

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANABİLİM DALI**

**ENDODONTİK TEŞHİSTE FARKLI AĞRI
TANIMLAYICILARININ, KLİNİK VE RADYOGRAFİK
BULGULARIN BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİ**

Dt. Özge ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2017

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANABİLİM DALI**

**ENDODONTİK TEŞHİSTE FARKLI AĞRI
TANIMLAYICILARININ, KLİNİK VE RADYOGRAFİK
BULGULAR IN BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİ**

Dt. Özge ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ Olarak Hazırlanmıştır.

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Emre ALTUNDAŞAR
YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Dr. Jennifer L. GIBBS**

ANKARA 2017

29.06.2017

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına,

Dt. Özge Erdoğan'ın 29.06.2017 tarihinde jürimiz önünde yaptığı "Farklı Ağrı Tanımlayıcılarının, Klinik ve Radyografik Bulgularının Vitalite Ve Perküsyon ile Olan İlişkisi" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Endodonti Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Bahar ÖZÇELİK
Hacettepe Üniversitesi

Danışman: Doç. Dr. Emre Altundaşar
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Özgür İlke Atasoy Ulusoy
Gazi Üniversitesi

ONAY : Tıpta ve Dişhekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Osman Köseoğlu

Dekan Vekili 

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Fakültemiz tarafından onaylanan uzmanlık tezimin 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 teslimetmeyi taahhüt ederim.

o **Tezimin tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenikle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

● **Tezimin 29/06/2022 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

o **Tezimin.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

o **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

13 /11/2017

Özge Erdoğan



TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ailesi ile geçirdiğim 4 yıla ait teşekkürleri tek bir sayfada toplamak oldukça zor. Buradan sadece, bu dört yılın teze ait kısmına yönelik teşekkürleri sıralamak ise eksik; çünkü bütün çok daha kıymetli. Bütünden yola çıkarak, herkese ayrı ayrı teşekkürlerimi sıralamak üzere yola çıkmıştım ki, tek bir A4 sayfasına sığamayacağı gerçeği ile yüzleştim. Bu sayfaya sığındığından çok daha fazla teşekkür ve şükran barındırdığımı belirterek;

Tez danışmanım Doç. Dr. Emre Altundaşar'a,

Tecrübeleri için; Prof. Dr. Bahar Özçelik'e, Prof. Dr. Ömer Görduysus'a, Prof. Dr. Ahmet Serper'e, Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu'na, Prof. Dr. Melahat Görduysus'a,

Her daim kapısı açık olan Doç. Dr. M. Özgür Uyanık'a, Doç. Dr. Zeliha Yılmaz'a, sabah sekizden itibaren sorularımı her zaman cevaplayan Doç. Dr. Z. Emre Nagaş'a, içten paylaşımları için; Doç. Dr. Behram Tuncel'e, ve Yrd. Doç. Dr. Derya Deniz Sungur'a,

Her türlü desteğini, paylaşımını her zaman hissettiğim, Yrd. Doç. Dr. Eda Ezgi Aslantaş'a, Yrd. Doç. Dr. Ayhan Eymirli'ye, Uzm. Dr. Çiğdem Çetin Canbazoğlu'na, ne zaman çözümsüz kalsam yanlarına sığındığım Uzm. Dr. Emel Uzunoğlu'na, Uzm. Dr. Selen Küçükkuş'a Eren'e, Uzm. Dr. Hacer Aksel'e,

Onlarsız olmazdı dediğim, Uzm. Dt. Ahmet Keleş'e, Uzm Dt. Işıl Özışık'a, Uzm Dt. Çiğdem Dik'e, Uzm Dt. Merve Işık'a, Dt. Ceren Bayram'a, Dt. Elifcan Ayhan'a, Dt. Deniz Pedersen'e, Dt. Yaprak Koçak'a, Dt. Ceyda Zengin'e, *yol arkadaşım olduğu için*; Uzm. Dt. Sevinc Askerbeyli Örs'e, Uzm Dt İdil Arıker'e,

Klinik çalışmalarımız boyunca birlikte çalıştığımız Nuri Akyol, Sinan Altun, Ayfer Bilgiç ve Anıl Ekici başta olmak üzere tüm idari personele,

“At last but not least”, tanıştığım ilk günden itibaren bana mentorluk yapan ve bu çalışmanın ve tezin ortaya çıkmasını sağlayan Dr. Jennifer L. Gibbs'e,

Duymamı sağlayan ve duymama izin veren Dt. Hakan Karaaslan'a,

Giderek kalabalıklaşarak büyüyen 1-64 yaş arası, sonsuz sevgi kaynağı ailemin tümüne,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Erdoğan, Ö. Endodontik Teşhiste Farklı Ağrı Tanımlayıcılarının, Klinik Ve Radyografik Bulgular ın Birbiri İle İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Programı Uzmanlık Tezi, Ankara 2017

Pulpa ve periapikal dokulardaki inflamasyon ve enfeksiyon varlığını değerlendirerek, endodontik teşhişe ulaşmak için, klinik, radyografik bulgulara ve hastanın rapor ettiği ağrı anamnezine ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik, radyografik bulguların ve hastanın ağrı tanımlamasının birbirleri ile olan ilişkisi tam bilinmemektedir. Bu çalışma ile, hasta tarafından rapor edilen ağrı tanımlayıcılarının, klinik ve radyografik bulgularının birbiri ile olan ilişkisini irdelemek amaçlanmıştır. Bu amaçla, endodonti acil kliniğine diş ağrısı ile başvuran 228 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Soğuk testi, elektrikli pulpa testi, perküsyon hassasiyeti, ısırma testi, palpasyon gibi klinik muayeneler ve radyografik inceleme, kalibre edilmiş endodonti uzmanları tarafından toplanmıştır. 20 farklı ağrı tanımlayıcısı ve VAS skalasına göre ağrı tanımlayıcılarının şiddeti sözlü olarak hastalardan toplanmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmış olup, bu amaçla 2 yönlü varyans analizi, ve ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak hiçbir ağrı tanımlayıcısı vitalite ve perküsyon interaksiyonu açısından anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Mevcut ağrı, en şiddetli ağrı, fonksiyonda, fonksiyonda değilken ağrı, ışınsal tarzda yayılan, zonklar, çığnerken ya da ısırırken ve de soğuk yerken ya da içerken ağrının şiddeti perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Atar tipteki ağrının şiddeti vitalitesi pozitif olan hastalarda anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Mevcut diş ağrısı için ağrı kesici kullanımı, radyolusensi varlığı ve ısırma testine pozitif yanıt verme yüzdesi gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Dört farklı preoperatif ağrı değerlendirmesinin, zonklar, ışınsal tarzda yayılan, çığnerken ya da ısırırken ve de soğuk yerken ya da içerken ağrının perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalarda daha şiddetli hissedilmesi, hastaların perküsyon hassasiyeti gelişmesi ile ağrıyı daha şiddetli deneyimlediğine işaret edebilirken; bu durumda santral sensitizasyonun ve daha ileri inflamatuvar süreçlerin meydana geldiğini de işaret edebilir. Atar tipteki ağrının vitalitesi pozitif hastalarda daha şiddetli deneyimlenmesi pulpa kaynaklı ağrının kendine has özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir ve de nöropatik ağrı karakteristiğini yansıtıyor olabilir. Detaylı ağrı anamnezi, hem endodontik teşhisi geliştirebilirken; detaylı ağrı anamnezinin, klinik ve radyografik bulguların birbirleri ile olan ilişkisi, pulpal ve periapikal hastalıkların ağrı biyolojisi konusunda fikir verebileceğine işaret etmektedir.

ABSTRACT

Erdoğan, Ö. Association of Patient Reported Pain Descriptors, Clinical and Radiographic Findings In Endodontic Diagnosis. Hacettepe University Faculty of Dentistry Department of Endodontics, Specialization Thesis, Ankara 2017

Endodontic diagnosis relies on the interpretation of clinical testing, radiographic imaging and patient reported pain description in order to assess pulpal and periapical infection and inflammation. The relationship between clinical and radiographic information and patient reported pain description is largely unknown. The aim of this study is to evaluate the interrelationship of clinical, radiographic findings and patient reported pain description in endodontic diagnosis. 228 patients referred to endodontic emergency, with odontogenic pain complaint were included in the study. Their clinical testing (cold test, EPT, percussion, palpation, bite test) and radiographic examinations were performed by calibrated endodontic examiners. 20 different pain descriptors and their intensity with VAS scale were obtained verbally. In order to analyze the data, two-way ANOVA and chi-square tests were performed. No significant interaction effects were identified ($p < 0.05$). Patients experiencing toothache with hypersensitivity to percussion reported higher levels of current pain, worst pain, pain at rest, pain at function, radiating and throbbing pain, as well as pain when chewing, or with exposure to cold, than those normally sensitive to percussion (all $p < 0.05$). By contrast, patients experiencing toothache from a tooth with a vital pulpal status reported higher levels of shooting pain ($p < 0.05$). Frequency of pain medication use, presence of radiolucency and positive bite test results were significantly different among groups ($p < 0.05$). Current pain, worst pain, pain at rest, pain at function, radiating, throbbing, and evoked pain are associated with percussion sensitivity could point out that development of percussion sensitivity may increase patient's pain experience and could reflect central sensitization or more advanced inflammatory processes. Shooting pain is more prominent in odontalgia patients with a vital pulp diagnosis, and may be a unique feature of pulp mediated pain and may reflect neuropathic pain characteristics. Detailed pain history may ameliorate endodontic diagnosis. Also, the relationship between vitality and percussion with detailed pain history, clinical and radiographic findings may distinguish the underlying biological pain mechanisms in different stages of the disease.

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
1. Ağrının Tanımı	3
1.1. Akut Ağrı	4
2. Endodontide Ağrı	6
3. Odontojenik Ağrı Sistemi	8
3.1. Trigeminal Ağrı Sisteminin Periferal Organizasyonu ve Fonksiyonu	9
3.1.1. Pulpa ve Dentin Kompleksinin İnervasyonu	9
3.2. İnflame Pulpa ve Periferal Ağrı Mekanizmaları	10
3.2.1. Reseptörler ve İyon Kanalları	11
3.2.2. Nöropeptitler	13
3.2.3. İnflamatuvar Mediyatörler	13
3.2.4. Periferal Sensitizasyon, Hiperaleji ve Allodina	14
3.3. Trigeminal Ağrı Sisteminin Santral Organizasyonu ve Fonksiyonu	15
3.3.1. Santral Sensitizasyon	17
4. Endodontik Teşhis Ve Ağrı	17
4.1. Ağrı Anamnezi	20
4.2. Pulpa Duyarlılık Testleri	21
4.2.1. Soğuk Testi	21
4.2.2. Elektrikli Pulpa Testi (EPT)	22
4.2.3. Soğuk ve Pulpa Testi ile İlgili Sınırlandırmalar ve Varyasyonlar	24
4.2.4. Perküsyon ve Isırma Testi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29

3.1. Verilerin Toplanması	29
3.1.1. Katılımcıların Çalışmaya Dahil Edilmesi	29
3.1.2. Hazırlık	30
3.1.3. Demografik Bilgi ve Ağrı Nitel ve Nicel Sorularının Yöneltilmesi	34
3.1.4. Pulpal ve Periapikal Klinik Muayene	34
3.2. Verilerin Analizi	35
4. BULGULAR	36
4.1. Demografik Bulgular Ve Tanımlayıcı İstatistikler	36
4.2 Ağrı Tanımlayıcılarının Vitalite ve Perküsyon İlişkisi	38
4.3 Ağrı Kesici Kullanımı, Klinik Ve Radyolojik Bulguların Birbiri İle İlişkisi	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	59
EKLER	73
EK-1.	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
IASP	International Association of Study of Pain Uluslararası Ağrı Çalıştayı Birliği
AAE	American Association of Endodontics (Amerikan Endodonti Birliği)
HÜ	Hacettepe Üniversitesi
NYU	New York University (New York Üniversitesi)
VAS	Visual Analogue Scale (Görsel Analog Skala)
NS	Numeric Scale (Sayısal Skala)
VRS	Verbal Rating Scale (Sözlü Değerlendirme Skalası)
MPQ	McGill Pain Questionnaire (McGill Ağrı Formu)
EEG	Electrocephalography (Elektroensefalografi)
GPCR	G Protein Coupled Receptor (G proteine bağlı reseptör)
SP	Substance P (Sübstans P)
VGSC	Voltage Gated Sodium Channel (Voltaja Bağımlı Sodyum Kanalları)
Na⁺	Sodyum
TTX-dirençli	Tetradoksine Dirençli Sodyum Kanalları
TRP	Transient Receptor Potential (Transient Reseptör Potansiyel)
LPS	Lipopolysaccharide (Lipolipopolisakkarit)
TLR4	Toll Like Receptor 4 (Toll Benzeri Reseptör 4)
CGRP	Calcium Gene Related Peptide (Kalsiyum Gen İlişkili Nöropeptit)
NKA	Neurokinin A (Nörokinin A)
NPY	Neuropeptide Y (nöropeptit Y),
VIP	Vasoactive Intestinal Neuropeptide (Vasoaktif İntestinal Nöropeptit)
COX2	cyclooxygenase-2 (Siklooksijenaz 2)
PG	Prostaglandin (Prostaglandin)
NGF	Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)
NO	Nitrous Oxide (Nitröz Oksit)
CBCT	Cone Beam Computed Tomography (Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi)

EPT	Electric Pulp Test (Elektrikli Pulpa Testi)
LDF	Laser Doppler Flowmetry (Lazer Dopler Flowmetre)
PO	Pulse Oxymetry (Puls Oksimetre)
MTA	Mineral Trioxide Aggragate (Mineral Trioksit Agregat),
CSC	Calcium Enriched Cement (Kalsiyum-Silikat Esaslı Biyomateryal)
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase (Mitojen Aktive Protein Kinaz)
MMP2	Matrix Metalloproteinase-2 (Matriks Metalloproteinaz 2)
MMP9	Matrix Metalloproteinase-9 (Matriks Metalloproteinaz 9)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Mevcut, En Şiddetli, Fonksiyonda ve Fonksiyonda Değilken Ağrının Vitalite Ve Perküsyon İlişkisi	41
Şekil 4.2.	Atar, Zonklar ve İşınsal Tarzda Yayılan Ağrının Vitalite Ve Perküsyon İlişkisi	43
Şekil 4.3.	Soğuk Yerken, İçerken ve Çiğnerken, Isırırken Ağrının Vitalite Ve Perküsyon İlişkisi	44
Şekil 4.4.	Ağrı Kesici kullanımı, Isırma testi Ve Periapikal Radyolusensi Yüzdeleri	47

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1. Demografik Bilgi ve Ağrı Nitel ve Nicel Soruları	30
Tablo 4.1. EPT ve Soğuk Testi Sonuçları Dağılımı	36
Tablo 4.2. Ağrı Tanımlayıcıları Rapor Edilme Frekansları	37
Tablo 4.3. Ağrı Tanımlayıcılarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	38
Tablo 4.4. Ağrı Tanımlayıcılarının $F(p)$ Değerleri	39
Tablo 4.5. Ağrı Kesici Kullanımı, Isırma Testi Ve Periapikal Radyolusensi Varlığının; Vitalite Ve Perküsyon İle İlişkisi	45

1. GİRİŞ

Günümüzde, endodontide, klinik tedavi başarısına yönelik oldukça fazla ilerleme kaydedilmiştir. Ancak, klinik başarı için doğru bir teşhis ön koşuldur (1). Doğru teşhis hem doğru tedavi planlamasının ön koşuludur (1) hem de dişin prognozu konusunda bilgi vermesi açısından önem taşımaktadır (2,3). Pulpa ve periapikal dokuların sağlık ve hastalık durumuna yönelik objektif veriler elde etmek için de, çalışmalar devam etmektedir. Pulpanın canlılığını kan akışını ölçerek test etmek için geliştirilen; lazer dopler flowmetre (LDF), oksijen konsantrasyonunu ölçerek test eden; puls oksimetre (PO) gibi cihazlar umut vadetmektedir (4,5). Diğer taraftan moleküler ve genetik çalışmalar da, pulpanın histokimyasal durumunu daha gelişmiş yöntemlerle tespit etmek için devam etmektedir (6,7). Ancak, bu gelişmeler rutin endodontik klinik pratiğine henüz entegre olamamıştır.

Bu sebeple, endodontik teşhis amaçlı, pulpa ve periapikal dokuların histokimyasal durumunun değerlendirilmesi klinik olarak mümkün değildir. 2009 yılında Amerikan Endodonti Birliği (AAE) tarafından revize edilen hastalık sınıflandırması da klinik bir sınıflandırmadır (8,9). Bu sınıflandırmaya göre, endodontik teşhis, klinik bulgular, radyolojik muayene verileri ve hastadan alınan detaylı anamnez ile klinik olarak oluşturulmaktadır (8,10). Endodontik teşhis için tek, objektif bir testin olmaması (11), elde edilen tüm objektif ve sübjektif verilerin birlikte değerlendirilmesi gerekliliğini doğurmaktadır. Bu sebeple, klinik ve radyografik verilere ek olarak toplanan ağrıya dair sübjektif verilerin, lokalizasyon, şiddet, sıklık, tip, süre, arttıran ve azaltan faktörler şeklinde olabildiğince detaylı olarak toplanması ve sistematik bir şekilde değerlendirilmesi oldukça önemlidir (1,8).

Ağrı değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan metotlar “*Visual Analogue Scale*” (VAS), “*Numeric Scale*” (NS), ve “*Verbal Rating Scale*” (VRS) olarak bilinmektedir. Bu metotlar, oldukça sık kullanılmasına karşın, ağrıyı tek boyutlu değerlendirdiği için tek başına yetersiz kalabilmektedir (8). Yaygın olarak kullanılan bu değerlendirme metotlarının yanı sıra, özellikle tıpta bir çok farklı dalda tercih edilen, ağrıyı çok boyutlu irdeleyen, bir çok farklı ağrı tanımlayıcısını içeren güvenilirliği ve geçerliliği çalışmalarla test edilmiş McGill, DN4, LANSS,

PainDETECT şeklinde soru formları da mevcuttur (12-15). Diş hekimliği literatüründe bu konu ile ilgili sınırlı sayıdaki çalışmalar, ağrı tanımlayıcılarının teşhise yardımcı olmalarının yanı sıra, pulpal ve periapikal hastalıkta ağrının biyolojik süreci konusunda bilgi verebildiğini göstermektedir (16-19). Diş hekimliğinde de, ağrı tanımlayıcıları ile teşhis arasındaki ilişkiyi sistematik olarak inceleyen daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır (8).

Endodontik teşhiste klinik olarak en sık değerlendirdiğimiz iki kavram vitalite ve perküsyondur. Dişin vitalitesi, hem en ideal tedavi planının yapılması, (1,20) hem de tedavi başarısının, sonucunun tahmin edilmesi açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir (2,3). Perküsyon, geleneksel olarak, enfeksiyon ve inflamasyonun periapikal dokulara yayıldığını işaret eden bir diagnostik bir test olarak bilinmektedir (21). Daha güncel çalışmalar, perküsyonun, düşmüş ağrı eşiğini, mekanik allodinayı ve santral sensitizasyonu işaret edebileceğini öne sürmektedir (22-24). Başka bir deyişle, perküsyonun, oldukça dinamik bir süreç olan pulpal ve perapikal hastalıkların ağrı biyolojisi konusunda bilgi verebileceği düşünülmektedir.

Buradan yola çıkarak, bu çalışma ile, endodontik teşhiste, hasta tarafından rapor edilen ağrı tanımlayıcılarının, klinik ve radyografik bulguların birbirleri ile olan ilişkisini irdelemek amaçlanmıştır. Bu amaçla, acil endodonti kliniğine ağrı ile başvuran hastaların detaylı ağrı anamnezleri alınmış, rutin klinik ve radyolojik muayeneleri tamamlanmıştır. Bu şekilde toplanan verilerin analizi ile, bir taraftan endodontik teşhiste ağrı tanımlayıcılarının yeri ve öneminin sorgulanması, diğer taraftan da ağrı tanımlayıcılarının ve klinik ve radyografik muayenenin pulpal ve periapikal hastalığın ağrı biyolojisini aydınlatması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

1. Ağrının Tanımı

Ağrı, antik çağlardan itibaren anlaşılmaya, tanımlanmaya ve anlatılmaya çalışılmıştır. Merskey'in, modern ağrı tanımının tarihsel gelişimini derlediği makalesinde, antik çağlarda, Homer'in, ağrıyı, tanrı tarafından atılan oklar olarak anlattığı yer bulur (25). Ağrının dış bir kaynak ile oluştuğuna yönelik bu anlayış yüzyıllar boyu devam etmiştir. Beş fiziksel duyuyu belki de ilk tanımlayan kişi olan Aristo, ağrıyı, bu beş duyudan ayırmış, "ruhun tutkusu" olarak tanımlamıştır ve ağrıdan bu beş duyunun yoğunlaşması olarak söz etmiştir (26). Süregelen zamanda, Aristo'nun fikirlerini geliştiren Plato, ağrı ve keyfin kalpten ve karaciğerden geldiğini dile getirmiştir (27). Aristo ve Platon'un bu yaklaşımlarının, ağrının sadece fiziksel lokalize bir rahatsızlık olmayıp, duygusal bir deneyim de olduğu gerçeğine kaynaklık ettiği düşünülmektedir (28). Antik çağlardan günümüze, felsefeden, nörolojik bilimlere, psikolojiden sosyal bilimlere bir çok farklı disiplin ağrıyı açıklamak, anlamak, teşhis etmek ve tedavi etmek üzere bilime katkı sağlamıştır (29). Günümüzde, tüm bu bilimsel birikim sonucunda, ağrının sübjektif olduğu bilinmektedir. Ayrıca, günümüzde biopsikososyal olarak özetlenebilen ağrının çok boyutlu durumu da tartışmasız kabul görmektedir (30). 1994 yılında, Uluslararası Ağrı Çalıştayı Birliği (IASP), buradan yola çıkarak ağrının tanımını güncellemiştir. Günümüzde de kabul gören bu tanım şöyledir: "var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duygusal ve emosyonel deneyim" (31).

Günümüzde sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 116 milyon yetişkin akut ve kronik ağrı ile karşı karşıyadır (32). IASP ve IASP'nin Avrupa Federasyonu, Dünya Sağlık Örgütü'nü (WHO), ağrının giderilmesinin, ulaşılabilecek en üst fiziksel ve zihinsel sağlığa erişmek için gerekli en temel haklardan biri olarak ilan etmesi için çalışmaya teşvik etmiştir (33-35). Günümüzde geniş kitleleri etkileyen, hem hükümet politikalarında (32) hem de uluslararası sağlık örgütlerinin politikalarında (33) kendine yer bulan ağrıyı; irdeleyen, teşhis ve tedavisi için çalışan bütün disiplinler, ağrının tanımını göz önünde bulundurarak, sübjektif ve çok boyutlu olduğunu unutmamalıdır.

1.1. Akut Ağrı

Akut ağrı, yakın zamanda başlamış olup, tahmini olarak sınırlı süre devam eden ağrı olarak tanımlanır. Genellikle, bir yaralanma ya da hastalık ile nedensel bir ilişkisi olan, geçici ağrıdır (36). Akut ağrı, yakın zamanda meydana gelmiş olan bir doku hasarından gelen ağrılı uyarının, hem çevresel hem de merkezi sinir sistemin sensitizasyonu ile kompleks bir hale gelmesi olarak da ifade edilebilir. Akut ağrıda, otonom ve somatik sinir sisteminin dahil olduğu fizyolojik süreç, adrenalin/nöradrenalin ve diğer hormon sistemleri ve inflamatuvar süreç, anahtar sistemleri oluşturmaktadır. Akut ağrının şiddeti, inflamatuvar doku cevabının durumuna, doku iyileşme sürecine bağlı olarak değişebilmektedir (37).

Ağrı subjektif bir kavramdır. Her bireyin, benzer bir işlem, yaralanma ya da ağrılı durum sonrasındaki ağrı şiddeti farklıdır. Bunun arkasında ise, genetik (38,39), epigenetik (40), cinsiyet (41), komorbidite ve psikososyal olarak özetlenebilecek farklı kişisel deneyim ve tecrübeler yer alabilir (42). Doğal hayatta, akut ağrı, doku yaralanmasını canlıya bildirmeye yarar. Sensitizasyon ise, normal davranışları koruma amaçlı sınırlayarak, doku iyileşmesine uygun bir ortam yaratmak için işlev görür. Hoş olmayan ağrı hissi aslında, yaşamsal bir önem taşır (43,44). Diğer taraftan bu ağrı cevabının şiddeti ve süresi hastanın yaşam kalitesini ciddi olarak etkileyecek duruma varabilir. Özellikle, kontrollü medikal ortamlarda, ameliyat ya da girişimsel işlemlerde, perioperatif dönemde, ağrı yaşamsal bir amaç taşımaz hatta sağlığa zararlı hale gelebilir (45-47).

Zararlı uyarın tarafından yönetilen akut ağrının duyuşal deneyimi nosiseptif sistem diye tanımlanan özelleşmiş yüksek uyarın eşikli somatik sistem tarafından kontrol edilir (44). Bu noktada, akut ağrıyı daha somut bir şekilde kavramak için, bazı temel ağrı tanımlarını gözden geçirmekte fayda vardır. IASP'nin 1994 yılında yayınladığı (31) ve 2008 yılında Loeser ve Treede (48) önderliğinde gözden geçirilen ağrı tanımları temel alınarak oluşturulan tanımlamalar şöyledir:

Nosisepsiyon: Zararlı uyarının kodlandığı ve işlendiği nöral süreç. Nosisepsiyon ve ağrıyı ayırt etmek bizim için önem taşır. Ağrı subjektif bir kavramdır. Halbuki, nosisepsiyon, duyuşal fizyolojinin bir parçasıdır. Nosisepsiyon, birçok ağrılı durumun en temelinde yer alır ancak, birbirinden bağımsızdır. Periferik

nosisepsiyon olmadan ağrı gerçekleşebilir ya da ağrı olmaksızın periferel nosisepsiyon gerçekleşebilir.

Nosiseptif Uyarı: Nosiseptörler tarafından kodlanan ve taşınan gerçek veya olası doku yaralanması durumu. Gerçek veya potansiyel doku yaralanması ağrıya sebep olan durumların ortak noktası olsa da, bazı doku yaralanmaları, hiç bir duyu reseptörü tarafından algılanmayabilir ve de bu sebeple ağrıya sebep olmayabilir. Bu sebeple, tüm zararlı uyarılar nosiseptörleri uyarmak için yeterli olmayabilir. Nosiseptörleri uyarmak için yeterli olanlar nosiseptif uyarı olarak isimlendirilir ve zararlı uyarının alt kategorisini oluşturur.

Zararlı Uyarı: Olası veya potansiyel doku yaralanması durumu. Ağrıya sebep olan uyarıların ortak kesişiminde bulunan tanımdır. Ancak, bazı doku yaralanmaları duyu reseptörleri tarafından algılanmayabilir ve de bu sebeple ağrıya sebep olmaz. (Bakınız: nosiseptif uyarı)

Nosiseptif nöron: Zararlı uyarıyı kodlama kapasitesine sahip çevresel ya da merkezi sinir sisteminde bulunan nöron. Non-nosiseptif nöronlar (örn: omurilikte düşük eşikli nöronlar) zararlı uyarıya, uyarı eşiklerinin üzerinde bir uyarı geldiği için cevap verebilir. Ancak sadece nosiseptif nöronlar, ilgili uyarının özelliklerini (örn: ağrı aralığındaki şiddetini) kodlama yetisine sahiptir.

Nosiseptör: Zararlı bir uyarıyı kodlama ve iletme görevine sahip duyu reseptörüdür. Non-nosiseptör reseptörler (örn: ısı reseptörü), uyarı eşiklerinin üzerinde bir zararlı uyarıya (ısı uyarısı) cevap verebilirler. Ancak sadece nosiseptörler ilgili uyarının özelliklerini (ısının şiddetinin ağrı aralığındaki karşılığı) kodlama yetisine sahiptir. Net bir şekilde açıklamak gerekirse; nosiseptör, bir duyu reseptörü gibi davranan, aksiyon potansiyelinin gerçekleştiği serbest sinir uçlarıdır.

Nosiseptif ağrı: Nosiseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrıdır. Bu tanım, nöropatik ağrı tanımına karşılık olması için oluşturulmuştur. Normal fonksiyon gören somatosensoryel sistemde oluşan ağrı nosiseptif ağrı olarak tanımlanırken; bu sistemin normalin dışında işlev görmesi sonucu oluşan ağrı nöropatik ağrı olarak tanımlanır.

İnflamatuar ağrı: Nosiseptif ağrının alt kategorisi olarak değerlendirilir (48). Ağrı, doku yaralanmasını takiben gelişen inflammatuar cevabın bir parçası olarak

ortaya çıkar (49). Yaralı bölgenin iyileşmesi ve tamiri için, somatik sinir sistemi çok geniş büyük değişikliğe uğrar. Normalde ağrıya sebep olmayan uyarılar ağrı yaratır. Ağrı yanıtı şiddetlenir ve uzar (50). Artmış sensitivite, inflame alan içinde gerçekleşir, periferal nosiseptörlerde ve santral nosiseptif yollarda meydana gelen plastik değişiklikler ile komşu bölgelere yayılır (51,52). Normalde, inflamatuvar ağrı, başlangıçta meydana gelen doku yaralanmasının çözülmesi ile ortadan kalkar. Kronik inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon boyunca ağrı da devam eder (49).

Nöropatik Ağrı: Somatosensoriyel sinir sistemindeki bir hastalık ya da lezyon sebebi ile oluşan ağrıdır (53).

Nöropati: Bir sinirde meydana gelen fonksiyon bozukluğu ya da patolojik değişikliktir.

Periferal Sensitizasyon: Nosiseptörlerin, alıcı alanlarının uyarılması sonucu ağrı eşiğinin düşmesi ve doku cevabının artmasıdır.

Santral Sensitizasyon: Nosiseptif nöronların, merkezi sinir sisteminde normal ya da uyaran eşiği altındaki uyarılara artmış cevabıdır. Bu durum ayrıca endojen ağrı kontrol sisteminin disfonksiyonu sonucunda cevabın artması sonucunda da görülür.

Allodynia: Non-nosiseptif uyarana ağrı cevabının oluşmasıdır.

Hiperaleji: Artmış ağrı hassasiyetidir.

2. Endodontide Ağrı

Odontojenik ağrı, hastaların diş hekimine başvurma sebepleri arasında önemli bir yer teşkil etmektedir (54). Toronto'da Locker ve Grushka'nın (55) yaptığı, posta ile anket çalışmasına katılan 594 kişiden, %39.7'si, anket öncesi dört hafta içinde dental, fasiyal ve oral ağrıya sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bundan daha da önemlisi aynı çalışma, ağrıya sahip olan hastaların, bu ağrının yaşam kalitelerini davranışsal olarak nasıl etkilediğini sorgulamış ve ağrısı olan hastaların, %58'i davranışsal, %70,3'ünün de psikolojik olarak etkilendiğini ortaya çıkarmıştır (55). Lipton ve diğerleri (56) Amerika Birleşik Devletleri'nde diş ağrısının tahmini ve görülme sıklığı ile ilgili olarak bir anket çalışması yapmış, ve Amerikan yetişkin halkının %12.2'sinin son altı ay içerisinde en az bir kez diş ağrısına sahip olduğunu sonucuna ulaşmıştır. Bu oran, tüm orofasiyal ağrılar içerisinde de en yüksek orana

sahiptir (56). Diğer taraftan, ağrı, dental korku ve anksiyeteyi başlatmakta etken olabildiği için (57), ya da endodontik tedavinin ağrılı bir işlem olduğu kültürel ve sosyal olarak da kanıksandığı için (58) hastaların dental tedaviden kaçınmalarının da önemli bir sebebi haline gelebilmektedir (1). Tüm bu çalışmalar, hasta tarafından ele alındığında, ağrının, bir taraftan diş hekimine başvurma sebebiyken; diğer taraftan da dental tedaviden kaçınma sebebi olabildiğini göstermektedir.

Endodontik tedavinin her aşaması için, ağrı farklı bir önem teşkil etmektedir. Tedavinin ilk aşaması olan teşhiste, hastadan alınan detaylı ağrı anemnezi, doğru teşhisi oluşturmak için gerekli bilgilerin önemli bir parçasını oluşturmaktadır (1). Günümüzde özellikle, biyomateryallerin gelişmesi ile, vital pulpa tedavilerinin klinik başarısı artmış, rejeneratif işlemler güncel yaklaşımlar arasında yerini almıştır (59,60). Pulpanın sağlıklı bir şekilde korunması daha mümkün hale gelmiştir. Bu sebeple, pulpadaki inflamasyon ile meydana gelen değişikliklerin geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olup olmadığının tanısı daha da önemli hale gelmiştir (10). Detaylı ağrı anemnezi, günümüzde hala, pulpadaki değişikliklerin geri dönüşümlü olup olmadığını teşhis etmek için, klinik muayenenin yanında oldukça önemli bir yer tutmaktadır (8).

Endodontik tedavinin intraoperatif dönemi, hastalıklı, enfekte pulpa ve dentinin kök kanallarından uzaklaştırılması ve kök kanallarının üç boyutlu sızdırmaz şekilde doldurulması ile dişin fonksiyon görmesinin devamlılığını sağlamayı amaçlamaktadır. Bu prosedür, aynı zamanda ağrıya sebep olan enfekte dokunun eliminasyonu ile, immünolojik sürecin çözülmesini kapsamaktadır. Diğer taraftan, yapılan çalışmalar, ağrı eliminasyonunu sağlayan intraoperatif dönemin de ağrılı olduğunu göstermektedir (61). Kayaoğlu ve diğerlerinin (61) yaptığı prospektif gözlemsel çalışma intraoperatif ağrı insidansını %6,1 olarak bulmuştur. Segura-Egea ve diğerleri (62), yaptıkları çalışma ile, irriversible pulpitis ve akut apikal periodontitisli hastalarda intraoperatif ağrı insidansının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu iki teşhisin ortak noktası, hastaların preoperatif ağrısının olmasıdır. Ayrıca yapılan çalışmalar, her iki teşhiste de hem periferal hem de santral sensitizasyonun meydana geldiğini göstermektedir (22,24,51,63). Bu bilgiler ışığında; hem preoperatif döneme ait ağrı anemnezi alınmasının, hem de endodontik tedavi sırasında ağrı kontrolünün tedavinin önemli parçaları olduğu söylenebilir.

Postoperatif dönem de, endodontik tedavinin, özellikle ağrı kontrolü ve eliminasyonu açısından önemli bir diğer aşamasıdır. Postoperatif dönemde ağrı kontrolü ile ilgili bir çok randomize kontrollü klinik çalışma mevcuttur (64-67). Pak ve diğerleri (68) tarafından yapılan bir sistematik derleme, endodontik tedavi öncesi, sırası ve sonrasında ağrının prevalansını ve şiddetini araştırmışlardır. Bu çalışma bir taraftan, postoperatif dönemde ağrının varlığını, bir haftaya kadar devam ettiğini vurgularken; diğer taraftan kanal tedavisinin mevcut ağrıyı elimine etmek için başarılı olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, ağrının perioperatif olarak endodontik tedavinin bir parçası olduğunu gösterirken (68); diğer taraftan endodontik tedavinin ağrı eliminasyonunu etkin bir biçimde sağladığını göstermektedir (54). 2011 yılında Ng ve diğerleri (2) tarafından yapılan sağ kalım çalışması da ağrının teşhis ve tedavisinin önemini vurgulamaktadır. Bu çalışmada, cerrahi olmayan kanal tedavisi sonrası, bu sağ kalım çalışmasında, preoperatif ağrısı olan hastaların 22 ay içerisinde dişlerini kaybetme riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (2). Bu durum, ilk ayırıcı ağrı teşhisinin doğru koyulamamasından ya da nonodontojenik kaynaklı bir ağrının odontojenik olarak teşhis ve tedavi edilmesinden kaynaklanabilir (69). Bu durum, preoperatif ağrısı olan hastalarda postoperatif ağrı insidansının (70) ve de hastalarda periferik ve santral sensitizasyon sonucu (71) tedavi sonrasında da devam eden persiste ağrı görülme insidansının daha yüksek olması ile de açıklanabilir (69). Tüm bu sebeplerden dolayı, hem doğru bir ağrı muayenesi ve teşhisi hem de perioperatif dönemde etkili bir ağrı yönetimi endodontik tedavinin başarısı açısından oldukça önemlidir (2).

3. Odontojenik Ağrı Sistemi

Günümüzde, ağrı alanında heyecanlı gelişmeler olmaktadır. Özellikle son yıllarda, moleküler yaklaşımlar, beyin görüntüleme sistemleri, ve genetik çalışmalar çok boyutlu ağrıyı daha etkili kavramamıza yardımcı olmaktadır. Ağrı mekanizmalarını daha iyi anlamamız, daha başarılı ağrı yönetimi sağlamamıza ışık tutacaktır. Özellikle periferik sistemler göz önünde bulundurulduğunda tüm vücutta benzer ağrı mekanizmaları mevcuttur (72). Diğer taraftan, trigeminal ağrı sistemine özel durumlar da mevcuttur (73). Trigeminal ağrı sistemi içerisinde ise, diş pulpası bir taraftan kendine has özelliklere sahip iken, diğer taraftan trigeminal ağrı sistemini

periferal olarak çalışmak için bir model teşkil etmektedir. Diş, bir duyu organı olarak; ağrıya özelleşmiş bir reseptör olarak değerlendirilebilir (72,74).

3.1. Trigeminal Ağrı Sisteminin Periferal Organizasyonu ve Fonksiyonu

Ağrının işlendiği süreç, tespit, işleme ve algılama şeklinde özetlenebilir. Ağrının tespit edildiği kısım, periferal sinir sistemine dahildir. Periferal sinir sisteminin en temel fonksiyonu, ağrısız (hafif dokunma, vibrasyon, ılık ve serin) ve ağrılı (sıcak, mekanik ve kimyasal) duyu girişinin değerini, niteliğini, yerini ve temporal karakteristiğini tespit etmektir. Trigeminal sistemde ağrı tespiti, trigeminal sinirin birincil afferent nöronlarında bulunan reseptörler tarafından sağlanır ve bu algılama hücre içi değişikliklere sebep olur. Bu hücre içi değişiklikler, nöronu aktive edebilir, inhibe edebilir, ya da sonraki gelecek olan uyarılara olan cevabı değiştirebilir. Bu birincil afferent sinirlerin uçlarının neredeyse hepsinin gövdeleri ise trigeminal ganglionda yer alır. Hücre gövdeleri, reseptörlerin ve peptiderjik nörotransmitterlerin sentezlendiği lokasyondur ve bu sentezleme oldukça dinamik bir süreçtir; periferal sinir uçları tarafından algılanan yaralanma, inflamasyon gibi durumlara oldukça hassastır. (21,28). Trigeminal ganglionda, bu bakımdan ağrı modülasyonu gerçekleşebilir (75,76). Trigeminal gangliyondan ayrılan ikincil seviye nöronlar beyin sapındaki trigeminal nükleusa ulaşır.

3.1.1. Pulpa ve Dentin Kompleksinin İnervasyonu

Nörobilimdeki gelişmeler ile, duyu sinirlerinin sınıflandırması da kompleks hale gelmiştir fakat, en klasik anlamdaki sınıflandırma sinir çaplarını, miyelinli olup olmayışını ve iletim hızını temel alır. İki ana nosiseptör sınıfı mevcuttur . İlki, orta çaplı, miyelinli, akut, iyi lokalize, ‘ilk ağrı’ veya ‘hızlı ağrı’ olarak tanımlanan uyarıyı algılayan **Aδ afferentidir**. Aδ lifleri, daha geniş çaplı olan ve iletimi daha hızlı olan, ağrısız mekanik uyarıyı (örn: hafif dokunma) algılayan Aβ liflerinden oldukça farklıdır. İkinci sınıf nosiseptörler ise küçük çaplı, miyelinsiz, zor lokalize edilen ‘ikinci’ veya ‘yavaş ağrı’ olarak tanımlanan uyarıyı algılayan **C lifleridir** (77). Pulpa, nosiseptif nöronlarla yoğun bir şekilde inerve bir dokudur (16,78). Pulpa dentin kompleksinin uyarımı, tamamen olmasa da (79), genellikle nerdeyse her zaman ağrı ile sonuçlanır (16,72). İnsan dışındaki sinir liflerinin yoğunluğu oldukça etkileyicidir. Nair’in insan diş pulpası ve dentininde yaptığı bir çalışma, bir premolar

dişin apeksinde 2300 kadar aksonun bulunduğunu, bunların %87'sini miyelinsiz liflerin (C lifleri) oluşturduğunu, geri kalan miyelinli liflerin ise çok büyük bir kısmını A δ lifleri oluştururken sadece %7'sini A β lifleri oluşturduğunu göstermiştir (80).

Diş pulpasında bu farklı sinir liflerinin organizasyonu sahip oldukları fonksiyonlar ile örtüşmektedir. 'İlk ağrıyı' algılayan A δ nosiseptörleri, genellikle dentin, preentin, ve pulpanın odontoblast bölgesinde sonlanır (21). Yapılan bir çalışma, A δ liflerinin hidrodinamik değişikliklere sebep olan dentine hava uygulanması, anlık sıcaklık değişiklikleri, dentinin üzerinin çizilmesi gibi durumlarda aktive olarak (17,18), hızlı ve keskin bir ağrı ortaya çıkardığı sonucuna varmıştır (81). Diğer taraftan, A δ liflerinin yüzeysel yerleşimine karşılık, C lifleri, pulpanın daha derin kısımlarında, genellikle kan damarları ile birlikte seyrederken bulunur (21). Yapılan çalışmalar, bu C liflerinin de bradikinin, histamin gibi inflamatuvar mediyatörler tarafından uyarıldığını (82), ve C liflerini uyaran düzeneklerle gönüllü insanlarla yapılan çalışmada, bu uyarının yaygın, zonklar tarza bir ağrı oluşturduğunu göstermektedir (19). Son olarak, pulpada diğer iki sinir lifi tipine göre daha az bulunan **A β lifine** değinmekte de fayda vardır. Normal koşullarda, hafif dokunma, vibrasyon, basınç gibi ağrısız uyarılara cevap verdiği bilinen A β liflerinin, pulpada A δ lifleri ile dentin yüzeyinde meydana gelen benzer uyarılara ağrı ile cevap verdiği tartışılmaktadır (21). Bununla birlikte; inflamasyon durumunda A β liflerinin fenotipik değişiklik göstererek ağrı nosiseptörü gibi fonksiyon görebildiğinden de söz edilmektedir (83).

3.2. İnflame Pulpa ve Periferel Ağrı Mekanizmaları

Normal, inflame olmayan pulpa ve periradiküler dokuya sahip dişlerde, nosiseptörlerin aktif olmadığı, sessiz olduğu düşünülmektedir. Mine ve dentin tarafından sarılı pulpa, yeme içme sırasındaki soğuk sıcak değişimlerinden korunduğu için, ağrı ile aktive olmaz. Pulpa ve periradiküler dokuların çürük, travma gibi çevresel faktörlerle bütünlüğünün bozulduğu durumlarda ise, gerçekleşen kompleks inflamatuvar ve immünolojik mekanizmalar ile ağrı duyusu kompleks bir mekanizma duruma gelerek çoğu zaman pulpitis ve periodontitise eşlik eder. Bu

durumlarda ağrı mekanizmalarını daha bütünsel anlayabilmek için öncelikli olarak periferel mekanizmalara daha detaylı bir yaklaşım gerekmektedir.

3.2.1. Reseptörler ve İyon Kanalları

Inflamasyonun meydana geldiği ortamda, nosiseptörler, dokunun hiç bozulmamış duruma göre oldukça fazla değişim gösterir. Nosiseptörlerin periferel sonları kimyasal veya fiziksel uyarıyı algılayıp, iyon kanallarını aktive ederek merkezi sinir sistemine doğru iletilmek üzere aksiyon potansiyellerin ortaya çıkmasını sağlar. Nosiseptörler, bir taraftan iletimi aktive eden reseptörlere sahipken; diğer taraftan inhibisyonu sağlayan reseptörleri de bulundurur. Nosiseptörlerin kolektif cevabı bu aktivasyon ve inhibisyon durumlarının entegrasyonu sonrasında oluşan cevap ile belirlenir. Periferel nosiseptörlerin fonksiyonunu anlamak için, reseptör ve iyon kanallarına göz atmak gerekmektedir.

G proteine bağlı reseptör (GPCR) ailesi oldukça geniş bir grubu oluşturmaktadır ve bu reseptörler hücre içerisinde kompleks mekanizmalarla çalışmaktadır. Bu reseptörler içerisinde bazıları, $G_{i/o}$ şeklinde ifade edilen sistem ile nosiseptörlerde inhibisyonu sağlarken; bazıları G_s ve G_q şeklinde ifade edilen sistemler ile aktivasyonu sağlamaktadır. G_s sistemi ile nosiseptörü aktive duruma getiren reseptörler arasında inflamasyonda oldukça etkili olan prostoglandin (PG) yer almaktadır (72). Yapılan çalışmalar, bazı PG reseptörlerinin trigeminal sistemdeki varlığını göstermektedir (84) ve de ortamdaki artan PG'nin, nosiseptörlerdeki bu reseptörlere bağlanarak odontojenik ağrıya sebep olabileceğine işaret etmektedir (85,86). Inflamasyon ve ağrı ile ilişkili bradikinin ve substans P'nin (SP) de G_q sistemi ile aktive olduğu bilinmektedir (72). Mevcut çalışmalar, bu inflamatuvar sistemlerin diş pulpasında fonksiyon gösterdiğini ve de aktivasyon yarattığını göstermektedir (21,87,88).

Voltaja bağımlı sodyum kanalları (VGSC) normal koşullarda uyarı iletiminin başlaması ve de ilerlemesi için kritik bir rol oynamaktadır. “Voltaj bağımlı” olarak isimlendirilmektedir çünkü; voltaj değişikliği ile hücre içerisine sodyum (Na^+) girişi ile hücre zarı depolarizasyonu gerçekleşerek iletim başlatılmış olur. Çok geniş bir grup olan bu kanalların, normal iletim dışında, özellikle bazı alt gruplarının nöronal uyarımı arttırarak, spontan ve ektopik aktivite ile inflamatuvar ve

nöropatik ağrıda rol oynadığı bilinmektedir (72). Periferel sinir sisteminde özellikle $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ ve $Na_v1.9$ isoformlarının görüldüğü, ve ağrı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (21,72,89,90). Yapılan periferel sinir yaralanma çalışmaları, sinir yaralanmaları sonrasında $Na_v1.8$ ve $Na_v1.9$ 'un periferde immunoreaktivitesinin arttığını, ve buna bağımlı olarak hiperaljezi ortaya çıktığını bulmuştur (91,92). Pulpada da nosisepsiyon ile ilişkili soydum kanalların varlığı ve aktivasyonu çalışılmıştır. Yapılan çalışmalara bakıldığında, tetradoksine dirençli sodyum kanalları (TTX-dirençli) isoformları olarak bilinen TTX-dirençli $Na_v1.8$ ve $Na_v1.9$ 'un ağrılı pulpada normal pulpaya göre iki-dört kat daha fazla olduğu görülmektedir (93,94).

Transient reseptör potansiyel kanalları (TRP), geniş bir aile olup, bir çok farklı uyarının iletiminde rol oynamaktadır. Bunların arasından TRPV1, TRPV2, TRPM8 ve TRPA1'in ağrı ve ısı regülasyonunda önem teşkil etmektedir (72). TRPV1, ısı regülasyonunda ve inflamatuvar ağrıda rol oynamakta, 43 °C'den yüksek ısılarda ağrılı cevap vermekte fonksiyon görmektedir (95). Bradikinin, nörotropin gibi proaljezik ve proinflamatuvar mediyatörlerin, TRPV1 kanallarının cevabını arttırmakta, ve de bu şekilde ısıya karşı hipersensitivite yanıtını güçlendirdiği bilinmektedir (77). Yapılan bir çalışma, insan diş pulpasında TRPV1 reseptörlerinin varlığını göstermiştir (96). Sağlıklı pulpada, TRPV1 reseptörlerine, trigeminal sistemin diğer bölgelerine kıyasla daha az rastlandığı bulunmuştur; ancak bu bulgu varolan reseptörlerin fonksiyonda olmadığı anlamına gelmemektedir (97). Ayrıca, sinir hasarının oluşması ile, inflamatuvar durumlarda aktivasyonunun arttığı düşünülmektedir (97). Yapılan çalışmalar da bu hipotezi destekler niteliktedir. İnsan dişleri ile yapılan çalışmada, sağlıklı pulpalı dişler ile, derin çürüklü dişler arasında TRPV1 ekspresyonu açısından fark bulunmuş (98), hayvan deneyinde gram negatif bakterilerin ürettiği lipopolisakkaritin (LPS) toll like reseptör 4 (TLR4) mekanizması ile TRPV1'i aktive ettiği görülmüştür (99). Diğer taraftan, ağrılı ve ağrısız pulpalı dişlerde TRPV1 ekspresyonunda değişiklik olmadığı gözlenmiştir (96,98). Sıcaklık duyusu ve sıcaklığa bağlı ağrı duyusunu algılayan ve de inflamasyonla ilişkili olan diğer TRP reseptörleri TRPV2, TRPM8, ve TRPA1'dir. TRPV2, 52 °C'den yüksek sıcaklıkları algılayan ve insan pulpasında varlığı bilinen bir reseptör iken (97), TRPA1 ve TRPM8 soğuğu algılayan ve soğukla ilgili ağrıyı algılayan reseptörler

olup, insan pulpa fibroblastlarında yer almaktadır (100). Özellikle semptomatik irreversible pulpitisli hastaların sıcaklık değişimlerine duyarlı olması ve bu durumlara ağrı ile yanıt vermesi, hem pulpitis hem de apikal periodontitis hastalıklarında güçlü inflamatuvar cevabın varlığı, günümüzde hala tam olarak aydınlanmamış olsa da, pulpa ve apikal periodontitiste ağrı ile TRPV1 reseptörleri arasında bir ilişki olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3.2.2. Nöropeptitler

Nöropeptitler, pulpa biyolojisinde önemli rol oynar. Kalsiyum gen ilişkili nöropeptit (CGRP), SP, nörokinin A (NKA), nöropeptit Y (NPY), vasoaktif intestinal nöropeptit (VIP) gibi nöropeptitlerin pulpada varlığı bildirilmiştir (101,102). Peptitlerin salınmasını, doku yaralanması (101), periferel sinirlerin antidromik olarak uyarılması (akson refleksi) (103) ve bunun sonucunda gerçekleşen nörojenik inflamasyon ile tetiklenir (104). Ağrılı bir uyarın sonucunda, merkezi sinir sistemine doğru uyarının gitmesi dışında, trigeminal nükleusta, C liflerinin uyarılması ile, hücre gövdelerinden CGRP, SP gibi nöropeptitler üretilir. Bu nöropeptitler, iletinin aksi yönünde antidromik olarak periferel sinir uçlarına iletilir. Periferel sinir uçlarına ulaşan nöropeptitler, kan damarlarını uyararak vasodilatasyon gerçekleştirerek, damar dışına protein çıkışını kolaylaştırarak inflamasyonun artmasını tetikler. Bu duruma nörojenik inflamasyon denir (1,21,72). Çürük varlığında nöropeptitlerin miktarının artması, inflamasyonda rol aldıklarını gösterirken (102); ağrılı ve çürüğü olan dişlerde, ağrısız ve çürüksüz dişlere göre SP'nin anlamlı derecede daha fazla bulunması da nöropeptitlerin ağrı ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (105).

3.2.3. Inflamatuvar Mediyatörler

Siklooksijenaz 2 (COX2) enzim aktivitesi ile araşidonik asitin PG'ye dönüşmesi inflamatuvar mekanizmanın en önemli sistemlerinden birini oluşturur. COX2 enzimi inflamasyon ile uyarılabilir, bu durum pulpada da görülmektedir (106). PG, periferel nosiseptörleri sensitize ederek, bradikinin algojenik özelliklerini artırır (107). Ayrıca, PG'nin ağrı sistemi üzerindeki etkisini çeşitli iyon kanallarını kontrol ederek de gerçekleştirdiği düşünülmektedir (108). Bir diğer önemli

proinflamatuar mediyatör ise plasma proteinlerinden türetilen bradikinin, nosiseptif nöronları uyararak ağrıya sebep olur. İnflamatuar dental pulpada bradikinin arttığı tespit edilmiştir (87). İnflamatuar sitokinler oldukça geniş bir gruptur. Bu grup içerisinde, özellikle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın inflame dokuda nöroplastik değişiklikler meydana getirerek hiperaleziye rol oynadığı düşünülmektedir (109).

3.2.4. Periferale Sensitizasyon, Hiperalezi ve Allodina

Hiperalezinin üç ana karakteristiği mevcuttur: spontan ağrı, düşmüş ağrı eşiği ve ağrılı uyarana artmış cevap. Bu üç karakteristik inflame pulpa dokusunda da görülmektedir. TTX-dirençli sodyum kanallarının (110), SP, CGRP gibi nöropeptitlerin (102,105) inflame dokuda artması, hiperalezik duruma katkı sağlamaktadır. İrreversible pulpitisli dişlerde TTX-dirençli sodyum kanalları olarak bilinen isoformların sayısının artması, ağrılı inflame pulpada SP miktarının ağrısız inflame pulpaya göre anlamlı derecede artmış olması bu durumu desteklemektedir (93,94,105). Ayrıca pulpada yaralanma ve inflamasyon sonrası CGRP içeren nöronların yayılması da hiperaleziye sebep olabilir (111). Sinir büyüme faktörünün (NGF) de hiperaleziye önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (112). NGF, nosiseptörleri sensitize edebilir, inflamatuar yaralanma sonrasında transkripsiyonel değişikliklere yol açabilir. NGF ile uyarılan trigeminal gangliyonda ağrı ile ilişkili TRPA1 reseptörlerinin mRNA up-regülasyonu görülmüştür (113). Tüm bu değişiklikler, normal ağrı cevabının artmasına; hiperalezik durumun oluşmasına sebep olmaktadır. Allodina, pulpal ve periapikal inflamasyon sonrasında, normalde ağrı cevabı oluşturmayan ısı değişimleri (termal allodina), perküsyonda ya da ısırma ile (mekanik allodina) ağrı oluşması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Termal allodina, irreversible pulpitisin ayırıcı teşhisinde açık bir şekilde mevcuttur; ancak mekanik allodina hem alt yapısındaki biyolojik değişikliklerin tam olarak bilinmemesi hem de klinik olarak hem irreversible pulpitiste hem de apikal periodontiste görülmesi bakımından daha kompleks bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (22). Mekanik allodinaya, bir taraftan periferale olarak pulpa ve periapikal bölgede bulunan mekanoreseptörlerin, diğer taraftan santral sensitizasyonun, A β liflerinin fenotipik değişiminin sebep olabileceği düşünülmektedir (22,83).

Periferel sinir sisteminde yukarıda açıklanan biyolojik mekanizmalarla meydana gelen değışiklikler, kolektif olarak periferel sensitizasyona sebep olur ve de hiperaljezi ve allodinanın gelişerek spontan ağrı, artmış ağrı cevabı ve normalde ağrı yaratmayan uyarıların ağrı ile cevap vermesi durumlarını santral sensitizasyon ile birlikte oluşturur. Endodontide, bu durumlar klinik muayene sırasında test edilebilir ve de klinik teşhis konulmasında kullanılabilir (114).

3.3. Trigeminal Ağrı Sisteminin Santral Organizasyonu ve Fonksiyonu

Periferel nosiseptörlerin uyarılmasından sonra, sinir iletimi aksiyon potansiyeller ile merkezi sinir sistemine iletilir. Trigeminal ağrı sisteminde, periferden gelen bu aksiyon potansiyeller omurilik soğanında bulunan trigeminal omurilik yolu çekirdek kompleksine ulaşır. Burada özellikle ağrı ile ilişkili alt çekirdekçiğin adı subnukleus kaudalistir. Buradaki dokunun organizasyonu, ağrı ile ilişkili bedensel duyunun ulaştığı yer olan omuriliğin dorsal boynuzu ile benzerlik göstermektedir; bu sebeple subnukleus kaudalis omurilik soğanı dorsal boynuzu olarak da isimlendirilir. Subnukleus kaudalis, periferden gelen orofasiyal ağrı verisinin işlendiği ve bütünleştirildiği ana merkez olarak bilinmektedir. Burada mevcut ağrı uyarısı işleme sırasında artabilir (hiperaljezi), azalabilir (analjezi) ya da yanlış işlenebilir (yansıyan ağrı). Bu işleme sürecine dahil olan hücreler: primer afferent sinir hücrelerinin santral uçları, internöronlar, glia hücreleri, *descending* sinir hücreleri ve *projecting* sinir hücreleridir (1).

Ağrılı uyarı, periferde trigeminal nosiseptörü uyarır ve aksiyon potansiyel oluşur. Oluşan aksiyon potansiyel sinir boyunca iletilir ve sinirin subnukleus kaudalinde bulunan santral uçlarından glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterler, SP, CGRP gibi nöropeptitler salınır. Salınan glutamat uyarıyı daha üst sinir sistemine ileten *projecting* nöronlarda bulunan NMDA ve AMPA isimli reseptörlere bağlanır. Bu iletim mekanizması santral sensitizasyon ile oldukça ilişkilidir (115).

İkinci hücre grubu, **internöronlardır**. Subnukleus kaudalinde bulunan farklı hücreler ile bağılırlar. Sahip oldukları nörotransmitterlere göre, mevcut uyarı iletimini kolaylaştırabilir ya da inhibe edebilir.

Üçüncü hücre grubu, çok uzun yıllar sadece destek görevi olduğu düşünülen, ancak günümüzde yapılan çalışmalarla sahip oldukları reseptörler aracılığı ile ağrı

modülasyonunda oldukça etkili rol aldığı bilinen **glia hücreleridir**. İnflamasyon ve sinir yaralanması ile, glia hücreleri, ortamdaki artmış ATP, nitroz oksit (NO), sitokinler ve kemokinler ile aktive olur. Mevcut inflamasyonu ve ağrı cevabını, ürettikleri TNF- α , IL1 β gibi sitokinleri salgılayarak, PG üretimini uyararak artırır (24,116). Yapılan pulpa yaralanma çalışmaları subnukleus kaudalis ve beyin sapında bulunan glia hücrelerinin pulpadaki yaralanma ve inflamasyon ile aktive olduğunu ve bu durumun da santral sensitizasyonda etkin olabileceğini işaret etmektedir (117,118).

Dördüncü grup hücreler **descending nöronlardır**. Daha üst ağrı merkezlerinden inerler ve *projecting* nöronları uyararak veya inhibe ederek ağrıyı modüle edebilirler. Endojen opioid sistemi, ağrıyı inhibe ederek modifiye eden descending nöron gruplarından biridir. Pulpanın uyarılmasının merkezi sinir sisteminde opioid reseptörlerinin sayısını arttırması (119), dental işlem öncesi hastaya opioid reseptör antagonisti olan naloksanın verilmesi sonucu hastanın ağrı algısının değişmesi (120) dental ağrı modülasyonunda merkezi olarak opioid sistemin etkili olabileceğini önermektedir.

Son olarak **projecting nöronlar**, aktivitesi, yukarıda sözü geçen primer nosiseptif nöronların santral uçları, internöronlar, glia hücreleri ve descending nöronlar tarafından modifiye edilen gruptur. *Projecting* nöronlar, subnukleus kaudalite işlenen ve birleştirilen uyarıyı, trigeminal talamik yolak ile talamusa, oradan da ağrı algısının olduğu serebral kortekse taşır. Projecting nöronlar seviyesinde gerçekleşen bir durum ise konverjans ile yansıyan ağrının oluşmasıdır. Bir projecting nöron trigeminal bölgenin birden fazla kısmından talamusa doğru uyarı taşıyabilir. Bu durum yansıyan ağrının fizyolojisini açıklayabilir (121,122).

Merkezi sinir sisteminde, omurilik soğanı seviyesinde yer alan ve trigeminal sistemin ağrı uyarılarının ulaştığı lokalizasyon olan subnukleus kaudalite yukarıda açıklanan sinir hücre grupları ile ağrı modülasyonu gerçekleşir. Bu modülasyon ile hiperaljezi, allodina, analjezi ve de yansıyan ağrı durumları ortaya çıkabilir. Mevcut işlenmiş uyarı projecting nöronlardan oluşan trigeminal talamik yolak ile merkezi sinir sisteminin daha üst merkezi olan talamusa, oradan da serebral kortekse iletilir.

Ağrı, talamus ve asıl algılandığı yer olan serebral kortekste de modüle olmaktadır. Hastaya ait kişisel faktörler, hastanın önceki deneyimleri, korku, anksiyete gibi faktörler ağrının algılanmasında değişiklikler yaratabilir (1).

3.3.1. Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyonun hiperaljezi ve allodinanın oluşmasında etkili rol oynadığı düşünülmektedir (24). Santral sensitizasyona sebep olan bir çok farklı biyolojik mekanizma mevcuttur. Ancak, en temel başlangıç noktası C liflerinden yeterli şiddette ve sürede gelen uyarıların belirli bir birikimi aşarak merkezi sinir sistemine ulaşmasıdır. Bu belirli uyarı birikimi santral sensitizasyonun gerçekleşmesi için gereklidir; ancak belirli birikim sağlandıktan sonra sensitizasyonun devamı periferden gelen uyarıdan bağımsız olarak gerçekleşir. Subnükleus kaudalise belirli bir süre ve belirli bir şiddetin üzerinde C lifleri ile gelen uyarı ile bu liflerden salınan glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterler projecting nöronlardaki NMDA reseptörlerine bağlanarak mevcut uyarıyı arttırarak santral sensitizasyona katkı sağlar (115). Belirli bir eşiği ve süreyi geçen inflamasyon durumunda aktive olan glia hücrelerinden salgılanan PG ve sitokinler de santral sensitizasyona sebep olabilir (117,118). Kolektif olarak bu biyolojik mekanizmalar klinik olarak hiperaljezi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Santral sensitizasyon ile normalde propriyosepsiyon ile ilişkili Aβ lifleri de etkilenir. İrreversible pulpitisli hastalarda yapılan klinik bir çalışmada, çalışmaya katılan hastaların %57'sinden mekanik allodina cevabı alınmıştır (22). Bu cevabın sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, hem semptomatik dişte hem de sağlıklı kontralateral dişte, anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur. Bu durum, mekanik allodinaya santral sensitizasyonun da katkı sağladığını göstermektedir (63). Santral sensitizasyonun, hiperaljezi ve mekanik allodina dışında yansıyan ağrı ve endodontik tedavi sonrası devam eden persiste ağrı ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (21). Santral sensitizasyonun sebep olduğu tüm bu klinik durumlar hem hastanın ağrısını arttırdığı için hem de klinik teşhisi zorlaştırabildiği için, endodontide ağrı yönetimi açısından üzerinde durulması gereken bir konudur.

4. Endodontik Teşhis Ve Ağrı

Endodontik teşhis için, objektif ve sübjektif veriler toplanır. Ancak günümüzde, sadece bu veriler ile teşhis koymak mümkün değildir. Hasta,

klinisyenin, topladığı verileri analiz ederek ve klinisyenin sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübesi sonucu teşhise ulaştığını bilmelidir (21). Pulpa, mine ve dentin ile çevrili kapalı bir sistem olduğu için, pulpada direkt olarak hastalık ile meydana gelen histokimyasal değişiklikleri test etmek mümkün değildir (123). Bu durum teşhisi zorlaştırır ve de objektif olduğu kadar sübjektif verilerin de değerlendirilmesi gerekliliğini doğurur. Teşhis için toplanan en objektif veri olan radyografik muayene bile eksiklikler göstermektedir. Öncelikle radyografiler, sadece periapikal alanın etkilendiği durumlarda kullanılabilir ancak periapikal alandaki yıkımın büyüklüğünü de her zaman etkin bir şekilde gösterememektedir. Radyografilerin yorumlanması da yine objektif veriyi sübjektif kılmaktadır (124). Bu konuda konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (CBCT) daha detaylı ve objektif bilgi verdiği için umut vericidir (125). Ekstra oral ve intra oral muayene sonucunda elde edilen şişlik, fistül yolu, pulpanın açığa çıktığı çürük varlığı, derin restorasyonlar gibi veriler de objektif verilerdir (126). Günümüzde pulpanın canlılığı, direkt olarak test edilemediği için elektrikli pulpa testi (EPT) ve soğuk testi kullanılan aracı testlerin başında gelmektedir (123). Ancak bu testler, pulpanın kan akışı konusunda, yani mutlak canlılığı konusunda bilgi veremez (127). Ayrıca, hastadan alınan cevap ağrı ve hassasiyet şeklindedir. Bu da alınan cevabın objektif olmadığını ve kişisel farklılıklara oldukça açık olabileceğine işaret etmektedir (10). Aynı şekilde klinik olarak teşhis amaçlı sıkça kullanılan perküsyon testinin de cevabı hastadan ağrı olarak sübjektif olarak toplanmaktadır. Yapılan çalışmalar ayırıcı teşhis için perküsyonun düşünüldüğü kadar etkili olmadığını bulmuştur (22,23,63). Tüm bu radyografik ve klinik muayeneye verilerini tamamlayan ve klinik teşhisi oluşturmak için oldukça önemli olan sübjektif bilgiler hastaya sorularak elde edilir. Hastanın ana şikayeti, ağrısının lokalizasyonu, şiddeti, sıklığı, tipi, süresi, arttıran ve azaltan faktörleri detaylı bir anamnez ile elde edilir ve teşhisi oluşturmak için oldukça önem taşır (1,8). Kolektif olarak baktığımızda, teşhis için elde edilen verilerin önemli bir kısmını hem klinik testlerle hem de hastadan alınan detaylı anamnez ile toplanan ağrı ile ilişkili veriler tarafından oluşturulduğu olduğu dikkat çekmektedir.

Endodontide pulpal ve periapikal bölgenin hastalık/sağlık durumuna dair teşhisin sınıflandırılmasına ait farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Geçmişte yapılan çalışmalar, pulpanın klinik durumu ile histopatolojik durumu arasında korelasyon

olmadığını işaret etmektedir (128,129). Bu sebeple, pulpanın histopatolojisini daha iyi anlamaya yönelik günümüzde gelişmiş moleküler teşhis yöntemlerinden yararlanmaktan söz edilmektedir (6). LDF, PO gibi pulpa kan akışı konusunda daha objektif cevap veren yöntemler tartışılmaktadır (5). Ancak, bu alanlardaki çalışmalar, henüz klinik uygulamaya geçmek konusunda yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple, günümüzde endodontik teşhis yukarıda söz edilen klinik ve radyolojik muayene verileri ve de hastadan alınan detaylı anamnez ile klinik olarak oluşturulmaktadır (8,10). Bu şekilde klinik olarak oluşturulan teşhisin pulpanın mevcut histopatolojisini ne kadar yansıttığı, kullanılan yöntemlerin objektifliği tartışılmaktadır (130). Ayrıca aslında sübjektif bir veri olan ve bireysel olarak farklılık gösterdiği moleküler olarak kanıtlanmış olan (131) ağrı kavramının teşhisin önemli bir parçası olması (10), günümüzde geçerli olan mevcut klinik endodontik teşhisin güvenilirliğinin sorgulanmasına sebep olmaktadır. Diğer taraftan önceki çalışmaları kritik eden, 2014 yılında Ricucci ve diğerleri (132) tarafından klinik teşhis ve pulpanın histopatolojik durumunun korelasyonunu değerlendiren çalışma, mevcut klinik teşhis ile pulpanın histopatolojisinin anlamlı oranda korelasyona sahip olduğunu işaret etmektedir. Bu çalışma güncel olarak kullandığımız ayırt edici teşhisin doğruluğu ve yeterliliği konusunda umut verici olsa da, literatürde mevcut endodontik teşhisin sınırlı kaldığı durumlar tartışılmaktadır (8).

AAE'nin oluşturduğu konsensüs ile (133), günümüzde geçerliliğini koruyan klinik veriye dayalı sınıflandırma, endodontik hastalıkları, pulpal ve periapikal olarak iki ana grupta değerlendirmektedir. **Pulpanın statüsü:** normal pulpa, reversible pulpitis, semptomatik irreversible pulpitis, asemptomatik irreversible pulpitis, nekroz, daha önce başlanmış kanal tedavisi, daha önce tamamlanmış kanal tedavisi olarak belirlenmiştir. **Periapikal statü** ise: normal periapikal dokular, semptomatik apikal peridontitis, asemptomatik apikal periodontitis, akut apikal abse, kronik apikal abse ve *condensing osteitis* olarak belirtilmiştir (8,9). Bu sınıflandırma temel alınarak ayırıcı teşhis için gerekli olan ve hastadan edinilen anamnez, klinik ve radyolojik muayenenin detayları, bu detaylar ile bir yapbozun parçalarını birleştirerek varılan ayırıcı teşhis konulurken ağrının nasıl ve ne kadar rol oynadığı daha detaylı olarak irdelenmelidir.

4.1. Ağrı Anamnezi

Ağrı değerlendirmesi, endodontik teşhis için oldukça önemli ve gerekli ancak o kadar da zor bir basamaktır. Bunun en temel sebebi ağrının subjektif olması (134) ve de tamamen hastanın biyolojisi ve psikolojisinin kendisi tarafından ifade edilmesi ile değerlendiriliyor olmasıdır (135). En başta vurgulandığı gibi, endodontik teşhis için ağrı anamnezi alınırken de ağrının biopsikososyal olarak çok boyutlu yapısı göz önünde bulundurulmalıdır (30). Hastanın ana şikayeti, ağrısının lokalizasyonu, şiddeti, sıklığı, tipi, süresi, arttıran ve azaltan faktörleri detaylı bir anamnez ile elde edilir ve teşhisi oluşturmak için oldukça önem taşır (1,8).

Ağrı değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan metotlar VAS, NS, ve VRS olarak bilinmektedir (136). VAS, en hafif ağrıdan en dayanılmaz ağrıya uzanan düz bir çizgidir ve hastadan bu çizgi şeklindeki skala üzerinde ağrısını işaretlemesi istenir. NS’de ise bu çizgi 0-10 arası bölünmüştür ve hasta 0-10 arası numerik bir değer işaretler. VRS’de ise, ağrı “hafif”, “orta şiddette”, “dayanılmaz” gibi farklı ifadelerle sınıflandırılır ve hasta deneyimlediği ağrıya en yakın ifadeyi seçer. Tüm bu metotlar, oldukça sık kullanılmasına karşın, ağrıyı tek boyutlu değerlendirdiği için tek başına yetersiz kalabilmektedir (8). Yaygın olarak kullanılan bu değerlendirme metotları yanı sıra, daha az kullanılan ancak ağrının karakteristiğini üç boyutlu (duyusal, duygusal ve diğer boyut) olarak daha detaylı inceleyen ve ağrının hasta üzerindeki etkisini değerlendiren “McGill Pain Questionnaire” (MPQ) de ağrı değerlendirmesinde kullanılmaktadır (12). Diş ağrısında da kullanımını irdeleyen çalışmalar mevcuttur (137,138). Deneysel olarak pulpayı uyararak yapılan çalışma MPQ’yu etkin bulmamasına karşın (137); diş ağrısı ile kliniğe başvuran hastalarla yapılan çalışma MPQ’nun, reversible ve irreversible pulpal yaralanmayı etkin bir şekilde ayırt edebildiğini göstermiştir (138). Bu durum, kliniğe diş ağrısı ile başvuran hastaların ağrısını daha detaylı ve çok boyutlu değerlendirmenin doğru teşhise katkı sağlayabileceğine işaret etmektedir.

Endodontik ayırt edici teşhiste kullanılan bir takım tanımlayıcı ağrı kelimeleri mevcuttur. Deneysel olarak soğuk uygulanması ile ilk oluşan veya dentine çeşitli yüzeyel mekanik uygulamalar sonucunda dentin sıvısının yer değiştirmesi ile oluşan ve Aδ liflerinin uyarılması ile meydana geldiği düşünülen ağrıyı hastalar keskin, ani,

zonklar ağrı olarak tanımlamıştır (19,81). Diğer taraftan, soğuk uygulamasının daha ileriki evresinde, daha sonra oluşan ve C liflerinin uyarılması sonucu oluştuğu düşünülen ağrı daha künt ve yanıcı olarak tarif edilmiştir (19). Daha yakın zamanda yapılan ve kullanılan tanımlayıcı ağrı kelimeler ile klinik teşhis arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışma, hastalığın pulpada sınırlı kaldığı klinik teşhislerde keskin ağrı tanımının; periapikal dokuların da etkilendiği teşhislerde künt ağrı tanımının daha sık kullanıldığını göstermiştir (139).

Geçmişten günümüze, çok boyutlu doğasından ötürü ağrı ile, endodontik teşhiste pulpanın durumunun her zaman doğru bir korelasyon göstermediği tartışılmaktadır (128,140). Diğer taraftan, geçmişten günümüze, dişin tedavi edilebilir olup olmadığı (126), reversible mi irreversible mi bir hasara uğrayıp uğramadığının (141) kararını alırken, ağrının tarifi rol oynamaktadır. Günümüzde endodontide güncel olarak kullanılan AAE sınıflandırmasında da ayırıcı teşhis için benzer ağrı tanımlayıcıları yer almaktadır. Özellikle pulpayı canlı korumak mı yoksa kanal tedavisi gerekli midir gibi önemli bir kararın ayrımını yapan reversible ve irreversible pulpitis ayırıcı teşhislerinde AAE sınıflandırmasında, ağrının spontan olup olmaması ve de uyarının ortadan kalkması ile devam edip etmemesi soruları önem taşımaktadır (9,133). Tüm bu sebeplerden ötürü, günümüzde güncel olarak yararlandığımız ağrı ile ilgili tüm bu tanımlayıcı ifadeler ile teşhis arasındaki ilişkiyi irdeleyen daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır (8).

4.2. Pulpa Duyarlılık Testleri

Günümüzde objektif ve direkt olarak pulpanın canlılığını araştıran LDF, PO gibi araçlar dışında (5,142) klinik olarak rutinde kullanılan pulpa testlerinin, indirekt olarak pulpadaki duyu nöronlarının varlığını araştırdığı düşünülmektedir (143,144). Termal testlerden soğuk testi ve EPT günümüzde endodontide rutin olarak kullanılmaktadır (123).

4.2.1. Soğuk Testi

Soğuk testinin çalışma prensibinin, soğuk uyarın ile dentin tübüllerindeki sıvının hareketi sonucu $A\delta$ uyarılmasına dayandığı düşünülmektedir (143). İnflamasyon ilerledikçe, pulpanın daha merkezinde yer alan C liflerinin de soğuk ile

uyarılabilceği varsayılmaktadır (143). Sağlıklı pulpada, soğuk uyarımı uygulandıktan sonra, uyarının ortadan kalkması ile anlık ağrı geçer. Pulpanın reversible hasar görmesi sonucu, uyarının ortadan kalkması ile kısa bir süre sonra ağrının geçtiği; ancak geri dönüşümsüz bir pulpa hasarı mevcut ise, soğuk uyarımı ortadan kalksa bile ağrının uzayarak devam ettiği düşünülmektedir (1,21). Farklı soğuk testleri, spesifite ve sensitivite açısından çalışmalar arasında farklılık gösterse de (4,142,145), günümüzde diagnostik açıdan kabul görmektedir. Buz, etil klorür, kuru karbondioksit buzu ve soğutucu gaz spreylere (örneğin: 1,1,1,2-tetrafloroetan) geçmişten günümüze kullanılan soğuk testleri arasında yer alır (143). Bu testlerin arasında en güncel olarak kullanılan, hem klinik çalışmalarla etkinliği gösterilmiş hem de uygulama açısından kolaylığı olan ve de önceden kullanılan soğutucu gazlara göre çevreci olduğu bilinen **1,1,1,2-tetrafloroetandır** (1,146). Soğukluğunun -26,2°C olduğu bilinmektedir (146). Sprey, orta büyüklükte bir pamuk pelete uygulanır. İzolasyon sağlandıktan sonra, öncelikle kontrol amaçlı sağlıklı komşu ya da karşıt dişin koronal orta üçlüsüne uygulanır. Hastaya ağrı, hassasiyet, karıncalanma hissettiğinde elini kaldırması söylenir. Daha sonra şikayetin olduğu dişe pamuk pelet ile soğuk uygulanarak hastanın soğuk dolayısıyla hissettiği ağrısının şiddeti ve süresi sorgulanır. Yapılan çalışmalar, soğuk sprej testinin, diğer soğuk testleri kadar (146,147) güvenilir olduğunu göstermektedir. Çalışmalar, aynı zamanda soğuk sprej testinin, EPT kadar (147) güvenilir olduğunu, yanlış pozitif cevap verme olasılığının EPT'den daha düşük olduğunu (123) göstermektedir. Ancak, endodontik teşhiste, tek başına teşhis koymak için yeterli değildir, toplanan bilgilerin tümünün birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

4.2.2. Elektrikli Pulpa Testi (EPT)

EPT'nin çalışma prensibi, pulpa dentin kompleksinde bulunan Aδ liflerinin, diş yüzeyine elektrik akımı uygulayarak uyarılması prensibine dayanmaktadır (148). EPT ile oluşan pozitif bir cevabın, oluşan akım ile dentin sıvısında meydana gelen iyonik değişimin sağlam sinirlerde meydana getirdiği depolarizasyon ile meydana geldiği düşünülmektedir (149). EPT'nin çalışma mekanizması ve kullanımı zaman içerisinde değişmiş ve gelişmiştir. Günümüzde kullanılan EPT'ler monopolar bir sisteme sahiptir (144). Batari ile çalışan bir kısmı ve de ilgili dişi test etmeye yarayan

uç kısmından oluşur. Elektrik akımı, hastanın test cihazını tutması ya da cihazın sahip olduğu hastanın dudağına takılan bir aparey ile tamamlanır (148). Anot olan ucun dudağına yerleşen kısmı, dişe dokunan ucunun da katot olduğu bilinmektedir (144). EPT'nin teknik hassasiyeti yüksektir (150). Sonuçların değişikliği hasta ve diş faktörlerinden etkilendiği kadar test prosedüründeki farklılıklar ve değişkenlerden de etkilenebilmektedir. EPT ile diş arasındaki akımın tam olarak tamamlanması, kullanılan cihazın sağlıklı çalışıyor olması, dişe yerleştirilen ucun diş ile tam temas etmesi gerekmektedir (144). Sonuçların güvenilirliği için, dişin tam kurutulması, diş ile EPT cihazı arasında iletkenliğin sağlanması için diş macunu gibi bir iletkenin kullanılması, yan diş ile temasın minimuma indirilmesi için plastik örtü (rubber dam) kullanılması önerilmektedir (148,150). İletimin en kolay ve doğru olması için EPT ucunun dişin kronunun hangi bölgesine yerleştirileceği ile ilgili bir fikir birliği mevcut değildir (144,151). Ancak, çok köklü dişlerde dişin farklı bölgelerinde canlı ve nekroz dokuların varlığı olabileceği için dişin birden fazla bölgesinin test edilmesi uygun görülmüştür (21). Aynı zamanda EPT'nin doğruluğunun birden fazla kez tekrarlanmasının etkin bir yöntem olmadığına yönelik görüşler de olsa (152), testin bir kaç kez tekrarlanmasını öneren araştırmacılar da mevcuttur (147).

EPT ile dişin duyarlılığı test edilirken, soğuk testinde olduğu gibi önce, EPT ucunun sağlıklı komşu veya karşıt dişin testi ile başlaması gerekmektedir. Daha sonra hastalıklı dişe yerleştirilen EPT ucu ile dereceli olarak arttırılan akım ile hastadan ağrı, karıncalanma, elektriklenme gibi bir hissin oluştuğu anda elini kaldırması beklenir. EPT ile akımın kademeli olarak arttırılması cihaz üzerinde sayısal değerler olarak gözlenir. Ancak bu değerler, pulpada meydana gelen hasarın derecesi ile korelasyon göstermez (1,148). EPT'den alınan pozitif bir cevap, pulpada canlı sinir dokusunun varlığını gösterir; aynı şekilde cevap alınamaması da pulpada uyarıya yanıt veren sinir dokusunun olmadığına işaret eder. Bu sebepten ötürü, EPT sonuçlarının en doğru olduğu durumun, pulpadan uygulanan akıma, miktardan bağımsız olarak cevap alınamadığı zaman olduğu düşünülmektedir. Bu durumun da teşhisin nekroz olduğu zaman olduğu söylenmektedir (128). EPT'nin doğruluğu, güvenilirliği, spesifite ve sensitivite değerleri çalışmalar arasında fark göstermektedir ve de limitasyonları mevcuttur (142,145,147,153); ancak soğuk testi gibi EPT de endodontik pratikte rutin olarak teşhis amaçlı kullanılan bir yöntemdir. Soğuk

testinde olduğu gibi tek başına kullanılması doğru teşhise yönlendiremez; klinik ve radyolojik muayene bilgileri ile birlikte değerlendirilerek klinik teşhis belirlenmelidir.

4.2.3. Soğuk ve Pulpa Testi ile İlgili Sınırlandırmalar ve Varyasyonlar

Endodontik pratikte soğuk testi ve EPT, rutin olarak klinik teşhisi oluşturmak için kullanılan yardımcı yöntemlerdir. Ancak, bu testler ile ilgili sınırlandırmalar ve kişiden kişiye değişen varyasyonlar mevcuttur. Bu sınırlandırmalar ve varyasyonlar klinik olarak yanlış pozitif ve negatif yanıtlara sebep olabilmektedir. Bu durum, bu testlerle yapılan çalışmalara da sınırlandırmalar getirmekte ve de çalışmalar arasında değişkenliğine sebep olmaktadır (130). Pulpa duyarlılık testleri ile ilgili sınırlandırmaların başında, bu testlerin sübjektif olması ve kişiler arası değişiklik göstermesi yer alır (154,155). Duyarlılık testlerinden alınan cevap ağrı cevabıdır; ağrı ise sübjektiftir (30). Pulpa duyarlılık test sonuçlarının, pulpanın histopatolojik durumuyla belirgin korelasyon göstermemesi (128,140,156) bu testlerle ilgili bir diğer önemli limitasyondur. Bu durum, duyarlılık testlerinin pulpa canlılığını araştıran testler değil; pulpa içerisinde soğuk ve elektrik uyarısına cevap veren sinir dokusu varlığını araştıran yöntemler olmasından kaynaklanıyor olabilir (5).

Yapılan çalışmalar, duyarlılık testlerinin limitasyonlarından dolayı yanlış pozitif ve yanlış negatif cevapların alınabileceğini dile getirmektedir (141,157-160). Kök gelişimi tamamlanmamış dişler, genellikle EPT'ye, dişin sürmesinden sonraki beş yıla kadar pulpaya ulaşan miyelinli sinirlerin maksimum sayıya ulaşmamasından ötürü, güvenilir cevap vermezler (141). EPT'ye yeni sürmüş ve kök gelişimi tamamlanmamış dişlerin güvenilir yanıt verememesinin bir diğer sebebi de, dentin pulpa sınırında yer alan Rashkow sinir ağının gelişimini tamamlamaması sebep olabilir (141). Andreasen ve diğerlerinin (159) yaptığı çalışma, kök gelişimi tamamlanmamış dişlerin EPT'ye cevap verme eşiğinin kök gelişimi tamamlanmış dişlere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, kök gelişimi tamamlanmamış dişler, karbondioksit buz testine normal cevap vermiştir. Bu nedenle, EPT ile yanlış negatif cevap alınabilir; immatür dişlerde soğuk testinin tercih edilmesi daha güvenilir sonuç verebilir (159). Travmaya uğramış dişlerde de duyarlılık testleri güvenilir sonuçlar verememektedir (158,160). Travma sonucu,

sinir dokusu yaralandığı için iletim yapılamıyor olabilir ancak, vasküler yapı sağlam kalmış olabilir. Bu durumda, aslında pulpa canlılığı devam etmiş olmasına rağmen, duyarlılık testlerinden negatif yanıt alınabilir (158,160). Yanlış negatif cevaba sebep olabilecek durumların dışında yanlış pozitif cevabı doğuracak durumlar da olabilir. Myers (161) tarafından yapılan çalışma, birbirine kontak noktası ile temas eden yan yana iki sınıf II amalgam dolgunun varlığında, bir dişe EPT cihazı ile uygulanan akımın diğer dişe ulaşacağını göstermiştir. Çok köklü dişler ayrı bir ikilem oluşturmaktadır. Parsiyel olarak nekroz olmuş dişler, duyarlılık testlerine canlı doku barındırdıkları için yanlış pozitif cevap verebilir (157). Ayrıca sinir dokusunun inflamasyona diğer dokulara göre daha dirençli bir doku olmasından dolayı, çevresindeki pulpa dokusu dejenere olduktan sonra bile duyarlılık testlerine reaksiyon gösterebildiği düşünülmektedir (1). Soğuk ve EPT ile yapılan çalışma, EPT'nin yanlış pozitif cevap verme insidansını soğuk testine göre anlamlı olarak daha fazla bulmuştur (157). Weisleder ve diğerleri (153) tarafından yapılan çalışma, EPT ve soğuk testinin birlikte kullanılmasının daha doğru sonuç verdiğini savunsalar da, daha yakın zamanda yapılan bir çalışma, EPT ve soğuk testinin sonuçlarının sadece %67,5'inin ortak bir sonuç verdiğini ortaya çıkarmıştır (123). Aynı çalışma, bu durumun sebeplerinden birinin, özellikle EPT'nin yanlış pozitif cevap verme insidansının daha fazla olduğuna dikkat çekmektedir. Bu sebeple, EPT ve soğuk testinin bir arada daha güvenilir bir sonuç vermesinden dolayı değil; ancak farklı testlerin yapılarak, bu test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile doğru teşhise ulaşılacağı düşüncesinden dolayı EPT ve soğuk testlerinin her ikisinin de yapılması önerilmektedir (123). Meydana gelebilecek yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar da göz önünde bulundurulduğunda, uygulama açısından kolay olan ve endodontik pratiğin bir parçası haline gelmiş olan EPT ve soğuk testinin birlikte uygulanıp, klinisyen tarafından değerlendirilmesi daha güvenilir teşhise yönlendirecektir.

Yukarıda sözü geçen yanlış pozitif ve yanlış negatif cevaba sebep olabilecek durumlar, EPT ve soğuk testinin uygulanma yöntemine ait farklılıklar, bir çok farklı soğuk testinin mevcudiyeti, dişe ait farklılıklar, hastaya ait değişkenler, bir taraftan klinik uygulama sonucu ulaşılan sonucu yorumlamayı zorlaştırırken, diğer taraftan sistematik olarak yapılan araştırmaların standardize edilmesini de zorlandırmaktadır

(8). Bunun yanında, duyarlılık testleri ile yapılan çalışmalarda pulpanın kapalı bir sistem olmasından dolayı iyi bir referans testin olmaması, bu zamana kadar yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmının prospektif değil; kesitsel çalışmalar olması, çalışmaya dahil edilen hastaların genellikle endodonti kliniklerine referans edilen, hastalıklı pulpaya sahip dişlerden oluşmasından dolayı çalışma popülasyonlarında hastalık prevalansının aslında toplumu yansıtmaması mevcut çalışmaların yeterliliğini ve kalitesini etkilemektedir (130). Tüm bu sebeplerden ötürü, rutinde kullanılan soğuk testleri ve EPT ile yapılmış mevcut çalışmalar, spesifite, sensitivite, doğruluk ve güvenilirlik açısından değişkenlik arz etmektedir (123,142,145,147,153,162). 2011 yılında yapılan sistematik derleme sonucu, mevcut çalışmaların, ağrı ve termal test cevabına göre pulpanın durumunu değerlendirmek konusunda yeterli olmadığını, çalışmaların yüksek kaliteye sahip olmadığını ve çalışma dizaynı ve uygulaması konusunda eksikliklerin olduğunu belirtmektedir (130). Diğer taraftan, pulpa canlılığını daha güvenilir şekilde irdeleyen tekniklerin henüz rutin kullanılmak üzere kolaylaşmaması ve yaygınlaşmaması (4,5,162), biyolojik belirteçlerin teşhis amaçlı kullanılması konusunda yeterli gelişme olmamasından dolayı (6), mevcut duyarlılık testlerinin güncel kullanımda olanlarının çalışmalar arası farklılık göstermesine rağmen etkin spesifite, sensitivite sonuçlarına sahip olması ile, pulpa hastalığının derecesini değerlendirmek yerine, pulpa canlılığını var/yok şeklinde değerlendirirken ve de klinik teşhise karar verirken, etkin bir şekilde kullanılmasına yol açmaktadır (5,123).

4.2.4. Perküsyon ve Isırma Testi

Perküsyon testi, endodontik teşhis için rutin olarak çok eski zamanlardan itibaren uygulanan bir başka testtir. Hatta bazı hastalar, kliniğe başvurduklarında, şikayeti olan dişi ısırınca hangi dişinin ağrıdığını işaret ederek tanımlar. Diğer diagnostik testlerde olduğu gibi, önce karşıt ve komşu diş test edilir, daha sonra hastalıklı diş muayene edilir. En basit uygulaması ayna sapının arkası ile dişin insizial veya oklüzale dik bir şekilde vurmaktır. Perküsyon testini, geliştirilen bir takım apearelerle de uygulamak mümkündür (1). Ancak bu yöntemlerin hiç biri sayısal değer sunmaz, tekrar edilebilirliği ve güvenilirliği bu sebeple sorgulanabilir. Buradan yola çıkarak, sayısal olarak perküsyon testinin uygulanabileceği bir apeare

geliştirilmiştir (163). Bu aparey hem testler arasında hem de aynı test farklı klinisyenler tarafından uygulandığında güvenilirliği yeterli bulunmuştur (163).

Perküsyon testi ile ilgili daha önceki bilgiler, ilgili dişin perküsyona, enfeksiyonun apikal bölgeye yayılarak periodontal ligamenti etkilediği zaman cevap verdiğini, bu sebeple klinisyeni apikal periodontitis teşhisine yönlendirdiği yönündedir (21). Bunun yanı sıra, vital pulpaya sahip, çatlak bir dişin ya da restorasyonu yüksek yapılan bir dişin de perküsyona hasas olacağı vurgulanmıştır (21). Daha yakın zamanda yapılan çalışmalar, irreversible pulpitis teşhisi konan vital dişlerin de perküsyona pozitif yanıt verdiğini göstermektedir (22). Owatz ve diğerleri (22), perküsyon testi ile aslında mekanik allodininin test edildiğini, enflama ve/veya enfekte pulpal dişlerin perküsyona pozitif yanıt vermesinin üç ayrı hipoteze dayandırılabilceğini öne sürmektedir. Pulpa içerisindeki mekanik reseptörler, nosiseptörlerin hipersensitif hale gelmesi ile aktive olabilir, pulpa vital olmasına rağmen bakteri artıkları ve ürünleri apikal bölgeye ulaşmış olabilir ya da sadece periferik sensitizasyon değil aynı zamanda santral sensitizasyon gelişmiş olabilir (22). Khan ve diğerleri (63) tarafından yapılan bir çalışma, irreversible pulpitis ve akut apikal periodontitisli dişlerde anestezinin etkisi ile perküsyonun azalıp azalmadığını analiz etmişlerdir. Bu çalışma, pulpal/periapikal hastalıklı dişi bulunan hastalarda kontralateral dişin, sağlıklı kontrol grubu gönüllülerin kontralateral dişine göre anlamlı derecede daha fazla perküsyon hassasiyeti gösterdiğini göstermiştir. Bu durum, pulpal ve/veya periapikal hastalıklı dişin santral sensitizasyona sebep olduğunu kanıtlar niteliktedir (63). Klinikte oldukça sık kullanılan bu testin, vitalite konusunda spesifitesinin %46, sensitivitesinin %71 olarak duyarlılık testlerine göre oldukça düşük bulunması, soğuk testinin perküsyon ile birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı teşhisi daha güvenilir kılmaması, perküsyon testinin dişin canlılığı konusunda güvenilir bilgi vermediğini, enfeksiyonun apikal bölgeye yayılıp yayılmadığını değerlendiremediğini; farklı sebeplerden ötürü propriyosepsiyona ağrı eşliğinin düşmüş olduğunu gösterdiğini kanıtlamaktadır (23). Sonuçta, pulpal/periapikal hastalık dışında, hiperfonksiyondan (21,164), sinüzitten (165) ya da çatlak dişten (1) dolayı da perküsyon hassasiyeti oluşabilmektedir (23). Görüldüğü üzere, perküsyona sebep olan farklı mekanizmalar mevcuttur. Santral sensitizasyon da bunlardan biri olarak kabul edilebilir. Pigg ve diğerleri tarafından yapılan çalışma, perküsyon

testinin vitalite değerlendirmesi açısından güvenilir bulmamıştır (23). Aynı zamanda, perküsyona pozitif cevap alınmasına sebep olduğu bilinen bir çok farklı durum mevcuttur. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, geçmişten günümüze rutinde kullanılan perküsyon testinin ayırt edici teşhis yöntemi olarak etkin olmadığı, ancak düşmüş mekanik ağrı eşiğine ve de periferel ve santral sensitizasyona işaret edebileği söylenebilir. Bu bakımdan, pulpa ve periapikal enfeksiyon, inflamasyon sırasında meydana gelen ağrının biyolojisi konusunda fikir verebilir.

Bu tez kapsamında, endodontik teşhiste, hasta tarafından rapor edilen ağrı tanımlayıcılarının, klinik ve radyografik bulguların birbirleri ile olan ilişkisini irdelemek amaçlanmıştır. Bu amaçla, acil endodonti kliniğine ağrı ile başvuran hastaların detaylı ağrı anamnezleri alınmış, rutin klinik ve radyolojik muayeneleri tamamlanmıştır. Bu şekilde toplanan verilerin analizi ile, bir taraftan endodontik teşhiste ağrı tanımlayıcılarının yeri ve öneminin sorgulanması, diğer taraftan da ağrı tanımlayıcılarının ve klinik ve radyografik muayenenin pulpal ve periapikal hastalığın ağrı biyolojisini aydınlatması hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada veriler, New York Üniversitesi (NYU) Diş Hekimliği Fakültesi'nde R # 11-01567 kodlu NYU Kurumsal Etik Komitesi onayı ile, ana araştırmacı Dr Jennifer Gibbs tarafından yürütülen proje kapsamında, endodonti acil kliniğine başvuran hastalardan, hasta onayı ile toplanmıştır.

Bu proje kapsamında toplanan verilerin analizi, ana araştırmacı Dr Jennifer Gibbs'in onayı ve 09.08.2016 tarihli ve GO 16/498 kayıt numaralı Hacettepe Üniversitesi (HÜ) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile HÜ Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. (Ek-1)

3.1. Verilerin Toplanması

Çalışmaya, NYU Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Bölümü acil ünitesine diş ağrısı şikayet ile başvurup, endodontik kaynaklı ağrı tanısı koyulan, tek bir dişe lokalize ve VAS skalasına göre on üzerinden üçten fazla ağrısı olan 228 hasta, onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların tedavi protokollerinde herhangi bir değişiklik gerçekleşmemiştir. Çalışmayı yürüten ekip, veri toplama ve klinik testleri uygulamak konusunda kalibre edilmiştir.

3.1.1. Katılımcıların Çalışmaya Dahil Edilmesi

Endodonti acil ünitesine ağrı ile başvuran hastaların, o gün nöbetçi olan uzman tarafından medikal anamnezi alınmıştır, rutin muayenesi yapılarak, ilgili dişinden peripikal radyografisi alınmıştır. Çalışma dahilinde olan araştırmacılar tarafından, hastalara çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri sorulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan sözlü ve yazılı olarak onam alınmıştır.

i. Dahil olma kriterleri:

- VAS skalasına göre en az 3/10 ağrısının olması
- Diş kaynaklı ağrı şikayeti olması
- Sözlü onam verebiliyor olması
- 18 yaşından büyük olması
- Akıcı İngilizce konuşabiliyor olması

ii. Dahil olmama kriterleri:

- Hamilelik
- İngilizce okuma yazma bilmeyen hastalar
- Sözlü onam veremeyen hastalar
- Aynı anda birden fazla dişinden ağrısı olan hastalar
- Endodontik kaynaklı olmayan ağrılı hastalar
- Araştırmacının gözünde araştırma protokolüne uygun olmadığı düşünülen hastalar

3.1.2. Hazırlık

Çalışmada kullanılacak olan, hastalara demografik bilgi toplamaya yönelik ve ağrının kalitatif ve kantitatif değerlerini irdeleyen 35 soruluk formunun klinikte hazır bulundurulması planlanmıştır (Tablo 3.1). Klinik muayene için gerekli olan, muayene seti, EPT (Sybron Endo Vitality Scanner, Model 2006, Kerr, CA, ABD), steril EPT uçları, EPT iletkeni olarak diş macunu, soğuk testi olan Frigi-Dent™ (Ellman International Inc, NY, ABD) ve soğuk testini uygulamak için pamuk peletler, zamanlama tutmak için saat, eldiven, maske ve gözlüğün klinikte çalışma için hazır bulundurulması planlanmıştır.

Tablo 3.1. Demografik Bilgi ve Ağrı Nitel ve Nicel Soruları

Demografik ve Gene Bilgiler
1. Yaşınız kaçtır?
2. Cinsiyetiniz nedir? <input type="radio"/> Kadın.... <input type="radio"/> Erkek....
3. Kendinizi Hispanik ya da Latin olarak değerlendirir misiniz? <input type="radio"/> Hispanik veya Latin <input type="radio"/> Hispanik ya da Latin değil
4. Irkınız nedir? <input type="radio"/> Amerikan yerlisi/Alaska yerlisi <input type="radio"/> Asyalı <input type="radio"/> Zenci ya da Afrikalı Amerikalı <input type="radio"/> Havai yerlisi/ Diğer Pasifik Adaları yerlisi <input type="radio"/> Beyaz ırk <input type="radio"/> Karışık etnik grup <input type="radio"/> Hiçbiri
5. Genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Zayıf <input type="radio"/> İdare eder <input type="radio"/> İyi <input type="radio"/> Çok iyi <input type="radio"/> Mükemmel
6. Hiçbir kronik ağrı rahatsızlığınız var mı? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
7. Eğer evet ise, nasıl bir kronik ağrınız var?
8. Şu anki diş ağrınız için hiç ağrı kesici aldınız mı? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
9. Şu anki diş ağrınız için son dört saatte hiç ağrı kesici aldınız mı? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
10. Eğer evet ise, hangi ağrı kesiciyi aldınız?
Global Ağrı Şiddeti Değerlendirmesi
1. Şu anda sıfırdan ona kadar, sıfır hiç ağrı yok, on en şiddetli ağrı olmak üzere, ağrınızı nasıl derecelendirirsiniz? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2. Fonksiyonda değilken; yani konuşmuyor, yemek yemiyor ve içmiyorken ağrınızı on üzerinden nasıl derecelendirirsiniz? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
3. Fonksiyondayken; yani konuşuyor, yemek yiyor ve içerken ağrınızı on üzerinden nasıl derecelendirirsiniz? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4. Geçtiğimiz hafta en kötü olduğunda ağrınızı şiddeti on üzerinden nasıl derecelendirirsiniz? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5. Diş ağrınız ne zaman başladı? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Bir kaç gün önce <input type="radio"/> Geçtiğimiz hafta içinde <input type="radio"/> Geçtiğimiz ay içinde <input type="radio"/> Bir aydan önce
Ağrı Nitelik Tanımları
1a. 'Atar' tipte ağrınız var mı? (<i>shooting</i>) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
1b. 'Atar' tipte ağrınız var ise, ağrınızın şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2a. 'Bıçaklayıcı' tipteki ağrınız var mı? (<i>stabbing</i>) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Evet

<p>○ Hayır</p> <p>2b. 'Bıçaklayıcı' tipte ağrınız var ise, ağrınızın şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>3a. 'Patlayıcı' tipte ağrınız var mı? (<i>bursting</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>3b. 'Patlayıcı' tipte ağrınız var ise, şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>4a. 'Işımsal olarak yayılan' tipte ağrınız var mı? (<i>radiating</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>4b. 'Işımsal olarak yayılan' tipte ağrınız var ise, şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>5a. 'Elektrik çarpması' tipindeki ağrınız var mı? (<i>electric shock like</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>5b. 'Elektrik çarpması' tipinde ağrınız var ise, şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>6a. 'Zonklar' tipte ağrınız var mı? (<i>throbbing</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>6b. 'Zonklar' tipte ağrınız var ise, şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>7a. 'Sancıyan' tipte ağrınız var mı? (<i>aching</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>7b. 'Sancıyan' tipte ağrınız var ise, şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>8a. 'Kemiren' tipte ağrınız var mı? (<i>gnawing</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>8b. 'Kemiren' tipte ağrınız var ise, şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>9a. 'Yara yerinin hassasiyeti' gibi ağrınız var mı? (<i>tender</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>9b. Yara yerinin hassasiyeti' gibi ağrınız var ise, şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>10a. 'Ağırlaşmış gibi' ağrınız var mı? (<i>heavy</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>10b. 'Ağırlaşmış gibi' ağrınız var ise, şiddeti nedir? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>11a. 'Karıncalanma' gibi ağrınız var mı? (<i>tingling</i>)</p> <p>○ Evet ○ Hayır</p> <p>11b. 'Karıncalanma' gibi ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p>

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
<p>12a. ‘Uyuşukluk’ gibi ağrınız var mı? (<i>numb</i>)</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>12b. ‘Uyuşukluk’ gibi ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>13a. ‘Diken, iğne batması’ gibi ağrınız var mı? (<i>pins and needles</i>)</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>13b. ‘Diken, iğne batması’ gibi ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>14a. ‘Kesici’ tipte ağrınız var mı? (<i>cutting</i>)</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>14b. ‘Kesici’ tipteki ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>15a. ‘Çeker’ gibi ağrınız var mı? (<i>pulling</i>)</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>15b. ‘Çeker’ gibi ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>16a. İlgili diş ile ısırırken ya da çiğnerken ağrı var mı?</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>16b. İlgili diş ile ısırırken ya da çiğnerken ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>17a. Soğuk bir şey yerken ya da içerken ağrı var mı?</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>17b. Soğuk bir şey yerken ya da içerken ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>18a. Sıcak bir şey yerken ya da içerken ağrı var mı?</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>18b. Sıcak bir şey yerken ya da içerken ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>19a. ‘Keskin’ tipte ağrınız var mı? (<i>sharp</i>)</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>19b. ‘Keskin’ tipte ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>
<p>20a. ‘Donuk’ tipte ağrınız var mı? (<i>dull</i>)</p> <p><input type="radio"/> Evet</p> <p><input type="radio"/> Hayır</p> <p>20b. ‘Donuk’ tipte ağrınız var ise, şiddeti nedir?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p>

3.1.3. Demografik Bilgi ve Ağrı Nitel ve Nicel Sorularının Yöneltilmesi

Onamı alınan hastalara, demografik bilgi toplamaya yönelik ve ağrının kalitatif ve kantitatif değerlerini irdeleyen 35 soruluk formdaki sorular (Tablo 3.1), sözlü olarak, karşılıklı mülakat şeklinde yöneltilmiştir. Çalışmada kullanılan ağrı tanımlayıcıları, tıp ve dental literatürdeki doğruluğu kanıtlanmış edilmiş soru formlarından seçilmiştir (14,166-168).

3.1.4. Pulpal ve Periapikal Klinik Muayene

Araştırmacılar tarafından, klinik teşhis için gerekli rutin klinik muayenede uygulanan prosedürler uygulandı. Uygulanan her türlü soğuk, EPT, perküsyon, ısırma, palpasyon testleri önce kontralateral taraftaki sağlıklı olduğu bilinen bir dişte, sonra ilgili dişin yanındaki komşu dişte, en son ilgili dişte uygulandı, tüm dişlere uygulanan test sonuçları kaydedildi. Kontralateral ve komşu diş muayenesi için seçilen dişlerin sağlıklı dişler olmasına dikkat edildi. Hastalar her test öncesi test konusunda detaylı bir şekilde bilgilendirildi.

Soğuk testi için, Frigident™ (Ellman International Inc, NY, ABD) sprey kullanıldı. Bu uygulama, mümkün olduğunca dişin bukkal/fasiyal yüzeyinden yapılarak, hastanın soğuğa karşı hissizliği- soğuk ile oluşan ağrı rahatsızlığı 0-3 arasında, hafif, orta şiddetli ve çok şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte soğuk ile oluşan hissin devam etme süresi 0-5, 5-10, 10-15 ve >15 saniye olmak üzere kayıt edilmiştir.

EPT (Vitality Scanner Model 2006, Sybron Endo, CA, ABD), ful restorasyonlu dişlere uygulanmadı. EPT uygulamasının yapıldığı vakalarda, dişler kurutulduktan sonra, diş macunu iletici materyal olarak kullanılarak, anterior dişlerin insizal uçlarından, posterior dişlerin mümkünse kasplarına yakın konumdan EPT akım düşük değerden başlayarak arttırılarak uygulanmış, sayısal değer kaydedilmiştir. 0-80 arası değerler EPT pozitif, 80 ise EPT negatif olarak kaydedilmiştir.

Perküsyon testi dental aynanın arkası ile, palpasyon testi ilgili dişin apikal bölgesindeki mukozanın parmak ile kontrolü ile, ısırma testi ise “tooth slooth” (Professional Results Inc., Laguna Niguel, CA, USA) olarak isimlendirilen ısırma

çubuğu ile uygulanmış, her test ile oluşan rahatsızlık 1-3 arasında, 1; hafif, 2; orta, 3; şiddetli olarak kaydedilmiştir. İlgili dişle ilgili, şişlik, fistül yolu, etiyolojik faktörler (çürük, travma gibi) not edilmiştir.

Radyografik inceleme, araştırma sorumluları tarafından, çürük, derin restorasyonların varlığı, periapikal lezyon varlığı açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen tüm bu klinik ve radyolojik muayene bilgileri, biri araştırma kapsamında olan endodontist, bir de araştırmadan bağımsız endodonti uzmanı olan klinik sorumlusu tarafından değerlendirilerek, AAE tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre (9,133) pulpa ve periapikal olarak teşhisi koymuştur.

Toplanan tüm bu veriler günün sonunda Microsoft Office Excel (Microsoft, Seattle, ABD) programına kaydedilmiştir.

3.2. Verilerin Analizi

Bu gözlemsel çalışmadaki gerekli hasta sayısını belirlemek için, ağrı tanımlayıcılarının farklı teşhislerdeki frekansını değerlendiren çalışmalar temel alınmıştır (14). Farklı teşhislerde, farklı ağrı tanımlayıcılarının rapor edilme frekansının %40 gibi fark yaratacağı varsayımı ile, alfa değeri 0.05, güç değeri 0.80 belirlenerek her grupta 46 hasta olacağı tahmini hesabı yapılmıştır (StataCorp, College Station, TX, USA). Birden fazla ağrı tanımlayıcısını test etmeyi planladığımız için 200-250 hastanın dahil edilmesi uygun bulunmuştur.

Frekanslar ve tanımlayıcı istatistikler, SPSS 20 (IBM, New York, ABD) ile hesaplanmıştır.

Vitalite ve perküsyon şeklindeki iki nitel değişkenin, sürekli değerler olan ağrı tanımlayıcıları ile olan ilişkisini incelemek için, verilerin normal dağıldığı ön şartı yerine getirilerek iki yönlü varyans analizi uygulanmıştır.

Nitel veriler olan klinik bulguların, vitalite ve perküsyon ile ilişkisi ise ki-kare testi ile incelenmiştir. Alt grup analizi için, Bonferroni düzeltilmeli ki-kare testi yapılmıştır. P değerinin 0.05 'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular Ve Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 42 ± 16 olarak hesaplanmıştır. Katılanların 106'sı (%46,5) erkek, 122'si (%53,5) kadın olarak hesaplanmıştır.

Etnik olarak, hastaların 175'i (%76,8) kendisini Hispanik ya da Latino değil olarak tanımlarken; 53'ü (%23,2) kendisini Hispanik ya da Latino olarak tanımlamıştır.

Hastalar, ırk olarak; 107 (%46,9) beyaz/Caucasian, 42 (%18,4) siyah/Afrikanlı Amerikalı, 27 (%11,8) karışık, 7 (%3,1) Asyalı, 5 (%2,2) yerli Amerikalı/yerli Alaskalı, 3 (%1,3) yerli Hawaii/diğer Pasifik Adalı, 37 (%16,2) bunların hiçbiri şeklinde dağılmıştır.

EPT ve soğuk testine pozitif ve negatif cevap veren hastaların sayısı ve frekansı hesaplanmıştır. (Tablo 4.1) 228 hastanın 41'inden (%18) çeşitli sebeplerden dolayı EPT değeri elde edilememiştir. Geriye kalan hastalardan 135'i (%72,2) soğuk ve EPT testine vitalite pozitif ya da vitalite negatif şeklinde aynı cevabı vermişlerdir. Geri kalan 52 hastanın, 44'ü (%84,6) ile büyük çoğunluğu EPT'ye pozitif cevap verirken; soğuk testine ise negatif cevap vermiştir.

Tablo 4.1. EPT ve Soğuk Testi Sonuçları Dağılımı

N	Soğuk (+)	Soğuk (-)	Toplam
EPT (+)	85	44	129
EPT (-)	8	50	58
EPT Değeri yok	9	32	41
	102	126	228

Ağrı tanımlayıcılarının hastalar tarafından rapor edilme sıklığı Tablo 4.2'de sunulmuştur. Bu tanımlayıcılardan, odontojenik ağrı açısından uygun olup, daha yüksek frekansta olanlar, tabloda * ile işaretlenmiştir. Bu şekilde işaretlenmiş olan ağrı tanımlayıcıları 2 yönlü varyans analizine tabi tutulmuştur.

Tablo 4.2. Ağrı Tanımlayıcıları Rapor Edilme Frekansları

Ağrı Tanımlayıcıları	Rapor Edilme Sıklığı (%)
1. PAROKSİSMAL VEYA KESİKLİ	
Atar	48,7*
Bıçaklayıcı	43,9*
Patlayıcı	38,6*
Işınsal olarak yayılan	67,1*
Elektrik çarpması gibi	28,9*
2. SÜREKLİ	
Zonklar	77,2*
Sancıyan	78,5*
Kemiren	35,1
Yara hassasiyeti gibi	62,7
Ağır	45,2*
3. PARESTEZİ VEYADİSTEZİ	
Karıncalanma	23,2*
Uyuşukluk	19,7*
Diken, iğne batması gibi	22,8*
Kesici	17,1
Çeker gibi	24,6
4. UYARANA BAĞLI AĞRI	
Çiğnerken, Isırırken	88,6*
Soğuk yerken, içerken	68*
Sıcak yerken, içerken	44
5. DİĞERLERİ	
Keskin	49,6*
Donuk	43,3*

* İki yönlü varyans analizi uygulanan tanımlayıcılar

Ağrı tanımlayıcılarının hastalar tarafından 0-10 arası rapor edilen şiddetinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Ağrı Tanımlayıcılarının Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Ağrı Tanımlayıcıları	Ortalama/ Standart Sapma
Mevcut ağrı	5,17±2,87
En şiddetli ağrı	8,56±1,75
Fonksiyonda ağrı	7,51±2,18
Fonksiyonda değilken ağrı	5,21±2,98
Atar	3,92±4,22
Bıçaklayıcı	3,59±4,22
Patlayıcı	3,03±4,04
Işınsal tarzda yayılan	4,84±3,83
Elektrik çarpması gibi	2,18±3,57
Zonklar	5,79±3,80
Sancıyan	5,41±3,51
Ağır	3,09±3,74
Karıncalanma	1,42±2,81
Uyuşukluk	1,21±2,72
Diken iğne batması gibi	1,75± 3,34
Çiğnerken, ısırırken	8,31±1,90
Soğuk yerken, içerken	7,95±1,96
Keskin	4,06±4,25
Donuk	2,57±3,28

4.2 Ağrı Tanımlayıcılarının Vitalite ve Perküsyon İlişkisi

Ağrı tanımlayıcılarının, vitalite ve perküsyonla ilişkisine ait 2 yönlü varyans analizinin sonuçları, F değeri ve *p* değerleri ile Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Ağrı Tanımlayıcılarının F(p) Değerleri

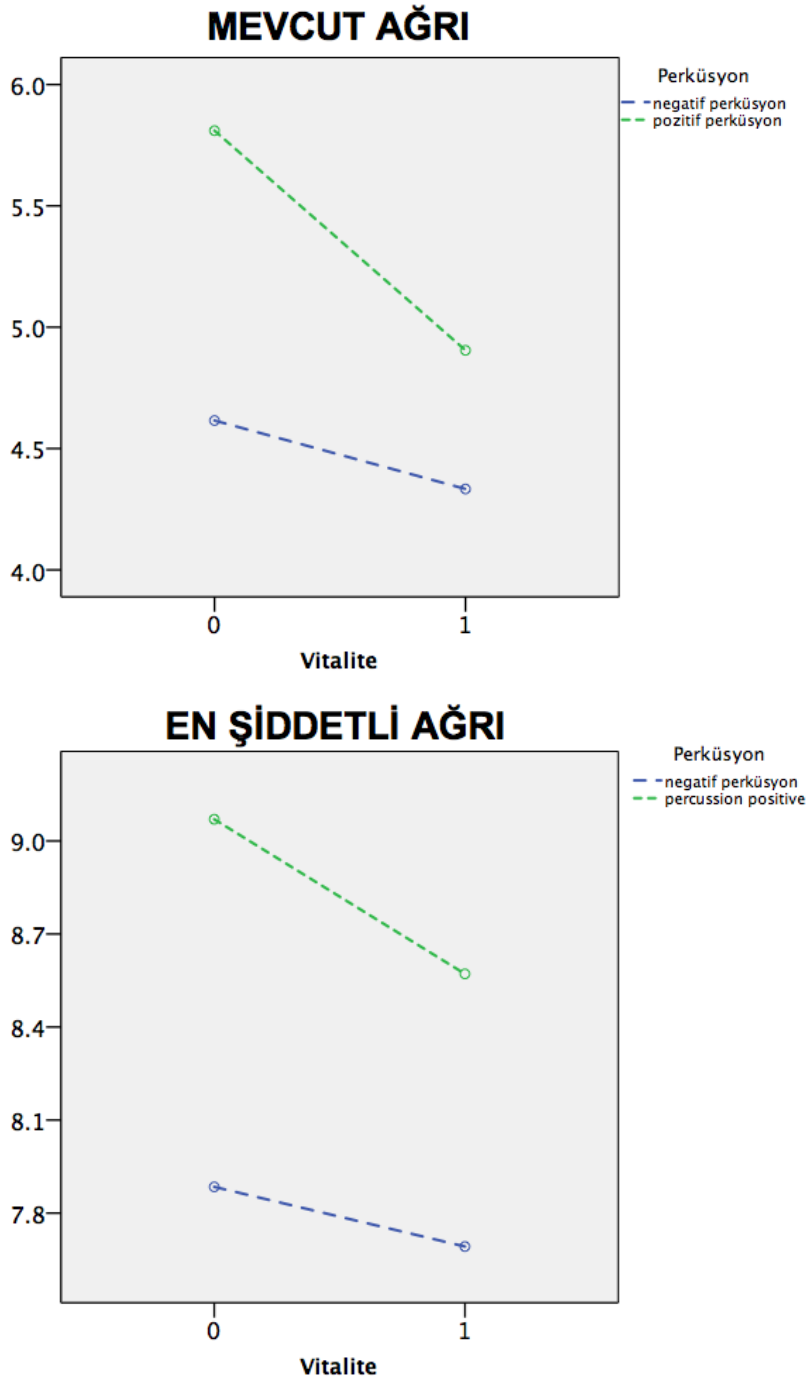
Ağrı Tanımlayıcıları	Model	Vitalite	Perküsyon	Vitalite Perküsyon Etkileşimi
Mevcut ağrı	3,37 (0,02)	1,96 (0,16)	4,34 (0,04)	0,54 (0,46)
En şiddetli ağrı	7,98 (0,00)	1,89 (0,17)	16,9 (0,00)	0,37 (0,54)
Fonksiyonda ağrı	4,21 (0,00)	0,80 (0,37)	10,0 (0,00)	0,04 (0,84)
Fonksiyonda değilken ağrı	4,83 (0,00)	2,25 (0,07)	9,09 (0,00)	1,21 (0,27)
Atar	2,96 (0,03)	5,68 (0,02)	2,48 (0,12)	0,07 (0,79)
Bıçaklayıcı	1,03 (0,38)	0,45 (0,50)	0,30 (0,59)	2,89 (0,09)
Patlayıcı	1,34 (0,26)	3,39 (0,06)	0,12 (0,73)	1,00 (0,32)
Işınsal tarzda yayılan	1,65 (0,18)	0,35 (0,56)	4,92 (0,03)	0,07 (0,80)
Elektrik çarpması gibi	0,45 (0,72)	0,56 (0,45)	0,49 (0,49)	0,22 (0,64)
Zonklar	2,48 (0,06)	0,01 (0,92)	6,57 (0,01)	0,58 (0,44)
Sancıyan	1,15 (0,33)	0,75 (0,39)	2,97 (0,09)	0,00 (0,95)
Ağrı	0,16 (0,92)	0,26 (0,61)	0,01 (0,91)	0,05 (0,83)
Karıncalanma	0,19 (0,91)	0,34 (0,56)	0,02 (0,89)	0,36 (0,55)
Uyuşukluk	1,12 (0,34)	0,02 (0,90)	2,93 (0,09)	0,12 (0,73)
Diken iğne batması gibi	0,31 (0,82)	0,07 (0,80)	0,73 (0,39)	0,00 (1,00)
Çiğnerken, ısırırken	3,10 (0,03)	2,56 (0,11)	4,80 (0,03)	0,42 (0,51)
Soğuk yerken, içerken	2,97 (0,03)	0,14 (0,71)	5,88 (0,02)	0,04 (0,85)
Keskin	0,95 (0,42)	1,34 (0,25)	1,49 (0,22)	0,02 (0,88)
Donuk	0,36 (0,78)	1,00 (0,32)	0,18 (0,67)	0,34 (0,56)

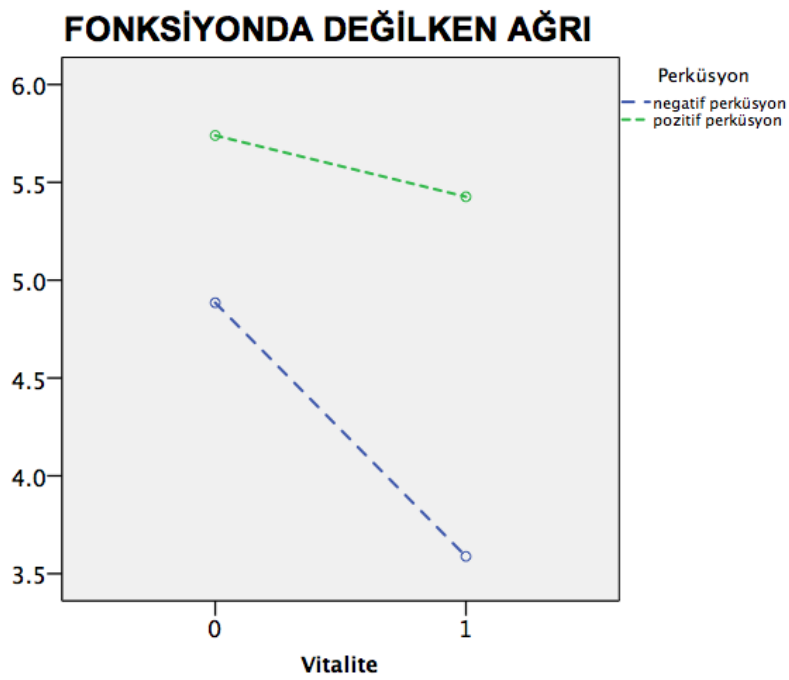
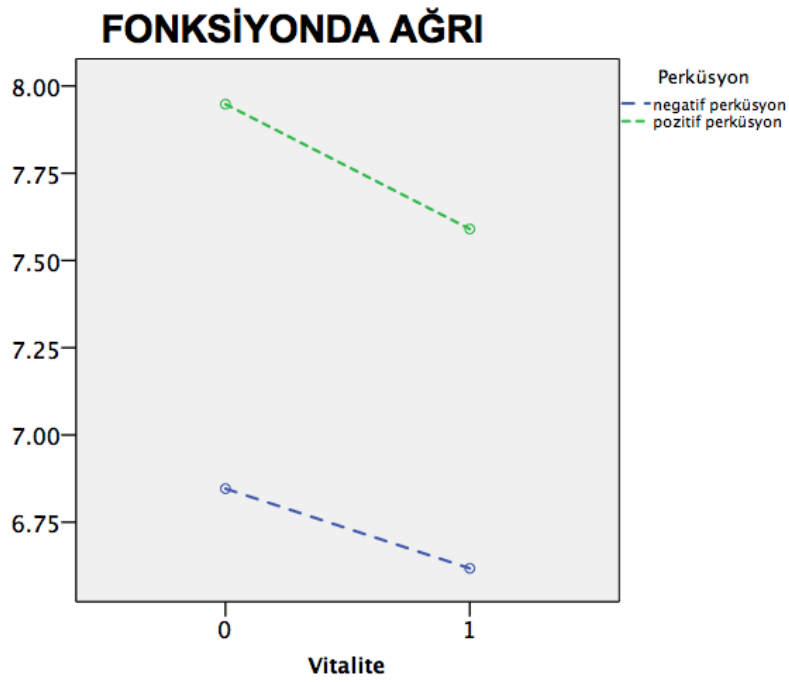
Ağrı tanımlayıcıları, vitalite ve perküsyonun bağımsız değişkenler olduğu iki yönlü varyans analizine tabi tutulmuştur. Bu analiz sonucunda, vitalite ve perküsyon etkileşimi Tablo 4.4'te görülen ağrı tanımlayıcılarının herhangi birinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalarda, **mevcut ağrı**, **en şiddetli ağrı**, **fonksiyonda ağrı** ve **fonksiyonda değilken ağrının** şiddeti istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p < 0,05$).

Atar tipteki ağrının şiddeti, vitalitesi pozitif olan hastalarda anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalarda, **ışınsal tarzda yayılan, zonklar, çığnerken ya da ısırırken ve de soğuk yerken ya da içerken** rapor edilen ağrının şiddeti, istatistiki olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 4.4) (Şekil 4.1, 4.2, 4.3)

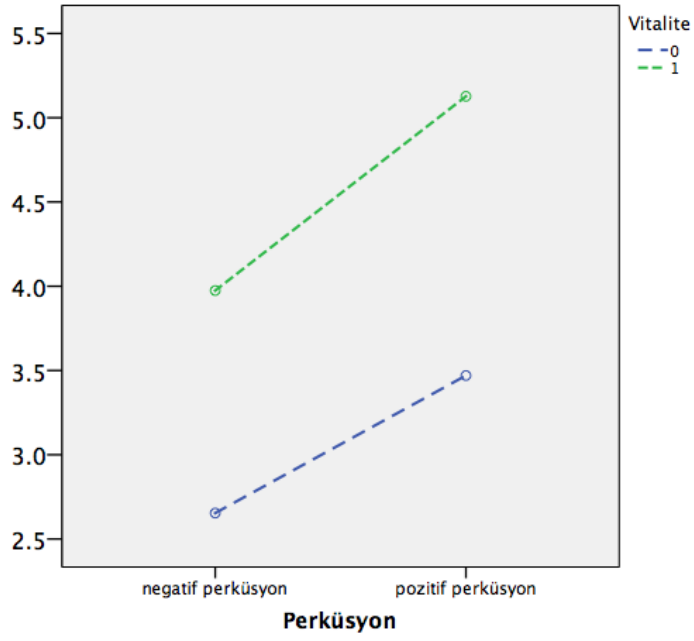




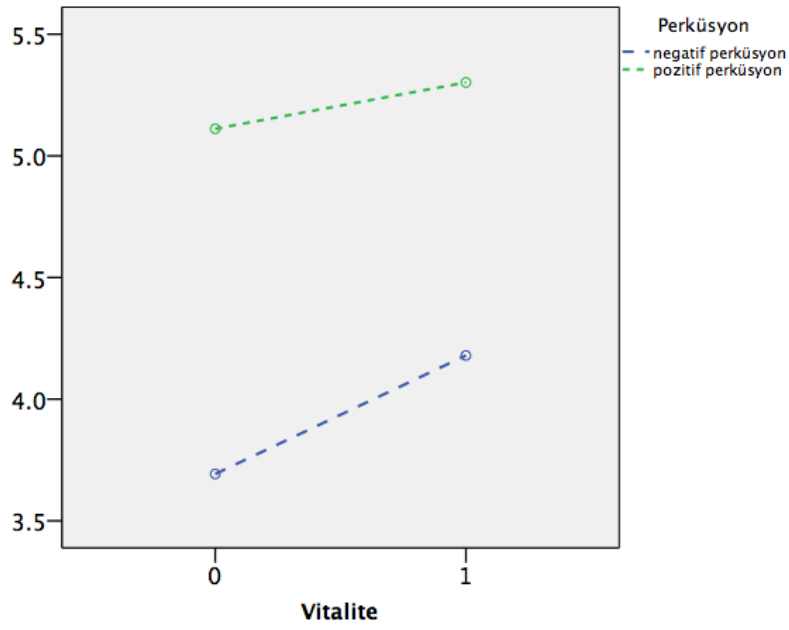
Şekil 4.1. Mevcut, En Şiddetli, Fonksiyonda ve Fonksiyonda Değilken Ağrının Vitalite Ve Perküsyon İlişkisi

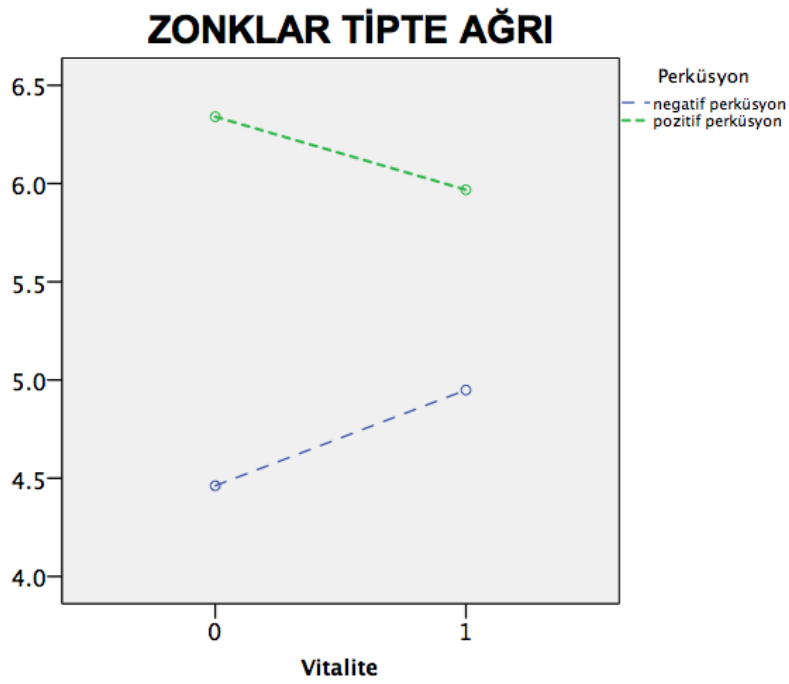
Perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalarda, mevcut ağrı, en şiddetli ağrı, fonksiyonda ağrı ve fonksiyonda değilken ağrının şiddeti, istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p < 0,05$). (Şekil 4.1)

ATAR TİPTE AĞRI



İŞİNSAL TARZDA YAYILAN AĞRI

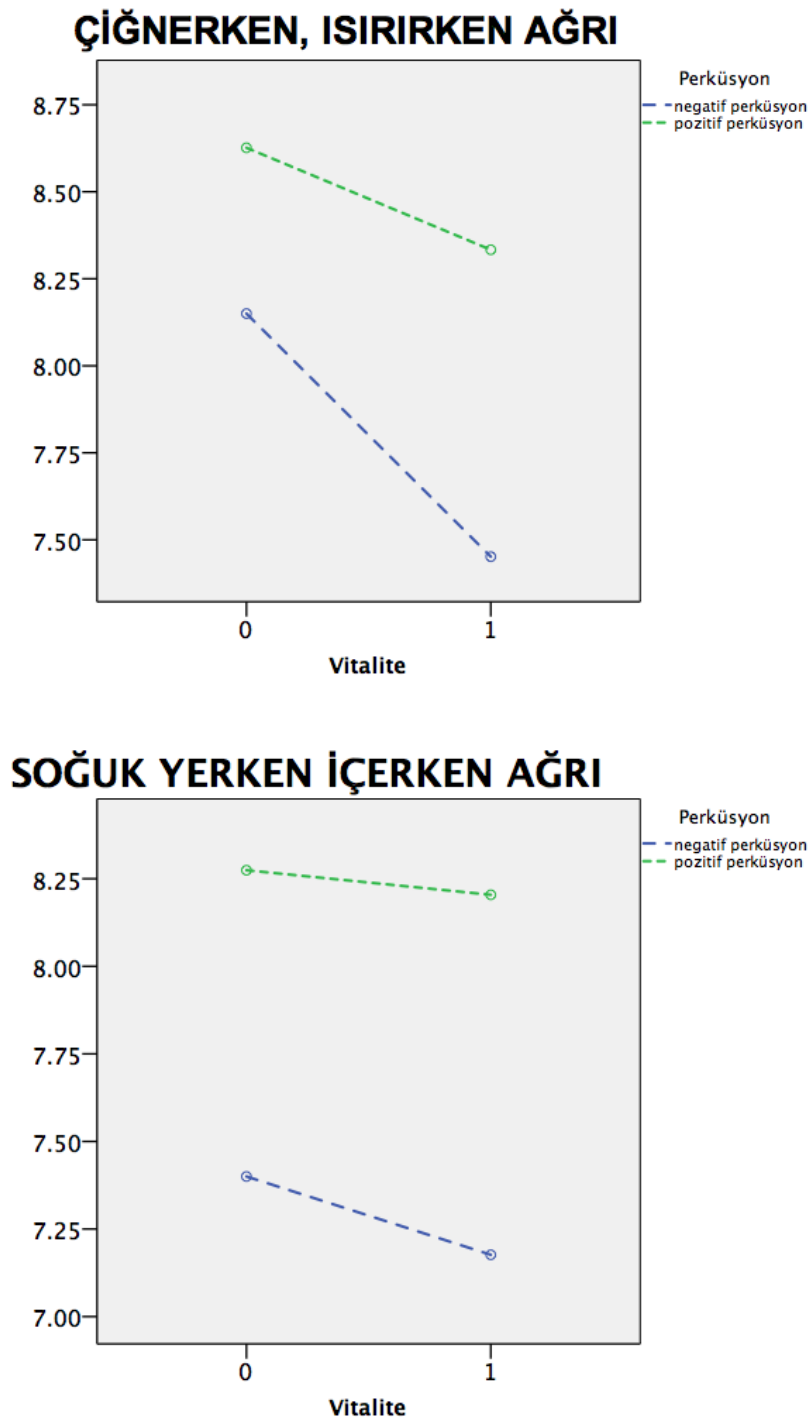




Şekil 4.2. Atar, Zonklar ve Işınsal Tarzda Yayılan Ağrının Vitalite Ve Perküsyon İlişkisi

Atar tipteki ağrının şiddeti ivitalitesi pozitif olan hastalarda anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0,05$). (Şekil 4.2)

Işınsal tarzda yayılan ve zonklar tipteki ağrının şiddeti, perküsyonu pozitif olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0,05$). (Şekil 4.2)



Şekil 4.3. Soğuk Yerken, İçerken ve Çiğnerken, Isırırken Ağrının Vitalite Ve Perküsyon İlişkisi

Çiğnerken ya da ısırırken ve de soğuk yerken ya da içerken ağrının şiddeti, perküsyonu pozitif olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p < 0,05$). (Şekil 4.3)

4.3 Ağrı Kesici Kullanımı, Klinik Ve Radyolojik Bulguların Birbiri İle İlişkisi

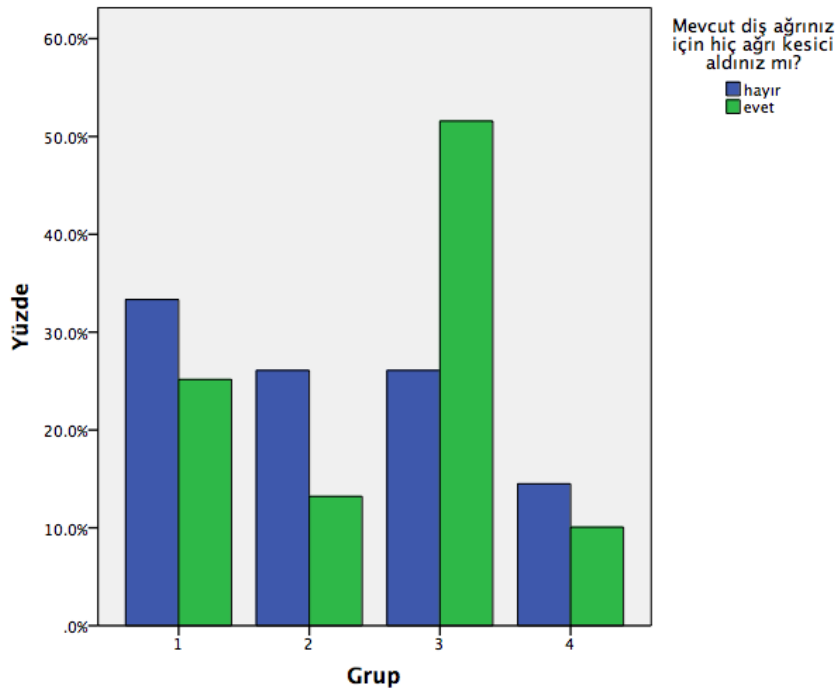
Nitel verilerin analizi için, vitalite pozitif (+) ve negatif (-) ve perküsyon pozitif (+) ve negatif (-) olmak üzere dört grup oluşturulmuştur. Grup 1: vitalite (+), perküsyon (+), grup 2: vitalite (+), perküsyon (-), grup 3: vitalite (-), perküsyon (+), 4. Grup: vitalite (-), perküsyon (-) şeklinde oluşturulmuştur. Yapılan ki kare testinin sonuçlarına göre; mevcut diş ağrısı için ağrı kesici kullanımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı şekilde, gruplar arasında, radyolusensi varlığı ve ısırma testine pozitif yanıt verme açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). (Tablo 4.5) (Şekil 4.4)

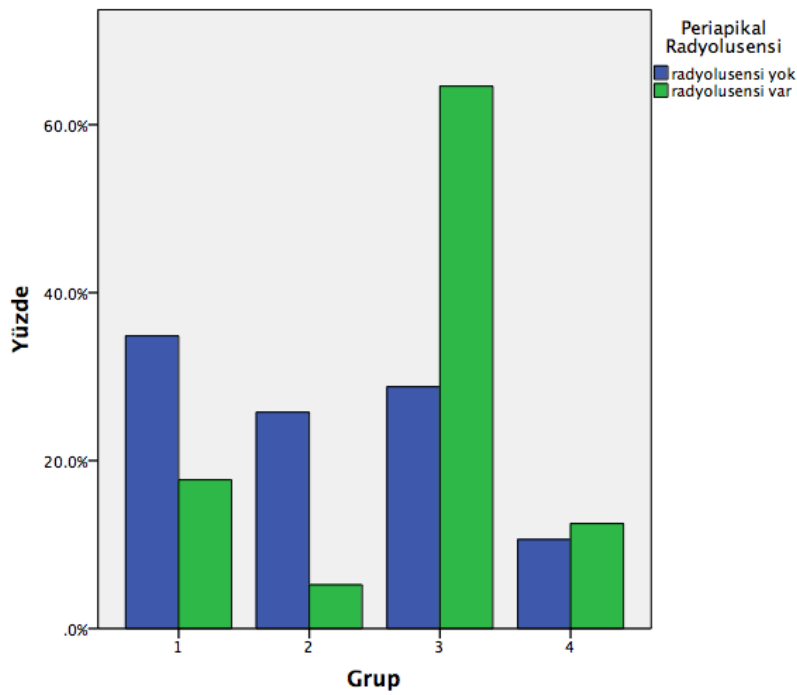
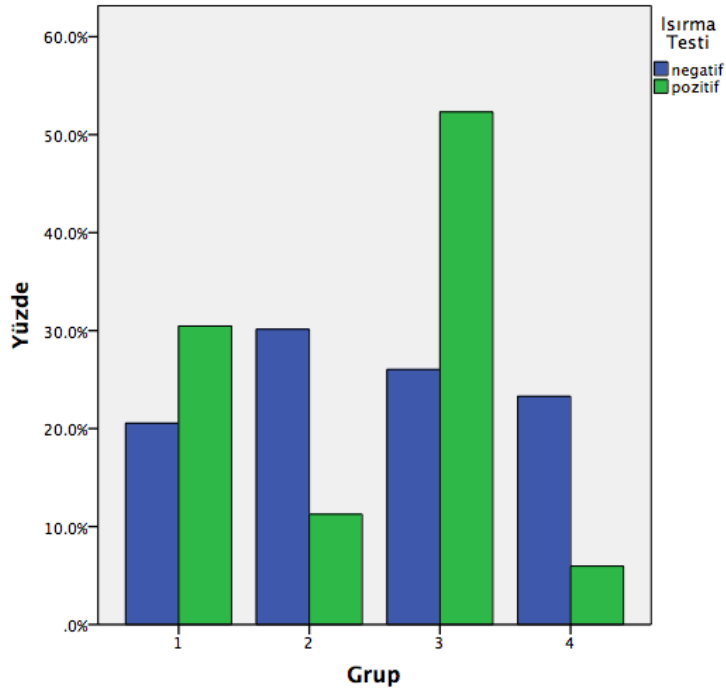
Tablo 4.5. Ağrı Kesici Kullanımı, Isırma Testi Ve Periapikal Radyolusensi Varlığının; Vitalite Ve Perküsyon İle İlişkisi

	Grup 1 Vitalite (+) Perküsyon (+)	Grup 2 Vitalite (+) Perküsyon (-)	Grup 3 Vitalite (-) Perküsyon (+)	Grup 4 Vitalite (-) Perküsyon (-)	<i>p</i>
Mevcut diş ağrınız için hiç ağrı kesici aldınız mı?					
Evet N(%)	40 (%64)	21 (%54)	82 (%82)	16 (%62)	0,003
Hayır N(%)	23 (%36)	18 (%46)	18 (%18)	10 (%38)	
Mevcut diş ağrınız için son 4 saatte hiç ağrı kesici aldınız mı?					
Evet N(%)					0,211
Hayır N(%)	14 (%22) 49 (%78)	9 (%23) 30 (%77)	36 (%36) 64 (%64)	7 (%27) 19 (%73)	
Apikal Radyolusensi					
Mevcut N(%)					0,000
Mevcut Değil N(%)	17 (%27) 46 (%73)	5 (%13) 34 (%87)	62 (%62) 38 (%38)	12 (%46) 14 (%54)	
Isırma Testi					
Pozitif N(%)	46 (%75)	17 (%44)	79 (%81)	9 (%35)	0,000
Negatif N(%)	15 (%25)	22 (%56)	19 (%19)	17 (%65)	

Grafiklere bakıldığında, özellikle vitalitesi negatif, perküsyonu pozitif olan grupta (grup 3), ağrı kesici kullanımı, radyolusensi varlığı ve pozitif ısırma testi sonuçlarının görülme sıklığının yüksek olduğu gözlenmektedir. (Şekil 4.4)

Gruplar arası anlamlı fark bulunan ağrı kesici kullanımı, apikal radyolusensi varlığı ve ısırma testi değişkenlerinde, alt gruplarda, Bonferroni düzeltilmeli ki kare testi yapılmıştır. Alt grup analizlerine göre; ağrı kesici kullanımı; grup 3 ve grup 1 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,048$) ve grup 3 ve grup 2 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,006$) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Radyolusensi varlığı; grup 3 ile grup 1 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,000$), grup 3 ile grup 2 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,000$), ve grup 2 ile grup 4 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,018$) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Pozitif ısırma testinde; grup 1 ile grup 2 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,006$), grup 1 ile grup 4 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,000$), grup 3 ile grup 2 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,000$) ve grup 3 ile grup 4 arasında ($p_{\text{adjusted}}= 0,000$) anlamlı olarak farklı bulunmuştur.





Şekil 4.4. Ağrı Kesici kullanımı, Isırma testi Ve Periapikal Radyolusensi Yüzdeleri

Grafiklere bakıldığında, özellikle vitalitesi negatif, perküsyonu pozitif olan grupta (grup 3), ağrı kesici kullanımı, radyolusensi varlığı ve pozitif ısırma testi sonuçlarının görülme oranının yüksek olduğu gözlenmektedir (Şekil 4.4).

5. TARTIŞMA

Teşhis, sağlıklı durumdan sapmayı, bu sapmanın sebebi ve doğasını araştıran bilim ve sanat olarak tanımlanmaktadır (124). Endodontide, “ayırıcı teşhis” uygulama ve kullanım açısından daha gerçekçi olacaktır. Ayırıcı teşhis, bir durumu, o durumun tüm semptomlarını diğer benzer semptomları üretebilecek patolojik süreçlerle karşılaştırarak tanımlamak olarak ifade edilebilir (124). Endodontik teşhis özellikle pulpa ve pulpa kaynaklı ağrıyı teşhis etmek konusunda zor olabilmektedir (11). Bu durumun en temel sebepleri, pulpanın mine ve dentin ile çevrili kapalı bir sistem olması, pulpada enfeksiyon ve inflamasyondan dolayı gerçekleşen histokimyasal değişimlerin direkt gözlemlenmesi ve test edilmesinin mümkün olmamasıdır (123). Bununla birlikte, bakteri invazyonu ile meydana gelen enfeksiyon, biyolojik dinamik bir süreçtir; pulpal ve periapikal hastalıklar arasındaki geçiş çok nadir kesin sınırlara sahiptir (169). Tüm bu zorluklara karşın, doğru teşhise ulaşmak, doğru tedavi planlaması için bir ön koşuldur.

Pulpa ve periapikal bölgenin durumunu irdeleyen tek, basit, objektif, zararsız, kesin bir test yöntemi günümüzde mevcut değildir (11). Günümüzde, endodontik teşhis, klinik olarak, elde edilen tüm objektif ve sübjektif verilerin birlikte değerlendirilmesi ile mümkün olmaktadır (10,21). Elde edilen bu verilerin çoğunun sübjektif bir kavram olan ağrıya dayanmasından, ve de ağrının çok boyutlu olmasından dolayı, mümkün olabildiğince detaylı toplanması ve sistematik bir şekilde değerlendirilmesi önem taşımaktadır (8). Ayrıca, elde ettiğimiz bu veriler, ve de bu verilerin birbiri ile olan ilişkisi, bize pulpal ve periapikal hastalığın biyolojik süreci konusunda bilgi vermesi açısından önem taşımaktadır (16-19,22). Ancak, literatür, ayırıcı teşhis amaçlı kullanılan ağrı tanımlayıcılarını ve tanımlayıcı kombinasyonlarının teşhis amaçlı kullanılmasındaki yeterliliği ve yerini sistematik olarak değerlendiren çalışmalar açısından oldukça sınırlıdır (8). Buradan yola çıkarak bu çalışmada, endodontik ayırıcı teşhiste önemli olan iki klinik kavram olan vitalite ve perküsyonun, ağrı tanımlayıcıları, diğer klinik testler ve radyografik bulgular ile olan ilişkisinin ve bu ilişkinin klinik ayırıcı teşhisteki önemi ile biyolojik olarak alt yapısının sorgulanması amaçlanmıştır.

Endodontik teşhisin önemli bir birleşeni olan ağrı, özellikle acil endodonti kliniğine başvuran hastalarda ön plana çıkmaktadır. Acil endodontik tedavi, pulpal ya da periapikal dokularda meydana gelen inflamasyon ya da enfeksiyonun farklı evrelerinde meydana gelen akut ağrı ya da şişliğin tedavisi olarak tanımlanmaktadır (1). Çalışmamıza, NRS'ye göre en az 3/10 ağrıya sahip endodonti aciline başvuran hastalar dahil edilmiştir. Sadece acil endodonti kliniğine başvuran hastalarla çalışma yapılması, elde edilen sonuçların genel popülasyonu yansıtıp yansıtmaması, “*spectrum bias*” olarak isimlendirilen elde edilen sonuçların tarafsız olup olmaması açısından tartışılmıştır (130). Diğer taraftan, literatürde, perioperatif dönemde ağrı endodontik teşhis ve tedavi ilişkisini irdeleyen bir çok çalışmaya endodontik acile başvuran hastalar dahil edilmiştir (170,171). Detaylı ağrı anamnezinin klinik muayene ile olan ilişkisinin irdelenmesi çalışmanın ana amaçlarından biri olduğu için, bu çalışmaya acil endodonti kliniğine başvuran ağrılı hastalar dahil edilmiştir.

Günümüzde güncel olarak kullandığımız AAE'nin mevcut pulpal ve periapikal hastalık sınıflandırması klinik testlerle yapılmaktadır (133). Bu sebepten ötürü, çalışmamızda, ağrı tanımlayıcılarının klinik teşhisler ile ilişkisi yerine; bizi klinik teşhise götüren ve en çok kullanılan, iki temel klinik veri olan vitalite ve perküsyon ile olan ilişkisi irdelenmiştir. Dışın vitalitesi, hem tedavi planının yapılarak en ideal tedavi seçeneğinin uygulanması (1,20) hem de tedavi başarısının, sonucunun tahmin edilmesi açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir (2,3). Günümüzde, pulpa fizyolojisinin, immünolojisinin daha iyi anlaşılması ile, bakteri kontaminasyonu olmayan pulpanın iyileşmek için doğal bir yeteneğe sahip olmasının bilinmesi ve de mineral trioksit agregat (MTA), kalsiyum-silikat esaslı biyomateryallerin (CSC) rutin klinik kullanıma dahil edilmesi (20,172), vital pulpa tedavilerine daha güncel bir yaklaşım getirmiştir (1). Vital pulpa tedavileri, daha çok asemptomatik; normal pulpa ya da reversible pulpitis teşhisi konan dişlerde olan uygulamaları ile ön plana çıksa da (20); semptomatik irreversible pulpitisli dişlerde vital pulpa tedavisi uygulamalarının da, yapılan vaka raporları (172) ve geniş prospektif çalışmalarla başarısı kanıtlanmıştır (173-175). Pulpanın canlılığını korumaya yönelik bu tedavi seçeneğinin klinik olarak konan hem reversible pulpitisli hem de irreversible pulpitisli dişlerde; ancak vitalitesi pozitif olan durumlarda uygulanıyor olması, klinik olarak vitalitenin belirlenmesinin önemini ortaya

koymaktadır. Vitalitenin belirlenmesinin bir diğer önemi ise, yapılan endodontik tedavi başarı çalışmalarının vital pulpal dişlerde kanal tedavisinin başarısı ile, nekrotik pulpal dişlerde kanal tedavisi başarısını anlamlı derecede farklı bulmasıdır (1,3). Bu farkın klinisyen tarafından bilinmesi uygulanacak tedavi kararının alınması ve de prosedürün belirlenmesi açısından önem taşırken; hasta tarafından bilinmesi de tedavi başarı beklentisinin bilinmesi ve onamı açısından önem taşımaktadır. Vitalitenin yukarıda tartışılan sebeplerden dolayı önemi, çalışmamızda ağrı tanımlayıcılarının vitalite ile olan ilişkisini değerlendirmemize yol açmıştır.

Günümüzde, pulpal canlılığı test etmeye yarayan LDF, PO gibi cihazlar mevcuttur; ancak rutin kullanımı maalesef yoktur (5,142). Rutin olarak klinikte pulpa vitalitesi, – ağrı iletimini sağlayan sinir dokusu varlığı – “Genel Bilgiler” bölümünde “4.2.3 Soğuk ve Pulpa Testi ile İlgili Sınırlandırmalar ve Varyasyonlar” başlığı altında belirtildiği gibi pulpa canlılığını belirlemede bir çok sınırlandırmaya ve varyasyona sahip olmasına rağmen; soğuk testi ve EPT ile sağlanmaktadır. Çalışmamızda da, soğuk testi ve EPT birlikte kullanılmış, ve bu iki testin birlikte değerlendirilmesi ile bir vitalite değeri belirlenmiştir. Her ne kadar, EPT ve soğuk testinin birlikte kullanılması elde edilen vitalite değerinin daha güvenilir olduğunu savunan çalışma da olsa (153), Jespersen ve diğerleri (123) tarafından yapılan çalışma, EPT ve soğuk testinin ancak %67,5 oranında ortak cevap verdiğini, ve de EPT’nin yanlış pozitif cevap verme insidansının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda 228 hastanın 41’inden (%18) çeşitli sebeplerden dolayı EPT değeri elde edilememiştir. Geriye kalan hastalardan 135’i (%72,2) soğuk ve EPT testine vitalite pozitif ya da vitalite negatif şeklinde aynı cevabı vermişlerdir. Bu oran Jespersen ve diğerlerinin (123) bulduğu orana paralel bir sonuç çizmektedir. Geri kalan 52 hastanın, 44’ü (%84,6) ile büyük çoğunluğu EPT’ye pozitif cevap verirken; soğuk testine negatif cevap vermiştir. Bu oran ve EPT’nin yanlış pozitif cevap verme olasılığının daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda (157), geriye kalan 52 hastada, EPT ve soğuk testinin birlikte değerlendirilerek oluşturulan kompozit vitalite değeri soğuk testi temel alınarak belirlenmiştir. (Tablo 4.1)

Perküsyon, geçmişten günümüze teşhis amaçlı rutinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Geleneksel olarak, perküsyon, enfeksiyon ve inflamasyonun periapikal dokulara yayıldığını işaret eden bir diagnostik test olarak bilinmektedir (21). Ancak,

günümüzde, vital pulpal dişlerde, özellikle irreversible pulpitis de perküsyon hassasiyetinin olduğu bilinmektedir (22,169). Daha güncel çalışmalar, perküsyonun, “3.2.4 Periferik Sensitizasyon, Hiperaleji ve Mekanik Allodina”, “3.3.1 Santral Sensitizasyon” ve “ 4.2.4 Perküsyon ve Isırma Testi” bölümlerinde anlatıldığı gibi düşmüş ağrı eşliğini, mekanik allodinayı ve santral sensitizasyonu işaret edebileceğini tartışmaktadır (22-24). Başka bir deyişle, perküsyonun, oldukça dinamik bir süreç olan pulpal ve perapikal hastalıkların ağrı biyolojisi konusunda bilgi verebileceği düşünülmektedir. Bu sebepten ötürü, perküsyonun, hasta tarafından hissedilen ağrı ile; farklı ağrı tanımlayıcıları ile nasıl ifade edildiği bu çalışma ile aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Endodontik ağrı anamnezinde, ilk olarak preoperatif ağrı sorgulanır. Yapılan bir sistematik derleme, preoperatif ağrı prevalansını %81 olarak bulmuştur (68). Preoperatif ağrının değerlendirilmesi, teşhis dışında, postoperatif dönemde ağrı şiddeti konusunda bilgi verdiği için (54) ve de sağ kalım çalışmaları preoperatif dönemde ağrısı olan hastalarda endodontik tedavi başarısını anlamlı derecede azalmış bulduğu için (2,3) önem taşımaktadır. Bu çalışmada, mevcut ağrı, en fazla hissedilen ağrı, fonksiyonda ağrı ve fonksiyonda değilken ağrı sorgulanmıştır. Vitalite ve perküsyonun bağımsız değişkenler olarak belirlendiği 2 yönlü varyans analizinde, hastalar tarafından rapor edilen bu dört farklı preoperatif ağrı perküsyon hassasiyeti ile ilişkili bulunmuştur. (Tablo 4.4) (Şekil 4.1) Yapılan prospektif bir çalışma, acile başvuran, semptomatik irreversible pulpitisli, perküsyon hassasiyeti olmayan hastaların; %98’inde perküsyon hassasiyeti bulunan akut apikal periodontitisli hastalara göre acile başvurmadan önce daha uzun süre beklediğini bulmuştur (170). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile benzer bir duruma dikkat çekmektedir: perküsyon hassasiyeti bulunan hastalar, ağrıyı daha şiddetli hissetmektedir ve bu sebeple acile başvurmak için daha kısa süre bekleyebilmektedir. Yapılan bir başka çalışma, acil tedavi için başvuran, VAS skalasına göre ortalama 8/10 ağrısı olan, irreversible pulpitis veya akut apikal periodontitis teşhisi konan hastaların %92’sinin perküsyon hassasiyeti olduğunu rapor etmiştir (169). Bu çalışma da, perküsyon hassasiyeti olan hastaların, klinik endodontik teşhisten bağımsız olarak, ağrıyı, acile başvuracak kadar daha şiddetli deneyimlediklerini işaret ederek, çalışmamızla paralellik göstermektedir. Bu durumun sebebi, hem tıp makalelerinde hem de sınırlı

endodontik makalelerde vurgulandığı üzere, perküsyonun düşmüş ağrı eşiği ve santral sensitizasyon ile ilişkili olması olabilir (22,23,71,176,177). Bu sebeplerden ötürü, perküsyon hassasiyeti olan hastalar, kliniğe başvurdıklarında, mevcut ağrıyı, fonksiyonda, fonksiyon dışında, ve de en şiddetli ağrıyı anlamlı derecede daha fazla hissetmiş olabilir.

1970'li yıllarda, tıp dünyasının temel ağrı kitabının (178) yazarlarından olan Melzack, ağrının tek bir kelime ve onun şiddeti ile ölçülenemeyecek kadar kompleks bir kavram olduğunu savunmuş, her ağrının kendine özgü karakteristiği olduğundan yola çıkarak, bir çok farklı ağrı tanımlayıcısını içeren günümüzde de geçerliliğini koruyan McGill ağrı formunun oluşmasını sağlamıştır (12). Günümüzde, özellikle teşhisi diğer ağrı tiplerine göre daha zor olan nöropatik ağrıyı değerlendirmek için, güvenilirliği ve geçerliliği çalışmalarla test edilmiş bir çok farklı ağrı formu kullanılmaktadır (14,179). Detaylı ağrı anamnezinin alındığı, farklı ağrı tanımlayıcıları içeren bu formların kullanımı hem klinik olarak ayırıcı teşhise yardım etmekte, hem de ağrıya sebep olan farklı biyolojik mekanizmalar konusunda bilgi verebilmektedir (178). Enfeksiyon ve inflamasyon ile pulpal ve periodontal dokularda bir çok farklı periferik ve santral mekanizmanın dahil olduğu dinamik ve özelleşmiş bir ağrı süreci vardır. Bu sebeple, pulpal ve periapikal doku kaynaklı ağrıyı tek bir kelime ile tanımlamak, ağrıya sebep olan farklı mekanizmalar hakkında bilgi sahibi olmak ve ayırıcı teşhiste bulunmak için tek bir kelime ile tanımlanan ağrıdan yararlanmak her zaman yeterli olmayabilir.

Buradan yola çıkarak, çalışmamızda, farklı ağrı formlarından, spontane, sürekli, parestezi ve distezik tarzda farklı ağrı karakteristiklerini tanımlamak için kullanılan 20 farklı ağrı tanımlayıcılarından bir form oluşturulmuş, ve hastalara 0-10 arasında bu farklı ağrıları hangi şiddette hissettikleri sorulmuştur. 20 farklı ağrı tanımlayıcılarından (Tablo 3.1) yüzeysel, lokalize, kemiren, yara yeri hassasiyeti gibi, kesici, çekici ve sıcak bir şey yerken ya da içerken ağrı pulpal ya da periodontal kaynaklı ağrıyı tanımlamak için, anlamlı olmadığından ve de frekansları düşük olduğu için (Tablo 4.2), istatistiksel analiz dışında tutulmuştur. Geriye kalan ağrı tanımlayıcıları, vitalite ve perküsyonun bağımsız değerler olduğu, 2 yönlü varyans analizine tabi tutulmuştur.

Günümüzde, pulpanın oldukça özelleşmiş bir ağrı sistemine sahip olduğu kabul edilmiştir (131). Çalışmamızda, *atar tarzda (shooting)* ağrı vital pulpa teşhisine sahip ağrılı dişle sahip hastalar tarafından istatistiki olarak anlamlı derecede daha şiddetli deneyimlenmiştir. (Tablo 4.4) (Şekil 4.2) Ağrı tanımlayıcıları ile endodonti alanında çalışmalar sınırlıdır. Ancak, pulpa kaynaklı ağrı paroksizmal tipte değerlendirilmektedir (180) ve *atar* tipteki ağrı paroksizmal ağrıya bir örnektir (181).

Nöropatik ağrının klinik teşhisinde ağrı tanımlayıcılarını içeren DN4, PainDETECT, LANSS gibi bir çok farklı soru formu kullanılmaktadır (13,14,179,182). Bu soru formlarının her biri *atar (shooting)* tarzda ağrıyı sorgulayan bir soru içermektedir (179). Bu durum, *atar* tarzda ağrının, nöropatik ağrı karakteristiğinin klinik olarak hasta tarafından ifade edilmesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli sebeplerle gerçekleşen pulpa yaralanması sonucu meydana gelen ağrının hem inflamatuvar hem de nöropatik ağrı karakteristiğine sahip olabileceğine dair görüş ve çalışmalar mevcuttur (21,183-185). Periferel sinir hasarı sonrasında artan NPY'nin, sinir rejenerasyonunda ve periferel hiperaljezide rol aldığı bilinmektedir (183). Pulpa yaralanması sonrasında pulpal ve periodontal bölgede NPY immunoreaktivitesi gösteren sinir liflerine rastlanmıştır. Bu durum, pulpa yaralanması ile periferel hiperaljezinin bir açıklaması olabilir ve pulpal ağrının nöropatik komponentinin de olabileceğine işaret edebilir (183). TTX-dirençli, $Na_v1.8$ kanallarının nöropatik ağrı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (184). Çürük sebebi ile pulpa hasarının olduğu ağrılı dişlerle yapılan bir çalışmada, pulpada TTX-dirençli, $Na_v1.8$ kanallarına sahip sinirlerin sayısının arttığını bulunmuştur (184). Aynı şekilde nöropatik ağrı ile ilişkisi olduğu düşünülen $Na_v1.7$ kanallarının ağrılı pulpal dişlerde arttığı bulunmuştur (185). Endodontik tedavi sonrası ağrı kontrolü için, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan gabapentinin proflaktik kullanımının etkinliği araştırılmış; plasebodan ve COX2 inhibitörü olan lornoxicamdan daha etkin bulunmuştur (186). Pulpa yaralanması ile meydana gelen bu değişiklikler, pulpal ağrının nöropatik komponentin de olabileceği yönündedir. Bizim çalışmamızda, vital pulpal dişlerde, nöropatik ağrı soru formlarında yer alan *atar* tarzda ağrının daha şiddetli deneyimlendiğinin bulunması, pulpal ağrının nöropatik karakteristiğe sahip olabileceğine yönelik biyolojik çalışmaları, klinik olarak destekler niteliktedir. Klinik

olarak, pulpanın vitalitesi konusunda bilgi verebilen atar tarzda ağrı, ağrıya sebep olan pulpa biyolojisi konusunda da fikir verebilmektedir.

Atar tipteki ağrının, vitalitesi pozitif olan dişlerde daha şiddetli deneyimlenmesine karşılık, çalışmamızda, zonklar (throbbing) ve ışınsal tarzda (radiating) yayılan ağrı, perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalar tarafından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha şiddetli deneyimlenmiştir (Tablo 4.4), (Şekil 4.2). Zonklar tipte ağrı ve ışınsal tarzda yayılan tarzda ağrının perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalarda daha şiddetli deneyimlenmesi, bir taraftan muhtemelen daha uzun süre devam eden ve periapikal dokuları etkileyen enfeksiyon ve inflamasyona işaret edebilirken; diğer taraftan daha derin, bir organ ağrısı, migren ağrısı (187) ile benzerlik gösterebilir. Pulpa yaralanması sonrasında, ilerleyen dönemde enfeksiyonun periapikal bölgeye yayılması ile, bu bölgedeki duyu sinirlerinin yayılarak etkinliğinin artması (111), çalışmamızda, ışınsal tarzda yayılan ağrıyı, perküsyon hassasiyeti olan hastaların daha şiddetli deneyimlemesini açıklayabilir. Ağrı literatürüne baktığımızda, zonklar tipte ağrı, daha “derin” bir ağrı olarak tanımlanırken (188); mekanik testlerin de daha derin ağrıyı test ettiği vurgulanmaktadır (189). Çalışmamızda zonklar tipte ağrının bir mekanik test olan perküsyon hassasiyeti olan hastalarda daha şiddetli deneyimlenmesi ile, bu bilgiler benzerlik teşkil etmektedir. Ağrı literatüründe, zonklar tipte ağrının altında yatan biyolojik mekanizmalar sorgulanmış, atar damar kan akım oranı ile ilişkisi bulunamamıştır (190). Buradan yola çıkarak, daha santral bir mekanizmanın etkili olabileceği görüşü oluşmuş; beyin aktivitesini ölçen en temel araçlardan biri olan elektrosefelografi (EEG) ile ölçülen alfa dalgaları ile atar tarzda ağrının paralel bir senkronizasyon gösterdiği bulunmuştur (187). Bu bilgiler, zonklar tipte ağrının, santral sinir sisteminde işlenmesi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (187). Bunlara ek olarak, hasta tarafından rapor edilen, ısırırken ya da çiğnerken oluşan ağrı ile, soğuk bir şey yerken ya da içerken meydana gelen ağrının şiddeti de perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. (Tablo 4.4) (Şekil 4.3) Isırma ve çiğnemedeki ağrının perküsyon ile eşleşmesi beklenen bir durumdur (163). Soğuk yerken ve içerken oluşan ağrının perküsyon hassasiyetinde anlamlı derecede daha şiddetli deneyimlenmesi, vitalitesi pozitif, irreversible pulpitis teşhisi konan hastalarda perküsyon hassasiyetinin

olabileceğini ve bunun santral sensitizasyon ile gerçekleşebileceğini bulan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (22,169).

Enfeksiyonun periapikal bölgeye yayılması ile periodontal ligamentin etkilenmesi ile dokusal duyunun değişerek daha belirgin hale gelmesi perküsyonun bir açıklaması olabilir (21). Bununla birlikte, perküsyon; inflamasyonla birlikte nöromedyatörlerin konsantrasyonunun artması ile, periferde ağrı eşliğinin düşmesi, sensitizasyonun gerçekleşmesi ve mekanik allodina ile de açıklanabilir (22,23). Endodontik enfeksiyon ve inflamasyon ile gerçekleşen santral sensitizasyon, ve perküsyonun nasıl santral sensitizasyon ile ilişkili olabileceği “3.3.1 Santral Sensitizasyon” bölümünde anlatılmıştır (22,115,117,118). Buna ek olarak, Worsley ve diğerleri (191) tarafından yapılan çalışma, subnukleus kaudalste, ağırlı uyaran ile aktive olan mitojen aktive protein kinazlardan (MAPK) p38 MAPK'nin kronik pulpal inflamasyonu ile aktif hale geldiğini bulmuştur. Piao ve diğerleri (192) tarafından yapılan bir çalışma da, P38 MAPK'nin mental sinir ve inferior alveoler sinir yaralanması sonrasında *medullary dorsal* boynuzda aktive olduğunu ve dokusal hipersensitiviteye sebep olduğunu bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, pulpal ve periapikal hastalıkta, santral sensitizasyon ile dokusal hipersensitivitenin artabileceğini, dokusal hipersensitiviteyi değerlendiren perküsyon testinin de, santral sensitizasyon ile ilişkili olabileceğini söyleyebiliriz. Bir taraftan, zonklar tipte, soğuk yerken, içerken ağrıyı santral sensitizasyon ile açıklayan çalışmaların (63,187), diğer taraftan perküsyon hassasiyetini santral sensitizasyon ile açıklayan çalışmaların varlığı (192), çalışmamızda zonklar tipte, soğuk yerken içerken ağrının perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalarda daha şiddetli deneyimlenmesini santral sensitizasyon ile açıklayabilmektedir.

Ağrı tanımlayıcılarının yanı sıra, bazı klinik ve radyografik bulguların birbiri ile olan ilişkisi de çalışmamızda değerlendirilmiştir (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). Perküsyonun daha nitel olarak değerlendirilmesini sağlayan ısırma testine (163) pozitif cevap verme yüzdesi perküsyonu pozitif, vitalitesi negatif olan grupta diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). Alt grup analizlerine göre de, ısırma testine pozitif cevap verme yüzdesi, perküsyonu pozitif, vitalitesi pozitif olan grup 1'de, perküsyonu negatif olan iki gruba göre (grup 2 ve grup 4)

istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Aynı şekilde, perküsyonu pozitif, vitalitesi negatif olan grup 3'te, perküsyonu negatif olan iki gruba göre (grup 2 ve grup 4) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu durum, ısırma testinin, Khan ve diğerleri (163) tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi perküsyonu etkin bir şekilde değerlendirebildiğine işaret etmektedir.

Isırma testinin yanı sıra, ağrı kesici kullanımı yüzdesi de vitalitesi negatif, perküsyonu pozitif olan grupta, daha yüksek çıkmıştır (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). Alt grup analizlerine göre de, perküsyonu pozitif, vitalitesi negatif olan grup 3'te ağrı kesici kullanım yüzdesi grup 1 ve grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Grup 3 ve grup 4 arasındaki ağrı kesici kullanım yüzdesi farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, grup 3'teki %82, grup 4'teki %62'den klinik olarak farklı olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızdan farklı olarak, Nusstein ve diğerleri (193) tarafından yapılan retrospektif çalışma, acile başvuran, irreversible pulpitisli teşhisi konan hastalar ile semptomatik nekroz teşhisi konan hastalar arasında ağrı kesici kullanımı açısından fark bulmamıştır. Bu farkın sebebi, çalışmalara arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızdaki gruplar klinik bulgulara göre oluşturulurken; Nusstein ve diğerlerinin (193) yaptığı çalışmada grupların klinik teşhise göre oluşturulmuştur. Çalışmamızda, ağrı kesici kullanımının vitalitesi negatif, perküsyonu pozitif olan grupta daha yüksek oranda bulunması, aslında, genel ağrı değerlendirmesinde, dört farklı preoperatif ağrının, perküsyonu pozitif, vitalitesi negatif olan hastalar tarafından daha şiddetli deneyimlenmesi ile paralellik göstermektedir. Yapılan prospektif bir çalışma, acile başvuran, %98'inde perküsyon hassasiyeti bulunan akut apikal peridontisli hastaların, perküsyon hassasiyeti olmayan semptomatik irreversible pulpitisli hastalara göre acile başvurmadan önce daha kısa süre bekleyebildiğini bulmuştur (170). Bu çalışma, klinik bir bulgu olan perküsyon hassasiyetini, hastanın ağrıyı acile başvuracak kadar şiddetli deneyimlemesinin bir belirteci olabileceğine işaret edebilir. Bu çalışma ile paralel olarak, çalışmamızda, vitalitesi negatif, perküsyonu pozitif olan hastalarda analjezik kullanımının daha yüksek oranda görülmesi, bu grupta ağrının daha şiddetli deneyimlenmesi ile açıklanabilir.

Bu iki klinik bilgiye paralel olarak, radyolusensi görülme yüzdesi de, vitalitesi negatif, perküsyonu pozitif olan grupta daha fazla bulunmuştur (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). Alt grup analizlerine göre, perküsyonu pozitif, vitalitesi negatif olan grup 3'te radyolusensi görülme yüzdesi, vitalitesi pozitif olan grup 1 ve 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ek olarak, perküsyonu negatif vitalitesi pozitif olan grup 2 ve perküsyonu negatif vitalitesi negatif olan grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Grup 1 ve grup 4 arasındaki radyolusensi varlığı yüzdesi farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, grup 1'deki %27, grup 4'teki %46'dan klinik olarak farklı değerlendirilebilir. Bu bilgiler, aslında, mevcut klinik testlerin ve bulguların radyografik bulgularla örtüşür sonuçlar verdiğine işaret edebilir. Radyolusensi varlığı, vitalitesi negatif olan hastalarda daha fazla görülmüştür. Vitalitesi pozitif olan hastalarda da daha az olmasına rağmen; radyolusensi görülmesi; vitalitenin doğru belirlenememesinden (143,144), parsiyel nekrozlu dişlerin varlığından (157) ya da radyografik analizin sübjektif olmasından ve doğru yapılamamasından (124), dolayı olabilir. Bununla birlikte, hastalığın pulpadan periapikal bölgeye geçişinin, keskin olmaması ve vital pulpa dokusu varlığında da periapikal dokuda inflamatuvar cevabın ve doku yıkımının başlamasından dolayı da olabilir (194).

Apikal bölgede lezyonu olan dişler her zaman semptomatik değildir (9). Ancak, mevcut çalışmamıza acile başvuran hastaların dahil edildiği göz önünde bulundurulduğunda, çalışmadaki mevcut apikal radyolusensi olan dişlerin semptomatik olduğunu söyleyebiliriz. Apikal lezyonlu dişlerin semptomatik ya da asemptomatik olmasının sebebi hem bakteriyel hem de immünolojik olarak araştırılmıştır (195-198). Apikal lezyonlu dişlerde, semptomatik duruma sebep olan tek bir bakteri suşu bulunamamıştır. Ancak, bazı spesifik, virulansı daha yüksek olabileceği düşünülen bakteri suşlarının bir arada kümelenmesi ile lezyonlu dişlerin semptomatik hale geldiği bulunmuştur (195). Bu duruma ek olarak, periapikal lezyonlu dişlerde, matriks metalloproteinaz 2 (MMP2) ve matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) varlığı ile ağrı ilişkili bulunmuştur (197,198). Tüm bu bilgiler, bir taraftan ağrının biyolojik, bakteriyel ve immünolojik olarak ne kadar kompleks bir sistem içerisinde var olduğunu gösterirken; diğer taraftan ağrının, klinik ve radyografik bulguların bu kompleks sistem konusunda bize fikir verebileceğine işaret etmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, hastalar tarafında rapor edilen, mevcut ağrı, en şiddetli hissedilen ağrı, fonksiyonda ve fonksiyonda değilken ağrı şeklinde ifade edilen, dört farklı preoperatif ağrının perküsyon hassasiyeti olan hastalarda istatistiksel olarak daha şiddetli deneyimlenmesinin sebebi, düşmüş ağrı eşiği ve santral sensitizasyon olabilir.

Paroksizmal tipte bir ağrı tanımlayıcısı olan, atar tipteki ağrının, vitalitesi pozitif olan hastalar tarafından istatistiksel olarak daha şiddetli deneyimlenmesinin sebebi, pulpal ağrının özelleşmiş sisteminden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, pulpal ağrının nöropatik karakteristiğini yansıtıyor olabilir.

Zonklar ve ışınsal tarzda yayılan ağrının, perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalar tarafından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha şiddetli deneyimlenmesi, daha derin, migren tipi, organ ağrısı gibi ağrılarla benzerlik göstermektedir.

Isırırken, çiğnerken, soğuk yerken içerken oluşan ağrının, zonklar tipte, ışınsal tarzda yayılan ağrının, perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastalar tarafından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha şiddetli deneyimlenmesi pulpal ve periapikal ağrıda santral sensitizasyona işaret edebilir.

Isırma testi sonuçlarının, perküsyonu pozitif olan hasta gruplarından istatistiksel olarak pozitif bulunması, ısırma testinin güvenilirliğini desteklemektedir.

Ağrı kesici kullanımının, vitalitesi negatif, perküsyonu pozitif olan grupta daha fazla görülmesi, preoperatif olarak perküsyon hassasiyeti pozitif olan hastaların preoperatif ağrıyı daha şiddetli deneyimlemesi ile örtüşmektedir.

Radyolusensi varlığının, vitalitesi negatif olan hasta gruplarında belirgin şekilde daha fazla görülmesi, klinik testlerle, radyografik bulguların büyük oranda örtüşüğünü göstermektedir.

Bu çalışmamızın veri toplama kısmı NYU'da gerçekleştiği için, ağrı gibi sübjektif bir kavramla ilgili tanımlayıcılar İngilizce olarak toplanmış, bu tez için Türkçeleştirilmiştir. Kelimelerin çevirileri direkt kullanıldığında aynı anlamı ifade etmeyebilir. Bu sebeple, benzer bir çalışmanın Türk popülasyonunda Türkçe kelimeler ile de yapılması anlamlı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1 Hargreaves, K.M., Berman L. H. (2016). Cohen's Pathways of the Pulp. Missouri: Elsevier.
- 2 Ng, Y.L., Mann, V., Gulabivala, K. (2011) A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. *Int Endod J*, 44 (7), 610-625.
- 3 Ricucci, D., Russo, J., Rutberg, M., Burleson, J.A., Spangberg, L.S. (2011) A prospective cohort study of endodontic treatments of 1,369 root canals: results after 5 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112 (6), 825-842.
- 4 Evans, D., Reid, J., Strang, R., Stirrups, D. (1999) A comparison of laser Doppler flowmetry with other methods of assessing the vitality of traumatised anterior teeth. *Endod Dent Traumatol*, 15 (6), 284-290.
- 5 Karayilmaz, H., Kirzioglu, Z. (2011) Comparison of the reliability of laser Doppler flowmetry, pulse oximetry and electric pulp tester in assessing the pulp vitality of human teeth. *J Oral Rehabil*, 38 (5), 340-347.
- 6 Rechenberg, D.K., Zehnder, M. (2014) Molecular diagnostics in endodontics. *Endodontic Topics*, 30 (1), 51-65.
- 7 Galicia, J.C., Henson, B.R., Parker, J.S., Khan, A.A. (2016) Gene expression profile of pulpitis. *Genes Immun*, 17 (4), 239-243.
- 8 Levin, L.G., Law, A.S., Holland, G.R., Abbott, P.V., Roda, R.S. (2009) Identify and define all diagnostic terms for pulpal health and disease states. *J Endod*, 35 (12), 1645-1657.
- 9 Gutmann, J.L., Baumgartner, J.C., Gluskin, A.H., Hartwell, G.R., Walton, R.E. (2009) Identify and define all diagnostic terms for periapical/periradicular health and disease states. *J Endod*, 35 (12), 1658-1674.
- 10 Abbott, P.V., Yu, C. (2007) A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system. *Aust Dent J*, 52 (1 Suppl), S17-31.
- 11 Lin, J., Chandler, N.P. (2008) Electric pulp testing: a review. *Int Endod J*, 41 (5), 365-374.
- 12 Melzack, R. (1975) The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1 (3), 277-299.
- 13 Torrance, N., Smith, B.H., Bennett, M.I., Lee, A.J. (2006) The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*, 7 (4), 281-289.
- 14 Bouhassira, D., Lanteri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., Touboul, C. (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 136 (3), 380-387.

- 15 Baron, R., Tolle, T.R., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R. (2009) A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*, 146 (1-2), 34-40.
- 16 Narhi, M., Jyvasjarvi, E., Virtanen, A., Huopaniemi, T., Ngassapa, D., Hirvonen, T. (1992) Role of intradental A- and C-type nerve fibres in dental pain mechanisms. *Proc Finn Dent Soc*, 88 Suppl 1, 507-516.
- 17 Narhi, M., Yamamoto, H., Ngassapa, D., Hirvonen, T. (1994) The neurophysiological basis and the role of inflammatory reactions in dentine hypersensitivity. *Arch Oral Biol*, 39 Suppl, 23S-30S.
- 18 Narhi, M.V., Hirvonen, T.J., Hakumaki, M.O. (1982) Responses of intradental nerve fibres to stimulation of dentine and pulp. *Acta Physiol Scand*, 115 (2), 173-178.
- 19 Mengel, M.K., Stiefenhofer, A.E., Jyvasjarvi, E., Kniffki, K.D. (1993) Pain sensation during cold stimulation of the teeth: differential reflection of A delta and C fibre activity? *Pain*, 55 (2), 159-169.
- 20 Aguilar, P., Linsuwanont, P. (2011) Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review. *J Endod*, 37 (5), 581-587.
- 21 Ingle JI, B.L., Baumgartner JC. . (2008). *Ingle's Endodontics*. Hamilton: BC Decker.
- 22 Owatz, C.B., Khan, A.A., Schindler, W.G., Schwartz, S.A., Keiser, K., Hargreaves, K.M. (2007) The incidence of mechanical allodynia in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*, 33 (5), 552-556.
- 23 Pigg, M., Nixdorf, D.R., Nguyen, R.H., Law, A.S., National Dental Practice-Based Research Network Collaborative, G. (2016) Validity of Preoperative Clinical Findings to Identify Dental Pulp Status: A National Dental Practice-Based Research Network Study. *J Endod*, 42 (6), 935-942.
- 24 Latremoliere, A., Woolf, C.J. (2009) Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*, 10 (9), 895-926.
- 25 Merskey, H. (1980) Some features of the history of the idea of pain. *Pain*, 9 (1), 3-8.
- 26 Aristotle. (1931). *De Anima Book II Book III* (J. A. Smith, Çev.). Oxford: Clarendon Publishing.
- 27 Plato. (1871). *Dialogues, 2 Gorgias, 2 Timaeus, 4 Philebus* (B. Jowett, Çev.). London: Oxford University Press.
- 28 Okeson, J.P. (2014). *Bell's Oral and Facial Pain*. USA: Quintessence publishing Co, Inc.
- 29 Price, D.D., Barrell, J.J., Rainville, P. (2002) Integrating experiential-phenomenological methods and neuroscience to study neural mechanisms of pain and consciousness. *Conscious Cogn*, 11 (4), 593-608.

- 30 Gatchel, R.J., Peng, Y.B., Peters, M.L., Fuchs, P.N., Turk, D.C. (2007) The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*, 133 (4), 581-624.
- 31 H Merskey, N.B. (1994). Classification of Chronic Pain, IASP Task Force on Taxonomy (Rapor No). Seattle: IASP.
- 32 Committee on Advancing Pain Research, C., and Education Board on Health Sciences Policy. (2011). Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. (Rapor No). Washington (DC): Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education.
- 33 World Health Organization Supports Global Effort to Relieve Chronic Pain. (2004). 23 Haziran 2016, 2016, Ağ Sitesi: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr70/en/>
- 34 Cousins, M.J., Lynch, M.E. (2011) The Declaration Montreal: access to pain management is a fundamental human right. *Pain*, 152 (12), 2673-2674.
- 35 Brennan, F., Carr, D.B., Cousins, M. (2007) Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg*, 105 (1), 205-221.
- 36 Ready LB, E.W. (1992). Management of Acute Pain: A Practical Guide. Taskforce on Acute Pain (Rapor No). Seattle: IASP.
- 37 Macintyre PE, S.S., Scott DA, Visser EJ, Walker SM. (2010). Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd bs.). Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine.
- 38 Applebaum, E., Nackley, A.G., Bair, E., Maixner, W., Khan, A.A. (2015) Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 Contribute to Post-treatment Pain among Endodontic Patients. *J Endod*, 41 (8), 1214-1218.
- 39 Diatchenko, L., Slade, G.D., Nackley, A.G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I. ve diğerleri. (2005) Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*, 14 (1), 135-143.
- 40 Buchheit, T., Van de Ven, T., Shaw, A. (2012) Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain Med*, 13 (11), 1474-1490.
- 41 Riley, J.L., 3rd, Gilbert, G.H., Heft, M.W. (1998) Orofacial pain symptom prevalence: selective sex differences in the elderly? *Pain*, 76 (1-2), 97-104.
- 42 Armfield, J.M., Heaton, L.J. (2013) Management of fear and anxiety in the dental clinic: a review. *Aust Dent J*, 58 (4), 390-407; quiz 531.
- 43 Global Year Against Acute Pain What is the Problem? (Rapor No). (2011). Washington DC: IASP.
- 44 Woolf, C.J., American College of P., American Physiological, S. (2004) Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*, 140 (6), 441-451.
- 45 Sinatra, R. (2010) Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med*, 11 (12), 1859-1871.

- 46 Todd, K.H., Ducharme, J., Choiniere, M., Crandall, C.S., Fosnocht, D.E., Homel, P. ve diğ erleri. (2007) Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. *J Pain*, 8 (6), 460-466.
- 47 Apfelbaum, J.L., Chen, C., Mehta, S.S., Gan, T.J. (2003) Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*, 97 (2), 534-540, table of contents.
- 48 Loeser, J.D., Treede, R.D. (2008) The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137 (3), 473-477.
- 49 Costigan, M., Scholz, J., Woolf, C.J. (2009) Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*, 32, 1-32.
- 50 Juhl, G.I., Jensen, T.S., Norholt, S.E., Svensson, P. (2008) Central sensitization phenomena after third molar surgery: a quantitative sensory testing study. *Eur J Pain*, 12 (1), 116-127.
- 51 Woolf, C.J., Salter, M.W. (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288 (5472), 1765-1769.
- 52 Hucho, T., Levine, J.D. (2007) Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron*, 55 (3), 365-376.
- 53 Jensen, T.S., Baron, R., Haanpaa, M., Kalso, E., Loeser, J.D., Rice, A.S. ve diğ erleri. (2011) A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 152 (10), 2204-2205.
- 54 Law, A.S., Nixdorf, D.R., Rabinowitz, I., Reams, G.J., Smith, J.A., Jr., Torres, A.V. ve diğ erleri. (2014) Root canal therapy reduces multiple dimensions of pain: a national dental practice-based research network study. *J Endod*, 40 (11), 1738-1745.
- 55 Locker, D., Grushka, M. (1987) The impact of dental and facial pain. *J Dent Res*, 66 (9), 1414-1417.
- 56 Lipton, J.A., Ship, J.A., Larach-Robinson, D. (1993) Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc*, 124 (10), 115-121.
- 57 Maggiri, J., Locker, D. (2002) Psychological factors and perceptions of pain associated with dental treatment. *Community Dent Oral Epidemiol*, 30 (2), 151-159.
- 58 Rosenberg, P.A. (2014) Endodontic Pain. *Endodontic Topics*, 30 (1), 75-98.
- 59 Holland, G.R.a.B., T. M. (2014) Pulp biology: 30 years of progress. *Endodontic Topics*, 31 (1), 19-35.
- 60 Simon, S., Smith, A. J., Lumley, P. J., Cooper, P. R. and Berdal, A. (2012) The pulp healing process: from generation to regeneration. *Endodontic Topics*, 26 (1), 41-56.
- 61 Kayaoglu, G., Gurel, M., Saricam, E., Ilhan, M.N., Ilk, O. (2016) Predictive Model of Intraoperative Pain during Endodontic Treatment: Prospective Observational Clinical Study. *J Endod*, 42 (1), 36-41.

- 62 Segura-Egea, J.J., Cisneros-Cabello, R., Llamas-Carreras, J.M., Velasco-Ortega, E. (2009) Pain associated with root canal treatment. *Int Endod J*, 42 (7), 614-620.
- 63 Khan, A.A., Owatz, C.B., Schindler, W.G., Schwartz, S.A., Keiser, K., Hargreaves, K.M. (2007) Measurement of mechanical allodynia and local anesthetic efficacy in patients with irreversible pulpitis and acute periradicular periodontitis. *J Endod*, 33 (7), 796-799.
- 64 Mehrvarzfar, P., Abbott, P.V., Saghiri, M.A., Delvarani, A., Asgar, K., Lotfi, M. ve diğerleri. (2012) Effects of three oral analgesics on postoperative pain following root canal preparation: a controlled clinical trial. *Int Endod J*, 45 (1), 76-82.
- 65 McQuay, H.J., Derry, S., Eccleston, C., Wiffen, P.J., Andrew Moore, R. (2012) Evidence for analgesic effect in acute pain - 50 years on. *Pain*, 153 (7), 1364-1367.
- 66 Moore, R.A., Derry, S., Straube, S., Ireson-Paine, J., Wiffen, P.J. (2014) Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*, 155 (1), 14-21.
- 67 Menhinick, K.A., Gutmann, J.L., Regan, J.D., Taylor, S.E., Buschang, P.H. (2004) The efficacy of pain control following nonsurgical root canal treatment using ibuprofen or a combination of ibuprofen and acetaminophen in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Endod J*, 37 (8), 531-541.
- 68 Pak, J.G., White, S.N. (2011) Pain prevalence and severity before, during, and after root canal treatment: a systematic review. *J Endod*, 37 (4), 429-438.
- 69 Polycarpou, N., Ng, Y.L., Canavan, D., Moles, D.R., Gulabivala, K. (2005) Prevalence of persistent pain after endodontic treatment and factors affecting its occurrence in cases with complete radiographic healing. *Int Endod J*, 38 (3), 169-178.
- 70 Genet, J.M., Hart, A.A., Wesselink, P.R., Thoden van Velzen, S.K. (1987) Preoperative and operative factors associated with pain after the first endodontic visit. *Int Endod J*, 20 (2), 53-64.
- 71 List, T., Leijon, G., Svensson, P. (2008) Somatosensory abnormalities in atypical odontalgia: A case-control study. *Pain*, 139 (2), 333-341.
- 72 Henry, M.A., Hargreaves, K.M. (2007) Peripheral mechanisms of odontogenic pain. *Dent Clin North Am*, 51 (1), 19-44, v.
- 73 Hargreaves, K.M. (2011) Orofacial pain. *Pain*, 152 (3 Suppl), S25-32.
- 74 Sessle, B.J. (2005) Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Minerva Anesthesiol*, 71 (4), 117-136.
- 75 Chattipakorn, S.C., Sigurdsson, A., Light, A.R., Narhi, M., Maixner, W. (2002) Trigeminal c-Fos expression and behavioral responses to pulpal inflammation in ferrets. *Pain*, 99 (1-2), 61-69.

- 76 Stephenson, J.L., Byers, M.R. (1995) GFAP immunoreactivity in trigeminal ganglion satellite cells after tooth injury in rats. *Exp Neurol*, 131 (1), 11-22.
- 77 Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D. (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139 (2), 267-284.
- 78 Virtanen, A.S., Huopaniemi, T., Narhi, M.V., Pertovaara, A., Wallgren, K. (1987) The effect of temporal parameters on subjective sensations evoked by electrical tooth stimulation. *Pain*, 30 (3), 361-371.
- 79 McGrath, P.A., Gracely, R.H., Dubner, R., Heft, M.W. (1983) Non-pain and pain sensations evoked by tooth pulp stimulation. *Pain*, 15 (4), 377-388.
- 80 Nair, P.N. (1995) Neural elements in dental pulp and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 80 (6), 710-719.
- 81 Brannstrom, M., Johnson, G. (1978) The sensory mechanism in human dentin as revealed by evaporation and mechanical removal of dentin. *J Dent Res*, 57 (1), 49-53.
- 82 Ikeda, H., Sunakawa, M., Suda, H. (1995) Three groups of afferent pulpal feline nerve fibres show different electrophysiological response properties. *Arch Oral Biol*, 40 (10), 895-904.
- 83 Neumann, S., Doubell, T.P., Leslie, T., Woolf, C.J. (1996) Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature*, 384 (6607), 360-364.
- 84 Patwardhan, A.M., Vela, J., Farugia, J., Vela, K., Hargreaves, K.M. (2008) Trigeminal nociceptors express prostaglandin receptors. *J Dent Res*, 87 (3), 262-266.
- 85 Cohen, J.S., Reader, A., Fertel, R., Beck, M., Meyers, W.J. (1985) A radioimmunoassay determination of the concentrations of prostaglandins E2 and F2alpha in painful and asymptomatic human dental pulps. *J Endod*, 11 (8), 330-335.
- 86 Isett, J., Reader, A., Gallatin, E., Beck, M., Padgett, D. (2003) Effect of an intraosseous injection of depo-medrol on pulpal concentrations of PGE2 and IL-8 in untreated irreversible pulpitis. *J Endod*, 29 (4), 268-271.
- 87 Lepinski, A.M., Hargreaves, K.M., Goodis, H.E., Bowles, W.R. (2000) Bradykinin levels in dental pulp by microdialysis. *J Endod*, 26 (12), 744-747.
- 88 Ohkubo, T., Shibata, M., Yamada, Y., Kaya, H., Takahashi, H. (1993) Role of substance P in neurogenic inflammation in the rat incisor pulp and the lower lip. *Arch Oral Biol*, 38 (2), 151-158.
- 89 Toledo-Aral, J.J., Moss, B.L., He, Z.J., Koszowski, A.G., Whisenand, T., Levinson, S.R. ve diğeri. (1997) Identification of PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 (4), 1527-1532.

- 90 Fang, X., Djouhri, L., Black, J.A., Dib-Hajj, S.D., Waxman, S.G., Lawson, S.N. (2002) The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons. *J Neurosci*, 22 (17), 7425-7433.
- 91 Kretschmer, T., Happel, L.T., England, J.D., Nguyen, D.H., Tiel, R.L., Beuerman, R.W. ve diğerleri. (2002) Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry. *Acta Neurochir (Wien)*, 144 (8), 803-810; discussion 810.
- 92 Coward, K., Plumpton, C., Facer, P., Birch, R., Carlstedt, T., Tate, S. ve diğerleri. (2000) Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 85 (1-2), 41-50.
- 93 Warren, C.A., Mok, L., Gordon, S., Fouad, A.F., Gold, M.S. (2008) Quantification of neural protein in extirpated tooth pulp. *J Endod*, 34 (1), 7-10.
- 94 Wells, J.E., Bingham, V., Rowland, K.C., Hatton, J. (2007) Expression of Nav1.9 channels in human dental pulp and trigeminal ganglion. *J Endod*, 33 (10), 1172-1176.
- 95 Tominaga, M., Caterina, M.J. (2004) Thermosensation and pain. *J Neurobiol*, 61 (1), 3-12.
- 96 Renton, T., Yiangou, Y., Baecker, P.A., Ford, A.P., Anand, P. (2003) Capsaicin receptor VR1 and ATP purinoceptor P2X3 in painful and nonpainful human tooth pulp. *J Orofac Pain*, 17 (3), 245-250.
- 97 Gibbs, J.L., Melnyk, J.L., Basbaum, A.I. (2011) Differential TRPV1 and TRPV2 channel expression in dental pulp. *J Dent Res*, 90 (6), 765-770.
- 98 Morgan, C.R., Rodd, H.D., Clayton, N., Davis, J.B., Boissonade, F.M. (2005) Vanilloid receptor 1 expression in human tooth pulp in relation to caries and pain. *J Orofac Pain*, 19 (3), 248-260.
- 99 Diogenes, A., Ferraz, C.C., Akopian, A.N., Henry, M.A., Hargreaves, K.M. (2011) LPS sensitizes TRPV1 via activation of TLR4 in trigeminal sensory neurons. *J Dent Res*, 90 (6), 759-764.
- 100 El Karim, I.A., Linden, G.J., Curtis, T.M., About, I., McGahon, M.K., Irwin, C.R. ve diğerleri. (2011) Human dental pulp fibroblasts express the "cold-sensing" transient receptor potential channels TRPA1 and TRPM8. *J Endod*, 37 (4), 473-478.
- 101 Awawdeh, L., Lundy, F.T., Shaw, C., Lamey, P.J., Linden, G.J., Kennedy, J.G. (2002) Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth. *Int Endod J*, 35 (1), 30-36.
- 102 Rodd, H.D., Boissonade, F.M. (2002) Comparative immunohistochemical analysis of the peptidergic innervation of human primary and permanent tooth pulp. *Arch Oral Biol*, 47 (5), 375-385.
- 103 Olgart, L., Gazelius, B., Brodin, E., Nilsson, G. (1977) Release of substance P-like immunoreactivity from the dental pulp. *Acta Physiol Scand*, 101 (4), 510-512.

- 104 Sasano, T., Kuriwada, S., Shoji, N., Sanjo, D., Izumi, H., Karita, K. (1994) Axon reflex vasodilatation in cat dental pulp elicited by noxious stimulation of the gingiva. *J Dent Res*, 73 (12), 1797-1802.
- 105 Rodd, H.D., Boissonade, F.M. (2000) Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience. *Eur J Oral Sci*, 108 (6), 467-474.
- 106 Nakanishi, T., Shimizu, H., Hosokawa, Y., Matsuo, T. (2001) An immunohistological study on cyclooxygenase-2 in human dental pulp. *J Endod*, 27 (6), 385-388.
- 107 Goodis, H.E., Bowles, W.R., Hargreaves, K.M. (2000) Prostaglandin E2 enhances bradykinin-evoked iCGRP release in bovine dental pulp. *J Dent Res*, 79 (8), 1604-1607.
- 108 Wang, C., Li, G.W., Huang, L.Y. (2007) Prostaglandin E2 potentiation of P2X3 receptor mediated currents in dorsal root ganglion neurons. *Mol Pain*, 3, 22.
- 109 Sommer, C., Kress, M. (2004) Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*, 361 (1-3), 184-187.
- 110 Gold, M.S. (1999) Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (14), 7645-7649.
- 111 Byers, M.R., Taylor, P.E., Khayat, B.G., Kimberly, C.L. (1990) Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. *J Endod*, 16 (2), 78-84.
- 112 Nicol, G.D., Vasko, M.R. (2007) Unraveling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: ON or OFF the Trks? *Mol Interv*, 7 (1), 26-41.
- 113 Diogenes, A., Akopian, A.N., Hargreaves, K.M. (2007) NGF up-regulates TRPA1: implications for orofacial pain. *J Dent Res*, 86 (6), 550-555.
- 114 Hargreaves, K.M., Swift, J.Q., Roszkowski, M.T., Bowles, W., Garry, M.G., Jackson, D.L. (1994) Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 78 (4), 503-510.
- 115 Chiang, C.Y., Park, S.J., Kwan, C.L., Hu, J.W., Sessle, B.J. (1998) NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudalis nociceptive neurons by tooth pulp stimulation. *J Neurophysiol*, 80 (5), 2621-2631.
- 116 Chiang, C.Y., Dostrovsky, J.O., Iwata, K., Sessle, B.J. (2011) Role of glia in orofacial pain. *Neuroscientist*, 17 (3), 303-320.
- 117 Xie, Y.F., Zhang, S., Chiang, C.Y., Hu, J.W., Dostrovsky, J.O., Sessle, B.J. (2007) Involvement of glia in central sensitization in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). *Brain Behav Immun*, 21 (5), 634-641.
- 118 Fan, W., Huang, F., Zhu, X., Dong, W., Gao, Z., Li, D. ve diğ erleri. (2010) Involvement of microglial activation in the brainstem in experimental dental injury and inflammation. *Arch Oral Biol*, 55 (9), 706-711.

- 119 Zubrzycka, M., Szemraj, J.,Janecka, A. (2011) Effect of tooth pulp and periaqueductal central gray stimulation on the expression of genes encoding the selected neuropeptides and opioid receptors in the mesencephalon, hypothalamus and thalamus in rats. *Brain Res*, 1382, 19-28.
- 120 Hargreaves, K.M., Dionne, R.A., Mueller, G.P., Goldstein, D.S.,Dubner, R. (1986) Naloxone, fentanyl, and diazepam modify plasma beta-endorphin levels during surgery. *Clin Pharmacol Ther*, 40 (2), 165-171.
- 121 Sessle, B.J. (2000) Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med*, 11 (1), 57-91.
- 122 Sessle, B.J., Hu, J.W., Amano, N.,Zhong, G. (1986) Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain*, 27 (2), 219-235.
- 123 Jespersen, J.J., Hellstein, J., Williamson, A., Johnson, W.T.,Qian, F. (2014) Evaluation of dental pulp sensibility tests in a clinical setting. *J Endod*, 40 (3), 351-354.
- 124 Newton, C.W., Hoen, M.M., Goodis, H.E., Johnson, B.R.,McClanahan, S.B. (2009) Identify and determine the metrics, hierarchy, and predictive value of all the parameters and/or methods used during endodontic diagnosis. *J Endod*, 35 (12), 1635-1644.
- 125 Patel, S., Durack, C., Abella, F., Shemesh, H., Roig, M.,Lemberg, K. (2015) Cone beam computed tomography in Endodontics - a review. *Int Endod J*, 48 (1), 3-15.
- 126 Seltzer, S., Bender, I.B.,Nazimov, H. (1965) Differential Diagnosis of Pulp Conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 19, 383-391.
- 127 Sigurdsson, A. (2003) Pulpal Diagnosis. *Endodontic Topics*, 5 (1), 12-25.
- 128 Seltzer, S., Bender, I.B.,Ziontz, M. (1963) The dynamics of pulp inflammation: correlations between diagnostic data and actual histologic findings in the pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 16, 846-871 contd.
- 129 Garfunkel, A., Sela, J.,Ulmansky, M. (1973) Dental pulp pathosis. Clinicopathologic correlations based on 109 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 35 (1), 110-117.
- 130 Mejare, I.A., Axelsson, S., Davidson, T., Frisk, F., Hakeberg, M., Kvist, T. ve diğ erleri. (2012) Diagnosis of the condition of the dental pulp: a systematic review. *Int Endod J*, 45 (7), 597-613.
- 131 Burns, L.E., Ramsey, A.A., Emrick, J.J., Janal, M.N.,Gibbs, J.L. (2016) Variability in Capsaicin-stimulated Calcitonin Gene-related Peptide Release from Human Dental Pulp. *J Endod*, 42 (4), 542-546.
- 132 Ricucci, D., Loghin, S.,Siqueira, J.F., Jr. (2014) Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. *J Endod*, 40 (12), 1932-1939.

- 133 Glickman, G.N. (2009) AAE Consensus Conference on Diagnostic Terminology: background and perspectives. *J Endod*, 35 (12), 1619-1620.
- 134 Max, M., Payne, R., Edwards, W. (1999). Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. (4th bs.). Glenview: American Pain Society.
- 135 Watkins, C.A., Logan, H.L., Kirchner, H.L. (2002) Anticipated and experienced pain associated with endodontic therapy. *J Am Dent Assoc*, 133 (1), 45-54.
- 136 Raspe, H., Kohlmann, T. (1994) Disorders characterised by pain: a methodological review of population surveys. *J Epidemiol Community Health*, 48 (6), 531-537.
- 137 Dubuisson, D., Melzack, R. (1976) Classification of clinical pain descriptions by multiple group discriminant analysis. *Exp Neurol*, 51 (2), 480-487.
- 138 Grushka, M., Sessle, B.J. (1984) Applicability of the McGill Pain Questionnaire to the differentiation of 'toothache' pain. *Pain*, 19 (1), 49-57.
- 139 Iqbal, M., Kim, S., Yoon, F. (2007) An investigation into differential diagnosis of pulp and periapical pain: a PennEndo database study. *J Endod*, 33 (5), 548-551.
- 140 Dummer, P.M., Hicks, R., Huws, D. (1980) Clinical signs and symptoms in pulp disease. *Int Endod J*, 13 (1), 27-35.
- 141 Bender, I.B. (2000) Reversible and irreversible painful pulpitis: diagnosis and treatment. *Aust Endod J*, 26 (1), 10-14.
- 142 Gopikrishna, V., Tinagupta, K., Kandaswamy, D. (2007) Evaluation of efficacy of a new custom-made pulse oximeter dental probe in comparison with the electrical and thermal tests for assessing pulp vitality. *J Endod*, 33 (4), 411-414.
- 143 Jafarzadeh, H., Abbott, P.V. (2010) Review of pulp sensibility tests. Part I: general information and thermal tests. *Int Endod J*, 43 (9), 738-762.
- 144 Jafarzadeh, H., Abbott, P.V. (2010) Review of pulp sensibility tests. Part II: electric pulp tests and test cavities. *Int Endod J*, 43 (11), 945-958.
- 145 Petersson, K., Soderstrom, C., Kiani-Anaraki, M., Levy, G. (1999) Evaluation of the ability of thermal and electrical tests to register pulp vitality. *Endod Dent Traumatol*, 15 (3), 127-131.
- 146 Jones, V.R., Rivera, E.M., Walton, R.E. (2002) Comparison of carbon dioxide versus refrigerant spray to determine pulpal responsiveness. *J Endod*, 28 (7), 531-533.
- 147 Fuss, Z., Trowbridge, H., Bender, I.B., Rickoff, B., Sorin, S. (1986) Assessment of reliability of electrical and thermal pulp testing agents. *J Endod*, 12 (7), 301-305.
- 148 Pitt Ford, T.R., Patel, S. (2004) Technical equipment for assessment of dental pulp status. *Endodontic Topics*, 7 (1), 2-13.

- 149 Pantera, E.A., Jr., Anderson, R.W., Pantera, C.T. (1993) Reliability of electric pulp testing after pulpal testing with dichlorodifluoromethane. *J Endod*, 19 (6), 312-314.
- 150 Cooley, R.L., Robison, S.F. (1980) Variables associated with electric pulp testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 50 (1), 66-73.
- 151 Bender, I.B., Landau, M.A., Fonseca, S., Trowbridge, H.O. (1989) The optimum placement-site of the electrode in electric pulp testing of the 12 anterior teeth. *J Am Dent Assoc*, 118 (3), 305-310.
- 152 Mumford, J.M. (1965) Pain perception threshold and adaptation of normal human teeth. *Arch Oral Biol*, 10 (6), 957-968.
- 153 Weisleder, R., Yamauchi, S., Caplan, D.J., Trope, M., Teixeira, F.B. (2009) The validity of pulp testing: a clinical study. *J Am Dent Assoc*, 140 (8), 1013-1017.
- 154 Ehrmann, E.H. (1977) Pulp testers and pulp testing with particular reference to the use of dry ice. *Aust Dent J*, 22 (4), 272-279.
- 155 Mumford, J.M. (1967) Thermal and electrical stimulation of teeth in the diagnosis of pulpal and periapical disease. *Proc R Soc Med*, 60 (2), 197-200.
- 156 Tyldesley, W.R., Mumford, J.M. (1970) Dental pain and the histological condition of the pulp. *Dent Pract Dent Rec*, 20 (10), 333-336.
- 157 Peters, D.D., Baumgartner, J.C., Lorton, L. (1994) Adult pulpal diagnosis. I. Evaluation of the positive and negative responses to cold and electrical pulp tests. *J Endod*, 20 (10), 506-511.
- 158 Bhaskar, S.N., Rappaport, H.M. (1973) Dental vitality tests and pulp status. *J Am Dent Assoc*, 86 (2), 409-411.
- 159 Fulling, H.J., Andreasen, J.O. (1976) Influence of maturation status and tooth type of permanent teeth upon electrometric and thermal pulp testing. *Scand J Dent Res*, 84 (5), 286-290.
- 160 Pileggi, R., Dumsha, T.C., Myslinksi, N.R. (1996) The reliability of electric pulp test after concussion injury. *Endod Dent Traumatol*, 12 (1), 16-19.
- 161 Myers, J.W. (1998) Demonstration of a possible source of error with an electric pulp tester. *J Endod*, 24 (3), 199-200.
- 162 Chen, E., Abbott, P.V. (2011) Evaluation of accuracy, reliability, and repeatability of five dental pulp tests. *J Endod*, 37 (12), 1619-1623.
- 163 Khan, A.A., McCreary, B., Owatz, C.B., Schindler, W.G., Schwartz, S.A., Keiser, K. ve diğ erleri. (2007) The development of a diagnostic instrument for the measurement of mechanical allodynia. *J Endod*, 33 (6), 663-666.
- 164 Sicher, H. (1954) Problems of pain in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 7 (2), 149-160.
- 165 Simuntis, R., Kubilius, R., Vaitkus, S. (2014) Odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija*, 16 (2), 39-43.

- 166 Scholz, J., Mannion, R.J., Hord, D.E., Griffin, R.S., Rawal, B., Zheng, H. ve diğerleri. (2009) A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med*, 6 (4), e1000047.
- 167 Jensen, M.P., Dworkin, R.H., Gammaitoni, A.R., Olaleye, D.O., Oleka, N., Galer, B.S. (2005) Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with the Neuropathic Pain Scale. *J Pain*, 6 (2), 98-106.
- 168 Pau, A., Croucher, R., Marcenes, W., Leung, T. (2005) Development and validation of a dental pain-screening questionnaire. *Pain*, 119 (1-3), 75-81.
- 169 Rechenberg, D.K., Held, U., Burgstaller, J.M., Bosch, G., Attin, T. (2016) Pain levels and typical symptoms of acute endodontic infections: a prospective, observational study. *BMC Oral Health*, 16 (1), 61.
- 170 Toure, B., Kane, A.W., Diouf, A., Faye, B., Boucher, Y. (2007) Preoperative pain and medications used in emergency patients with irreversible acute pulpitis or acute apical periodontitis: a prospective comparative study. *J Orofac Pain*, 21 (4), 303-308.
- 171 Oguntebi, B.R., DeSchepper, E.J., Taylor, T.S., White, C.L., Pink, F.E. (1992) Postoperative pain incidence related to the type of emergency treatment of symptomatic pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 73 (4), 479-483.
- 172 Chueh, L.H., Chiang, C.P. (2010) Histology of Irreversible pulpitis premolars treated with mineral trioxide aggregate pulpotomy. *Oper Dent*, 35 (3), 370-374.
- 173 Asgary, S., Eghbal, M.J. (2013) Treatment outcomes of pulpotomy in permanent molars with irreversible pulpitis using biomaterials: a multi-center randomized controlled trial. *Acta Odontol Scand*, 71 (1), 130-136.
- 174 Asgary, S., Eghbal, M.J. (2010) The effect of pulpotomy using a calcium-enriched mixture cement versus one-visit root canal therapy on postoperative pain relief in irreversible pulpitis: a randomized clinical trial. *Odontology*, 98 (2), 126-133.
- 175 Matsuo, T., Nakanishi, T., Shimizu, H., Ebisu, S. (1996) A clinical study of direct pulp capping applied to carious-exposed pulps. *J Endod*, 22 (10), 551-556.
- 176 Nikolajsen, L., Ilkjaer, S., Jensen, T.S. (2000) Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *Eur J Pain*, 4 (4), 327-334.
- 177 Nikolajsen, L., Jensen, T.S. (2001) Phantom limb pain. *Br J Anaesth*, 87 (1), 107-116.
- 178 Stephen McMahon, F., FSB, Martin Koltzenburg, MD, FRCP, Irene Tracey, MA (Oxon.), PhD, FRCA and Dennis C. Turk, PhD. (2013). *Wall & Melzack's Textbook of Pain* (6th bs.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- 179 Cruccu, G., Truini, A. (2009) Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med*, 6 (4), e1000045.
- 180 Smith, H.S., Webster, L., Gallati, C. (2009). *Current therapy in pain*: Saunders/Elsevier.

- 181 Jensen, T.S., Gottrup, H., Sindrup, S.H., Bach, F.W. (2001) The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 429 (1-3), 1-11.
- 182 Elias, L.A., Yilmaz, Z., Smith, J.G., Bouchiba, M., van der Valk, R.A., Page, L. ve diğ erleri. (2014) PainDETECT: a suitable screening tool for neuropathic pain in patients with painful post-traumatic trigeminal nerve injuries? *Int J Oral Maxillofac Surg*, 43 (1), 120-126.
- 183 Wakisaka, S., Youn, S.H., Maeda, T., Kurisu, K. (1996) Neuropeptide Y-like immunoreactive primary afferents in the periodontal tissues following dental injury in the rat. *Regul Pept*, 63 (2-3), 163-169.
- 184 Renton, T., Yiangou, Y., Plumpton, C., Tate, S., Bountra, C., Anand, P. (2005) Sodium channel Nav1.8 immunoreactivity in painful human dental pulp. *BMC Oral Health*, 5 (1), 5.
- 185 Luo, S., Perry, G.M., Levinson, S.R., Henry, M.A. (2008) Nav1.7 expression is increased in painful human dental pulp. *Mol Pain*, 4, 16.
- 186 Isik, B., Yaman, S., Aktuna, S., Turan, A. (2014) Analgesic efficacy of prophylactic gabapentin and lornoxicam in preventing postendodontic pain. *Pain Med*, 15 (12), 2150-2155.
- 187 Mo, J., Maizels, M., Ding, M., Ahn, A.H. (2013) Does throbbing pain have a brain signature? *Pain*, 154 (7), 1150-1155.
- 188 Victor, T.W., Jensen, M.P., Gammaitoni, A.R., Gould, E.M., White, R.E., Galer, B.S. (2008) The dimensions of pain quality: factor analysis of the Pain Quality Assessment Scale. *Clin J Pain*, 24 (6), 550-555.
- 189 Cruz-Almeida, Y., Fillingim, R.B. (2014) Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Med*, 15 (1), 61-72.
- 190 Ahn, A.H. (2010) On the temporal relationship between throbbing migraine pain and arterial pulse. *Headache*, 50 (9), 1507-1510.
- 191 Worsley, M.A., Allen, C.E., Billinton, A., King, A.E., Boissonade, F.M. (2014) Chronic tooth pulp inflammation induces persistent expression of phosphorylated ERK (pERK) and phosphorylated p38 (pp38) in trigeminal subnucleus caudalis. *Neuroscience*, 269, 318-330.
- 192 Piao, Z.G., Cho, I.H., Park, C.K., Hong, J.P., Choi, S.Y., Lee, S.J. ve diğ erleri. (2006) Activation of glia and microglial p38 MAPK in medullary dorsal horn contributes to tactile hypersensitivity following trigeminal sensory nerve injury. *Pain*, 121 (3), 219-231.
- 193 Nusstein, J.M., Beck, M. (2003) Comparison of preoperative pain and medication use in emergency patients presenting with irreversible pulpitis or teeth with necrotic pulps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96 (2), 207-214.
- 194 Yamasaki, M., Kumazawa, M., Kohsaka, T., Nakamura, H., Kameyama, Y. (1994) Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulpal exposure in rats. *J Endod*, 20 (1), 13-17.

- 195 Rocas, I.N., Siqueira, J.F., Jr., Debelian, G.J. (2011) Analysis of symptomatic and asymptomatic primary root canal infections in adult Norwegian patients. *J Endod*, 37 (9), 1206-1212.
- 196 Martinho, F.C., Chiesa, W.M., Leite, F.R., Cirelli, J.A., Gomes, B.P. (2012) Correlation between clinical/radiographic features and inflammatory cytokine networks produced by macrophages stimulated with endodontic content. *J Endod*, 38 (6), 740-745.
- 197 Pereira Faustino, I.S., Azevedo, R.S., Takahama, A., Jr. (2016) Metalloproteinases 2 and 9 Immunoexpression in Periapical Lesions from Primary Endodontic Infection: Possible Relationship with the Histopathological Diagnosis and the Presence of Pain. *J Endod*, 42 (4), 547-551.
- 198 Ahmed, G.M., El-Baz, A.A., Hashem, A.A., Shalaan, A.K. (2013) Expression levels of matrix metalloproteinase-9 and gram-negative bacteria in symptomatic and asymptomatic periapical lesions. *J Endod*, 39 (4), 444-448.

EKLER

EK-1.



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

Sayı : 16969557 - 802

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 09 AĞUSTOS 2016 SALI
Toplantı No : 2016/16
Proje No : GO 16/498 (Değerlendirme Tarihi: 24.05.2016)
Karar No : GO 16/498-04

Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Emre ALTUNDAŞAR' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Özge ERDOĞAN' ın tezi olan, GO 16/498 kayıt numaralı ve *"Reversible Pulpitis, Irreversible Pulpitis ve Nekrotik Pulpalı Dişlerde Ağrının Karakteristiği ve Niteliğinin İncelenmesi"* başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurtan AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Needat SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |