

Apikal Periodontitisin Sistemik Hastalıklarla Olan İlişkisinin Güncel Kanıtlar Işığında Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Apical Periodontitis Systemic Diseases in the Light of Current Evidence

Hilmi TAŞ¹

HT: [0009-0008-0761-2081](https://doi.org/10.46629/JMS.2026.189)

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı , Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Apikal periodontitis, diş pulpasının enfeksiyonu sonucu gelişen ve periapikal kemikte yıkım ve rezorpsiyon ile ilerleyen yaygın bir oral inflamatuvar hastalıktır. Her ne kadar lokalize bir enfeksiyon olarak kabul edilse de, periapikal dokularda bulunan mikroorganizmalar, bunların toksik yan ürünleri ve lezyon bölgesinde üretilen inflamatuvar mediyatörler sistemik dolaşıma katılabilmektedir. Bu faktörler konak bağışıklık yanıtını modüle edebilir ve çeşitli sistemik hastalıkların patogenezinde katkıda bulunabilir. Bu nedenle apikal periodontitis yalnızca lokalize bir diş hastalığı olarak değil, aynı zamanda potansiyel sistemik etkileri olan bir durum olarak değerlendirilmelidir.

Buna karşılık, kronik sistemik hastalıklarda gözlenen hiper-inflamatuvar durum, apikal periodontitisin ilerleyişini ve tedavi sonuçlarını etkileyebilmektedir. Ancak apikal periodontitis ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin doğası ve altta yatan biyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu derleme kapsamında literatür taraması PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Tarama sürecinde “apical periodontitis”, “systemic diseases”, “inflammation”, “cardiovascular diseases”, “diabetes”, “autoimmune diseases” ve “psychiatric disorders” anahtar kelimeleri ve bunların kombinasyonları kullanılmıştır. Elde edilen çalışmalar güncellik, bilimsel kalite ve konu ile ilişkileri açısından değerlendirilerek derlemeye dahil edilmiştir. Ayrıca, son yıllarda yayımlanan çalışmaların dahil edilmesine öncelik verilmiştir.

Apikal periodontitis ile sistemik inflamasyon ve kronik hastalıklar arasındaki etkileşimin anlaşılması, hem diş hekimliği hem de tıp pratiğinde risk faktörlerinin daha etkin yönetilmesine ve daha iyi prognostik sonuçlara katkı sağlayabilir. Bu doğrultuda bu derlemenin amacı, güncel kanıtlar ışığında apikal periodontitis ile sistemik hastalıklar arasındaki olası ilişkileri ve bu ilişkiye aracılık eden mekanizmaları değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Apikal Periodontitis, Sistemik İnflamasyon, İmmün Yanıt, Psikiyatrik Bozukluklar, Endodontik Tıp

Abstract

Apical periodontitis is a common oral inflammatory disease that develops as a result of infection of the dental pulp and progresses with destruction of periapical bone. Although generally considered a localized infection, microorganisms in periapical tissues, their toxic by-products, and inflammatory mediators produced at the lesion site may enter systemic circulation. These factors can modulate the host immune response and contribute to the pathogenesis of systemic diseases. Therefore, apical periodontitis should not be regarded solely as a localized dental condition but also as a disease with systemic implications.

Conversely, the hyperinflammatory state observed in chronic systemic diseases may influence the progression of apical periodontitis and affect treatment outcomes. However, the nature of this relationship and underlying biological mechanisms have not yet been fully elucidated.

In this review, a literature search was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Keywords including “apical periodontitis,” “systemic diseases,” “inflammation,” “cardiovascular diseases,” “diabetes,” “autoimmune diseases,” and “psychiatric disorders” were used in combinations. Retrieved studies were evaluated based on recency, scientific quality, and relevance, with priority given to recent publications.

A better understanding of the interaction between apical periodontitis, systemic inflammation, and chronic diseases may contribute to improved risk management and prognostic outcomes. Accordingly, this review aims to evaluate associations between apical periodontitis and systemic diseases, as well as mechanisms underlying this interaction.

Keywords: Apical Periodontitis, Systemic Inflammation, Immune Response, Psychiatric Disorders, Endodontic Medicine

1. Giriş

Apikal periodontitis (AP), periapikal dokularda alveoler kemik yıkımı ve rezorpsiyonu ile karakterize, kronik seyirli bir oral inflamatuvar hastalıktır (1). Çoğunlukla derin dentin çürükleri, pulpa dokusunun enfeksiyöz lezyonları veya periodontal kaynaklı patolojiler sonucunda gelişmektedir. Tedavi edilmediği durumlarda apikal periodontitis; diş kaybı, çene kemiklerinde osteomyelit gelişimi ve bazı olgularda yaşamı tehdit edebilecek sistemik komplikasyonlarla ilişkilendirilebilmektedir.

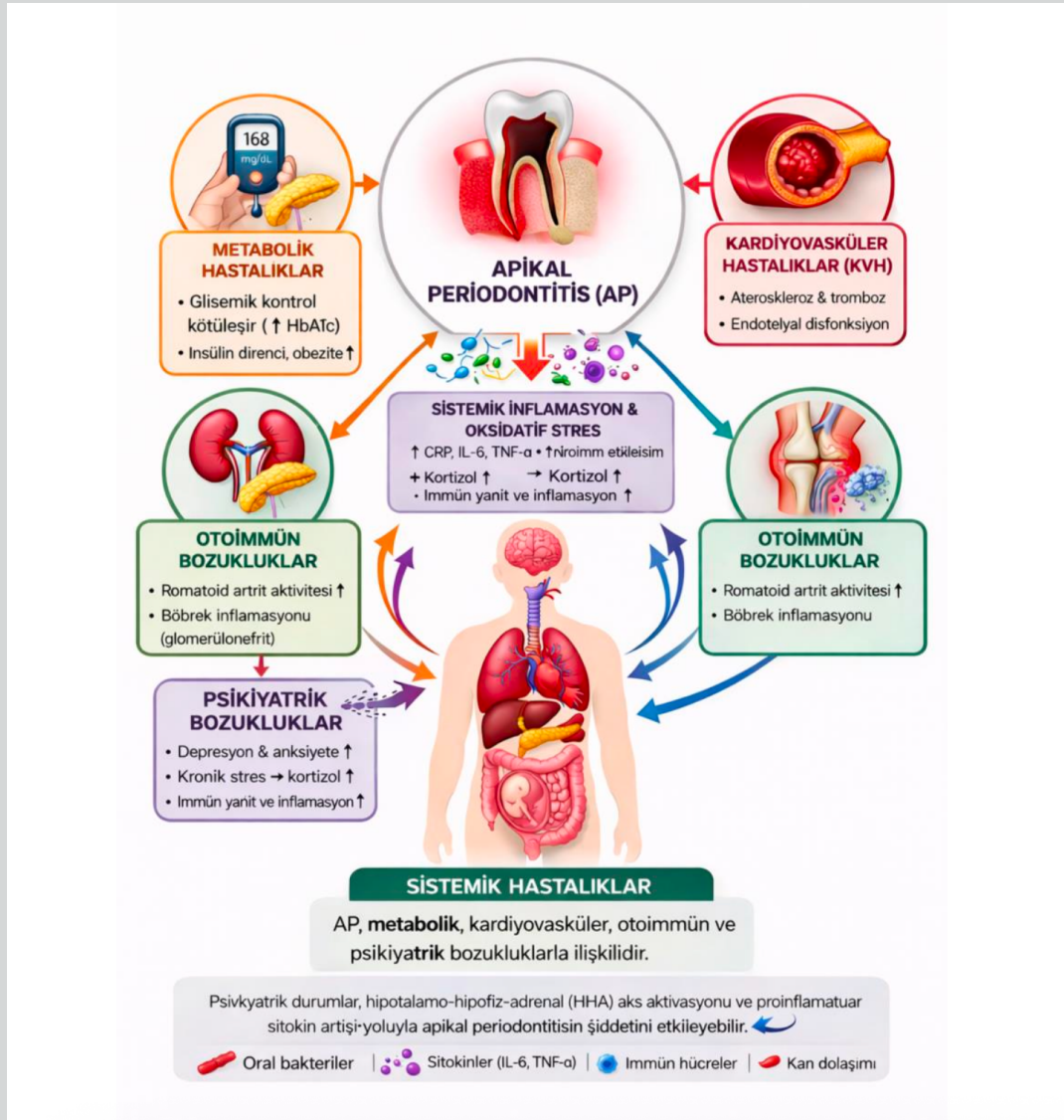
Son yıllarda, apikal periodontitis ile sistemik hastalıklar arasındaki olası etkileşim giderek daha fazla ilgi çekmiş ve bu doğrultuda “endodontik tıp” kavramı gündeme gelmiştir (2). Lokalize bir enfeksiyon olmasına rağmen, önceki çalışmalar periapikal lezyonlarda

bulunan mikroorganizmaların ve bunlara ait toksik ürünlerin, endodontik tedavi süreci sırasında veya sonrasında kök kanal sistemi aracılığıyla sistemik dolaşıma geçebildiğini ortaya koymuştur (4). Bunun yanı sıra, apikal periodontitisin C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini etkileyerek sistemik immün yanıt üzerinde düzenleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir (5-6).

Bu bulgular, periapikal inflamasyonun yalnızca lokal bir süreç olmadığını, aynı zamanda genel vücut sağlığının sürdürülmesinde de önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, kronik inflamatuvar durumların uzun süre devam etmesi, sistemik immün dengenin bozulmasına ve dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörlerin düzeylerinde değişikliklere yol açabilmektedir (7). Son yıllarda, periapikal patolojiler

ile sistemik hastalıklar arasında potansiyel bir ilişki bulunduğunu öne süren epidemiyolojik ve mekanistik çalışmaların sayısında belirgin bir artış gözlenmektedir. Bununla birlikte, apikal periodontitisin sistemik inflamasyon ve kronik sistemik hastalıklarla olan etkileşimini bütüncül bir yaklaşımla değerlendiren çalışmaların sınırlı olduğu dikkat çekmektedir.

Bu bağlamda, mevcut derleme; apikal periodontitis ile başta metabolik hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olmak üzere çeşitli sistemik hastalıklar arasındaki olası ilişkileri güncel literatür doğrultusunda özetlemeyi amaçlamaktadır (Şekil 1).



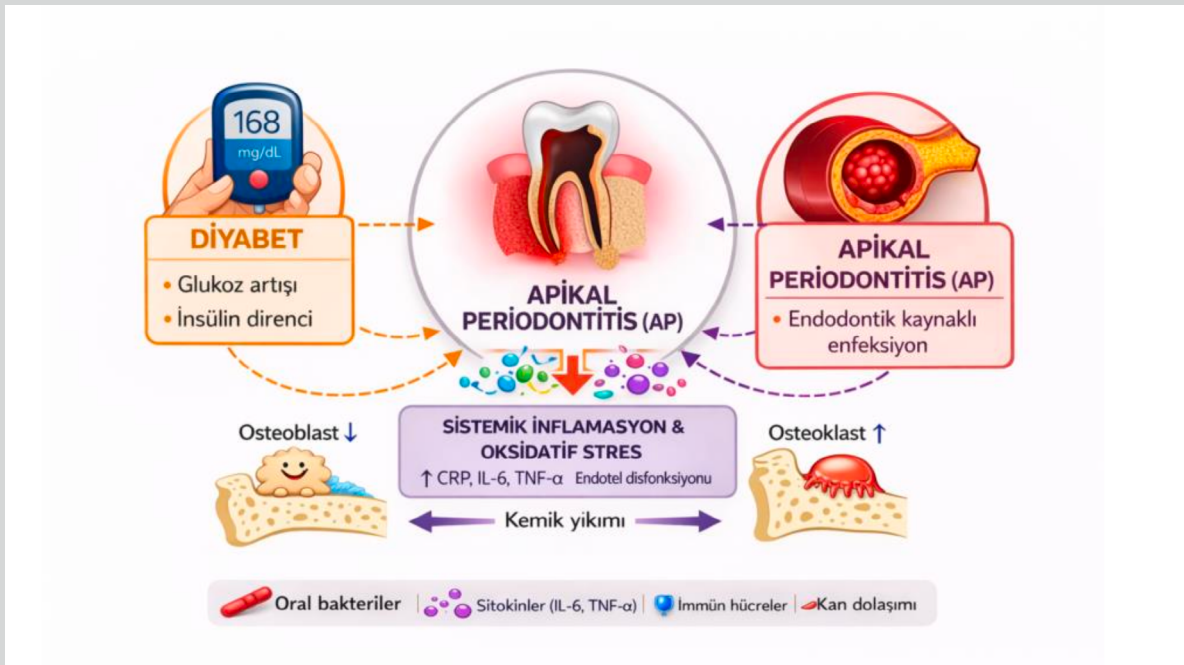
Şekil 1. Apikal periodontitisin metabolik, kardiyovasküler, otoimmün ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini gösteren şematik model. Yazar tarafından özgün olarak oluşturulmuştur.

Metabolik Hastalıklar

Küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olan diabetes mellitus (DM), insülin direnci, insülin sekresyonundaki yetersizlik ya da her iki mekanizmanın birlikte etkisi sonucu gelişen ve hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır (8). En sık görülen metabolik hastalıklardan biri olan diabetes mellitusun küresel prevalansının, 2000 yılında %2,8 düzeyindeyken 2030 yılında %4,4'e ulaşacağı ve 2045 yılı itibarıyla 693 milyondan fazla bireyi etkileyeceğinin öngörüldüğü bildirilmektedir (9). DM, çok sayıda

sistemik komplikasyonla birlikte seyreden kompleks bir hastalıktır. Hastalığın prevalansındaki artışa paralel olarak, apikal dokularda inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi ve alveoler kemik kaybının hızlanması gibi DM'ye bağlı komplikasyonların görülme sıklığının da artabileceği bildirilmektedir (10).

DM ile apikal periodontitis arasındaki olası ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (11-12). Mevcut bulgular, bu iki durum arasında karşılıklı etkileşime dayanan çift yönlü bir ilişkinin söz konusu olabileceğini düşündürmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Diyabet ve apikal periodontitis arasındaki çift yönlü ilişki ve kemik metabolizması üzerindeki etkiler. Yazar tarafından özgün olarak oluşturulmuştur.

Diabetes mellitus, apikal periodontitisin prevalansını artırabilmekte, hastalığın progresyonunu hızlandırabilmekte ve kök kanal tedavisinin (KKT) başarısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Buna karşılık, apikal periodontitisin de insülin sinyal yolları üzerinde etkili olabileceği ve insülin duyarlılığını azaltarak artmış insülin gereksinimi ile birlikte kan glukoz düzeylerinde yükselmeye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (13).

Geniş örneklem gruplarını içeren epidemiyolojik çalışmalarda, Saleh ve ark. (14), diabetes mellituslu bireylerde apikal periodontitis görülme olasılığının diyabetik olmayan bireylere kıyasla en az üç kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, apikal periodontitis ile diabetes mellitus arasındaki ilişkinin; yetersiz glisemik kontrol ve hastalık süresinin uzaması ile daha belirgin hale geldiği ortaya konmuştur (15-16). Bu bulgular, mevcut literatürde yer alan diğer

çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir (12,17). Elde edilen bulgular, diabetes mellitusun apikal periodontitisin progresyonu üzerindeki etkisini destekler niteliktedir.

Diabetes mellituslu bireylerde kök kanal tedavisinin etkinliği konusunda literatürde kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bir vaka raporunda, DM'li bir hastada endodontik-periodontal kökenli bir lezyonun alevlenmesini takiben insülin gereksiniminde hızlı bir artış gözlemlendiği, ancak kök kanal preparasyonunu izleyen ilk gün içerisinde bu ihtiyacın belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir (18). Buna karşın, Arya ve ark. (19) tarafından bir yıllık takip süresi ile yürütülen prospektif klinik bir çalışmada, endodontik tedavinin diabetes mellituslu hastalarda HbA1c düzeyleri üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada apikal periodontitisin tip 2 diabetes mellituslu bireylerde inflamatuvar belirteç düzeyleri ya da glisemik kontrol üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (20). Diabetes mellitus, apikal periodontitisin endodontik tedavisinin başlangıç sürecini, hastalığın progresyonunu ve tedavi sonrası prognozunu etkileyebilen önemli bir sistemik faktördür. Buna karşılık, apikal periodontitisin de insülin duyarlılığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği, kan glukoz düzeylerini artırabileceği ve DM'nin sistemik etkilerini şiddetlendirebileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, endodontik tedavinin DM'li hastalarda insülin direnci ve HbA1c düzeyleri üzerindeki olası iyileştirici etkisi konusunda mevcut kanıtlar yetersiz olup, bu ilişkinin netleştirilebilmesi için daha geniş örneklemli ve uzun dönemli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Otoimmün Hastalık

AP; T ve B lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri gibi hücrelerin yanı sıra bu hücreler tarafından üretilen immünoglobulinlerin de rol aldığı, otoimmün yanıtları andıran özellikler gösteren kronik bir inflamatuvar hastalık olarak tanımlanmaktadır (21). Benzer immünokompetan hücre profilleri dikkate alındığında, apikal periodontitis (AP) ile otoimmün hastalıklar (OH) arasında potansiyel bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, önceki çalışmalar romatoid hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile otoimmün hepatit ve nefrit gibi çeşitli otoimmün patolojilerin AP ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (22-23). Ek olarak, otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın

olarak kullanılan immünosupresif ajanların apikal periodontitis ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu ajanların kullanımı sonucunda sistemik lökosit sayısında azalma meydana gelmesi, konak savunmasının zayıflamasına yol açarak fırsatçı oral enfeksiyon riskini artırmakta ve buna bağlı olarak apikal periodontitise yatkınlığın artabileceği ileri sürülmektedir (24).

Buna karşın, Mannocci ve ark. (25) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, pulpa ekspozisyonu öncesinde uzun süreli immünosupresif ajan kullanımının apikal periodontitisin inflamatuvar yayılımını anlamlı düzeyde baskılayabileceği bildirilmiştir. Öte yandan, Waterman ve ark. (26) ile Teixeira ve ark. (27) tarafından yapılan çalışmalar, immünosupresif ajan kullanımının periapikal inflamatuvar yıkım üzerinde ne artırıcı ne de azaltıcı yönde belirgin bir etkisinin bulunmadığını ortaya koymuştur. Yukarıda sunulan çelişkili bulgular, apikal periodontitisin patogenezinde sistemik immün yanıtın rolünün karmaşık ve tam olarak aydınlatılmamış olduğunu göstermektedir. AP'nin patolojik sürecinin, konak bağışıklık yanıtı ile patojen mikroorganizmaların virülansı arasındaki hassas denge tarafından belirlendiği kabul edilmektedir (28); ancak bu dinamik etkileşimin sınırlarını net bir biçimde tanımlamak güçtür. Elde edilen farklı sonuçlar, kullanılan immünosupresif ajanların doz ve kullanım süresi ile enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların türü ve virülans özelliklerindeki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir.

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle serebrovasküler olaylar ve iskemik kalp hastalıkları başta olmak üzere, dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. 2019 yılı verilerine göre, küresel ölümlerin yaklaşık %31'ine karşılık gelen 17,5 milyon ölümün kardiyovasküler hastalıklara atfedildiği bildirilmektedir (29). Bu durum, söz konusu hastalıkların insan yaşamı üzerindeki ciddi etkisini ortaya koymakta ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesini önemli kılmaktadır (30-31).

Apikal periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmakta olup, bu konuda çok sayıda derleme ve meta-analiz yayımlanmıştır (32-33). Mevcut literatürün büyük bir bölümü, apikal periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar arasında zayıf düzeyde bir ilişki bulunduğunu göstermekte (32-34), yalnızca sınırlı sayıda çalışma bu bulgularla çelişen sonuçlar bildirmektedir (35-36).

Kardiyovasküler hastalıkların en yaygın formlarından biri olan koroner arter hastalığının (KAH), periapikal inflamasyonun artmış prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (37). KAH bulunmayan bireylerle karşılaştırıldığında, KAH'lı hastalarda apikal periodontitis gelişme riskinin yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (38). Bu bulgu, KAH'lı hastaların %42,6'sında ve kontrol grubunun %40,1'inde apikal periodontitis saptanan başka bir çalışmanın sonuçlarıyla da uyum göstermektedir (39).

Öte yandan, kardiyovasküler hastalıklar için temel risk faktörlerinden biri olan hipertansiyonun da apikal periodontitisin artmış prevalansı ve daha geniş radyografik lezyon alanları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (40). Ayrıca, hipertansif bireylerde apikal periodontitis prevalansının, anjiyotensin II reseptör blokerleri ile tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir (41).

Gan ve ark. (42), apolipoprotein E eksikliği bulunan farelerde pulpa boşluğuna *Porphyromonas gingivalis* inokülasyonu ile oluşturdukları apikal periodontitis modelinde, bu durumun aortik arkta aterosklerotik plak oluşumunu artırdığını göstermiştir. Benzer şekilde, Conti ve ark. (43), apikal periodontitisin trigliserit düzeylerini ve karotis arter intima-media kalınlığını artırarak aterosklerotik sürecin ilerlemesine katkıda bulunabileceğini bildirmiştir.

Ayrıca, endodontik tedavinin apikal periodontitisin ateroskleroz üzerindeki inflamatuvar etkilerini azaltmada potansiyel olarak etkili bir yaklaşım olabileceği öne sürülmektedir (44). Bunun yanı sıra, hipertansiyon ve apikal periodontitisin birlikte görüldüğü bireylerde; IL-6, CRP ve fibrinojen gibi serum inflamatuvar belirteçlerinin düzeylerinde artış, oksidatif stres dengesinde bozulma ve kardiyak fonksiyonlarda olumsuz etkilenme gözlemlenmiştir (45).

Önceki çalışmalar (46-47), apikal periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar arasında potansiyel bir ilişki bulunduğunu ileri sürmektedir. Bununla birlikte, mevcut literatür incelendiğinde, özellikle kardiyovasküler hastalıkların apikal periodontitis üzerindeki etkilerini ele alan ve altta yatan mekanizmaları ayrıntılı biçimde ortaya koyan epidemiyolojik çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar, çok sayıda risk faktörünün etkileşimiyle gelişen karmaşık patolojiler olup, bu durum iki hastalık arasındaki nedensel ilişkinin ortaya konmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, söz konusu ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için karıştırıcı değişkenlerin titizlikle kontrol edildiği, iyi tasarlanmış deneysel ve epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Psikiyatrik Bozukluk

Modern yaşamın hızlanması ve artan psikososyal stres faktörleri ile birlikte psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde madde kullanım bozuklukları dışındaki herhangi bir psikiyatrik hastalığın yaşam boyu prevalansının yaklaşık %21,5 olduğu bildirilmektedir (48). Yoğun stres, kalıcı olumsuz duygulanım ve ciddi uyku bozuklukları, bireylerin psikiyatrik sağlığını farklı düzeylerde olumsuz yönde etkilemektedir.

Psikiyatrik bozukluklar, bir yandan endokrin sistem ve immün yanıt üzerindeki dengeyi bozarak konak savunmasını zayıflatmakta ve bireyleri kronik hastalıklara karşı daha duyarlı hale getirmektedir (49).

Buna ek olarak, ağız hijyeninin sürdürülmesinde yaşanan güçlükler gibi objektif faktörler de apikal periodontitise yatkınlığı artırabilmektedir. Olumsuz duygudurumun; periodontitis, oral mukozal ülserasyonlar ve brüksizm gibi çeşitli ağız hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (50).

Örneğin, Maes(51), majör depresyonun artmış adrenalin sekresyonu, sistemik immün yanıtın bozulması ve akut faz inflamatuvar belirteçlerin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu; bu durumun konak direncinde azalmaya ve oral patojenlerin periapikal lezyon oluşumunu kolaylaştırmasına

zemin hazırlayabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca, klinik gözlemler; yoğun psikolojik stres ve uyku düzensizliğinin, asemptomatik apikal periodontitise sahip bireylerde akut dental ağrı gelişimi sonrasında acil diş hekimliği başvurularında sık karşılaşılan durumlar olduğunu göstermektedir.

Wang ve ark. (52), *Porphyromonas gingivalis*'in depresyon benzeri bir fenotipi indükleyebileceğini göstermiştir. Bu etkinin, dolaşımdaki serbest lipopolisakkaritin (LPS) kan- beyin bariyerini aşarak LPS/TLR4 sinyal yolu üzerinden astrositlerde nörotrofik faktör reseptörü p75'in ekspresyonunu azaltması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Benzer şekilde, Martínez ve ark. (53), *Fusobacterium nucleatum*'un frontal kortekse translokasyonunu saptamış ve bu bakterinin nöroinflamasyonu tetikleyerek oral hastalıklar ile depresyon arasındaki bağlantıda rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Bu bağlamda, oral bakterilerin kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyeli, ağız sağlığı ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin biyolojik temelini açıklayan önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

Bir çalışmada, Haug ve Marthinussen (54), kronik apikal periodontitise sahip bireylerde ani gelişen akut dental ağrının sıklıkla artmış ev veya iş stresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Tükürükte saptanan yüksek kortizol ve inflamatuvar mediyatör düzeylerinin, akut apikal periodontitis alevlenmelerinde doğrudan rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (55). Benzer şekilde, kronik dışsal stresin periapikal kemik rezorpsiyonunu artırdığı ve inflamatuvar sitokin salınımını uyararak apikal periodontitisin patolojik sürecini şiddetlendirdiği gösterilmiştir (56). Bunun yanı sıra, adrenerjik blokörlerin uygulanmasının periapikal bölgede osteoklast sayısını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (57).

Bu bulgular ışığında, psikolojik stresin; tükürük kortizol düzeyleri ve inflamatuvar yanıt arasında bir dengesizlik oluşturarak apikal periodontitisin şiddeti ile yakından ilişkili olduğu düşünölmektedir.

2.Sonuç

Apikal periodontitis, uzun yıllar yalnızca lokalize bir endodontik enfeksiyon olarak değerlendirilmiş olsa da, güncel bilimsel kanıtlar bu hastalığın sistemik inflamasyonla etkileşim içerisinde olan çok boyutlu bir patolojik süreç olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Deneysel modeller, klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler; AP ile metabolik hastalıklar, kardiyovasküler patolojiler, otoimmün bozukluklar ve psikiyatrik durumlar arasında anlamlı ilişkiler bulunduğunu göstermektedir. Bu ilişkilerin temelinde, periapikal dokulardan sistemik dolaşıma katılan mikrobiyal ürünler ve proinflamatuvar mediyatörlerin konak immün yanıtını modüle etmesi yer almaktadır.

Bu bağlamda AP, yalnızca sistemik hastalıklardan etkilenen pasif bir durum değil; aynı zamanda sistemik inflamatuvar yükü artırarak kronik hastalıkların seyrine katkıda bulunabilen aktif bir biyolojik faktör olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, bu etkileşimin doğası oldukça karmaşık olup, tek yönlü bir ilişkiyi aşan dinamik ve çoğu zaman çift yönlü bir süreç söz konusudur. Sistemik hastalıklara eşlik eden kronik inflamatuvar durumlar, apikal lezyonların gelişimini ve progresyonunu kolaylaştırırken; periapikal inflamasyon da sistemik belirteçleri artırarak mevcut hastalıkların şiddetini etkileyebilir. Psikiyatrik bozukluklar açısından değerlendirildiğinde ise, kronik stres ve nöroimmün mekanizmalar bu etkileşimi daha da derinleştirmekte ve AP'yi yalnızca biyolojik değil, aynı zamanda nöroendokrin ve davranışsal faktörlerle şekillenen bir hastalık haline getirmektedir.

Bununla birlikte, mevcut literatürün büyük bir bölümü ilişkiyi ortaya koymakta, ancak nedenselliği kesin olarak tanımlayamamaktadır. Çalışmalardaki heterojen yapı, örneklem farklılıkları ve çok sayıda karıştııcı faktörün varlığı, elde edilen bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir. AP ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin kesin olarak ortaya konulabilmesi için, ilişkinin gücü, biyolojik tutarlılığı, zamansal sıralaması ve doz-yanıt ilişkisi gibi temel epidemiyolojik kriterlerin sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, endodontik tedavinin sistemik hastalıkların klinik seyri

üzerindeki etkisini doğrudan inceleyen randomize kontrollü çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır ve mevcut veriler bu ilişkinin klinik sonuçlara yansımada konusunda kesin bir yargıya varmak için yetersizdir.

Bu nedenle, gelecekte yapılacak araştırmalarda; karıştırıcı değişkenlerin titizlikle kontrol edildiği, iyi tasarlanmış prospektif ve randomize klinik çalışmaların önceliklendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Aynı zamanda, klinik pratiğe yönelik olarak diş hekimlerinin sistemik hastalık varlığını ve kullanılan ilaçları tedavi planlamasına entegre etmesi gerekmektedir. Özellikle immünosupresif tedavi alan hastalarda periapikal dokuların yakından izlenmesi, ağız sağlığı farkındalığının artırılması ve multidisipliner iş birliğinin sağlanması, tedavi başarısını artıracak kritik unsurlar arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak, apikal periodontitis; sistemik inflamasyonun hem bir göstergesi hem de potansiyel bir düzenleyicisi olarak, ağız sağlığı ile genel sağlık arasındaki güçlü biyolojik bağlantının önemli bir bileşenidir. Bu hastalığın değerlendirilmesi ve yönetimi, yalnızca lokal tedavi yaklaşımı ile sınırlı kalmamalı; bireyin sistemik sağlık durumu ile bütüncül olarak ele alınmalıdır. Bu perspektif, gelecekte hem endodontik tedavi stratejilerinin hem de kronik sistemik hastalık yönetiminin daha etkin ve entegre bir şekilde geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Wen YH, Lin YX, Zhou L, Lin C, Zhang L. The immune landscape in apical periodontitis: from mechanism to therapy. *Int Endod J.* 2024;57(11):1526-1545.
2. Cintra LTA, Gomes MS, da Silva CC, Faria FD, Benetti F, Cosme-Silva L, et al. Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. *Odontology.* 2021;109(4):741-769.
3. Ye L, Cao L, Song W, Yang C, Tang Q, Yuan Z. Interaction between apical periodontitis and systemic disease. *Int J Mol Med.* 2023;52(1):60. doi:10.3892/ijmm.2023.5263.
4. Çil A, Sağsen B, Aslan T, Üstün Y. Endodontik acil durumlar ve tedavi yaklaşımları: bir derleme. *Selcuk Dent J.* 2022;9(2):609-616.
5. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013;39(10):1205-1217.
6. Poornima L, Ravishankar P, Abbott PV, Subbiya A, PradeepKumar AR. Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis: a preliminary prospective, longitudinal interventional study. *Int Endod J.* 2021;54(4):501-508.
7. Chen Y, Liu S, Leng SX. Chronic low-grade inflammatory phenotype (CLIP) and senescent immune dysregulation. *Clin Ther.* 2019;41(3):400-409.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S67-S74.
9. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281.
10. Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2019;10(9):485-489.
11. Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Jiménez-Sánchez MC, Martín-González J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int Endod J.* 2019;52(6):790-802.
12. Perez-Losada FL, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Segura-Egea JJ, López- López J, Velasco-Ortega E. Apical periodontitis and diabetes mellitus type 2: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9(2):540.
13. Yip N, Liu C, Wu D, Fouad AF. The association of apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus: a large hospital network cross-sectional case-controlled study. *J Am Dent Assoc.* 2021;152(6):434-443.

14. Saleh W, Xue W, Katz J. Diabetes mellitus and periapical abscess: a cross-sectional study. *J Endod.* 2020;46(11):1605-1609.
15. Alsomadi L. Apical periodontitis and endodontic treatment in patients with type II diabetes mellitus: comparative cross sectional survey. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(5):358-362.
16. Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco- Ortega E, Segura-Egea JJ. Glycated hemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *J Endod.* 2015;41(5):601-606.
17. Wu Y, Yang Y, Wang L, Chen Y, Han X, Sun L, et al. Effect of Bifidobacterium on osteoclasts: TNF- α /NF- κ B inflammatory signal pathway-mediated mechanism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1109296.
18. Kuzekanani M, Mollamohamadi Kermani S. Latest concepts in endodontic and periodontal management of diabetic patients. *Cureus.* 2024;16(1):e52145. doi:10.7759/cureus.52145.
19. Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Aggarwal S. Healing of apical periodontitis after nonsurgical treatment in patients with type 2 diabetes. *J Endod.* 2017;43(10):1623-1627.
20. Stys LPA, Böttcher DE, Scarparo RK, Goncalves Waltrick SB, de Figueiredo JAP, Gomes MS, et al. Serum levels of inflammatory markers and HbA1c in patients with type 2 diabetes and apical periodontitis: preliminary findings. *Aust Endod J.* 2022;48(1):105-115.
21. Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(3):173-180.
22. Guerrero-Girones J, Ros-Valverde A, Pecci-Lloret MP, Rodriguez-Lozano FJ, Pecci-Lloret MR. Association between pulpal-periapical pathology and autoimmune diseases: a systematic review. *J Clin Med.* 2021;10(21):4886.
23. Barta Z. Apical periodontitis in patients with inflammatory bowel disease: a puppet master? *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):280-282.
24. Chen H, Liu N, Hu S, Li X, He F, Chen L, et al. Yeast β -glucan-based nanoparticles loading methotrexate promotes osteogenesis of hDPSCs and periodontal bone regeneration under the inflammatory microenvironment. *Carbohydr Polym.* 2024;342:122401.
25. Mannocci F, Koller G, Ravindran S. The prevalence and healing of apical periodontitis in patients with autoimmune diseases. *Int Endod J.* 2025;58(6):804-808.
26. Waterman PA Jr, Torabinejad M, McMillan PJ, Kettering JD. Development of periradicular lesions in immunosuppressed rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):720-725.
27. Teixeira FB, Gomes BPFA, Ferraz CCR, Souza-Filho FJ, Zaia AA. Radiographic analysis of the development of periapical lesions in normal rats, sialoadenectomized rats and sialoadenectomized-immunosuppressed rats. *Dent Traumatol.* 2000;16(4):154-157.
28. Wang Q, Wang L, Sheng L, Zhang B, Jiensi B, Zheng S, et al. Correlation between PD-1/PD-L1 and RANKL/OPG in chronic apical periodontitis model of Sprague-Dawley rats. *Odontology.* 2024;112(4):1113-1122.
29. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circ Res.* 2017;121(6):677-694.
30. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4):230-240.
31. Prabhakaran D, Jeemon P, Roy A. Cardiovascular diseases in India: current epidemiology and future directions. *Circulation.* 2016;133(16):1605-1620.
32. Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2017;50(9):847-859.
33. Koletsi D, Iliadi A, Tzanetakis GN, Vavuranakis M, Eliades T. Cardiovascular disease and chronic endodontic infection: is there an association? A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17):9111. doi:10.3390/ijerph18179111.
34. Jakovljevic A, Duncan HF, Nagendrababu V, Jacimovic J, Milasin J, Dummer PMH. Association between cardiovascular diseases and apical periodontitis: an umbrella review. *Int Endod J.* 2020;53(10):1374-1386.
35. Aloutaibi YA, Alkarim AS, Qumri EM, Almansour LA, Alghamdi FT. Chronic endodontic infections and cardiovascular diseases: does the evidence support an independent association? *Cureus.* 2021;13(11):e19864. doi:10.7759/cureus.19864.
36. Jiménez-Sánchez MC, Cabanillas-Balsera D, Areal-Quecuty V, Velasco-Ortega E, Martín- González J, Segura-Egea JJ. Cardiovascular diseases and apical periodontitis: association not always implies causality. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(5):e652-e659.
37. Liljestrand JM, Mäntylä P, Paju S, Buhlin K, Kopra KAE, Persson GR, et al. Association of endodontic lesions with coronary artery disease. *J Dent Res.* 2016;95(12):1358-1365.
38. Costa THR, de Figueiredo Neto JA, de Oliveira AEF, Maia MDL, de Almeida AL. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod.* 2014;40(2):164-167.

39. de Oliveira BP, Câmara AC, Aguiar CM. Prevalence of asymptomatic apical periodontitis and its association with coronary artery disease in Brazil. *Acta Stomatol Croat.* 2017;51:106-112. doi:10.15644/asc51/2/3.
40. Milojevic Samanovic A, Jakovljevic V, Vasovic M, Mitrovic S, Rankovic M, Mihajlovic K, et al. Cardiac, biochemical and histopathological analyses in hypertensive rats with apical periodontitis reveal impaired cardiac function. *Int Endod J.* 2021;54:1581-1596. doi:10.1111/iej.13562.
41. Katz J, Rotstein I. Prevalence of periapical abscesses in patients with hypertension: a cross-sectional study of a large hospital population. *J Endod.* 2021;47:1070-1074. doi:10.1016/j.joen.2021.04.006.
42. Gan G, Lu B, Zhang R, Luo Y, Chen S, Lei H, et al. Chronic apical periodontitis exacerbates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice and leads to changes in the diversity of gut microbiota. *Int Endod J.* 2022;55:152-163. doi:10.1111/iej.13655.
43. Conti LC, Segura-Egea JJ, Cardoso CBM, Benetti F, Azuma MM, Oliveira PHC, et al. Relationship between apical periodontitis and atherosclerosis in rats: lipid profile and histological study. *Int Endod J.* 2020;53:1387-1397. doi:10.1111/iej.13350.
44. Petersen J, Glaßl EM, Nasser P, Crismani A, Luger AK, Schoenherr E, et al. Chronic apical periodontitis and endodontic treatment in relation to atherosclerosis. *Clin Oral Investig.* 2014;18:1813-1823. doi:10.1007/s00784-013-1156-3.
45. Vidal F, Fontes TV, Marques TVF, Gonçalves LS. Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients. *Int Endod J.* 2016;49(12):1107-1115.
46. Leão TSS, Tomasi GH, Conzatti LP, Marrone LCP, Reynolds MA, Gomes MS. Oral inflammatory burden and carotid atherosclerosis in patients with stroke. *J Endod.* 2022;48:597-605. doi:10.1016/j.joen.2022.01.019.
47. Noites R, Teixeira M, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Ribeiro F. Apical periodontitis and cardiovascular diseases in adults: a systematic review with meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23:100. doi:10.31083/j.rcm2303100.
48. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA.* 1990;264:2511-2518. doi:10.1001/jama.1990.03450190043026.
49. Sundararajan S, Muthukumar S, Rao SR. Relationship between depression and chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19:294-296. doi:10.4103/0972-124X.153479.
50. Chen P, Yao H, Su W, He Y, Cheng K, Wang Y, et al. Sleep deprivation worsened oral ulcers and delayed healing process in an experimental rat model. *Life Sci.* 2019;232:116594. doi:10.1016/j.lfs.2019.116594.
51. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1995;19:11-38. doi:10.1016/0278-5846(94)00101-M.
52. Wang YX, Kang XN, Cao Y, Zheng DX, Lu YM, Pang CF, et al. *Porphyromonas gingivalis* induces depression by downregulating p75NTR-mediated BDNF maturation in astrocytes. *Brain Behav Immun.* 2019;81:523-534. doi:10.1016/j.bbi.2019.07.012.
53. Martínez M, Martín-Hernández D, Virto L, MacDowell KS, Montero E, González-Bris Á, et al. Periodontal diseases and depression: a preclinical in vivo study. *J Clin Periodontol.* 2021;48:503-527. doi:10.1111/jcpe.13420.
54. Haug SR, Marthinussen MC. Acute dental pain and salivary biomarkers for stress and inflammation in patients with pulpal or periapical inflammation. *J Oral Facial Pain Headache.* 2019;33:227-233. doi:10.11607/ofph.2007.
55. do Nascimento IV, Rodrigues MIDQ, Isaias PHC, Barros-Silva PG, Sousa FB, Nunes Alves APN, et al. Chronic systemic corticosteroid therapy modulates pulp necrosis and experimental apical periodontitis development, intensifying inflammation and bone resorption in rats. *Int Endod J.* 2022;55:646-659. doi:10.1111/iej.13724.
56. Minhoto GB, Khoury RD, Orozco EIF, Prado RF, Valera MC. Effect of chronic unpredictable stress on the progression of experimental apical periodontitis in rats. *Int Endod J.* 2021;54:1342-1352. doi:10.1111/iej.13515.
57. Khoury RD, Prado RF, Matos FDS, Meireles BR, Cardoso FGDR, Oliveira LD, et al. Effects of adrenergic blockade in rats with apical periodontitis under chronic stress conditions. *Arch Oral Biol.* 2020;110:104590. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.104590.