

Apikal periodontitis ve sistemik hastalıklar ilişkisi

The relationship between apical periodontitis and systemic diseases

Dr. Beliz Özel

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Endodonti A.D., İstanbul

Orcid ID: 0000-0002-4917-6176

Dr. Öğr.Üyesi Güher Barut

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Endodonti A.D., İstanbul

Orcid ID: 0000-0002-5990-5221

Prof. Dr. Rabia Figen Kaptan

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Endodonti A.D., İstanbul

Orcid ID: 000-0003-0982-8050

Geliş tarihi: 2 Mayıs 2020

Kabul tarihi: 26 Temmuz 2020

doi: 10.5505/yeditepe.2021.98698

Yazışma adresi:

Dr. Beliz Özel

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Bağdat Cad. No:238 Kadıköy/İstanbul

Tel: +905362986170

E-posta: beliz.ozel@yeditepe.edu.tr

ÖZET

Sistemik hastalıklar ile endodontik enfeksiyonlar arasındaki ilişki günümüze kadar birçok çalışmada incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda; ağız içinde bulunan tedavi edilmemiş, uzun süreli kronik inflamasyon varlığının, sistemik enflamasyonu etkileyerek, uzun dönemde sistemik hastalıkların gelişimine sebep olabileceği bildirilmektedir. Kronik enflamasyonun mikrobiyolojik ve immünolojik altyapısı, onun çeşitli sistemik hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Tedavi edilmemiş ve uzun süredir ağız içinde bulunan kronik enflamasyonun ve enfekte kök kanallarının sistemik hastalık oluşumuna olan etkisi, klinisyenlerin teşhis ve tedavi planlamasında büyük önem taşımaktadır.

Bu derlemede, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, kanama bozuklukları ve solunum yolu rahatsızlıkları ile kronik endodontik enfeksiyonlar arasındaki ilişki incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Endodonti, sistemik, apikal periodontitis.

SUMMARY

Relationship between systematic diseases and endodontic infections has always been an attractive topic in dental research. Current studies have shown that the presence of untreated, chronic oral inflammation may affect the progress of additional systematic disorders in future. The microbiological and immunological background of chronic inflammation also suggests this opinion. Untreated, chronic inflammation present in the oral cavity and the affect of root canal treatment in systematic disease progress is highly important in a clinical point of view. This review assessed the possible relationship between chronic endodontic infections with cardiovascular, chronic liver, haematological, respiratory system disorders and diabetes.

Key words: Endodontics, systemic, apical periodontitis.

GİRİŞ

Apikal Periodontitis (AP) kök kanal sistemi içerisinde bulunan pulpa dokusunun polimikrobiyal enfeksiyonu sebebiyle dişin kök ucunda oluşan akut veya kronik enflamatuvar lezyon olarak tanımlanır.¹ Genellikle derin çürük, restorasyon veya dişte görülen kırık sonucu oluşabilir. AP akut ve ağrılı olabildiği gibi, kronik ve asemptomatik de seyredebilir. AP'nın görülme sıklığı yaş ile birlikte artmakta olup, 50 yaşında iki bireyden birinde görülürken, 60 yaşın üzerinde bireylerde görülme sıklığı %62'ye ulaşmaktadır.¹ Avrupa'da AP görülme sıklığı %64.5 olarak bildirilmiştir.² AP, kök kanal tedavisi (KKT) ile, enfeksiyon kontrol altına alınarak tedavi edilir ve istenmeyen diş kayıplarının önüne geçilir.

Pulpası enfekte dişlerin tedavi edilmediği durumlarda, kök kanallarında bulunan bakterilerin kök ucunda enflame doku oluşturması ile AP gerçekleşir. Patogeneğinde; kök kanalından gelen enfeksiyona cevaben oluşan enflamatuvar süreç ve konak dokudaki (kökün sement dokusu, periodontal ligament ve alveoler kemik) bir dizi immünolojik reaksiyon yer alır. İmmünolojik reaksiyon gelişimi; enfeksiyonun, kemiğe yayı-

limını durdurmaya çalışan konak dokunun cevabı olarak görülür. AP, farklı aşamalarında; yumuşak dokularda şişme, fistül yolu oluşumu, dişte perküsyona ve periapikal dokularda palpasyona hassasiyet şeklinde klinik semptomlar görülebilir.³ Birçok vakada AP kronik enfeksiyon olarak seyreder ve asemptomatiktir. AP, ilgili dişe kanal tedavisi yapılmasıyla iyileşebilir. Ancak enfeksiyonun kontrol altına alındığı olgularda dahi, enflamasyonun varlığını sürdürmesi ve hastalığın tekrar etmesi mümkündür.

Enfeksiyon varlığında "diabetes mellitus"un, endodontik tedavi prognozunu belirgin ölçüde etkilediğini belirten çalışmalar bulunmaktadır.^{4,5} Aynı zamanda diyabet ve hipertansiyon varlığının, endodontik tedavi gören dişlerin tedavi başarısını etkilediği gösterilmiştir.⁶ Bu çalışmaların sonuçlarına göre; sistemik hastalıklar ağız içinde oluşan bir enfeksiyonun etyolojik faktörü olarak görülmemekte, mevcut enfeksiyonun iyileşme ve ilerlemesinde etkili bir faktör olarak düşünülmektedir. Kök kanalı kaynaklı enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki literatürde sıklıkla incelenmiş ve araştırma konusu olmuştur. Buna rağmen konu hakkında henüz kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu derlemenin amacı, endodontik enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Apikal Periodontitis ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki

Kardiyovasküler hastalıkların (KH) patogenezinde en sık görülen faktör aterosklerozdur. Ateroskleroz'un akutlaşması; ateroskleroz plaklarının vücut tarafından yok edilmesi sırasında, tromboza bağlı pıhtı oluşumu ve bu pıhtının ilgili bölgeyi tıkanması sonucunda gelişir. Ateroskleroz oluşumunda; anatomik, fizyolojik & davranışsal risk faktörlerinin ve genetik yatkınlığın güçlü bir etkisi olduğu, kronik enflamasyon gibi risk göstergelerinin de hastalığın patogenezinde düşük seviyede rol aldığı bilinmektedir.^{7,8} Kronik enflamasyonlara yol açan dental enfeksiyonların, ateroskleroz ve KH oluşumu için uygun bir ortam hazırladığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.^{9,10}

Dental sebeplere bağlı enfeksiyon kaynağı olarak iki hastalıktan bahsedebiliriz: Periodontal hastalıklar (PH) ve AP. PH, dişi saran periodontal dokuların (alveoler kemik, periodontal ligament, sement, dişeti) biri veya birden fazlasında görülen hastalıklar olarak kabul edilir¹¹ ve periodontitis ile gingivitis olarak iki ana kategoriye ayrılır. Kronik enfeksiyonların en yaygın sebebi periodontitistir. PH bulunan vakaların gingival ceplerinden aerobik, anaerobik ve mikroaerofilik mikroorganizmalar izole edilmektedir.¹² Diş hekimi tarafından uygulanan işlemler esnasında veya günlük diş fırçalama sırasında bu mikroorganizmalar kısa süreli bakteriyemi ile uzaktaki bir organa, örneğin arterlere, yerleşebilirler.¹³

Periodontal ve endodontik kaynaklı enflamatuvar hastalıklar hakkında yapılan çalışmalara bakıldığında, belirgin

benzerlikler olduğu görülmektedir. Örneğin, her iki hastalıkta da mikrobiyota ortaktır ve çoğunlukla gram-negatif anaerobik bakterilerden oluşmaktadır.^{14,15} Hastalıkların ilerlemesi sırasında, sitokin seviyelerinde artış görüldüğü de rapor edilmiştir.^{16,17} Vücudun herhangi bir yerinde bulunan uzun süreli kronik enflamasyonların, birçok dejeneratif hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Periodontitis veya endodontik kaynaklı dental enfeksiyonlar da bu hastalıkların oluşumuna uygun ortam hazırlarlar. Ağız içi bağ dokusunda mikrobiyal kaynaklı enflamasyon, vazodilatasyona ve endotelial geçirgenliğin artmasına bağlı olarak, perivasküler alana bakteri migrasyonuna sebebiyet verebilir.¹⁸

AP'e neden olan endodontik enfeksiyonlarda, oral bakteri suşlarının bir karışımı yer almaktadır. Bu bakteri suşları dental plakta da bulunabilen Peptostreptococcus, Eubacterium, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Streptococcus türleridir.¹⁹ Pulpal enflamasyon ve/veya apikal periodontitis ile KH arasındaki ilişkiye birkaç çalışmada değinilmiştir.^{20,21}

Endodontik enfeksiyonlar ve KH arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmalardan biri, 2003'te Frisk ve ark.²⁰ tarafından yapılmıştır. Bu kesitsel analiz çalışmasında, KKT bulunan dişler, periapikal radyolüsenli görülen dişler, diş kaybı, yaş, evlilik durumu, sigara ve alkol kullanımı, vücut kütle indeksi, serum kolesterolü ve trigliserit konsantrasyonu gibi birçok değişken ele alınmış ve KH ile KKT veya periapikal lezyonu bulunan dişler arasında istatistiksel bir ilişki kurulamamıştır.

2006 yılında Caplan ve ark.,²¹ dişlerinde lezyon sayısı fazla olan erkeklerde KH gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu hipotezine dayanarak yaptıkları çalışmalarında; 40 yaş ve altı hastalarda endodontik kaynaklı lezyonlar ile KH tanısı arasında bağlantı bulurlarken, 40 yaş üstü bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kuramamışlardır. Bu durum, yaşı genç katılımcılarda bu ilişkinin mevcudiyetine karşın, yaş ilerledikçe KH patogenezinde yer alan diğer etkenlerin daha ağırlık kazandığı şeklinde yorumlanabilir. Benzer olarak; kök kanalında gelişen pulpal enflamasyonun, KH riski ile ilişkilendirilmesi mümkündür. Pulpal enflamasyon birincil olarak diş çürükleri sonucu meydana gelir. Pulpitis, apikal bölgede bir enflamatuvar cevap oluşturur ve bu cevap sistemik enflamatuvar bir cevaba dönüşerek KH riskini artırabilir. Joshipura ve ark. bir kohort çalışmasında bu ilişkiyi incelemişlerdir.²² Çalışmanın temelini, pulpal enflamasyon belirteci olarak bir veya daha fazla KKT görmüş hastalar ile KKT bulunmayan hastalara iki yılda bir genel sağlıkları ile ilgili soru yöneltmesi, oluşturmaktadır. Çalışmanın sonuçlarına göre, KKT ile KH arasındaki ilişki sadece diş hekimi olan katılımcı alt grubunda görülmüştür. Araştırmacılar bu sonucu; diş hekimlerinin, pulpal enflamasyon/enfeksiyon teşhisi olmadan KKT yaptırmamalarına bağlamaktadırlar.

2009'da yine Caplan ve ark.²³'ün yaptığı ve katılımcıların kişisel beyanına dayalı olan kesitsel bir çalışmada; KKT ve KH arasındaki ilişki incelenmiş, ağızda 25 veya daha fazla dişi bulunan bireyler arasında iki veya daha fazla KKT bulunanların KH'ye yakalanma oranının, hiç KKT yaptırmamış kişilere kıyasla 1.62 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Ağızda 24 veya daha az dişi bulunan katılımcılarda ise, KKT geçmişinden bağımsız olarak KH görülme sıklığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (P>0.05).

Katılımcıların kişisel beyanlarına dayanan ve enflamasyon belirteci olarak ağızda mevcut KKT'lerin temel alındığı çalışmalar, kronik enflamasyon ve KH arasındaki ilişkiyi açıklamakta yetersiz kalabilir. Bu nedenle iki hastalık arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran ve kişisel beyana dayanan çalışmaların, konuya açıklık getirmekten uzak olduğu düşünülür.

364 katılımcının radyografik görüntülerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada²⁴, AP varlığı ile KH, hiperkolesterol, hipertansiyon ve diyabet arasındaki ilişki incelenmiş, AP bulunan hastalarda KH görülme sıklığının 5,3 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p<0.05). AP görülen katılımcıların bulunduğu grubun; altgrup sonuçlarına bakıldığında, AP görülen diş sayısı ve KH arasında bir ilişki görülemezken KH ve KKT bulunan diş sayısı arasında anlamlı bir ilişki belirtilmiştir. Gomes ve ark.²⁵ KH ve endodontik patoloji arasındaki ilişkiyi inceledikleri retrospektif kohort çalışmasında, farklı bir sınıflama kullanmışlardır. 278 katılımcının panoramik radyografileri incelenerek; AP ve KKT söz konusuysa endodontik patoloji olarak kaydedilmiş ve katılımcılar uzun süre gözlem altında tutulmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre, orta yaşlarda endodontik patolojinin fazla olmasının, KH görülmesinde birincil etken olarak değerlendirilemeyeceği belirlenmiştir.

KH'nin erken dönem belirteçleri veya bireyin genetik yatkınlığı gibi sistemik durumlar ile AP varlığını ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Endodontik enfeksiyon ve KH arasındaki olası alakayı inceleyen bir çalışmada, KH'nin erken belirteçlerinden sayılan FMD ve c-IMT görüntülemesi ile AP arasındaki ilişkiyi incelenmiş ve AP görülen hastalarda sağlıklı bireylere göre bu belirteçlerde bozukluk ve artış görülmüştür.²⁶ Messing ve ark.²⁷ 10 tekli nükleotid polimorfizmi ile AP arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında, AP ile hipertansiyona yatkınlık oluşturan tekli gen polimorfizmi arasında pozitif doğru bir eğilim belirtmiştir.

Costa ve ark.²⁸ 2014'te yaptıkları bir çalışmada, koroner anjiyografi geçiren 103 hastanın, periapikal radyografilerini değerlendirerek, AP ve KH arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Periapikal radyografi değerlendirmesi anjiyografi işlemi takiben 2 ay içerisinde tamamlanmıştır. Sonuçlara göre, KH bulunan katılımcılarda kronik apikal periodontitis varlığı, sağlıklı katılımcılara göre iki kat fazladır. Çalışmada, varolan periapikal patojenite ile KH'yi ilişkilendir-

direbilmek için, radyolojik değerlendirmeye zaman sınırlaması getirilmiştir.

Ateroskleroz patogenezi ve oluşturduğu sistemik komplikasyonlarda, enflamasyonun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir.²⁹ Serumda bulunan enflamatuvar göstergelerin seviyelerinin, kardiyovasküler hastalık riski için prediktör olarak rol alabileceği gösterilmiştir.³⁰ Bu göstergeler hücre adezyon molekülleri, sitokinler (interlökin [IL] ve tümör nekroz faktör [TNF]), immunoglobulin (Ig) ile CRP ve amiloid A gibi akut faz proteinleridir. Hücre adezyon molekülleri, CRP, TNF ve IL-6'nin bazal seviyelerinin gelecekte gelişebilecek myokardiyal enfarktüs, inme, periferik vasküler hastalık ve kardiyovasküler hastalık sebebiyle ölüm ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kronik periodontal hastalıkta, enflamatuvar göstergelerin serum seviyelerinin arttığını gösteren çokça kanıt bulunmaktadır.^{31,32} Kronik periodontal hastalık ile sistemik hastalıklar arasındaki bağlantının, kronik apikal periodontitis ile benzerlikler gösterdiği düşünüldüğünde iki hastalıkta da bu ilişkiyi sağlayan, benzer biyolojik altyapının olduğu görülmektedir. Kronik enflamasyon varlığının kardiyak endotelial fonksiyona etkilerini inceleyen bir çalışmada; 40 hastanın kardiyak değerlendirmeleri, serum interlökin seviyeleri, elektrokardiyogram, endotelial akış rezervi ve fiziksel muayene testleri ile gerçekleştirilmiş ve bulguların apikal periodontitis ile ilgisi incelenmiştir. AP görülen genç yetişkinlerde IL-1, IL-2, IL-6 serum seviyelerinde artış görülürken, endotelial akış rezervinin sağlıklı hastalara göre düştüğü belirtilmiştir.³¹ Gomes ve ark.,³³ 2013 yılına kadar yayınlanmış olan, enflamatuvar göstergeler ve AP arasındaki ilişkiyi inceleyen 531 çalışmayı tarayarak bir sistematik review ve meta analiz kaleme almışlardır. Yazarlar, elde edilen verilerde sınırlamalar olmasına rağmen sonuçların tutarlılığını belirtmişler ve AP'nin artmış CRP, IL-1, IL-2, IL-6, IgA, IgG ve IgM ile alakalı olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular, AP'nin lokalize lezyon ile sınırlı kalmayan bir sistemik immun cevabı tetikleyerek sistemik enflamasyonu etkilediğini vurgulamaktadır.

Diyabet ve Apikal Periodontitis İlişkisi

Diyabet'in; ağız içindeki hastalıkların seyrinde değişime sebep olduğu³⁴ ve bu hastalarda periodontitisin yaygınlığı, şiddeti ve ilerlemesinin arttığı belirtilmiştir.³⁵ Bununla birlikte, Diyabet ve PH arasında iki yönlü bir ilişkinin bulunduğu, PH'nin diyabet hastalarının metabolik durumu üzerinde önemli etkisinin olduğu bildirilmiştir.³⁶ PH ve AP etkenleri arasındaki benzerlikler düşünüldüğünde, kronik periapikal enfeksiyon varlığının, diyabet patogenezi katkıda bulunması mümkündür.³⁷ AP'nin trigliserit,³⁸ enflamatuvar hücreler ve interlökin 17³⁹ gibi proenflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerine artışa neden olarak diyabetin sistemik sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle diyabet varlığında AP görülme sıklığı ve endodontik tedavi sonrası apikal iyileşme seyri birçok çalışma-

ya konu olmuştur. Bender ve ark.⁴⁰ diyabet hastalarında periapikal enfeksiyon varlığının, lokal enflamatuvar cevabi arttırdığını ve bunun sonucunda kan şekeri artışı ile hastada kontrol edilemeyen diyabetik bir durum geliştiğini belirtmişlerdir. Marotta ve ark.⁴¹ diyabet hastalarının dişlerinde endodontik patojenite varlığını incelemiş ve diyabet görülen hastalarda tedavi edilmemiş endodontik patoloji görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ve diyabet hastalarının primer enfeksiyona daha yatkın olduğunu bildirmişlerdir. Buna benzer iki farklı vaka-kontrol çalışmasında da diyabet hastalarında endodontik enfeksiyon gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.^{42, 43} Britto ve ark.⁴⁴ çalışmalarında, diyabet ve endodontik patojenite arasında bir ilişki kuramamalarına karşın tip 2 diyabet hastalarında, tedavi sonrası rezidüel lezyon ihtimalinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Diyabet hastalarında endodontik tedavi sonrası periapikal iyileşme seyrinin incelendiği bir çalışmada,⁴⁵ apikal radyolusensi iyileşme oranının diyabetik grupta anlamlı ölçüde az olduğu belirtilmiştir. Buna karşın, 83 katılımcılı diğer bir vaka-kontrol çalışmasında ise endodontik patoloji ile diyabet arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.⁴⁶

Kronik Karaciğer Rahatsızlıkları ve Apikal Periodontitis İlişkisi

Kronik karaciğer rahatsızlıklarında (KKR) görülen yumuşak doku enfeksiyonları, mortalite ve morbiditenin artmasının en etkili sebeplerindendir.⁴⁷ AP'nin sistemik enflamasyonu arttıran etkileri göz önünde bulundurulduğunda, AP sonucunda oluşan periapikal radyolusensinin bu etkiyi arttıracığı düşünülebilir. Literatür incelendiğinde, dental enfeksiyonlar ile KKR arasındaki ilişkiyi değerlendiren retrospektif derlemeler^{48,49} bulursa da bu çalışmaların çoğunlukla periodontal hastalıklar ile KKR arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri görülmektedir.

Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda yapılan bir çalışmada,⁵⁰ 42 hasta ve 42 sağlıklı bireyin panoramik radyografileri incelenmiş ve periapikal durumları, periapikal indeks (PAI)'ye göre skorlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, periapikal lezyon prevalansı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada vaka ve kontrol gruplarının; diyabet, KKH veya periodontal durum gibi, sonuçlara etkisi olabilecek diğer değişkenler açısından karşılaştırılmamış olması, çalışmanın limitasyonları olarak düşünülebilir.

Siroz; yavaşlamış yara iyileşmesi ve irreversibl hepatoselüler yaralanma sonucu, karaciğer boyunca fibröz ve nodüller rejenerasyon oluşmasının bir sonucudur. Grønkvær ve ark.⁵¹ 110 siroz hastasında periapikal radyolusensi varlığını incelemişler ve hastaların yarısında periapikal radyolusensi görülmesine rağmen iki hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Hematolojik Rahatsızlıklar ve Apikal Periodontitis Arasındaki İlişki

Hemofilik hastalarda, iyileşme fazında oluşması gereken anjiogenez bozulmuştur. Enflamasyon ve koagülasyon arasında sıkı bir mutualist bağlantı bulunur. Enflamasyon koagülasyonu tetikleemekle kalmaz koagülasyon da enflamatuvar aktiviteyi önemli ölçüde etkiler.⁵² Enflamatuvar ve iyileşme süreçlerinde, ortak olarak vasküler cevabın aktivasyonu söz konusu olduğundan, iki durumun mekanizması fizyolojik açıdan alakalıdır.⁵³ Kalıtsal kanama bozukluğu (hemofili A, hemofili B, von-Willebrand) olan 58 hastada AP varlığının PAI indeksine göre karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalıklı bireylerde AP prevalansı anlamlı ölçüde yüksek çıkmıştır.⁵⁴ Yine de literatürde konuyla ilgili yeterli çalışmaya rastlanmadığından mevcut bulguların kanıtlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Solunum Yolu Hastalıkları ve Apikal Periodontitis İlişkisi
Pnömoni, pulmoner parenkimayı içeren akciğerlerin enfeksiyon ve enflamasyon durumudur. Morbidite ve mortalite oranı oldukça yüksek olan hastalık, 2011'de dünya üzerinde 3.2 milyon insanın ölüm sebebi olarak belirtilmiştir.⁵⁵ Ağız içi zengin çeşitlilikte microbiyata içerdiğinden, yakın zamanda oral mikroorganizmalar ile pnömوني ilişkilendiren çalışmalar yapılmıştır.^{56,57} Lin ve ark.,⁵⁸ tamamlanmamış kanal tedavisi işlemi ile pnömوني riski arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, kök kanal tedavisinin başlandığı fakat tamamlanmadığı hastalarda pnömوني gelişme oranını tedavisi tamamlanmış hastalara göre 1,5 kat daha yüksek bulmuşlardır ($p < 0.05$). Bu çalışmada sonuçlara etkili olabilecek diğer sistemik hastalıklar da göz önünde bulundurulmuştur. Literatür incelendiğinde, endodontik tedavi ile pnömوني ilişkilendiren başka bir çalışma olmadığından, konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, bu bilgilerin ışığı altında özellikle kardiovasküler sistemi etkileyen sistemik hastalıklar ve endodontik enfeksiyonlar arasında benzer mikrobiyoloji ve enflamasyon yanıtlarının olması nedeniyle yakın bir ilişki kurulmuştur. Kontrol altına alınmamış endodontik enfeksiyonların vücutta sistemik enflamasyonu uyarabilmesinden ötürü uzun dönemde sistemik hastalıkların oluşumunda etkili olması mümkündür. Bu nedenle diş hekimleri, endodontik tedavi yaklaşımlarını bu olası ilişkiyi göz önüne alarak oluşturmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Epidemiology of apical periodontitis, in Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis, D. Orstavik and T.F. Pitt, Editors. 1998, Oxford: Blackwell Science Ltd. p. 179-191.
2. Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. Int Endod J 2004;37:167-73.

3. Periapical Lesions of Endodontic Origin. Ingle's Endodontics. 2008, Hamilton Ontario BC. p. 494-519.
4. Lima SM, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, Arruda MP, Rezende TM. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J* 2013;46:700-709.
5. Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc* 2003;134:43-51.
6. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lalumandier JA, Nelson SS. Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. *J Endod* 2006;32:828-832.
7. Naoum JJ, Chai H, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Lymphotoxin-alpha and cardiovascular disease: clinical association and pathogenic mechanisms. *Med Sci Monit* 2006;12:RA121-124.
8. Stollberger C, Finsterer J. Role of infectious and immune factors in coronary and cerebrovascular arteriosclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:207-215.
9. Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S528-533.
10. Meyer DH, Fives-Taylor PM. Oral pathogens: from dental plaque to cardiac disease. *Curr Opin Microbiol* 1998;1:88-95.
11. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 2000;79:31-35.
12. Bochniak M, Sadlak-Nowicka J. Periodontitis and cardiovascular diseases--review of publications. *Przegl Lek* 2004;61:518-522.
13. Niedzielska I, Janic T, Cierpka S, Swietochowska E. The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: review of the literature. *Med Sci Monit* 2008;14:RA103-106.
14. Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod* 1992;18:427-430.
15. Noiri Y, Li L, Ebisu S. The localization of periodontal-disease-associated bacteria in human periodontal pockets. *J Dent Res* 2001;80:1930-1934.
16. Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumatol* 1999;15:26-27.
17. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535-1545.
18. Jansson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001;28:762-768.
19. JA Microbiology of Endodontic Disease. Ingle's Endodontics. 2008, BC Decker Inc: Hamilton Ontario. p. 221-308.
20. Frisk F, Hakeberg M, Ahlqwist M, Bengtsson C. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand* 2003;61:257-262.
21. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, Offenbacher S, Beck JD. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res* 2006;85:996-1000.
22. Joshipura KJ, Pitiphat W, Hung H-C, Willett WC, Colditz GA, Douglass CW. Pulpal inflammation and incidence of coronary heart disease. *J Endod* 2006;32:99-103.
23. Caplan DJ, Pankow JS, Cai J, Offenbacher S, Beck JD. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1004-1012.
24. An GK, Morse DE, Kunin M, Goldberger RS, Psoter WJ. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. *J Endod* 2016;42:916-920.
25. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Filho AS, Padilha DMP, Simonsick EM, et al., Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J* 2016;49:334-342.
26. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, Sen j, Laller K. Association of Apical Periodontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *J Endod* 2019;45:681-690.
27. Messing M, de Souza AC, Cavalla F, Kookal KK, Rizzo G, Walji M, et al. Investigating potential correlations between endodontic pathology and cardiovascular diseases using epidemiological and genetic approaches. *J Endod* 2019;45:104-110.
28. Costa TH, de Figueiredo Neto JA, de Oliveira AE, Lopes e Maia Mde F, de Almeida AL. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod* 2014;40:164-167.
29. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329.
30. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-294.
31. Cotti E, Dessi C, Piras A, Flore G, Deidda M, Madeddu C, Longu G, Mercurio G. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod* 2011;37:1624-1629.
32. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, Zahorka D, Briseño B, Blettner M, Genth-Zotz S, Münzel T. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endod* 2009;35:626-630.
33. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS,

Hugo FN, Fouad AF, Reynolds MA. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2013;39:1205-1217.

34. Fouad A. Endodontic infections and systemic disease, in *Endodontic Microbiology A. IA*, Editor. 2009, Wiley-Blackwell. p. 320-338.

35. Cianciola LJ, Park BH, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc* 1982;104:653-660.

36. Kurtis M. Diyabetin periodontal dokular üzerindeki etkisi. *Türkiye Klin J Periodontology-Social Topics* 2015:1-6.

37. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E. et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17:e356-361.

38. Cintra LT, da Silva Facundo AC, Azuma MM, Sumida DH, Astolpho RD, Bomfim SR. et al. Pulpal and periodontal diseases increase triglyceride levels in diabetic rats. *Clin Oral Investig* 2013;17:1595-1599.

39. Cintra LT, Samuel RO, Azuma MM, Ribeiro CP, Narciso LG, de Lima VM, et al., Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats. *Clin Oral Investig* 2014;18:2123-2128.

40. Bender IB, Seltzer S, Freedland J. The Relationship of Systemic Diseases to Endodontic Failures and Treatment Procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963;16:1102-1115.

41. Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF Jr. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod* 2012;38:297-300.

42. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod* 2011;37:598-601.

43. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J* 2005;38:564-569.

44. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:449-452.

45. Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Agarwal S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *J Endod* 2017;43:1623-1627.

46. Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Segura-E-

gea JJ. Glycated hemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *J Endod* 2015;41:601-606.

47. Preda S, Trifan A, Gîrleanu I, Stanciu C, Cojocariu C. Infectious complications in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014;118:590-597.

48. Gronkjaer LL. Periodontal disease and liver cirrhosis: A systematic review. *SAGE Open Med* 2015;3:2050312115601122.

49. Aberg F, Helenius-Hietala J, Meurman J, Isoniemi H. et al., Association between dental infections and the clinical course of chronic liver disease. *Hepatol Res* 2014;44:349-353.

50. Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Segura-Sampedro JJ, Torres-Lagares D, López-López J, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatments in liver transplant candidates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18:e773-779.

51. GrønkJær LL, Holmstrup P, Schou S, Schwartz K, Kongstad J, Jepsen P, Vilstrup H. Presence and consequence of tooth periapical radiolucency in patients with cirrhosis. *Hepat Med* 2016;8:97-103.

52. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109:2698-2704.

53. Hoffman M, Monroe DM. Wound healing in haemophilia--breaking the vicious cycle. *Haemophilia* 2010;3:13-18.

54. Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Sánchez-Domínguez B, Torrès-Lagares D, López-López J, Segura-Egea JJ. High prevalence of radiolucent periapical lesions amongst patients with inherited coagulation disorders. *Haemophilia* 2013;19:e110-115.

55. Ho SW, Tsai MC, Teng YH, Yeh YT, Wang YH, Yang SF, Yeh CB. Population-based cohort study on the risk of pneumonia in patients with non-traumatic intracranial haemorrhage who use proton pump inhibitors. *BMJ Open* 2014;4:e006710.

56. Tada A, Miura H. Prevention of aspiration pneumonia (AP) with oral care. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55:16-21.

57. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD008367.

58. Lin PY, Chiang YC, Chou YJ, Chang HJ, Chi LY. Association of unfinished root canal treatments with the risk of pneumonia hospitalization. *J Endod* 2017;43:29-35.