

## ENDODONTİK FLARE-UP'LARIN ETİYOLOJİSİ

### ETIOLOGY OF THE ENDODONTIC FLARE-UPS

<sup>1</sup>Buğra GÜLER, <sup>2</sup>Hikmet AYDEMİR

<sup>1</sup>Dr. Dt. Samsun Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, SAMSUN.

<sup>2</sup>Prof. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı SAMSUN.

#### Özet

Endodontik flare-up kök kanal tedavisi sırasında veya sonrasında asemptomatik pulpal veya periapikal patolojilerin akut alevlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca literatürlerde akut alevlenme, endodontik selülit ve endodontik seanslar arası acil gibi çeşitli tanım ve terimler de kullanılmaktadır. Flare-up nedenlerinin belirlenmesi uygun tedavinin yapılabilmesi için önemlidir. Bu makalede olası etiyolojik faktörler ve mekanizmaları incelenmiş ve tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut alevlenme, endodonti, flare-up.

#### Abstract

An endodontic Flare-up is defined as an acute exacerbation of asymptomatic pulpal or periapical pathoses after the initiation or continuation of root canal treatment. Also, many definitions and terms are used like acute exacerbations, endodontic cellulites and endodontic interappointment emergency. Establishing the cause of the flare-up is important to initiate the proper treatment. In the following article, the possible etiological factors and their mechanisms have been explored and discussed.

**Key words:** Acute exacerbation, endodontics, flare-up,

#### Tanım ve İnsidans

Flare-up, kök kanal tedavisi sırasında veya sonrasında asemptomatik pulpal veya periradiküler hastalığın akut alevlenmesi olarak da tanımlanan endodontik tedavinin komplikasyonlarından biridir (1). Flare up literatürlerde “akut alevlenmeler”, “endodontik selülit” ve “endodontik seanslar arası acil” gibi terimlerle de kullanılmaktadır (2-4).

Torabinejad ve ark. (5), flare-up' ı hasta ve hekim için endişe verici olan, önceden planlanmamış, palyatif bir tedavi seansı gerektiren ve seanslar arasında ortaya çıkan ağrı ve şişlik gibi acil durumlar olarak (EIE) tanımlamışlardır.

Rimmer (6), sadece şişlik ve ağrıya bakmamış bir index hazırlamıştır. Bu indekste ağrının ne zaman başladığı ne derecede olduğu, analjezik kullanıldıysa ne zaman başladığı ve ne kadar süre kullanıldığı, şişliğin varsa ne

derecede olduğunu kantitatif değerlerle skorlamıştır. Rimmer bu indekste şiddetli olmayan ağrı 0 iken şiddetli ağrıyı 2 ile skorlamıştır.

Endodonti literatüründe flare-up'ın insidansı çok farklı oranlarla rapor edilmiştir. Bu oran farklılıklarının nedeni kesin olarak açıklanamamakla beraber; hasta popülasyonları, tedavi prosedürlerinin çeşitliliği ve değerlendirme metotlarının standardize edilmemesine bağlanabilir (7). Çalışma tasarımlarına bağlı olmakla birlikte, flare-up görülme sıklığı % 1,58 ile % 90 arasında değişmektedir (8, 9).

Morse ve ark (10) asemptomatik nekroze ve kronik apikal periodontitisli (KAP) dişleri tedavi ettikten sonra şişlikle beraber meydana gelen flare-up oranını %20 olarak açıklamışlardır. Bunun tersine Barnett ve Tronstad (11) aynı semptomlardaki dişlerde yaptıkları retrospektif bir çalışmada sadece ağrıyı da kriterler içine alarak flare-up oranını %5,5 olarak bulmuşlardır. Tsesis I ve ark yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında (12) ortalama flare-up insidansını %8,4 olarak bulmuşlardır.

#### \*İletişim Adresi

Dr. Buğra GÜLER  
Samsun Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi  
SAMSUN

Tel: +90 362 312 19 19 / 3174  
e-mail: [buqraguler@yahoo.com](mailto:buqraguler@yahoo.com)

## Etiyolojisi

### 1- Predispozan Faktörler

**a- Yaş:** Yaş ve flare-up arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; 20 yaş üzeri hastalarda Torabinejad ve ark (5), 50 yaş altındaki hastalarda Balaban ve ark (4), 40 yaş üstü hastalarda Alaçam ve Tınaz (13), 70 yaş üzeri hastalarda Cheng ve ark (14) daha fazla flare up görüldüğünü bildirirken 20 yaş altı hastalarda Christopher ve Emanuel (15) daha fazla flare up gözlendiğini bildirmektedir. Bazı çalışmalarda (2, 8, 16-19) yaş ile flare-up ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**b- Cinsiyet:** Mor ve ark, yaptıkları çalışmada (2), istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, erkeklerde kadınlara göre daha fazla flare-up meydana geldiği görülmektedir. Cheng ve ark (14), Mata ve ark (20), Morse ve ark (21) ve Walton ve Fouad (18) ise yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda erkeklere göre daha fazla flare-up geliştiğini belirtmektedirler. Buna karşın, bazı çalışmalarda (4, 13, 19, 22) kadınlarda daha fazla flare-up görülmüştür. Cinsiyet ve flare-up arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcut olmakla birlikte bu konuda kesin bir sonuç bulunmamaktadır.

**c- Sistemik Durum:** Sistemik hastalıkların vücut direncini etkileyebilmesi nedeniyle, flare up gelişmesinde bir faktör olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada (14), flare-up görülme sıklığının sağlıklı insanlarda sağlıklı insanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, Torabinejad ve ark yaptıkları çalışmada (5) hastada polen, toz ve gıda gibi çeşitli maddelere karşı alerji varlığının flare-up frekansını arttırdığını bulmuşlardır. Fakat bunu destekleyen başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

**d- Anatomik Lokalizasyonlar:** Kök kanallarının kompleks anatomik yapıda olması sebebiyle kök kanal dezenfeksiyon işlemlerinin etkisi değişkenlik gösterebilmektedir (23). Kanaldaki dallanmalar, anastomozlar, istmuslar ve yan kanallar tedavi başarısını etkilemektedir (24). Bu bölgeler kemomekanikal temizliğin ulaşamayacağı bölgeler olup, Cilt / Volume 16 · Sayı / Number 1 · 2015

mikroorganizmaların saklanıp çoğalabildiği yerlerdir. (25)

Torabinejad ve ark yaptıkları bir çalışmada (5) en çok premolar dişler olmakla birlikte mandibular dişlerde maksillar dişlere göre daha fazla flare-up' a rastlandığı belirtilmiştir. Yine bazı araştırmacılar da yaptıkları çalışmalarda (13, 14) yine benzer olarak mandibular çenede daha fazla flare-up'a rastlamışlardır. Yapılan çalışmaların çoğunda anatomik lokalizasyon ile flare-up arasında bir ilişki kurulamamıştır (2, 8, 17-19, 26, 27).

**e- Anksiyete:** Endodontik tedavi planlanan korku ve anksiyeteye sahip hastalarda operasyon öncesi ve sonrası tedaviye bağlı belirgin etkiler ortaya çıkabilmektedir. Anksiyete sonucu dolaşımdaki kortikosteroid miktarının artması sonucu iltihabi reaksiyonun baskılanması veya nöroimmünomodülasyon sisteminde aksamalara neden olması sonucunda flare-up gelişebileceği bildirilmiştir (28).

Torabinejad ve ark (29) 588 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada korku ile post-operatif ağrı arasında ilişki bildirilmiştir.

**f- Pulpa ve Periapikal Dokuların Pre-operatif Durumu:** Tedaviden önceki pulpanın canlılık durumu ve periapikal lezyon varlığıyla flare-up oluşumu arasındaki ilişki hakkında evrensel bir görüş bulunmamaktadır. Yapılan prospektif bir çalışmada kanal tedavisi sonrası vital pulpalı dişlerde %1.3 oranında flare-up görülürken, devital dişlerde bu oran %6.5 bulunmuştur (8, 18). Bu durum diğer çalışmalarda da desteklenmektedir (11, 30).

Akut apikal apselli dişlerin periapikal diaagnozunda, daha az semptomatik veya apikal patolojiye sahip dişlere göre daha fazla flare-up'a rastlanmaktadır (18). Beklenileceği gibi fistül yolu olan dişler, basınç oluşturamayacağı için, flare-up ile ilişkilendirilmemişlerdir (5, 18).

Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda periapikal radyolüsensi varlığının flare-up ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulmuşlardır (8, 31). Ancak bu bulguların tersini söyleyen çalışmalarda vardır (5, 32). Bu bulgulardaki farklılıklar, araştırma metodlarındaki farklılıklara, örnek sayılarına, klinik prosedürlerle ve flare-up tanımının farklı yapılmasına bağlı olabilir.

**g- Seans Sayısı:** Kök kanal tedavisi tek veya çok seansta yapılabilir (33). Ancak, seanslar arası kontaminasyon riskinin bulunması, flare up gibi problemlerin oluşma riskini arttırmaktadır (34, 35). Ayrıca, pansuman sonrası medikamanların kök kanal sisteminden çıkarılması esnasında debris ve medikamanın periapikal dokulara itilmesi durumu karşımıza çıkabilmektedir.

Birçok çalışma tek seansta bitirilen kanal tedavisinin çok seansa göre daha az tedavi sonrası ağrıya sebep olduğunu göstermektedir (5, 8, 19, 36-38). Bunun yanında anlamlı fark bulamayan araştırmalarda mevcuttur (18, 39, 40). Bu bilgiler ışığında seans sayısının flare-up ile kesin bir ilişkisinin bulunmadığı görülmektedir.

**h- Retreatment Vakaları** Retreatment vakaları genellikle dirençli mikroorganizmaların bulunduğu inatçı veya sekonder kök kanal enfeksiyonlarıyla ilişkili olup dişin ilk enfeksiyonuyla karşılaştırıldığında ortadan kaldırılması daha zor tedavilerdir (35, 41, 42).

Retreatment vakaları konvansiyonel vakalara göre daha fazla flare-up ile sonuçlanan vakalardır (5, 18). Yapılan bir çalışmada apikal periodontitisli dişlere uygulanan retreatment işlemlerinde büyük oranda (13.6%) flare-up ile karşılaşmışlardır (16). Bu durum retreatment işlemlerinde apikalden daha fazla madde taşırılmasına bağlanabilir. Ancak Retreatment ile flare-up arasında ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (2, 18, 43).

**i- Çalışma Boyu:** Periapikal lezyonla ilişkili devital pulpalı dişlerde özellikle inatçı lezyonlu dişlerin kök kanal dolularında mikroorganizmalar apikal foramen ve aksesuar kanalların yakınında yer alarak periapikal doku ile yakın ilişki halindedir (43). Bundan dolayı enfekte dişlerde çalışma boyunu doğru hesaplamak temel esaslardan biridir (41). Kök kanal sisteminin apikal bölümü, temizlenmesi, dezenfekte edilmesi ve tıkanması gereken en kritik anatomik bölge olarak düşünülmelidir (41).

Apikalden taşkın çalışıldığında apikale debris itilmesi kolaylaşarak enflamatuar cevaba ve ağrıya sebep olunabilecektir. (44).

**j- Kanalin Doldurulması:** Kanal dolgu materyali apikale taşırıldığında postoperatif ağrıya sebebiyet verebilmektedir. Bu taşın Cilt / Volume 16 · Sayı / Number 1 · 2015

dolgu materyali periapikal doku hasarına ve enflamasyona neden olabilir (41). Gesi ve ark yaptıkları çalışmada (45) taşkın yapılan kanal dolgusunun ağrı ve perküsyon hassasiyetiyle anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

## 2- Teröpatik Faktörler

Tedavi öncesi analjezik kullanımının tedavi sonrası ağrıyı minimize ettiğine dair kanıtlar vardır (46, 47). Dolayısıyla tedavi öncesi ağrının ve anksiyetenin kontrolünde analjezik kullanımı flare-up insidansını azaltabilmektedir (48). Flare-up insidansını azaltmada en etkili yaklaşım ise non-steroidal anti-inflamatuarlar (NSAI) ile opiyatların kombine kullanımınıdır. Non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar hem analjezik hem anti-enflamatuar etki göstermektedirler. Analjezikler postoperatif ağrıyı geçirmektedir ancak özellikle ilaç alımı ve flare-up arasındaki süre kısa olduğunda anti-enflamatuar etkisi kalıcı olmamaktadır (26). NSAI'ye karşı allerjisi olan hastalarda asetaminofen kullanılabilir (49).

Ancak bu hipotez kontrollü klinik deneylerde sınanmamıştır. Parental veya oral yolla verilen steroidler ağrı insidansını ve şiddetini azaltmaktadır ancak sadece hafif ağrılarda etkilidir (50). Steroidlerin flare-upları önleme etkinlikleri bilinmemektedir.

Herhangi bir sınıf analjeziğin (periferik veya santral etkili, opioid, prostoglandin inhibe edici) flare-up insidansını minimize edeceği veya önleyeceği kesin değildir. Bir çalışma (5) analjeziklerin flare-up insidansını azalttığını rapor etse de bir başka çalışma (18) tersini göstermektedir. Ancak önceden belirtildiği üzere bu durum hastanın preoperatif durumu ile ilişkili olabilmektedir. Endodontik aciller ve şiddetli semptomatik hastalar işlem öncesi ilaç kullanmaya daha yatkın olmaktadır. İlaç kullanımının yüksek flare-up insidansıyla ilişkisi bu şekilde açıklanabilmektedir. Flare-uplara ilaç kullanımının neden olması olası gözükmemektedir. Diğer taraftan bu hastalarda flare-upların daha yüksek yüzdelerde görülmesi antibiyotik ve analjeziklerin flare-upları önlemede etkisi olmadığını düşündürmektedir. (26).

Antibiyotikler kök kanal tedavisinden önce veya sonra hastalara reçete edilmektedir. Bazı çalışmalar (19, 51, 52) antibiyotiklerle flare-up arasında ilişki olmadığını gösterirken;

bazıları ise (18) antibiyotik alan hastalarda daha fazla flare-up görüldüğünü savunmuşlardır.

Bu daha çok akut apikal apse gibi hastanın tedaviye gelmeden önce antibiyotik almış olma olasılığının yüksek olduğu durumlarla ilişkili olmaktadır. Hastaların antibiyotik veya ağrıya hiçbir etkisi olmayacak plasebo aldıkları klinik deneylere prospektif açıdan bakıldığında antibiyotiklerin etkisinin olmadığı görülmektedir (19, 51, 52). Profilaktik antibiyotik kullanımının tedavi sonrası ağrı veya flare-upların insidansı veya şiddeti ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (19, 51, 52). Antibiyotikler önleyici tedavi olarak kontraendikedir (53). Buna rağmen yan etkileri minimize edeceği umuduyla aşırı derecede reçete edilmektedirler. Sistemik antibiyotiklerin, lokal konak savunmasının bakteriler karşısında başarısız olduğu ve enfeksiyonun yayıldığı durumlarda reçete edilebileceği de belirtilmektedir (54).

### 3- Periapikal Doku Reaksiyonlarına Neden Olan Faktörler

**a- Lokal Adaptasyon Sendromu:** Selye (55) ratlarda yaptığı bir çalışmada, ratların sırtını subkutanöz hava enjekte etmiş ve hava dolu dokulara çeşitli irrite edici kimyasallar enjekte edilmiş ve bu şekilde enflamatuar cevap yaratılmıştır. Bu yanıtı kesenin granülasyon dokusuyla kademeli olarak kaplanması takip etmiştir. Aynı kimyasal iritanın kesenin içine tekrar enjekte edilmesi herhangi bir reaksiyona yol açmamıştır. Doku irritana adapte olmuştur. Kese içeriği boşaltılmış ve iyileşme sağlanmıştır. Ancak kese yeni ve farklı bir irritana maruz bırakıldığında doku nekrozuna yol açan şiddetli bir enflamasyon başlamıştır. Selye (55), bu fenomeni "Lokal Adaptasyon Sendromu" olarak adlandırmıştır. Benzer bir durum hastalarda kronik pulpitisli veya apikal periodontitisli dişlerde de meydana gelebilir. İnflamatuar lezyon irritana adapte olabilir ve kronik enfeksiyon hissedilebilir ağrı ve şişlik olmadan meydana gelebilir. Bunun yanında endodontik tedavi uygulandığında yeni irritanlar (medikamanlar, irrigasyon solüsyonları ve kimyasal olarak değişmiş doku proteinleri) granülamatoz lezyonla temasa geçebilir. Bu durum lokal adaptasyon sendromunun değişmesine yol açarak lifefaksiyon nekrozu önderliğinde şiddetli bir reaksiyona yol açabilir.

Basınç altındaki pü ciddi ağrı ve şişlik yaratmaya yeterlidir (56).

**b- Periapikal Doku Basıncındaki Değişiklikler:** Endodontik tedavi periapikal doku basıncında değişikliklere neden olabilmektedir (57). Tersine periapikal basınç atmosferik basınçtan az olduğunda mikroorganizmaların ve bozulmuş doku proteinlerinin periapikal alana aspire edilmesi olasıdır ve bu olay enflamatuar cevabın şiddetlenmesine ve ağrıya neden olmaktadır (56).

**c- Mikrobiyal Faktörler:** Enfekte kök kanallarının florasına dair yapılan pek çok çalışma, kök kanallarının çok sayıda farklı türde mikroorganizma barındırdığını ortaya koymaktadır (57, 58). Pulpadaki mikroorganizmaların periapikal hastalık oluşumuyla doğrudan ilişkisi olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir (16, 29, 59). Enfekte kök kanallarından kaynaklanan endotoksinlerin, enflame periapikal lezyonların sinir uçlarındaki vazoaaktif nörotransmitter ürünlerinin artmasına neden olacağı açıklanmıştır. Aynı zamanda bu endotoksinler makrofajlardan kollejenazın salınımını da sağlarlar. Kök kanalları içerisinde endotoksinin kemik rezorpsiyonu ve enflamasyonu arttırdığı gözlenmektedir (56).

Flare-up oranı enfekte olmuş nekrotik dişlerde, enfekte olmamış vital pulpa vakalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görülmektedir (18). Bu da periradiküler dokuların mikrobiyal yaralanmalarının kök kanal tedavi prosedürü çok iyi uygulansa dahi, tek başına flare-up sebebi olabileceğini göstermektedir (56, 60). Mikrobiyolojik travma, genellikle iyatrojenik faktörlerle birlikte flare-up'a sebep olmaktadır (60).

**d- Enfekte Debrisin Apikalden Dışarı İtilmesi:** Postoperatif ağrının başlıca sebeplerinden biri de enfekte debrisin apikalden periradiküler dokulara itilmesidir (56, 61). Şekillendirme işlemleri sırasında, dentin talaşları, canlı veya nekrotik pulpa artıkları, bakteriler ve ürünleri ya da kullanılan yıkama solüsyonlarının foramen apikalden periapikal dokulara doğru çıkabildiği bildirilmiştir (62-64). Apikalden taşan debrisin sonucunda oluşan mikrobiyal sayı ve türler flare-up sebebiyetinde belirleyici olabilir.

Apikal foramenden 1 mm kısa çalışma boyunda yapılan şekillendirmenin apikal foramenden dışarı çıkarak yapılan şekillendirmeye göre apikalden daha az madde taşmasına neden olduğu gösterilmiştir (65-67).

Eğeleme tekniği, eğenin boyutu, apikal stop ve irrigasyon solüsyonunun çeşidi gibi çeşitli faktörler apikalden taşan madde miktarını etkilemektedir (68, 69).

Brown ve ark (62) enjektör iğnesinin apikale kadar ilerletildiği durumlarda daha fazla solüsyon taşıdığını bildirmişlerdir.

Nikel titanyum ve el aletlerinin apikalden debris taşıma açısından karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda step-back tekniğinin en fazla debris taşıdığı ortak sonucuna varılmış (64, 70) ve el ile şekillendirmenin döner aletlere göre daha fazla debris taşıdığını bildirmişlerdir (64, 67, 70, 71).

Bürklein ve Schafer (66), WaveOne, Resipro, Mtwo ve Protaper sistemlerini karşılaştırmışlar; apikalden en fazla debrisin Resipro sistemde taşıdığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, debrisin apikal dışarı itilmesi endodontik tedavide önemli bir etkidir.

#### **e- Endodontik Mikrobiyata Veya Çevre Koşullarındaki Değişiklikler:**

Endodontik prosedürler kök kanal ortamında değişiklik meydana getirmektedir. mikroorganizmalar kök kanal sisteminde tam olarak elimine edilemeyince çevresel değişiklikler virülans genlerin aktif veya pasif olmasına neden olabilir. Bu durumun genellikle tamamlanmamış kök kanal enstrümantasyonundan sonra görülmesi olasıdır. Kanal içi çevresel değişiklikler sonucu değişik ve ön görülemeyen sonuçlar oluşabilir. Örneğin çevresel faktörler virülans genleri pasifleştirirse, semptomatik olan vakaların kök kanalından mikroorganizmalar tam olarak temizlenmediği halde endodontik tedavi asemptomatik bir şekilde başarılı olabilir. Diğer taraftan eğer çevresel faktörler virülant genleri aktifleştirirse, önceden asemptomatik olan vakalar semptomatik hale gelebilir veya inatçı enfeksiyon kök kanal sistemi içerisinde gelişebilir (60). Çevresel değişiklikler sonucunda virülant genlerin aktif olup olmayacağını klinik olarak bilmek imkansızdır. Bundan dolayı kemomekanik preperasyon eğer mümkünse tek seansta bitirilmelidir.

#### **f- Sekonder İntraradiküler**

**Enfeksiyonlar:** Bu tür enfeksiyonlarda mikroorganizmalar başlangıçta kanal içinde bulunmazken, tedavi sırasında aseptik zincirdeki bozulma sonucu veya seanlar arasında kök kanal sisteminin içerisine girerler.

Eğer kök kanal sistemine yeni giren mikroorganizmalar burada kalabilir, canlılığını devam ettirip çoğalabilirse, sekonder enfeksiyon oluşturup post-operatif ağrıya neden olabilirler. Ve bu yeni türler virülans ve yeteri kadar yoğun olurlarsa akut periradiküler enfeksiyona neden olabilirler (60).

#### **g- Hücre Mediatörlerinin Etkileri:**

Histamin normalde mast hücre granüllerinde, bazofil ve plateletlerde yer alır. Fiziksel ve kimyasal hasarla beraber antijenik savunma reaksiyonları Ig-E duyarlı hücreleri uyarıp histamin salınmasına neden olur. Histamin genellikle ilk mediatör olmasına rağmen etkisi geçicidir, çünkü kısa sürede inaktive edilir (56). Endotoksinler ile C3a ve C5a mast hücre degranülasyonuna yol açıp histamin ve heparini açığa çıkarır. Histamin direkt olarak kan damarlarını etkileyip permeabilitede artışa neden olur (72).

Prostaglandin ve lökotrienler lökositlerde yer alır ve inflamasyonda eksudada saptanmışlardır. Prostaglandin araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile üretilmekte olup kendileri ağrı yapıcı madde değildirler. Vasküler permeabiliteyi artırır, kemotaksiyi düzenler, vücut sıcaklığının yükselmesine neden olur, ağrı reseptörlerini bradikinin ve histamin gibi diğer kimyasal mediatörlerin uyarısına duyarlı hale getirirler ve sinir uçlarının her türlü uyarana karşı ağrı eşiğini düşürürler (56).

Platelet aktive edici faktör (PAF) bazofil, nötrofil, alveolar makrofaj ve monositlerde bulunur (73). Platelet agregasyonunu, kemotaksiyi, vasküler permeabiliteyi, serotonin sekresyonunu, tromboksan A2 ve bazı lökotrienlerin üretimini yürütür (74). Deneysel olarak PAF ratlara enjekte edildiğinde ödem ve hiperaljeziye neden olmuştur (56).

**h- Plazma Mediatörleri:** Hageman faktörü (Faktör XII) bakteriyel liposakkaritlerle temasta aktive olur. Aktif Hageman faktörü prekallikrein aktivasyonu, pıhtılaşma zincirinin başlatılması ve fibrinolitik sistemin uyarılmasında rol oynar. Prekallikrein aktivasyonu bradikinin oluşmasını sağlar. Akut

enflamasyon sırasında ağrı reseptörlerini diğer kimyasal mediyatörler için sensitif hale getirerek, nosiseptif özelliği artırır (56).

**i- Nötrofil Ürünleri:** Taichmann ve McArthur'a göre yoğun polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunun lizozomal içeriğin yayılmasına neden olmasıyla açığa çıkan lizozim, kollagenaz, katepsin, peroksidaz, amilaz, laktik dehidrogenaz gibi enzimler komşu hücre ve dokulara zarar verip ağrı ve şişliğe neden olmaktadır (56).

**j- Siklik Nükleotidlerdeki Değişiklikler:** c-AMP, mast hücreleri, bazofiller, monositler ve PMNL'lerden iltihabi mediyatörlerin açığa çıkmasını engeller. Hücre içi c-AMP seviyesi prostoglandin ve histamin tarafından indüklenerek artırılırsa mast hücrelerinin degranülasyonu engellenir. Bu faktörler de ağrının azalmasına yardımcı olabilir (56). Siklik AMP'nin normal pulpanın (75) yanı sıra enflame pulpada da bulunduğu gösterilmiştir (76).

İkinci siklik nükleotid olan siklik GMP bütün canlı sisteminde bulunur. Ağrı iletimi de dahil olmak üzere hücresel düzenlemeler c-AMP ve c-GMP etkileşiminden etkilenebilir (56). Hücre içi c-AMP seviyesi artarsa mast hücrelerinin degranülasyonunu inhibe ederek ağrının azalmasına yardım eder. c-GMP ise tam tersi etki yaparak mast hücrelerinin degranülasyonunu ve sinir depolarizasyonunu artırarak, ağrıyı artırıcı etki yapar. Ağrının kontrolü, bu iki nükleotidin iltihabi cevaptaki miktarları ile doğru orantılıdır (7, 76). Bazı çalışmalar, ağrılı pulpistide c-GMP, c-AMP konsantrasyonundan daha fazla artışını göstermektedir (75, 76).

**k- İmmünolojik Fenomen:** Lokal olarak pulpa dental çürüğün antijenik bileşenlerine yönelik antikolar üretir (77) ve bu antikolar dentine göç edebilirler(78). IgG, IgM ve IgA immüoglobülinleri, C3 ve C4 kompleman bileşikleri ve salgısal bileşiklere, odontoblastların sitoplazmasında, komşu pulpa hücrelerinde ve dentinde, immünohistokimyasal olarak ışık ve elektron mikroskopunda rastlanmıştır (79). Bu komponentlerin çürüğe neden olan mikroorganizmalara karşı etkinlikleri vardır. Pulpa ve dentinde bakteriyel antijenlerin ve immüoglobulinlerin varlığı çürük gelişiminde

spesifik immunolojik reaksiyonların varlığını vurgulamaktadır (56).

Koruyucu etkilerine karşın immunolojik mekanizmalar inflamasyonun yıkıcı fazına katkıda bulunabilir. Çeşitli bakteriyel antijenler immunolojik yanıtı tetikleyebilir. Ek olarak, tüm yazarlar (80) bunda hemfikir olmasa da medikaman uygulanmış dokular, antijen-antikor kompleksleri ve kök kanal dolgu maddelerinin antijen olarak immunolojik reaksiyonları uyurabildiği rapor edilmiştir

Pulpa ve periodontal yıkım IgA'dan G'ye geçişi sağlayarak inflamatuvar sürecin şiddetlenmesine neden olur. IgE anafilaktik belirtilerle beraber immediate hipersensitiviteye neden olabilirken (81, 82), diğer immunoglobulinler buna yol açmayabilir. IgE doku mast hücreleri ve bazofilleri üzerindeki reseptörlere bağlanıp bu hücrelerin degranülasyonuna neden olarak LT, histamin ve anafilaksinin eozinofilik kemotaktik faktörü gibi mediyatörlerin salımına yol açar.

#### 4- Çeşitli Psikolojik Faktörler

Diş hekimleri ve dental işlere karşı olan korku, anksiyete, kaygı ve diğer psikolojik faktörler hastaların ağrı algısı ve eşliğini etkilemektedir. Hastalar, konu dişler ve oral kavite olduğunda, vücudun diğer organlarında gelişen tolere edebilecekleri ağrı şiddetine daha dramatik şekilde yaklaşmaktadırlar.

Önceki travmatik dental tedavi deneyimleri anksiyete ve kaygıda önemli rol oynamaktadır. Özellikle kök kanal tedavisi bir çok hasta tarafından ağrılı bir işlem olarak görülmektedir(56).

#### Kaynaklar

1. Endodontists AAo. Glossary of endodontic terms: American Association of Endodontists; 2003.
2. Mor C, Rotstein I, Friedman S. Incidence of interappointment emergency associated with endodontic therapy. J Endod. 1992;18(10):509-11.
3. Matusow RJ. Endodontic cellulitis 'flare-up'. Case report. Aust Dent J. 1995;40(1):36-8.
4. Balaban FS, Skidmore AE, Griffin JA. Acute exacerbations following initial treatment of necrotic pulps. J Endod. 1984;10(2):78-81.
5. Torabinejad M, Kettering JD, McGraw JC, Cummings RR, Dwyer TG, Tobias TS. Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. J Endod. 1988;14(5):261-6.
6. Rimmer A. The flare-up index: A quantitative method to describe the phenomenon. J Endod. 1993;19(5):255-6.
7. Keçeci AD, Çelik D. Endodontide akut alevlenmeler GÜ Dişhek Fak Derg. 2003;20(1):61-9.

8. Imura N, Zuolo ML. Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study. *Int Endod J.* 1995;28(5):261-5. Epub 1995/09/01.
9. Houck V, Reader A, Beck M, Nist R, Weaver J. Effect of trephination on postoperative pain and swelling in symptomatic necrotic teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2000;90:507-13.
10. Morse D, Koren L, EPOSITO S. Infections flare-ups: induction and prevention. *Int J Psychosom.* 1986;33:5-63.
11. Barnett F, Tronstad L. The incidence of flare-ups following endodontic treatment. *J Dent Res.* 1989;68:1253.
12. Tsesis I, Faivishevsky V, Fuss Z, Zukerman O. Flare-ups after Endodontic Treatment: A Meta-analysis of Literature. *J Endod.* 2008;34(10):1177-81.
13. Alaçam T, Cemal Tınaz A. Interappointment Emergencies in Teeth with Necrotic Pulp. *J Endod.* 2002;28(5):375-7.
14. Cheng Y, Cheung GSP, Bian Z, Peng B. Incidence and factors associated with endodontic inter-appointment emergency in a dental teaching hospital in China. *J Dent.* 2006;34(7):516-21.
15. Christopher U, Emmanuel A. Flare-up incidence and related factors in adults. *J Dent Oral Hyg.* 2010;2(2):19-22.
16. Trope M. Flare-up rate of single-visit endodontics. *Int Endod J.* 1991;24(1):24-7.
17. Alves Vde O. Endodontic flare-ups: a prospective study *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2010;110(5):e68-72. Epub 2010/09/04.
18. Walton R, Fouad A. Endodontic interappointment flare-Ups: A prospective study of incidence and related factors. *J Endod.* 1992;18(4):172-7.
19. Eleazer PD, Eleazer KR. Flare-up rate in pulpally necrotic molars in one-visit versus two-visit endodontic treatment. *J Endod.* 1998;24(9):614-6.
20. Mata E, Koren LZ, Morse DR, Sinai IH. Prophylactic use of penicillin V in teeth with necrotic pulps and asymptomatic periapical radiolucencies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(2):201-7.
21. Morse DR, Koren LZ, Esposito JV, Goldberg JM. Asymptomatic teeth with necrotic pulps and associated periapical radiolucencies: Relationship of flare-ups to endodontic instrumentation, antibiotic usage and stress in three separate practices at three different time periods: III. 1983-1985. *Int J Psychosom.* 1986.
22. Genet JM, Wesselink PR, Van Velzen SKT. The incidence of preoperative and postoperative pain in endodontic therapy. *Int Endod J.* 1986;19(5):221-9.
23. Simon J. The apex: how critical is it? *General dentistry.* 1994;42(4):330.
24. McAuliffe N, Drage N, Hunter B. Staple diet: a foreign body in a tooth. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15(6):468-71.
25. Siqueira J. Strategies to treat infected root canals. *CDA.* 2001;29(12):825-38.
26. Walton RE. Interappointment flare-ups: incidence, related factors, prevention, and management. *Endodontic Topics.* 2002;3(1):67-76.
27. Iqbal M, Kurtz E, Kohli M. Incidence and factors related to flare-ups in a graduate endodontic programme. *Int Endod J.* 2009;42(2):99-104. Epub 2009/01/13.
28. Logan HL, Lutgendorf S, Kirchner HL, Rivera EM, Lubaroff D. Pain and immunologic response to root canal treatment and subsequent health outcomes. *Psychosom Med.* 2001;63(3):453-62.
29. Torabinejad M, Cymerman JJ, Frankson M, Lemon RR, Maggio JD, Schilder H. Effectiveness of various medications on postoperative pain following complete instrumentation. *J Endod.* 1994;20(7):345-54.
30. Trope M. Relationship of intracanal medicaments to endodontic flare-ups. *Dent Traumatol.* 1990;6(5):226-9.
31. Genet JM, Hart AAM, Wesselink PR, Thoden Van Velzen SK. Preoperative and operative factors associated with pain after the first endodontic visit. *Int Endod J.* 1987;20(2):53-64.
32. Marshall JG, Liesinger AW. Factors associated with endodontic posttreatment pain. *J Endod.* 1993;19(11):573-5.
33. Sathorn C, Parashos P, Messer H. The prevalence of postoperative pain and flare-up in single- and multiple-visit endodontic treatment: a systematic review. *Int Endod J.* 2008;41(2):91-9.
34. Inamoto K, Kojima K, Nagamatsu K, Hamaguchi A, Nakata K, Nakamura H. A Survey of the Incidence of Single-Visit Endodontics. *J Endod.* 2002;28(5):371-4.
35. Siqueira JF. Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *Int Endod J.* 2001;34(1):1-10.
36. Roane JB, Dryden JA, Grimes EW. Incidence of postoperative pain after single- and multiple-visit endodontic procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;55(1):68-72.
37. Albashaireh ZSM, Alnegrish AS. Postobturation pain after single- and multiple-visit endodontic therapy. A prospective study. *J Dent.* 1998;26(3):227-32.
38. Oginni A, Udoye C. Endodontic flare-ups: comparison of incidence between single and multiple visit procedures in patients attending a Nigerian teaching hospital. *BMC Oral Health.* 2004;4(1):4.
39. ElMubarak AHH, Abu-bakr NH, Ibrahim YE. Postoperative Pain in Multiple-visit and Single-visit Root Canal Treatment. *J Endod.* 2010;36(1):36-9.
40. Mulhern JM, Patterson SS, Newton CW, Ringel AM. Incidence of postoperative pain after one-appointment endodontic treatment of asymptomatic pulpal necrosis in single-rooted teeth. *J Endod.* 1982;8(8):370-5.
41. Siqueira JF. Reaction of periradicular tissues to root canal treatment: benefits and drawbacks. *Endodontic Topics.* 2005;10(1):123-47.
42. Sundqvist G, Figdor D. Life as an endodontic pathogen. *Endodontic Topics.* 2003;6(1):3-28.
43. Nair PNR, Sjögren U, Krey G, Kahnberg K-E, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: A long-term light and electron microscopic follow-up study. *J Endod.* 1990;16(12):580-8.
44. Siqueira JF. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2002;94(3):281-93.
45. Gesi A, Hakeberg M, Warfvinge J, Bergholtz G. Incidence of periapical lesions and clinical symptoms after pulpectomy—A clinical and radiographic evaluation of 1-versus 2-session treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2006;101(3):379-88.
46. Dionne R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995).* 2000;21(1):48, 51.
47. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician.* 2001;63(10):1979.
48. Torabinejad M, Dorn SO, Eleazer PD, Frankson M, Jouhari B, Mullin RK, et al. Effectiveness of various medications on postoperative pain following root canal obturation. *J Endod.* 1994;20(9):427-31.
49. Keiser K, Hargreaves KM. Building effective strategies for the management of endodontic pain. *Endodontic Topics.* 2002;3(1):93-105.
50. Marshall JG, Walton RE. The effect of intramuscular injection of steroid on posttreatment endodontic pain. *J Endod.* 1984;10(12):584-8.
51. Pickenpaugh L, Reader A, Beck M, Meyers WJ, Peterson LJ. Effect of Prophylactic Amoxicillin on Endodontic Flare-Up in Asymptomatic, Necrotic Teeth. *J Endod.* 2001;27(1):53-6.
52. Walton RE, Chiappinelli J. Prophylactic penicillin: Effect on posttreatment symptoms following root canal treatment of asymptomatic periapical pathosis. *J Endod.* 1993;19(9):466-70.
53. Yingling NM, Ellen Byrne B, Hartwell GR. Antibiotic Use by Members of the American Association of Endodontists in the Year 2000: Report of a National Survey. *J Endod.* 2002;28(5):396-404.

54. Fouad AF. Are antibiotics effective for endodontic pain? *Endodontic Topics*. 2002;3(1):52-66.
55. Selye H. The part of inflammation in the local adaptation syndrome. *Rev Can Biol*. 1953;12(2):155-75. Epub 1953/10/01.
56. Seltzer S, Naidorf IJ. Flare-ups in Endodontics: I. Etiological Factors. *J Endod*. 2004;30(7):476-81.
57. Seltzer S. Pain in Endodontics. *J Endod*. 2004;30(7):501-3.
58. Figdor D, Sundqvist G. A big role for the very small—understanding the endodontic microbial flora. *Aust Dent J*. 2007;52(1):S38.
59. Kakehashi S, Stanley H, Fitzgerald R. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1965;20(3):340-9.
60. Siqueira JF. Microbial causes of endodontic flare-ups. *Int Endod J*. 2003;36(7):453-63.
61. Wittgow WC, Sabiston CB. Microorganisms from pulpal chambers of intact teeth with necrotic pulps. *J Endod*. 1975;1(5):168-71.
62. Brown DC, Moore BK, Brown CE, Newton CW. An in vitro study of apical extrusion of sodium hypochlorite during endodontic canal preparation. *J Endod*. 1995;21(12):587-91.
63. Fairbourn DR, McWalter GM, Montgomery S. The effect of four preparation techniques on the amount of apically extruded debris. *J Endod*. 1987;13(3):102-8.
64. Al-Omari MAO, Dummer PMH. Canal blockage and debris extrusion with eight preparation techniques. *J Endod*. 1995;21(3):154-8.
65. Myers GL, Montgomery S. A comparison of weights of debris extruded apically by conventional filing and Canal Master techniques. *J Endod*. 1991;17(6):275-9.
66. Bürklein S, Schäfer E. Apically Extruded Debris with Reciprocating Single-File and Full-sequence Rotary Instrumentation Systems. *J Endod*. 2012;38(6):850-2.
67. Martin H, Cunningham WT. The effect of endosonic and hand manipulation on the amount of root canal material extruded. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;53(6):611-3.
68. Salzgeber RM, Brilliant JD. An in vivo evaluation of the penetration of an irrigating solution in root canals. *J Endod*. 1977;3(10):394-8.
69. VandeVisse JE, Brilliant JD. Effect of irrigation on the production of extruded material at the root apex during instrumentation. *J Endod*. 1975;1(7):243-6.
70. Reddy SA, Hicks ML. Apical extrusion of debris using two hand and two rotary instrumentation techniques. *J Endod*. 1998;24(3):180-3.
71. Luisi SB, Zottis AC, Piffer CS, Vanzin ACdM, Ligabue RA. Apical extrusion of debris after hand, engine-driven reciprocating and continuous preparation. *Revista Odonto Ciência*. 2010;25(3):288-91.
72. Mergenhagen SE. Complement as a mediator of the inflammatory response: interaction of complement with mammalian and bacterial enzymes. *J Dent Res*. 1972;51(2):251-6.
73. Camussi G, Aglietta M, Coda R, Bussolino F, Piacibello W, Tetta C. Release of platelet-activating factor (PAF) and histamine. II. The cellular origin of human PAF: monocytes, polymorphonuclear neutrophils and basophils. *Immunology*. 1981;42(2):191.
74. Voelkel N, Worthen S, Reeves J, Henson P, Murphy R. Nonimmunological production of leukotrienes induced by platelet-activating factor. *Science*. 1982;218(4569):286-9.
75. Yip MCM, Nakamura H, Greenspan JS. Immunohistochemical localization of cellular cyclicAMP in normal human pulp. *J Endod*. 1983;9(12):523-6.
76. Bolanos OR, Seltzer S. Cyclic AMP and cyclic GMP quantitation in pulp and periapical lesions and their correlation with pain. *J Endod*. 1981;7(6):268-71.
77. Torneck CD. 1. A report of studies into changes in the fine structure of the dental pulp in human caries pulpitis. *J Endod*. 1981;7(1):8-16.
78. Okamura K, Tanaka A, Kakehi A, Maeda M, Tsutsui M. Plasma components in deep lesions of human carious dentin. *J Dent Res*. 1979;58(10):2010-.
79. Okamura K, Maeda M, Nishikawa T, Tsutsui M. Clinical Science Dental Response Against Carious Invasion: Localization of Antibodies in Odontoblastic Body and Process. *J Dent Res*. 1980;59(8):1368-73.
80. Stern MH, Dreizen S, Mackler BF, Levy BM. Antibody-producing cells in human periapical granulomas and cysts. *J Endod*. 1981;7(10):447-52.
81. Kettering JD, Torabinejad M. Concentrations of immune complexes, IgG, IgM, IgE, and C3 in patients with acute apical abscesses. *J Endod*. 1984;10(9):417-21.
82. Dean Svetcov S, DeAngelo JE, McNamara T, Nevins AJ. Serum immunoglobulin levels and bacterial flora in subjects with acute oro-facial swellings. *J Endod*. 1986;9(6):233-5.