

Bölüm 9

PULPANIN ENFLAMASYON DURUMUNUN TEŞHİSİNDE BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ

Tuba GÖK¹
Adem ÖZDEMİR²

GİRİŞ

Dental pulpa, mikroorganizmalar açısından zengin olan ağız ortamına karşı mekanik destek ve koruma sağlayan sert bir oda içinde bulunmaktadır (1). Pulpa dokusu dişin beslenmesi, innervasyonu ve immün yanıtları için gerekli olmakla birlikte pulpa canlılığının korunması, dişin mekanik direnci ve uzun süreli sağ kalımını artırmaktadır. Bu nedenle herhangi bir restoratif veya endodontik prosedürün amacı, doğru endikasyonlar doğrultusunda pulpa canlılığı ve işlevselliğini korumak olmalıdır (2, 3).

Pulpa enflamasyonu (pulpitis), moleküler faktörlerin aracılık ettiği, birbirini takip eden vasküler ve hücresele olaylar dizisi olarak tanımlanmıştır (4). En yaygın olarak pulpa boşluğunun kommensal oral mikroorganizmalar tarafından işgal edilmesinden kaynaklanmaktadır (5). Pulpanın mikrobiyal enfeksiyonu için diğer potansiyel yollar arasında ise travma, dentin çatlakları, açıkta kalan dentin tübülleri veya apikal foramen yer almaktadır (6).

Hastaların klinik semptom ve muayenelerine dayanarak pulpanın klinik durumu; normal pulpa, geri dönüşümlü pulpitis, semptomatik-aseptomatik geri dönüşümsüz pulpitis ve nekrotik pulpa olarak tanımlanmaktaydı (7). Fakat yapılan histolojik çalışmalarda enflamasyonun genellikle çürük lezyonunun alt bitişindeki alanda lokalize olduğu bulgusu, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis vakalarında pulpa dokusunun korunması ve konservatif tedaviler konusunda yeni araştırmaların yapılmasını teşvik etmiştir (8). Yapılan çalışmalarda klinik olarak geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis olarak belirlenen vakaların çoğunun gözlemsel histolojik verilerle uyumlu olduğu belirtilmiş olsa da yine histolojik verilere göre klinik olarak geri dönüşümsüz pulpitis tanısı olan bazı vakalarda gereksiz yere kanal tedavisi yapılabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD., tgok@firat.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD., ademozdemir0133@gmail.com,

pulpa hastalığının histolojik ve klinik sınıflandırmasının iyileştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (9).

Daha sonra yapılan çalışmalarda geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis tanılarının klinik temelli, işlevsel, ancak biyolojik olmayan terimler olduğu kabul edilmiştir. Geri dönüşümsüz pulpitisin belirti ve semptomları olan dişlerde pulpanın bir kısmını kalıcı olarak korumayı amaçlayan tedavilerin de geliştirilmesiyle birlikte pulpitis “kısmi geri dönüşümsüz pulpitis” olarak sınıflandırmak için çağrılar yapılmıştır (10-12). Bu çalışmaların sonucu olarak 2019 yılında Avrupa Endodonti Derneği, koronal dokularla sınırlı pulpa eflamasyonunun histolojik profilini ve radiküler dokularda korunan vital pulpayı daha doğru bir şekilde yansıtmak için ‘kısmi geri dönüşümsüz pulpitis’ tanımını onaylamıştır (13). Buna ilaveten son yapılan çalışmalar da, kısmi geri dönüşümsüz pulpitis olduğu tahmin edilen dişlerde pulpotominin yüksek bir başarı oranına sahip olduğunu (14) ve sonuçların kanal tedavisi ile karşılaştırılabilir olduğunu bildirmişlerdir (15, 16).

1. PULPANIN ENFLAMASYON DURUMUNUN TEŞHİSİNDEKİ YETERSİZLİKLER

Pulpa ve periapikal doku hastalıklarının dinamik ve ilerleyici olduğu, bu nedenle belirti, semptom, teşhis, tedavi ve prognoz hastalığın evresine ve hastanın durumuna bağlı olarak değişeceği iyi bilinmektedir (7). Günümüzde pulpanın enflamasyon durumunu değerlendirmeyi amaçlayan tanı prosedürleri, klinik ve radyografik muayenenin yanı sıra vaka öyküsünü içermektedir. Klinik muayene, termal veya elektriksel uyarılara karşı pulpa hassasiyeti, palpasyon veya perküsyonda ağrı gibi farklı prosedürlerden oluşmaktadır (17). Bununla birlikte, kısmi geri dönüşümsüz veya geri dönüşümsüz pulpa teşhisi gibi pulpanın gerçek veya histopatolojik durumunu belirlemek için şu anda kullanılan klinik testlerin geçerliliği tartışmalıdır (18). Konik ışıklı bilgisayarlı tomografi, geri dönüşümsüz pulpitis ile ilişkili apikal lezyonları saptamak için etkili bir yol olarak önerilmiş olsa da (19), pulpal enflamatuvar durumu değerlendirmek için kullanımı önerilmemektedir (13). Termal ve elektrik pulpa testi kullanıma uygun klinik testler olmaya devam etmektedir, ancak yetersizdir (20). Çünkü bunlar çok daha iyi sonuç veren pulpanın kan akışını değil, sadece pulpa sinir yanıtını ölçmektedir (21). Tedavi sırasında açığa çıkan pulpa kanamasının rengi ve yoğunluğunun basit bir enflamasyon belirteci olarak yarar sağlayabileceği belirtilmiş olsa da tanısal kesinlik bulunmamaktadır (22). Bu yüzden bu tanı yöntemlerinin öznel ve nispeten yetersiz olduğu, sadece klinik rehberlik sağladığı, dolayısıyla pulpanın gerçek histopatolojik durumunu yansıtmadığı ifade edilmiştir (18, 23).

Yukarıda belirtildiği gibi mevcut tüm teknikler, hem pulpal enflamasyonun şiddetini doğru bir şekilde tanımlama hem de enflamatuar durum ile etkilenen dokunun iyileşme potansiyeli arasındaki bağlantıyı belirleme kapasiteleri bakımından sınırlıdır. Histoloji, pulpanın enflamasyon durumunu belirlemek için altın standart olarak belirtilmiştir ancak dişin çekilmesinden sonra uygulanması mümkündür (24, 25). Tüm bu nedenlerden dolayı pulpanın gerçekten kısmi veya geri dönüşümsüz şekilde enflamasyonlu olup olmadığını doğru bir şekilde tespit etmek önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir (21, 26). Bu durumun üstesinden gelebilmek, yani pulpanın enflamasyon seviyesini teşhis edebilmek için enflamatuar mediatörlerin veya genlerin araştırıldığı biyobelirteç araştırmaları in-vitro, ex-vivo ve hayvan çalışmaları olarak yapılmıştır ve günümüzde de güncel araştırmalar olarak oldukça önem kazanmıştır, fakat test aşamaları uzun sürmektedir. Günümüzde klinik karar vermeyi iyileştirmeye ve vital pulpa tedavisinin tedavi sonuçlarını tahmin etmeye yardımcı olmak için pulpa enflamasyonunun şiddetini belirleyecek bu biyobelirteçleri kısa sürede gösteren “hasta başı testlere” ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (27).

2. PULPANIN ENFLAMASYON ŞİDDETİNİN ARAŞTIRILMASINDA ÖRNEK ALINAN SIVILAR

Biyobelirteçler, normal fizyolojik, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin göstergeleri olarak biyolojik sıvılarda objektif olarak ölçülebilen hücresel, biyokimyasal, moleküler değişiklikleri ifade eder (28). Semptomatik ve semptomatik olmayan vakalardaki biyofilm bileşenleri gibi endodontik örneklerden molekülleri tanımlayan ve ilişkilendiren herhangi bir çalışma türü biyobelirteç araştırması olarak görülebilir (29). Pulpa kanındaki biyobelirteçlerin kalitatif ve kantitatif değerlendirmesinin, pulpanın durumu hakkında değerli bilgileri ortaya koymak için objektif bir yöntemi temsil ettiği bildirilmiştir (30).

Teşhis üzerine endodontik araştırmalar açısından değerlendirildiğinde, sistemik biyobelirteçlerle ilgili olarak genel sağlık gibi birçok kafa karıştırıcı faktör sonuçları etkileyebilmekte ve gerçek metodolojik sorunlar ortaya çıkabilmektedir (31). Bu yüzden endodontik araştırmalarda, ilgili bölgede veya yakınında lokal olarak artan veya mevcut olan molekülleri aramak daha uygun görülmektedir. Bu yaklaşım, birçok morfojenin lokal olarak salındığı ve yalnızca endokrin veya parakrin işlevi olduğu gerçeğini dikkate alır. Örneğin vital pulpa tedavisinde pulpitis durumunda, biyolojik bilgi doğrudan etkilenen alandan veya yara yüzeyinden elde edilebilir (32). İlgili bölgede yerel olarak üretilen bu tür biyobelirteçler “lo-

kal biyobelirteçler” olarak adlandırılmıştır (33). Klinik probleme bağlı olarak, bu biyobelirteçler non-invaziv veya intraoperatif olarak elde edilebilir ve ele alınan klinik probleme bağlı olarak yine diagnostik, prognostik veya prediktif olabilirler (32).

Endodontik biyobelirteç araştırmalarında dikkate alınması gereken sıvılar arasında dentin sıvısı, pulpa sıvısı (vital pulpa tedavisinde kanamanın durmasından sonra), pulpa kanı, dişeti oluğu sıvısı ve periapikal sıvı bulunur (34). Klinik örneklerde pulpitis tedavisi kapsamında değerlendirilecek sıvılar arasında ise pulpa, dentin sıvısı, pulpa sıvısı ve pulpa kanı yer almaktadır (30, 35). Dentin sıvısı, pulpa dokusu sıvısının bileşen konsantrasyonlarını belirleyerek altındaki pulpanın durumunu değerlendirmek için sıvı biyopsi işlevi görebilir (36). Dentin sıvısı kolayca toplanır ve serum proteinleri ve immünooglobulinler içeren serumdan türetilen bir doku sıvısı olarak kabul edilir (protein konsantrasyonu, plazmanınkinin yaklaşık beşte biridir). Bu nedenle, dentin sıvısı “pulpa hastalığı için hastaya özel tanı testi” olarak hizmet edebilir (36, 37). Bu yöntem, invaziv olmadığı için teorik olarak umut vericidir. Ancak yeterli dentin sıvısı toplamanın zorluğu, kullanımını klinik olarak kullanışsız hale getirmektedir (37, 38). Pulpa kanı ile değerlendirmenin ana dezavantajı invaziv olmasıdır. Bununla birlikte, heparinize mikrokapiller tüpler veya mikrodializ kullanılarak pulpadan kan alınmasının pratik ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır (35).

3. PULPANIN ENFLAMATUAR DURUMUNUN MOLEKÜLER TEŞHİSİNE YÖNELİK ARAŞTIRMALARDA DİKKATE ALINMASI GEREKEN HUSUSLAR

Dental pulpa hastalığının moleküler teşhisine yönelik ilk adım, temel enflamatuar mediatörlerin tanımlanması ve bunların enflamasyon ve rejenerasyondaki rollerinin iyi anlaşılmasıdır (25). Daha önce, pulpitis için potansiyel biyobelirteçler genellikle enflamasyonun başlamasından ve alevlenmesinden sorumlu olan çeşitli proenflamatuar sitokinlere dayalı olarak tanımlanıyordu (24, 25). Bununla birlikte, onarımı artıran bazı molekül seviyelerinin de yüksek iyileşme potansiyeli olan pulpa dokusunda arttığı belirtilmiştir. Örneğin, geri dönüşümlü pulpitis örneklerinde, osteokalsin, vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi çeşitli anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunda, normal pulpa veya geri dönüşümsüz pulpitis örneklerine göre belirgin artışlar olduğu bildirilmiştir (39, 40). Diş savunmasında yer alan onarımla ilgili moleküllerin, pulpa enflamasyonunun ilerlemesi ile dikkate değer değişiklikler gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda, onarımı artıran matriks

metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1) gibi moleküller ile de pulpitisin şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koyulmuştur. Dolayısıyla hem enflamasyon hem de onarımda görev alan biyobelirteçlerin niteliği ve niceliği, özellikle tetiklenen bağışıklık tepkisinin türü açısından, enflamasyonun gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (41, 42).

Enflamatuar ve immün yanıtların doğası gereği karmaşık süreçler olduğu için immüno-enflamatuar yanıtın tek bir analite değil, daha çok bir kombinasyona bağlı olduğu bildirilmiştir (43). Bu yüzden biyobelirteç araştırmalarında tek bir biyobelirteçten ziyade kombine olarak değerlendirilme yapmak daha çok önem kazanmaktadır (25). Pulpa enflamasyonunda enflamatuar mediatörlerin multipleks testler ile ölçülen ekspresyonları daha önce literatürde tanımlanmıştır (44).

Enflamatuar mediatörlerin kalitesi ve miktarı, özellikle oluşturulan doku immün yanıtının türü ile ilgili olarak, enflamatuar evrimin anahtarıdır. Enflamatuar mediatörler, pulpa dokusu içindeki enflamatuar süreci düzenler. Bu nedenle mediatörlerin pulpa dokusu içindeki ekspresyonlarının hem niteliksel hem de niceliksel olarak incelenmesi, daha doğru ve biyolojik olarak sağlam bir tanı aracı olarak pulpanın inflammatuar durumunu yansıtan biyolojik belirteçler olarak yol gösterir (25).

Enflamasyon, rejenerasyon için bir ön koşul olduğundan, belirli enflamatuar araçların hem enflamasyonda hem de rejenerasyonda rolü vardır. Her iki rol de bu mediatörlerin konsantrasyon, zaman veya şartlarına bağlıdır. Dolayısıyla bu enflamatuar mediatörleri kullanan testler için eşik noktaları belirlenmelidir. Biyobelirteçlerin normal fizyolojik koşullarda da bulunabileceği göz önünde bulundurulduğunda, eşik noktaları geri dönüşümlü pulpitisin sınırlarını yansıttığına karar verilen pulpa dokusu enflamatuar mediatörlerinin seviyelerine dayalı olmalıdır. Bu biyomolekülleri nitel ve nicel doğrulukla saptamak için klinik araçlar ve yöntemler halen geliştirilmektedir. Yöntemler, klinik uygulamada uygulanabilir olmalı ve tedaviye adapte edilmelerini sağlamak için hasta başında yürütülebilir olmalıdır (25).

Biyobelirteçlerin enflamasyonla birlikte değişebilen moleküler değişiklikleri ifade ettiği göz önünde bulundurulduğunda hastaların antienflamatuar ilaç kullanmış olması biyobelirteç değerlerinde değişikliğe sebep olabilmektedir. Araştırmalarda değerlendirilen hastalar, ağrı veya patolojinin farklı evrelerinde ağrı kesici kullanmaya başlayabilir bu nedenle elde edilen biyobelirteç değerlerinde geniş aralıklar oluşabilir. Özellikle anti-enflamatuar ilaç kullanmış olan hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (35).

4. PULPA ENFLAMASYON VE ONARIMINDA ROL ALAN BİYOBELİRTEÇLER

Pulpa biyolojisinin modern anlayışı ve biyoaktif materyallerin geliştirilmesi, kuşkusuz, enflamasyonlu diş pulpalarının yönetiminde bir paradigma kaymasına yol açmıştır (25). Günümüze kadar pulpanın enflamasyon seviyesini teşhis edebilmek için enflamatuar mediatörlerin yanında genlerin de araştırıldığı birçok biyobelirteç çalışması yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. İnsan dental pulpa dokularında çeşitli derecelerde enflamasyona sahip 89'dan fazla enflamatuar mediatör değerlendirilmiştir (24). Fakat pulpa enflamasyon ve onarımında değerlendirilen bu biyobelirteçlerin bir kısmında, yapılan çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması veya sınırlı katkı sağlaması gibi nedenlerle henüz kesin kanıtlar elde edilememiştir. İdeal bir biyobelirteç, tanıda, prognoz ve tedavinin izleminde kullanılabilir ve rutin klinik kullanım için kolay uygulanabilir ve hızla sonuç alınabilir olmalıdır (45-47). Bu yüzden pulpa enflamasyon ve onarımında değerlendirilen biyobelirteçlerden çalışmalarda en sık kullanılan ve tanısal olarak kullanılma potansiyeli daha fazla olanlar aşağıda belirtilmiştir.

4.1. Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9)

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), dokuların normal ve patolojik yeniden şekillenmesi sırasında meydana gelen hücre dışı matris bileşenlerinin bozulmasından sorumlu çinko bağımlı endopeptidazlardır (48). Dental enflamatuar süreçlerin tanısındaki rolleri nedeniyle MMP'ler ile ilgili son yıllarda giderek daha fazla araştırma yapılmıştır (35). Enflamasyon sırasında diş pulpasında araştırılan çeşitli MMP'ler (1,2,3,8 ve 9) arasında, MMP-9'un pulpa dokusunun parçalanmasında çok önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (35, 49, 50). MMP-9, sağlıklı dokulara kıyasla iltihaplı dokularda bol miktarda bulunan polimorfonükleer lökositler tarafından öncelikle salgılanır. Ana rolleri kollajen ekstraselüler zemin maddesini parçalamak olduğundan, MMP-9'lar genellikle pulpa dokusu yıkımının belirteçleri olarak kabul edilir (51). MMP-9 konsantrasyonlarının, enflamasyonun farklı aşamalarında pulpa dokusunda önemli ölçüde farklı olduğu bildirilmiştir (35). Pulpa doku yıkımı, MMP'ler ve MMP'lerin doku inhibitörleri (TIMP'ler) tarafından kısmen düzenlenmektedir (48).

4.2. Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1 (TIMP-1)

TIMP'ler, MMP'lerin proteolitik aktivitesini geri dönüşümlü olarak inhibe eden proteinlerdir (52-54). Geri dönüşü olmayan pulpitis teşhisi konan dişlerde insan pulpa dokularında ve dentin sınırlarında TIMP-1 ekspresyonunun yukarı doğru düzenlendiği bildirilmiştir (35, 42, 55). Fakat TIMP-1 seviyeleri, pulpa dokusundaki farklı enflamasyon aşamalarını ayırt etmede MMP-9 seviyelerine göre daha

az duyarlıdır. MMP-9 ile karşılaştırıldığında, TIMP-1 seviyeleri, TIMP-1'in fizyolojik fonksiyonu ile uyumlu olarak, pulpa dokusundaki enflamatuar süreçler sırasında gecikmeli bir artış göstermektedir. Dokunun yeniden şekillenmesi için bir düzenleyici olarak TIMP-1, yüksek MMP-9 seviyelerinin neden olduğu kontrolsüz hücre dışı matris dönüşümünü önler. TIMP-1'in bu spesifik aşağı düzenleyici işlevi, TIMP-1'in MMP-9'a kıyasla biraz gecikmeli olarak eksprese edilmesinin nedeni olarak ifade edilmiştir ve bu nedenle pulpa iltihabının erken evrelerinde daha az duyarlı bir protein belirteci olarak görünmektedir (42).

TIMP-1'in diş pulpa hücrelerinde eksprese edilebildiği ve pulpa hücrelerinin proliferasyonunu ve odontojenik farklılaşmasını önemli ölçüde desteklediği de bildirilmiştir (56). Ek olarak, TIMP-1, bir pulpa kaufajı modelinde tersiyer dentinogenezisi indükleyen mineral trioksit agregat'a benzer bir işleve sahiptir (56). TIMP-1'in iltihaplı pulpadaki yüksek ekspresyonu, TIMP-1'in dental pulpa kök hücrelerinin proliferasyonunu ve dentinogenezisi teşvik ederek sonraki doku onarım olaylarını kolaylaştırabileceği gösterilmiştir. Genel olarak, TIMP-1, çoklu biyolojik fonksiyonları nedeniyle diş pulpası hasarına yanıtta önemli bir rol oynayabilir (42). TIMP-1'in pulpitiste dental savunma ve onarımı düzenlediği mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla araştırma gereklidir.

4.3. İnterlökin-6 ve 8 (IL-6 ve 8)

IL'ler hem enflamatuar (IL-2, IL-6, IL-8) hem de anti-enflamatuar (IL-4, IL-10, IL-13) etkilere sahip olabilir ve hassas enflamasyon modülatörleri olarak görev yapmaktadır (57). Yapılan çalışmalarda geri dönüşümlü ve dönüşümsüz pulpa enflamasyonuna sahip dişlerde IL-6 ve IL-8 düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (39, 57, 58).

IL-6, makrofajlar, nötrofiller, keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri içeren çeşitli farklı hücreler tarafından sentezlenir (59). IL-6, MMP düzeylerinin artması yoluyla doku bozulmasını uyarma ve olgun B lenfositlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını indüklemeye potansiyeline sahiptir (60, 61). Bir çalışmada sağlıklı pulpada herhangi bir IL-6 tespit edilmemiş olsa da, geri dönüşümsüz pulpa enflamasyonuna sahip dişlerde daha yüksek seviyeler rapor edilmiştir (62).

IL-8, nötrofiller ve lenfositler için kemotaktik bir aracı görevi görür (43, 63) ve IL-8, makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri dahil olmak üzere birçok pulpa hücresi tarafından üretilir (64). In-vitro koşullarda, odontoblast hücreleri, özellikle lipopolisakkarit olmak üzere patojenle ilişkili moleküler model stimülasyonu ile önemli ölçüde artan IL-8 ekspresyonu sergiler. Artan IL-8 ekspresyonu, pulpa içindeki artmış polimorfonükleer nötrofiller ile ilişkilidir, çünkü IL-8 nötrofil kemotaksisini ve degranülasyon sırasında bozunma enzimlerinin

salınımını indükler (63). Bu nedenle, IL-8 genellikle akut enflamatuvar yanıtta birincil düzenleyici molekül olarak tanımlanır ve yüksek seviyeler akut enflamatuvar yanıtı sürdürebilir ve şiddetlendirebilir. Bu aktivite, geri dönüşü olmayan pulpitisi pulpa dokusunda artan IL-8 ekspresyonunun bulgularını desteklemektedir.

4.4. İnterlökin-1 α , 1 β (IL-1 α , 1 β)

IL-1 α ve IL-1 β , proenflamatuvar reaksiyonlarda olduğu kadar prostaglandin, hücre yapışma molekülleri ve IL-6 ve IL-8 gibi diğer proenflamatuvar sitokinlerin üretimi yoluyla kemik rezorbsiyonunda ve hücre proliferasyonunda önemli bir role sahiptir (43). IL-1 α , aktive edilmiş monositler ve makrofajlar tarafından salgılanması nedeniyle hücrel bağışıklık tepkisinin başlatıcısı olarak bilinmektedir. Aynı zamanda prostaglandin salınımını ve fibroblastların uyarılmasını indüklemektedir (65). IL-1 α 'nın MMP'lerin ve TIMP'lerin farklı düzenlenmesiyle pulpa yıkımını indükleyebileceğini bildirilmiştir (66).

IL-1 β , çoğalma, farklılaşma ve apoptoz gibi temel hücrel olayların önemli bir aracıdır (67). Hem geri dönüşümlü hem de geri dönüşümsüz pulpitise sahip dişlerde IL-1 α ve IL-1 β seviyelerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (39). Fakat IL-1 β 'nin güçlü bir kemik resorbtif sitokin olarak etki ettiği, bu nedenle pulpitis-ten ziyade periodontitis için bir belirteç olarak değerlendirilmesinin daha uygun olabileceği belirtilmiştir (41).

4.5. Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α)

TNF- α , lökosit toksisitesini artıran, akut faz enflamatuvar proteinleri uyaran ve enflamatuvar sitokin üretimini indükleyen bir pleiotropik moleküldür. TNF- α , enfeksiyona karşı dental pulpa yanıtı için gerekli olan bir anti-enflamatuvar aracıdır (68, 69). Yüksek TNF- α konsantrasyonları diş pulpası kök hücrelerinde alkalik fosfataz, osteopontin, osteokalsin, osteriks ve Runx2 ekspresyonunu aşağı regüle ederken, düşük TNF- α konsantrasyonları zıt biyolojik etkiler üretir (70). Bu nedenle, yüksek TNF- α konsantrasyonları, Wnt/b-katenin yolu yoluyla pulpa hücre mineralizasyonunu inhibe eder (71). Klinik olarak geri dönüşümsüz pulpitis teşhisi konan pulpa dokuları, pulpa onarımını engelleyebilen ve apoptozu indükleyebilen artmış TNF- α ekspresyonu göstermektedir. Kesin bir TNF- α eşik değeri, rejenerasyonun imkânsız olduğu pulpa durumunu belirlemek için gerekli olabilir (25).

Yukarıda anlatılan biyobelirteçler dışında yapılan çalışmalarda, klinik olarak geri dönüşümsüz semptomatik pulpitis teşhisi konan dişlerde çok sayıda enflamatuvar mediatörün immün yanıtlarda rol aldığı bildirilmiştir. Yapılan bir sistematik derlemeye göre geri dönüşümlü pulpitis ile geri dönüşümsüz pulpitis arasındaki ilişkili biyobelirteçlerin varlığını incelemek için pulpa dokusunu substrat olarak kullanarak yapılan çalışmalarda sitokinler, proteazlar ve diğer enzimler, enflama-

tuar mediatörler, antimikrobiyal peptitler anlamlı olarak rapor edilmiştir (24). Fakat daha önce belirtildiği gibi pulpa enflamasyonu teşhisinde bütün bu biyobelirteçlerin tanısallık olarak kullanılması potansiyelinin olabilmesi için daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

5. PULPA ENFLAMASYONUNUN TEŞHİSİNDE GEN ARAŞTIRMALARI

Biyobelirteçleri kullanarak pulpitis tanısını iyileştirme girişimleri arasında gen analizlerinin de önemli yere sahip olduğu bildirilmiştir (72). Substrat için pulpa erişilebilirliği sınırlı olmasına rağmen, çok sayıda çalışma pulpitis seviyesini belirlemek için lokal olarak elde edilen biyobelirteçlerin kullanıldığını bildirmiştir (24, 25, 73). Sağlıklı ve enflamasyonlu pulpada farklı şekilde eksprese edilen çeşitli enflamatuar sitokinler ve mediatörler, potansiyel biyobelirteçler olarak önerilmiştir. Ancak bu çalışmalarda, aday biyobelirteçler araştırmacılar tarafından önceden seçilmiştir ve sayısı genellikle sınırlandırılmıştır. Böylece pulpitis ve sağlıklı pulparın mikrodizi gen ekspresyon verilerini kullanan alternatif bir moleküler analiz, biyobelirteçlerin seçimi için daha kapsamlı ek bir yöntem olacağı bildirilmiştir. Bu tür verilerin analizi ile yeni biyobelirteçleri tanımlamak için diferansiyel ekspresyon analizi kullanılarak pulpitis özgü bir gen imzası oluşturulabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca, gen ekspresyonu için bağlantı haritalaması gibi biyoinformatik platformların, pulpitis gen imzasını sağlıklı bir durum lehine potansiyel olarak değiştirebilecek bileşikler tanımlamak için kullanılabileceği de bildirilmiştir (72). Pulpitisin altında yatan biyolojik belirteçler biyoinformatik analiz kullanılarak başarılı bir şekilde ortaya çıkarılsa da çalışmaların iyileştirilmesi gerektiği rapor edilmiştir (74).

SONUÇ

Dental ağrı tanımları subjektif olduğundan, pulpa enflamasyonu şiddetini ve pulpa dokusunun endodontik prosedürlere yanıt verme yeteneğini doğru bir şekilde belirlemek için klinik tanı tek başına güvenilir değildir. Sonuç olarak, vital pulpa tedavisi genellikle ampirik karar verme kriterleri izlenerek gerçekleştirilmektedir. Güncellenen bilgiler ile pulpa hastalığının teşhisi için yeni araçlara duyulan ihtiyaç giderek daha belirgin hale gelmektedir. Bu konuda yapılan biyobelirteç araştırmaları umut verici olmakla birlikte, vital pulpa tedavisi için uygun klinik endikasyonları belirlemek ve vital pulpa tedavisinden sonra prognozu optimize etmek için yardımcı olabilir.

Moleküler temelli stratejiler, pulpa enflamasyon şiddetinin belirlenmesi ile daha kesin teşhisler sağlayarak diş hekimlerinin karar verme sürecini değiştirebilir ve hasta değerlendirmesini ve özelleştirilmiş tedavilere yönelik tedaviyi geliştirebilir. Gereksiz kanal tedavisi yapılmasının azaltılması hastalara hem biyolojik hem de sosyoekonomik avantajlar sağlayacaktır.

ÖNERİLER

Gelecekteki araştırmalar, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis arasındaki klinik ayrımın yapılmasına yardımcı olabilecek moleküler bir yaklaşıma dayalı güvenilir sonuç veren basit, ucuz ve anlaşılır teşhis kiti geliştirmeyi amaçlamalıdır. Bunun için yapılacak olan yeni araştırmaların doğruluğunu sağlamak amacıyla biyobelirteçler ve histolojik tanımlar arasında doğrudan korelasyonlar kurulmalıdır ve endodonti alanında biyobelirteç araştırmalarını geliştirmek için kılavuzlar geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yu C, Abbott PV. An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury. *Australian Dental Journal*. 2007;52(1 Suppl): S4-16. doi:10.1111/j.1834-7819.2007.tb00525.x.
2. Reeh ES, Messer HH, Douglas WH. Reduction in tooth stiffness as a result of endodontic and restorative procedures. *Journal of Endodontics*. 1989;15(11): 512-516. doi:10.1016/s0099-2399(89)80191-8.
3. Schmidlin K, Schnell N, Steiner S, et al. Complication and failure rates in patients treated for chronic periodontitis and restored with single crowns on teeth and/or implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(5): 550-557. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01907.x.
4. Ahlquist ML, Franzén OG. Inflammation and dental pain in man. *Endodontics & Dental Traumatology*. 1994;10(5): 201-209. doi:10.1111/j.1600-9657.1994.tb00070.x.
5. Hahn CL, Falkler WA, Jr, Minah GE. Microbiological studies of carious dentine from human teeth with irreversible pulpitis. *Archives of Oral Biology*. 1991;36(2): 147-153. doi:10.1016/0003-9969(91)90077-8.
6. Bergenholtz G. Inflammatory response of the dental pulp to bacterial irritation. *Journal of Endodontics*. 1981;7(3): 100-104. doi:10.1016/s0099-2399(81)80122-7.
7. Glickman GN. *Endodontic Diagnosis (American Association of Endodontists)* 2013. (10/02/2022 tarihinde <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/07/endodonticdiagnosisfall2013.pdf> adresinden ulaşılmıştır)
8. Simon S, Perard M, Zanini M, et al. Should pulp chamber pulpotomy be seen as a permanent treatment? Some preliminary thoughts. *International Endodontic Journal*. 2013;46(1): 79-87. doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02113.x.
9. Ricucci D, Loghin S, Siqueira JF, Jr. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. *Journal of Endodontics*. 2014;40(12): 1932-1939. doi:10.1016/j.joen.2014.08.010.
10. Qudeimat MA, Alyahya A, Hasan AA. Mineral trioxide aggregate pulpotomy for permanent molars with clinical signs indicative of irreversible pulpitis: a preliminary study. *International Endodontic Journal*. 2017;50(2): 126-134. doi:10.1111/iej.12614.
11. Taha NA, Ahmad MB, Ghanim A. Assessment of Mineral Trioxide Aggregate pulpotomy in mature permanent teeth with carious exposures. *International Endodontic Journal*. 2017;50(2): 117-125. doi:10.1111/iej.12605.

12. Taha NA, Khazali MA. Partial Pulpotomy in Mature Permanent Teeth with Clinical Signs Indicative of Irreversible Pulpitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics*. 2017;43(9): 1417-1421. doi:10.1016/j.joen.2017.03.033.
13. Duncan HF, Galler KM, Tomson PL, et al. European Society of Endodontology position statement: Management of deep caries and the exposed pulp. *International Endodontic Journal*. 2019;52(7): 923-934. doi:10.1111/iej.13080.
14. Zanini M, Hennequin M, Cousson PY. Which procedures and materials could be applied for full pulpotomy in permanent mature teeth? A systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2019;77(7): 541-551. doi:10.1080/00016357.2019.1614217.
15. Asgary S, Eghbal MJ, Fazlyab M, et al. Five-year results of vital pulp therapy in permanent molars with irreversible pulpitis: a non-inferiority multicenter randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2015;19(2): 335-341. doi:10.1007/s00784-014-1244-z.
16. Galani M, Tewari S, Sangwan P, et al. Comparative Evaluation of Postoperative Pain and Success Rate after Pulpotomy and Root Canal Treatment in Cariously Exposed Mature Permanent Molars: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Endodontics*. 2017;43(12): 1953-1962. doi:10.1016/j.joen.2017.08.007.
17. Baume R. *Lehrbuch der Zahnheilkunde*: Felix; 1877.
18. Dummer PM, Hicks R, Huws D. Clinical signs and symptoms in pulp disease. *International Endodontic Journal*. 1980;13(1): 27-35. doi:10.1111/j.1365-2591.1980.tb00834.x.
19. Abella F, Patel S, Duran-Sindreu F, et al. Evaluating the periapical status of teeth with irreversible pulpitis by using cone-beam computed tomography scanning and periapical radiographs. *Journal of Endodontics*. 2012;38(12): 1588-1591. doi:10.1016/j.joen.2012.09.003.
20. Jespersen JJ, Hellstein J, Williamson A, et al. Evaluation of dental pulp sensibility tests in a clinical setting. *Journal of Endodontics*. 2014;40(3): 351-354. doi:10.1016/j.joen.2013.11.009.
21. Mejäre IA, Axelsson S, Davidson T, et al. Diagnosis of the condition of the dental pulp: a systematic review. *International Endodontic Journal*. 2012;45(7): 597-613. doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02016.x.
22. Matsuo T, Nakanishi T, Shimizu H, et al. A clinical study of direct pulp capping applied to carious-exposed pulps. *Journal of Endodontics*. 1996;22(10): 551-556. doi:10.1016/s0099-2399(96)80017-3.
23. Garfunkel A, Sela J, Ulmanky M. Dental pulp pathosis. Clinicopathologic correlations based on 109 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1973;35(1): 110-117. doi:10.1016/0030-4220(73)90101-1.
24. Rechenberg DK, Galicia JC, Peters OA. Biological Markers for Pulpal Inflammation: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(11): 1-24. doi:10.1371/journal.pone.0167289.
25. Zanini M, Meyer E, Simon S. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*. 2017;43(7): 1033-1051. doi:10.1016/j.joen.2017.02.009.
26. Bjordal L, Simon S, Tomson PL, et al. Management of deep caries and the exposed pulp. *International Endodontic Journal*. 2019;52(7): 949-973. doi:10.1111/iej.13128.
27. Duncan HF, Cooper PR, Smith AJ. Dissecting dentine-pulp injury and wound healing responses: consequences for regenerative endodontics. *International Endodontic Journal*. 2019;52(3): 261-266. doi:10.1111/iej.13064.
28. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2004;1(2): 182-188. doi:10.1602/neurorx.1.2.182.
29. Loureiro C, Buzalaf MAR, Moraes FRN, et al. Quantitative proteomic analysis in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis. *International Endodontic Journal*. 2021;54(6): 834-847. doi:10.1111/iej.13480.
30. Sharma R, Kumar V, Logani A, et al. Association between concentration of active MMP-9 in pulpal blood and pulpotomy outcome in permanent mature teeth with irreversible pulpitis - a preliminary study. *International Endodontic Journal*. 2021;54(4): 479-489. doi:10.1111/iej.13437.

31. Vidal F, Fontes TV, Marques TV, et al. Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients. *International Endodontic Journal*. 2016;49(12): 1107-1115. doi:10.1111/iej.12567.
32. Zehnder M, Belibasakis GN. A critical analysis of research methods to study clinical molecular biomarkers in Endodontic research. *International Endodontic Journal*. 2021: (Online ahead of print). doi:10.1111/iej.13647.
33. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, et al. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37(1): 30-36. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01506.x.
34. Rechenberg DK, Zehnder M. Molecular diagnostics in endodontics. *Endodontic Topics*. 2014;30(1): 51-65.
35. Mente J, Petrovic J, Gehrig H, et al. A Prospective Clinical Pilot Study on the Level of Matrix Metalloproteinase-9 in Dental Pulpal Blood as a Marker for the State of Inflammation in the Pulp Tissue. *Journal of Endodontics*. 2016;42(2): 190-197. doi:10.1016/j.joen.2015.10.020.
36. Maita E, Simpson MD, Tao L, et al. Fluid and protein flux across the pulpodentine complex of the dog in vivo. *Archives of Oral Biology*. 1991;36(2): 103-110. doi:10.1016/0003-9969(91)90072-3.
37. Knutsson G, Jontell M, Bergenholtz G. Determination of plasma proteins in dentinal fluid from cavities prepared in healthy young human teeth. *Archives of Oral Biology*. 1994;39(3): 185-190. doi:10.1016/0003-9969(94)90043-4.
38. Bergenholtz G, Jontell M, Tuttle A, et al. Inhibition of serum albumin flux across exposed dentine following conditioning with GLUMA primer, glutaraldehyde or potassium oxalates. *Journal of Dentistry*. 1993;21(4): 220-227. doi:10.1016/0300-5712(93)90133-b.
39. Abd-Elmeguid A, Abdeldayem M, Kline LW, et al. Osteocalcin expression in pulp inflammation. *Journal of Endodontics*. 2013;39(7): 865-872. doi:10.1016/j.joen.2012.12.035.
40. Emilia E, Neelakantan P. Biomarkers in the dentin-pulp complex: role in health and disease. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2015;39(2): 94-99. doi:10.17796/jcpd.39.2.r32617516412p710.
41. Hirsch V, Wolgin M, Mitronin AV, et al. Inflammatory cytokines in normal and irreversibly inflamed pulps: A systematic review. *Archives of Oral Biology*. 2017; 82:38-46. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.05.008.
42. Li M, Tian J, Xu Z, et al. Histology-based profile of inflammatory mediators in experimentally induced pulpitis in a rat model: screening for possible biomarkers. *International Endodontic Journal*. 2021;54(8): 1328-1341. doi:10.1111/iej.13514.
43. Zehnder M, Delaleu N, Du Y, et al. Cytokine gene expression--part of host defence in pulpitis. *Cytokine*. 2003;22(3-4): 84-88. doi:10.1016/s1043-4666(03)00116-9.
44. Abd-Elmeguid A, Yu DC. Dental pulp neurophysiology: part 2. Current diagnostic tests to assess pulp vitality. *Canadian Dental Association*. 2009;75(2): 139-143.
45. Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Annals of Intensive Care*. 2013;3(1): 1-17. doi:10.1186/2110-5820-3-22.
46. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(1): W1-12. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1.
47. Bachmann LM, Jüni P, Reichenbach S, et al. Consequences of different diagnostic "gold standards" in test accuracy research: Carpal Tunnel Syndrome as an example. *International Journal of Epidemiology*. 2005;34(4): 953-955. doi:10.1093/ije/dyi105.
48. Nagase H, Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases. *The Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(31): 21491-21494. doi:10.1074/jbc.274.31.21491.
49. Chang YC, Yang SF, Hsieh YS. Regulation of matrix metalloproteinase-2 production by cytokines and pharmacological agents in human pulp cell cultures. *Journal of Endodontics*. 2001;27(11): 679-682. doi:10.1097/00004770-200111000-00007.

50. Gusman H, Santana RB, Zehnder M. Matrix metalloproteinase levels and gelatinolytic activity in clinically healthy and inflamed human dental pulps. *European Journal of Oral Sciences*. 2002;110(5): 353-357. doi:10.1034/j.1600-0722.2002.21347.x.
51. Okamoto T, Takahashi S, Nakamura E, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 and hepatocyte growth factor in the cerebrospinal fluid of infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Early Human Development*. 2010;86(4): 251-254. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.03.007.
52. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *Journal of Periodontology*. 1993;64(5 Suppl): 474-484. doi:10.1902/jop.1993.64.5s.474.
53. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2001;17: 463-516. doi:10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.
54. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010;1803(1): 55-71. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.01.003.
55. Brizuela C, Meza G, Mercadé M, et al. Inflammatory biomarkers in dentinal fluid as an approach to molecular diagnostics in pulpitis. *International Endodontic Journal*. 2020;53(9): 1181-1191. doi:10.1111/iej.13343.
56. Okamoto M, Takahashi Y, Komichi S, et al. Effect of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 on human pulp cells in vitro and rat pulp tissue in vivo. *International Endodontic Journal*. 2019;52(7): 1051-1062. doi:10.1111/iej.13099.
57. Akbal Dincer G, Erdemir A, Kisa U. Comparison of Neurokinin A, Substance P, Interleukin 8, and Matrix Metalloproteinase-8 Changes in Pulp tissue and Gingival Crevicular Fluid Samples of Healthy and Symptomatic Irreversible Pulpitis Teeth. *Journal of Endodontics*. 2020;46(10): 1428-1437. doi:10.1016/j.joen.2020.07.013.
58. Abd-Elmeguid A, Yu DC, Kline LW, et al. Dentin matrix protein-1 activates dental pulp fibroblasts. *Journal of Endodontics*. 2012;38(1): 75-80. doi:10.1016/j.joen.2011.10.005.
59. Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K. Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing cells in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistry. *Immunology*. 1992;76(1): 42-47.
60. Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, et al. Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Diseases*. 2012;18(3): 236-243. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01867.x.
61. Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endodontics & Dental Traumatology*. 1999;15(1): 26-27. doi:10.1111/j.1600-9657.1999.tb00744.x.
62. Elsalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. *International Endodontic Journal*. 2013;46(6): 573-580. doi:10.1111/iej.12030.
63. Huang GT, Potente AP, Kim JW, et al. Increased interleukin-8 expression in inflamed human dental pulps. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Endodontics*. 1999;88(2): 214-220. doi:10.1016/s1079-2104(99)70118-6.
64. Hahn CL, Liewehr FR. Innate immune responses of the dental pulp to caries. *Journal of Endodontics*. 2007;33(6): 643-651. doi:10.1016/j.joen.2007.01.001.
65. D'Souza R, Brown LR, Newland JR, et al. Detection and characterization of interleukin-1 in human dental pulps. *Archives of Oral Biology*. 1989;34(5): 307-313. doi:10.1016/0003-9969(89)90102-7.
66. Wisithphrom K, Murray PE, Windsor LJ. Interleukin-1 alpha alters the expression of matrix metalloproteinases and collagen degradation by pulp fibroblasts. *Journal of Endodontics*. 2006;32(3): 186-192. doi:10.1016/j.joen.2005.10.055.
67. Kritikou K, Greabu M, Imre M, et al. ILs and MMPs Levels in Inflamed Human Dental Pulp: A Systematic Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2021;26(14): 1-13. doi:10.3390/molecules26144129.

68. Pezelj-Ribaric S, Anic I, Brekalo I, et al. Detection of tumor necrosis factor alpha in normal and inflamed human dental pulps. *Archives of Medical Research*. 2002;33(5): 482-484. doi:10.1016/s0188-4409(02)00396-x.
69. Silva AC, Faria MR, Fontes A, et al. Interleukin-1 beta and interleukin-8 in healthy and inflamed dental pulps. *Journal of Applied Oral Science : Revista FOB*. 2009;17(5): 527-532. doi:10.1590/s1678-77572009000500031.
70. Qin Z, Fang Z, Zhao L, et al. High dose of TNF- α suppressed osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells by activating the Wnt/ β -catenin signaling. *Journal of Molecular Histology*. 2015;46(4-5): 409-420. doi:10.1007/s10735-015-9630-7.
71. Huang H, Zhao N, Xu X, et al. Dose-specific effects of tumor necrosis factor alpha on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Cell Proliferation*. 2011;44(5): 420-427. doi:10.1111/j.1365-2184.2011.00769.x.
72. Al-Natour B, Rankin R, McKenna R, et al. Identification and validation of novel biomarkers and therapeutics for pulpitis using connectivity mapping. *International Endodontic Journal*. 2021;54(9): 1571-1580. doi:10.1111/iej.13547.
73. Zehnder M, Wegehaupt FJ, Attin T. A first study on the usefulness of matrix metalloproteinase 9 from dentinal fluid to indicate pulp inflammation. *Journal of Endodontics*. 2011;37(1): 17-20. doi:10.1016/j.joen.2010.10.003.
74. Xi X, Ma Y, Xu Y, et al. The Genetic and Epigenetic Mechanisms Involved in Irreversible Pulp Neural Inflammation. *Disease Markers*. 2021;2021: 1-26. doi:10.1155/2021/8831948.