derecesinin ve süresinin klinik semptomlardan daha önemli olduğu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlarda pulpadaki inflamasyonun daha şiddetli olduğu da bildirilmiştir. Bunun sonucu olarak; kanamanın kontrol altına alınamadığı durumlarda, pulpanın tam olarak uzaklaştırıldığı pulpektomi tedavisinin tercih edilmesi önerilmiştir (88, 89). Bu

konuyla ilgili yapılan güncel bir çalışma, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis olguları arasındaki 2 dakika bekleme süresinin kararı vermede önemli olduğunu göstermiştir (90). Kanama süresinin 5 dakikadan fazla olduğu durumlarda, inflamasyonun şiddetli olduğunu kabul eden çalışmalar da vardır (6, 91). Diğer taraftan bazı vakalarda, bekleme süresinin 10-15 dakikaya kadar uzatılabileceği de gösterilmiştir (92). Bu bulgular, kontrol edilemeyen kanamanın kontrol edilemeyen inflamasyonla birlikte olduğunu gösterebilir. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, kanama kontrol süreleri; 2 dakikaya kadar, 2-5 dakika, 5 dakika ve sonrası şeklinde gruplandırılmıştır. Sodyum hipoklorit, pulpadaki kanamanın durdurulması için kullanılan etkili bir hemostatik ajandır. Pulpa dokusunun iyileşmesine olumsuz etkisi olmadığı gibi pulpaya toksik de değildir (93). Bu nedenle kanamanın kontrol altına alınması için, literatürle (94) benzer şekilde %1.25'lik sodyum hipoklorit emdirilmiş steril pamuk pelet basınçsız olarak pulpanın üzerine yerleştirilmiştir. Çalışmamızda, geri dönüşümsüz pulpitis olgularının %46.4'ünde kanama kontrolü 5 dakika ve üzerinde, %35.2'sinde 2-5 dakika arasında sağlanmıştır (Tablo 4.4). Bunun yanı sıra, geri dönüşümlü pulpitis olgularının %62.5'inde kanama kontrolü 2 dakika içerisinde sağlanmıştır. Bu sonuç, literatürde benzer olgularda kanamanın 1-2 dakikada kontrol altına alındığını gösteren çalışma ile paralellik göstermektedir (95).

Pulpal kanama rengi değerlendirildiğinde, kan renginin L*, a* ve b* değerlerinde anlamlı azalmanın görüldüğü olgularda inflamasyonun şiddetli olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, spektrofotometre kullanılarak süt dişlerindeki inflamasyon ve kanama rengi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmanın sonucuyla (60) benzerlik göstermektedir. Kan renginin L*, a* ve b* değerlerinin pulpadaki inflamasyon derecesini belirleme ve buna göre tedavi protokolünü seçme konusunda bir rehber olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda, klinik tanı ve pulpanın histolojik durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma yapılmıştır (96, 97). Pulpal ağrı ile pulpa inflamasyonu arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar (29, 30) olduğu gibi ağrı ile pulpanın histopatolojik durumu arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (96, 97).

Çalışmamızda, geri dönüşümsüz pulpitis olgularının %67.9'unda şiddetli inflamasyonun histolojik bulguları görülmüşken, %10.7'sinde inflamasyon bulgularına rastlanmamıştır (Tablo 4.4). Bu sonuç, Ricucci ve ark. nın (23) klinik olarak geri dönüşümsüz pulpitis teşhisi koydukları vakaların %16 oranında geri dönüşümlü pulpitisin histolojik bulgularını gösterdiği çalışmayla benzerlik göstermektedir. Ayrıca aynı çalışmanın sonuçlarına göre, spontan ağrı genellikle pulpa inflamasyonunun şiddetli olduğu olgularda görülmüştür. Geri dönüşümlü pulpitis olgularının %71.9'unda histolojik olarak inflamasyon bulgularına rastlanmamışken, %9.4'ünde şiddetli inflamasyon gözlenmiştir. Bu sonuç ise, klinik semptomlar ile histolojik bulgular arasında ilişki gösteren çalışmalarla benzerlik göstermektedir (30, 98, 99). Çalışmamızın histolojik sonuçlarına göre; tedavi protokolü sırasında histolojik inceleme yapılması mümkün olmasa da klinik semptomların inflamasyonun şiddeti hakkında bilgi vermesi mümkün görünmektedir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz sitokin seviyeleri ve histopatolojik bulgular pulpitis teşhisinde klinik pratikte uygulanabilecek yöntemler olmadığı halde klinik bulgularla (kanama rengi ve süresiyle) paralellik göstermektedir. Bu durum, inflamasyonun şiddetli olduğu olgularda konservatif tedaviler olan pulpa kaplaması ya da pulpotominin yerine pulpektominin tedavi seçeneği olarak tercih edilmesinin uygun olacağını düşündürmektedir. Diğer taraftan klinik olarak başlangıç düzeyindeki pulpal inflamasyonun teşhis edilmesi son derece önemlidir. Bu durumda da, antisitokin tedavisi pulpadaki başlangıç düzeyindeki inflamasyonu kontrol altına alarak pulpadaki inflamasyonu sınırlamak ve iyileşmeye katkı sağlamak açısından önemli bir alternatif olarak düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis olgularında pulpadaki inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi için spektrofotometrik ölçümün klinik, histopatolojik ve immünolojik profillerle arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Buna göre;

1. Geri dönüşümsüz pulpitis olgularında, pulpadaki IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-17 sitokin seviyeleri geri dönüşümsüz pulpitis olgularına kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Bu nedenle IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-17 sitokinlerinin geri dönüşümsüz pulpitis teşhisinde kullanılabilecek sitokinler olduğu düşünülmektedir.
2. Geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis grupları kıyaslandığında, pulpadaki TNF- α , IL-2, IL-10 ve IL-12 sitokin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
3. Geri dönüşümsüz pulpitis olgularında histolojik değerlendirme sonrasında pulpadaki inflamasyonun şiddetli olduğu görülmüştür. Klinik semptomlar ve histolojik değerlendirme arasında pozitif ilişkiyi gösteren bu sonuç, teşhis ve tedavi planlamasında önemli bir katkı sağlayacaktır.
4. Pulpadaki inflamasyon ile pulpal kanama rengi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun şiddeti arttıkça pulpal kanamanın renginin L* ve a* değerlerinde anlamlı azalmanın olduğu görülmüştür. Bu sonuç, pulpal kanama sırasında yapılacak renk değerlendirmesinin, pulpanın inflamasyon derecesi hakkında bilgi verebileceğini göstermektedir. Bu da tedavi protokolünü belirlemeye yardımcı olacaktır.
5. Pulpadaki kanama süresi arttıkça, inflamasyon şiddetinin de arttığı görülmüştür. Bu sonuca göre, 5 dakika ve üzerinde kontrol edilemeyen pulpal kanama geri dönüşümsüz pulpitis teşhisini desteklemektedir. Bu olgularda pulpektomi tedavisi, konservatif tedavilere kıyasla daha doğru bir tercih olacaktır.

6. Pulpal inflamasyonun teŖhisinde; pulpadaki kanamanın rengi ve süresinin rolünün anlaşılması, pulpal hastalığın teŖhisi ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Gokcek M, Bodrumlu HE. Vital pulpa tedavilerinde güncel yaklaşımlar. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg. 2016:118-29.
2. Mauth C HA, Graf-Hausner U, Roulet JF. Restorative Applications for Dental Pulp Therapy. Topics in Tissue Engineering, 2007.
3. Chiego D. Essentials of Oral Histology and Embryology-E-Book: A Clinical Approach.: Elsevier Health Sciences.; 2014.
4. Demarco FF, Conde MC, Cavalcanti BN, Casagrande L, Sakai VT, Nor JE. Dental pulp tissue engineering. Braz Dent J. 2011;22(1):3-13.
5. Hargraves KM, Goodis HE, Tay FR. Seltzer and Bender's dental pulp. Chicago: Quintessence Pub.; 2012.
6. Pashley D. Cohen's Pathways of the Pulp. 12 ed: Elsevier; 2020.
7. Asci SK. Endodonti. SK A, editor. İstanbul: Quintessence Yayıncılık; 2014.
8. Jontell M, Okiji T, Dahlgren U, Bergenholtz G. Immune defense mechanisms of the dental pulp. Crit Rev Oral Biol Med. 1998;9(2):179-200.
9. Kim S, Heyeraas KJ, Haug SR. Ingle's Endodontics. Ingle JI BL, Baumgartner JG., editor. Ontario: BC Decker Inc; 2008.
10. Alacam T. Endodonti. In: T. A, editor. Pulpal ve periapikal dokuların biyolojisi: Özyurt matbaacılık; 2012.
11. Rodd HD, Boissonade FM. Innervation of human tooth pulp in relation to caries and dentition type. J Dent Res. 2001;80(1):389-93.
12. American Association of Endodontists. Glossary of endodontic terms. Chicago: 2003.
13. Trowbridge HO. Pathogenesis of pulpitis resulting from dental caries. J Endod. 1981;7(2):52-60.
14. Abbott PV, Yu C. A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system. Aust Dent J. 2007;52(1 Suppl):S17-31.
15. Organization WH. Application of the International Classification of Diseases to Dentistry and Stomatology. 3rd ed. Geneva: WHO; 1995.
16. Patel B. Endodontic diagnosis, pathology and treatment planning. In: B. P, editor. Classification of pulp and perio-apical disease. Switzerland: Springer International Publishing; 2015.
17. Sen BH. Endodontide Problemler: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi. 3. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2014.
18. Chong BS. Harty's endodontics in clinical practice. Chong BS ed: Elsevier; 2010.

19. Aminabadi NA HB, Samiei M, Agheli S, Jamali Z, Shirazi S. A randomized trial using 3Mmixtatin compared to MTA in primary molars with inflammatory root resorption: a novel endodontic biomaterial. *J Clin Pediatr Dent.* 2016a;40(2):95–102.
20. Gopinath VK, Anwar K. Histological evaluation of pulp tissue from second primary molars correlated with clinical and radiographic caries findings. *Dent Res J (Isfahan).* 2014;11(2):199-203.
21. Ricucci D, Siqueira JF, Jr., Rocas IN, Lipski M, Shibani A, Tay FR. Pulp and dentine responses to selective caries excavation: A histological and histobacteriological human study. *J Dent.* 2020;100:103430.
22. Guthrie TJ, McDonald RE, Mitchell DF. Dental Pulp Hemogram. *J Dent Res.* 1965;44:678-82.
23. Ricucci D, Loghin S, Siqueira JF, Jr. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. *J Endod.* 2014;40(12):1932-9.
24. JA D. McDonald and Avery's dentistry for the child and adolescent.: Elsevier Health Sciences; 2015.
25. Goldberg M, Farges JC, Lacerda-Pinheiro S, Six N, Jegat N, Decup F, et al. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacol Res.* 2008;58(2):137-47.
26. Bender IB. Pulpal pain diagnosis--a review. *J Endod.* 2000;26(3):175-9.
27. Bender IB. Reversible and irreversible painful pulpitis: diagnosis and treatment. *Aust Endod J.* 2000;26(1):10-4.
28. Glickman GN. AAE Consensus Conference on Diagnostic Terminology: background and perspectives. *J Endod.* 2009;35(12):1619-20.
29. Seltzer S, Bender IB, Ziontz M. The Dynamics of Pulp Inflammation: Correlations between Diagnostic Data and Actual Histologic Findings in the Pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1963;16:969-77.
30. Dummer PM, Hicks R, Huws D. Clinical signs and symptoms in pulp disease. *Int Endod J.* 1980;13(1):27-35.
31. Tonder KJ. Vascular reactions in the dental pulp during inflammation. *Acta Odontol Scand.* 1983;41(4):247-56.
32. Kim S, Liu M, Simchon S, Dorscher-Kim JE. Effects of selected inflammatory mediators on blood flow and vascular permeability in the dental pulp. *Proc Finn Dent Soc.* 1992;88 Suppl 1:387-92.
33. Izumi T, Kobayashi I, Okamura K, Sakai H. Immunohistochemical study on the immunocompetent cells of the pulp in human non-carious and carious teeth. *Arch Oral Biol.* 1995;40(7):609-14.
34. Cooper PR, McLachlan JL, Simon S, Graham LW, Smith AJ. Mediators of inflammation and regeneration. *Adv Dent Res.* 2011;23(3):290-5.

35. Kumar V CR, Robbins SL. , . Basic pathology. 7th ed ed. Philadelphia:: Saunders;; 2002.
36. Nisengard Rc NM, Sanz M. Host response: Basic concepts in Clinical Periodontology'. Philadelphia: W.B Saunders Company 1996.
37. Abbas A LA, Pober JS. Cytokine in cellular and molecular Immunology Philadelphia: W.B Saunders Company 2000.
38. Lertchirakarn V, Birner R, Messer HH. Effects of interleukin-1 beta on human pulpal fibroblast proliferation and collagen synthesis. J Endod. 1998;24(6):409-13.
39. Lu HX, Xiao MZ, Niu ZY, Guo XM, Zhao SL, Wang HG, et al. Effect of IL-1ra on human dental pulp cells and pulpal inflammation. Int Endod J. 2002;35(10):807-11.
40. Hosoya S, Matsushima K. Stimulation of interleukin-1 beta production of human dental pulp cells by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide. J Endod. 1997;23(1):39-42.
41. Abbas AK LA. Cellular and molecular immunology. 5th ed ed. Philadelphia: Saunders; 2005.
42. Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. Crit Rev Oral Biol Med. 2004;15(6):348-81.
43. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. J Periodontol. 1993;64(5 Suppl):416-31.
44. Silva AC, Faria MR, Fontes A, Campos MS, Cavalcanti BN. Interleukin-1 beta and interleukin-8 in healthy and inflamed dental pulps. J Appl Oral Sci. 2009;17(5):527-32.
45. Elsalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. Int Endod J. 2013;46(6):573-80.
46. Muraguchi A, Kishimoto T, Miki Y, Kuritani T, Kaieda T, Yoshizaki K, et al. T cell-replacing factor- (TRF) induced IgG secretion in a human B blastoid cell line and demonstration of acceptors for TRF. J Immunol. 1981;127(2):412-6.
47. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J. 1990;265(3):621-36.
48. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(20):7251-5.
49. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. Trends Immunol. 2003;24(1):25-9.
50. Remick DG. Interleukin-8. Crit Care Med. 2005;33(12 Suppl):S466-7.

51. Levin LG, Rudd A, Bletsa A, Reisner H. Expression of IL-8 by cells of the odontoblast layer in vitro. *Eur J Oral Sci.* 1999;107(2):131-7.
52. Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, Dulauroy S, Berard M, Kleinschek M, et al. ROR γ mat⁺ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol.* 2011;12(4):320-6.
53. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* 2008;214(2):149-60.
54. Pezelj-Ribaric S, Anic I, Brekalo I, Miletic I, Hasan M, Simunovic-Soskic M. Detection of tumor necrosis factor alpha in normal and inflamed human dental pulps. *Arch Med Res.* 2002;33(5):482-4.
55. Safavi KE, Rossomando EF. Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 1991;17(1):12-4.
56. Kokkas AB, Goulas A, Varsamidis K, Mirtsou V, Tziafas D. Irreversible but not reversible pulpitis is associated with up-regulation of tumour necrosis factor-alpha gene expression in human pulp. *Int Endod J.* 2007;40(3):198-203.
57. Dozic A, Kleverlaan CJ, El-Zohairy A, Feilzer AJ, Khashayar G. Performance of five commercially available tooth color-measuring devices. *J Prosthodont.* 2007;16(2):93-100.
58. Mochizuki K, Takayama K. Prediction of color changes using the time-temperature superposition principle in liquid formulations. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2014;62(12):1225-30.
59. O'Brien WJ, Hemmendinger H, Boenke KM, Linger JB, Groh CL. Color distribution of three regions of extracted human teeth. *Dent Mater.* 1997;13(3):179-85.
60. Aminabadi NA, Parto M, Emamverdizadeh P, Jamali Z, Shirazi S. Pulp bleeding color is an indicator of clinical and histohematologic status of primary teeth. *Clin Oral Investig.* 2017;21(5):1831-41.
61. Gamal AM, Khattab, N. M., Fouda, T. A., Tohamy, S. M. . Histological evaluation of response to direct pulp capping with propolis: experimental study in rabbit. *IJAR.* 2017;5(2):2325-33.
62. Rechenberg DK, Galicia JC, Peters OA. Biological Markers for Pulpal Inflammation: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167289.
63. Powers JM SR. *Craig's Restorative Dental Materials.* 12 ed. Missouri: Mosby Co.
64. Levin LG. Pulp and periradicular testing. *J Endod.* 2013;39(3 Suppl):S13-9.
65. Glickman GN, Bakland LK, Fouad AF, Hargreaves KM, Schwartz SA. Diagnostic terminology: report of an online survey. *J Endod.* 2009;35(12):1625-33.

66. Huang GT, Potente AP, Kim JW, Chugal N, Zhang X. Increased interleukin-8 expression in inflamed human dental pulps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(2):214-20.
67. Huang TH, Yang CC, Ding SJ, Yeng M, Kao CT, Chou MY. Inflammatory cytokines reaction elicited by root-end filling materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005;73(1):123-8.
68. Jiang Y, Russell TR, Schilder H, Graves DT. Endodontic pathogens stimulate monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in mononuclear cells. *J Endod.* 1998;24(2):86-90.
69. Mc Donald RE AD. *Dentistry for the child and adolescent.* 323024505. 10 ed 2016.
70. Nowak AJ CJ, Mabry TR, Townsend JA, Wells M. *Pediatric dentistry : infancy through adolescence.* 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
71. Shibata M, Nagai K, Doi T, Tawada H, Taniguchi S. Blood color is influenced by inflammation and independently predicts survival in hemodialysis patients: quantitative evaluation of blood color. *Artif Organs.* 2012;36(11):992-8.
72. Kidd EAM FO. *Essentials of dental caries.* 4 ed: Oxord University Press; 2016.
73. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med.* 2011;364(7):656-65.
74. Punnia-Moorthy A. Evaluation of pH changes in inflammation of the subcutaneous air pouch lining in the rat, induced by carrageenan, dextran and *Staphylococcus aureus*. *J Oral Pathol.* 1987;16(1):36-44.
75. Kumar V AA, Austo N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease: Elsevier Health Sciences;* 2014.
76. Shimauchi H, Takayama S, Narikawa-Kiji M, Shimabukuro Y, Okada H. Production of interleukin-8 and nitric oxide in human periapical lesions. *J Endod.* 2001;27(12):749-52.
77. Barkhordar RA, Ghani QP, Russell TR, Hussain MZ. Interleukin-1beta activity and collagen synthesis in human dental pulp fibroblasts. *J Endod.* 2002;28(3):157-9.
78. Ozdemir Y, Kutukculer N, Topaloglu-Ak A, Kose T, Eronat C. Comparative evaluation of pro-inflammatory cytokine levels in pulpotomized primary molars. *J Oral Sci.* 2015;57(2):145-50.
79. Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumatol.* 1999;15(1):26-7.
80. Abd-Elmeguid A, Abdeldayem M, Kline LW, Moqbel R, Vliagoftis H, Yu DC. Osteocalcin expression in pulp inflammation. *J Endod.* 2013;39(7):865-72.

81. Mountjoy KG. ELISA versus LUMINEX assay for measuring mouse metabolic hormones and cytokines: sharing the lessons I have learned. *J Immunoassay Immunochem.* 2021;42(2):154-73.
82. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood.* 1995;86(4):1243-54.
83. Rauschenberger CR, Bailey JC, Cootauco CJ. Detection of human IL-2 in normal and inflamed dental pulps. *J Endod.* 1997;23(6):366-70.
84. Anderson LM, Dumsha TC, McDonald NJ, Spitznagel JK, Jr. Evaluating IL-2 levels in human pulp tissue. *J Endod.* 2002;28(9):651-5.
85. Hempel L, Korholz D, Bonig H, Schneider M, Klein-Vehne A, Packeisen J, et al. Interleukin-10 directly inhibits the interleukin-6 production in T-cells. *Scand J Immunol.* 1995;41(5):462-6.
86. Niederman R, Westernoff T, Lee C, Mark LL, Kawashima N, Ullman-Culler M, et al. Infection-mediated early-onset periodontal disease in P/E-selectin-deficient mice. *J Clin Periodontol.* 2001;28(6):569-75.
87. Queiroz-Junior CM, Silva MJ, Correa JD, Madeira MF, Garlet TP, Garlet GP, et al. A controversial role for IL-12 in immune response and bone resorption at apical periodontal sites. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:327417.
88. Matsuo T, Nakanishi T, Shimizu H, Ebisu S. A clinical study of direct pulp capping applied to carious-exposed pulps. *J Endod.* 1996;22(10):551-6.
89. Aguilar P, Linsuwanont P. Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review. *J Endod.* 2011;37(5):581-7.
90. Ricucci D, Siqueira JF, Jr., Li Y, Tay FR. Vital pulp therapy: histopathology and histobacteriology-based guidelines to treat teeth with deep caries and pulp exposure. *J Dent.* 2019;86:41-52.
91. Fuks AB. Pulp therapy for the primary and young permanent dentitions. *Dent Clin North Am.* 2000;44(3):571-96, vii.
92. Taha NA, Ahmad MB, Ghanim A. Assessment of Mineral Trioxide Aggregate pulpotomy in mature permanent teeth with carious exposures. *Int Endod J.* 2017;50(2):117-25.
93. Hafez AA, Cox CF, Tarim B, Otsuki M, Akimoto N. An in vivo evaluation of hemorrhage control using sodium hypochlorite and direct capping with a one- or two-component adhesive system in exposed nonhuman primate pulps. *Quintessence Int.* 2002;33(4):261-72.
94. Demir T, Cehreli ZC. Clinical and radiographic evaluation of adhesive pulp capping in primary molars following hemostasis with 1.25% sodium hypochlorite: 2-year results. *Am J Dent.* 2007;20(3):182-8.
95. Chailertvanitkul P, Paphangkorakit J, Sooksantisakoonchai N, Pumas N, Pairojamornyoot W, Leela-Apiradee N, et al. Randomized control trial comparing calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate for partial

- pulpotomies in cariously exposed pulps of permanent molars. *Int Endod J*. 2014;47(9):835-42.
96. Hahn CL, Liewehr FR. Update on the adaptive immune responses of the dental pulp. *J Endod*. 2007;33(7):773-81.
 97. Sheykhrezaee M EN, Khoshkhounejad AKM Evaluation of histopathologic changes of dental pulp in advanced periodontal diseases. *Acta Medica Iranica*. 2007;45(1):51-7.
 98. Seltzer S, Bender IB, Ziontz M. The dynamics of pulp inflammation: correlations between diagnostic data and actual histologic findings in the pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1963;16:846-71 contd.
 99. Garcia Aranda R. [Correlation between clinical diagnosis and histopathological diagnosis in pulp pathology]. *Pract Odontol*. 1990;11(3):43-6.



8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-~~557~~

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 07 MAYIS 2019 SALI
Toplantı No : 2019/12
Proje No : GO 19/296 (Değerlendirme Tarihi: 19.03.2019)
Karar No : 2019/12-08

Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Zeynel Emre NAGAŞ'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. N. Deniz Çağdaş AYVAZ, Doç. Dr. Dilara ZEYBEK ile birlikte çalışacakları ve Doç. Dr. N. Deniz Çağdaş AYVAZ'ın tez danışmanı olduğu, Doç. Dr. Zeynel Emre NAGAŞ'ın yüksek lisans tezi olan, GO 19/296 kayıt numaralı, "*İrreversible Pulpitisli Daimi Dişlerde Pulpal Kanama Rengi ile Klinik, Histolojik ve İmmünolojik Veriler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 08 Mayıs 2019-08 Mayıs 2020 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	9 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
		İZİNLİ	
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	10 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	(Üye)	11. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. Nektar SAĞLAM	(Üye)	12. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	(Üye)
5. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	13. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
6. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	(Üye)	14. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
		İZİNLİ	
7. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)	15. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	(Üye)
8. Doç. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	16. Av. Meltem ONURLU	(Üye)

EK 2. Orijinallik Ekran Çıktısı

The screenshot displays a mobile application interface for 'Eşleşmelere Genel Bakış' (General View of Matches). The main content area shows a large red percentage of '%11'. Below this, a list of seven sources is displayed, each with a rank number, the source name, and a percentage value. The sources are:

Rakam	Kaynak Adı	Oran
1	acikerisim.kku.edu.tr İnternet Kaynağı	%5
2	www.oocities.org İnternet Kaynağı	%1
3	www.microbiologyboo... İnternet Kaynağı	%1
4	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.openaccess.hace... İnternet Kaynağı	%1
6	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%<1
7	Istanbul Medipol Ānive... Öğrenci Yazılı Ödevi	%<1

The interface also features a sidebar on the left with icons for home, notifications (0), a selected item (11), list view, filter, and settings. At the bottom, there is a control bar with a 'Çözünürlük' (Resolution) section, an 'Açık' (Open) toggle, and a search bar.

EK 3. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Zeynel Emre Nagaş
 Ödev başlığı: İRREVERSİBLE PULPİTİSLİ DAİMİ DİŞLERDE PULPAL KANAMA R...
 Gönderi Başlığı: İRREVERSİBLE PULPİTİSLİ DAİMİ DİŞLERDE PULPAL KANAMA R...
 Dosya adı: Zeynel_Emre_NAGAS_-as_I-turnitin.doc
 Dosya boyutu: 863K
 Sayfa sayısı: 40
 Word count: 8,481
 Karakter sayısı: 60,934
 Gönderim Tarihi: 28-Oca-2022 05:16ÖS (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1749972121

İrreversibl pulpitiş (genellikle pulpitis olarak da bilinir), inflamasyonun dişin pulpasını etkilediği kronik bir durumdur. Yavaş yavaş ilerler ve inflamasyonun derinleşmesiyle birlikte dişin pulpası ölmeye başlar. Bu süreçte dişin pulpası artık yeni kanamaları alamaz ve sonuçta dişin pulpası ölmeye başlar. Bu süreçte dişin pulpası ölmeye başlar ve sonuçta dişin pulpası ölmeye başlar.

Klinik olarak pulpitis, pulpa dokusunun lokal inflamasyondan kaynaklı olarak pulpa dokusunun pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur. Pulpa dokusunun pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur.

Son yıllarda pulpası inflamasyonu pulpası dokusuna bağlı olarak pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur. Pulpa dokusunun pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur. Pulpa dokusunun pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur.

Pulpitis, pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur. Pulpa dokusunun pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur. Pulpa dokusunun pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur.

Yeni tedavi yöntemlerinde pulpası inflamasyonunu önlemek için pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur. Pulpa dokusunun pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur. Pulpa dokusunun pulpası dokusunu etkilediği kronik bir durumdur.

9. ÖZGEÇMİŞ

