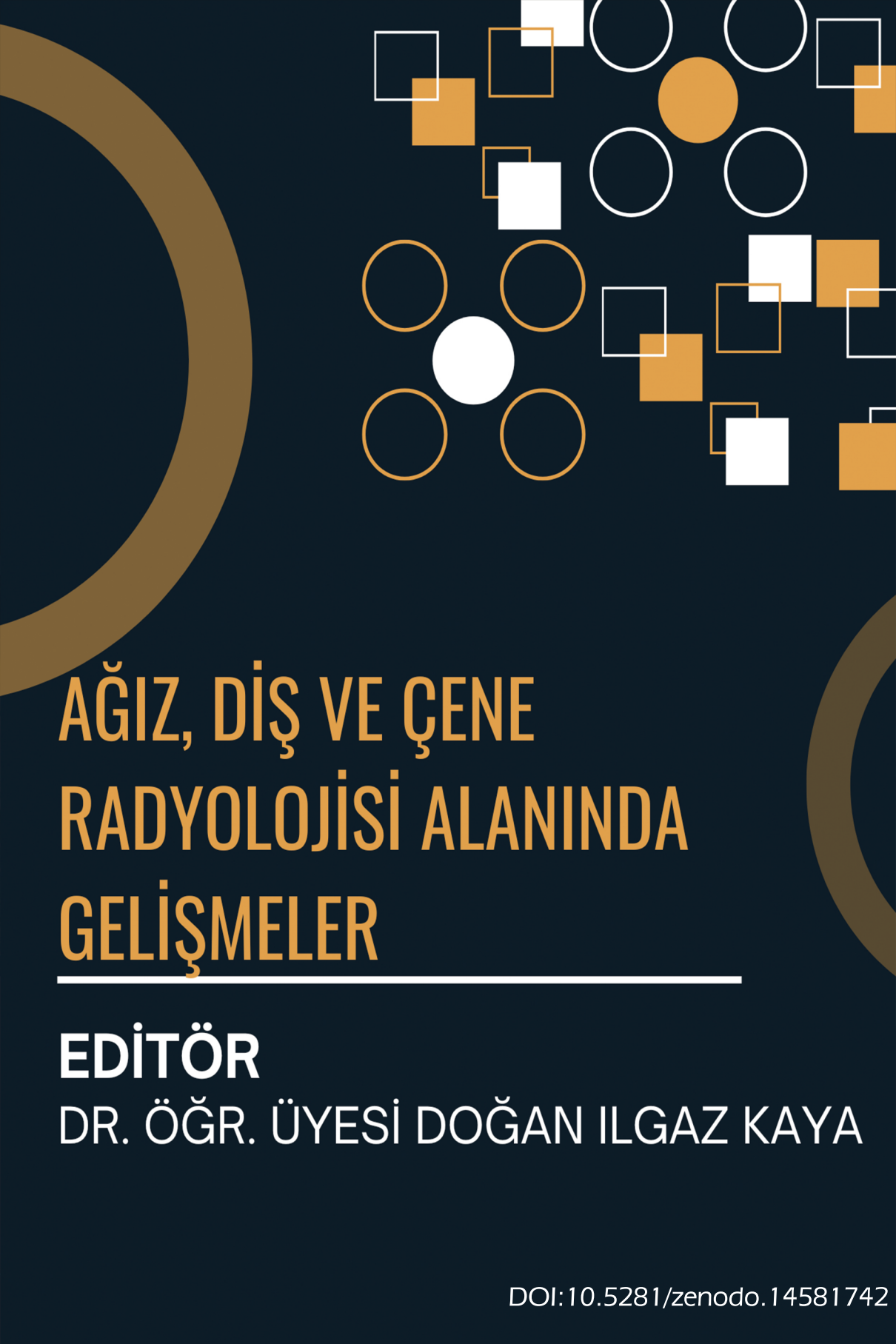




AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ALANINDA GELİŞMELER

EDİTÖR

DR. ÖĞR. ÜYESİ DOĞAN ILGAZ KAYA

***Ağız, Diş ve Çene
Radyolojisi Alanında
Gelişmeler***

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Doğan Ilgaz Kaya

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Dr. Öğr. Üyesi Doğan Ilgaz Kaya

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2024

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6317-38-0

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres:Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskita.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA ÇENELERİN İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI NEKROZUNUN TANI VE TEDAVİSİ.....	5
Kübra Çam & Tuna Sumer & Ayşe Zeynep Zengin	
BÖLÜM 2.....	39
PROTEZLERİN NEDEN OLDUĞU ORAL MUKOZA DEĞİŞİKLİKLERİ	
Birsay Gümrü	
BÖLÜM 3.....	55
DİŞ HEKİMLİĞİNDE PROBİYOTİKLER	
Sümeyye Coşgun Baybars & Yakup Şen	
BÖLÜM 4.....	71
MELKERSSON-ROSENTHAL SENDROMU	
Birdal Aykut & Birsay Gümrü	



BÖLÜM 1

GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA ÇENELERİN İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI NEKROZUNUN TANI VE TEDAVİSİ

*Kübra Çam¹ & Tuna Sumer² &
Ayşe Zeynep Zengin¹*

¹ Ondokuzmayıs Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi AD.

² Ondokuzmayıs Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.

1. Tanım ve Tarihçe

İlaç kullanımına bağlı çene nekrozu (Medication related osteonecrosis of the jaw: MRONJ), bazı kanser veya osteoporoz/osteopeni hastalarında tedavi amacıyla kullanılan bifosfonat (BP) ve denosumab (DMB) gibi antirezortif veya antianjiyojenik ajanların neden olduğu, çenelerde ilerleyici kemik yıkımıyla karakterize ciddi bir yan etkidir. MRONJ, ilk kez 2003 yılında BP ile ilişkili olarak (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) tanımlanmıştır.¹ Daha sonra, farklı bir antirezortif ajan olan DMB kullanımı sonrası çene nekrozu (DRONJ) gözlemlenmiştir.² Son yıllarda yayınlanan pek çok olgu raporu, antianjiyojenik ajanların da osteonekroza yol açabileceğini göstermiştir. Önceleri BRONJ olarak adlandırılan bu durum, farklı ilaç türevlerinin de etken olabileceği anlaşıldıktan sonra günümüzde MRONJ olarak adlandırılmaktadır.³

2. MRONJ Tanısı

MRONJ tanısını koymak için gerekli 3 klinik kriter bulunmaktadır:⁴

1. **Tedavi Geçmişi:** Hastaya antirezortif tedavi uygulanıyor veya geçmişte uygulanmış olmalıdır. Bu tedavi, immün modülatörler veya antianjiyojenik ilaçlarla birlikte veya tek başına yapılmış olabilir.
2. **Açık Kemik:** Klinik muayenede maksillofasiyal bölgede, sekiz haftadan daha fazla süreyle devam eden, intraoral veya ekstraoral fistül aracılığıyla sondalanabilen açık kemik bulunmalıdır.
3. **Radyoterapi ve Metastatik Hastalık Geçmişi:** Çenelere yönelik herhangi bir radyoterapi alma hikayesi veya çenelerde metastatik hastalık bulunmamalıdır.

3. MRONJ'un Ayırıcı Tanısı

MRONJ'un klinik ve radyolojik olarak benzer özellik gösteren hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir.

MRONJ ayırıcı tanısı yapılırken, osteoradyonekroz, osteomiyelit, multipl miyelom, kemik metastazı, alveolar osteitis, sinüzit, gingivitis, periodontitis, periapikal enfeksiyonlar, fibro-osseöz lezyonlar, sarkom, kronik sklerozan osteomiyelit ve temporomandibular eklem hastalıkları gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

MRONJ'un bazı radyografik bulguları, Paget hastalığı, metastatik tümörler, kronik sklerozan osteomiyelit, travmatik lezyonlar, multiple miyelom ve osteo-

radyonekroz (ORN) gibi durumlarla benzerlik gösterebilir ve ayırt edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, doğru tanı ve tedavi için detaylı anamnez, klinik ve radyografik muayene büyük önem taşımaktadır.⁵

4. MRONJ'a Neden Olan İlaçlar

Osteonekrozun oluşumuna neden olduğu bilinen ilaçlar, antitümör tedavisinde ve osteoporoz/osteopeni gibi çeşitli hastalıkların yönetiminde kullanılan antirezortif ve antianjiyojenik ajanlardır. Bu ilaçlar, osteoklastik ve osteoblastik aktiviteler arasındaki doğal dengeyi bozarak kemik remodelingini azaltmaktadır.⁶

4.1 Bifosfonatlar:

Bifosfonatlar (BP), maligniteye bağlı hiperkalsemi, omurilik basısı ve kemik metastazları ile ilişkili patolojik kırıklar gibi kanserle ilişkili durumların yönetiminde etkili olan antirezortif ilaçlardır. Bu ilaçlar, özellikle meme, prostat ve akciğer kanserleri gibi solid tümörlerde, multiple miyelomda⁴ ve ayrıca osteoporoz ve osteopenisi olan hastalarda osteoporozla ilişkili kırıkların önlenmesi için kullanılmaktadır. Bifosfonat tedavisi, Paget hastalığı ve osteogenezis imperfekta gibi diğer metabolik kemik hastalıkları için de endikedir.^{7,8}

Bifosfonatların kanser spesifik sağ kalımı iyileştirme potansiyeli tartışmalı olsa da bu ilaçlar, kemiklere yayılan ileri evre kanserli hastalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde artırmış ve iskeletle ilgili olayların azaltılmasına veya önlenmesine katkı sağlamıştır.^{7,8}

4.1.a Bifosfonatların Etki Mekanizması

Yapısal olarak, bifosfonatlar, inorganik pirofosfat adı verilen ve iki fosfat grubunun esterleşme yoluyla birbirine bağlandığı, doğada bulunan bir bileşiğin kimyasal olarak stabil türevleridir. Bifosfonatlar, aktif kemik yenilenmesinin olduğu bölgelere tercih edilerek entegrasyon gösterir; bu durum, hızlanmış iskelet dönüşümünün karakterize ettiği hastalıklarda yaygın olarak görülür. İskelette tutulmayan bifosfonatlar, vücuttan renal yolla atılırlar. Kalsifikasyonu inhibe etme yeteneklerinin yanı sıra, bifosfonatlar hidroksiapatit yıkımını da inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu etkili bir şekilde baskırlar. Bu temel özellik, bifosfonatların klinik ajanlar olarak kullanılmasını sağlamıştır.⁹

4.1.b Bifosfonat Çeşitleri

Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre iki ana gruba ayrılır: alkilbifosfonatlar ve aminobifosfonatlar.¹⁰ Azot içermeyen bifosfonatlar (Alkilbifosfonatlar) (etidronat, klodronat ve tiludronat, birinci nesil bifosfonatlar olarak kabul edilir) genellikle oral yolla alınır, vücutta hızla metabolize olurlar.

Azot içeren bifosfonatlar (Aminobifosfonatlar), ikinci ve üçüncü nesil bifosfonatlardır (ikinci kuşak bifosfonatlar alendronat, pamidronat ve üçüncü kuşak bifosfonatlar ise rizedronat, ibandronat ve zolendronat). Azot içeren bifosfonatların osteoklast apoptozunu teşvik etme mekanizması, azot içermeyen bifosfonatlardan farklıdır. Terapötik dozlarda osteoblast diferansiyasyonunu ve kemik mineralizasyonunu stimüle ederken, yüksek dozlarda osteoblastlara sitotoksik etki göstererek apoptozis sürecine yol açar. Osteoklastik inhibisyon sonucu iyileşme ve remodelasyon bozulur, nekrotik kemik rezorbe olmayıp bölgede kalır ayrıca bölgenin kanlanması da bozulur.⁹

4.1.c Oral Bifosfonatlar

Oral yoldan bifosfonat kullanımında, ilaç miktarının yalnızca %1'i gastrointestinal sistemden emilirken, intravenöz (IV) uygulamada bu oran %50'ye kadar çıkabilmektedir.¹¹

Oral bifosfonatların osteopeni ve osteoporoz tedavisindeki etkinliği geniş çapta kabul edilmiştir ve dünya genelinde çok sayıda oral bifosfonat reçete edilmiştir. Ayrıca, Paget hastalığı gibi daha az yaygın hastalıklar ve çocukluk döneminde görülen osteogenezis imperfekta gibi durumların tedavisinde de kullanılır. Bununla birlikte, en yaygın ve en sık görülen endikasyon osteoporozdur. Oral bifosfonat kullanan hastaların BRONJ riski, genellikle kanser tedavisi gören ve IV yolla bifosfonat alan hastalara kıyasla çok daha düşüktür. Oral bifosfonat tedavisinin osteoporoz tedavisinde genellikle güvenli olduğu, ancak yine de çok düşük bir riskle BRONJ gelişebileceğini bilinmektedir.¹⁰

4.1.d İntravenöz (IV) Bifosfonatlar

IV bifosfonatlar, kanserle ilişkili durumların tedavi ve yönetiminde, özellikle malign hiperkalsemi, solid tümörlerle (meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri gibi) ilişkili kemik metastazlarına bağlı iskeletsel olaylar ve multiple miyelomda litik lezyonların yönetimi gibi durumlarda yaygın olarak kullanılır ve etkilidir.

IV bifosfonatların hiperkalsemi ve kemik metastazlarının tedavisindeki klinik etkinliği kanıtlanmıştır. Bifosfonatların kanser spesifik sağkalımı iyileştirdiği kanıtlanmamış olsa da ileri evre kemik tutulumlu kanser hastalarında yaşam kalitesi

üzerinde önemli derecede olumlu etkileri bulunmaktadır. Ancak IV bifosfonat kullanımı, malignite tedavisinde BRONJ gelişmesi için en büyük risk faktörü olmaya devam etmektedir.¹⁰

4.2 Denosumab (DMB)

Denosumab (DMB), osteoporoz ve solid tümörlere bağlı kemik metastazı tedavisinde kullanılan, yarı ömrü yaklaşık bir ay olan yalnızca subkütan uygulanan etkili bir antirezorptif ajandır. Bifosfonatlarla kıyaslandığında, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu apoptoza neden olmadan, Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANK-L)'a bağlanarak bloke eder ve böylece osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltır. Kemikte birikmediği için etkileri geri dönüşümlüdür.^{3,12,13} BP'lara kıyasla RANK-L inhibitörleri kemiğe bağlanmamakta ve kemik remodelasyonu üzerindeki etkileri ilaç kesildikten 6 ay sonra normale dönmektedir.¹⁴

4.3 Bevacizumab

Bevacizumab, tüm insan vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF-A) izoformlarının biyolojik aktivitesini selektif olarak bağlayıp inhibe etmek üzere tasarlanmış monoklonal antikordur. VEGF-A, endotel hücrelerinin çoğalmasını ve yeni damarların oluşumunu uyarır. Bevacizumab, VEGF-A'yı bağlayarak bu proteinin, damar endotel hücreleri üzerinde etki etmesini engeller. Genellikle metastatik kolon, böbrek, beyin ve akciğer kanseri gibi ileri evre kanserlerin tedavisinde kullanılır.¹⁵

4.4 Romosozumab

Romosozumab, osteoporozu olan kadınlarda kırık önleme amacıyla kullanılan yeni bir monoklonal antikordur. Subkutan olarak uygulanan romosozumab, Wnt yolunu etkileyerek sclerostin'e bağlanır ve onu inhibe eder; bu da kemik oluşumunu artırırken kemik rezorpsiyonunu azaltır.^{16,17}

4.5 MRONJ' a Sebep Olmuş veya Olma İhtimali Bulunan Diğer İlaçlar

COVID-19 enfeksiyonu sonrasında görülen akciğer fibrozisinin yüksek insidansı nedeniyle bir tirozin kinaz inhibitörü olan Nintedanib'in kullanımı son zamanlarda artmıştır. Ancak, literatürde Nintedanib' in de başka belirgin risk faktörü olmadığı halde çene osteonekrozuna neden olabileceği rapor edilmiştir.¹⁸

Ayrıca Desomorfin, Doğu Avrupa ve dünyanın diğer bazı bölgelerinde popüler olan, yasa dışı bir uyuşturucu olan "krokodil" in bir bileşiğidir. Bu madde, kemikler de dahil olmak üzere farklı organlarda toksik hasara yol açar. Literatürde

bu maddenin de çenelerde osteonekroza sebep olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.^{19,20}

Literatürde MRONJ a sebep olmuş veya olma ihtimali bulunan diğer ilaçların listesi Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Literatürde MRONJ a sebep olmuş veya olma ihtimali bulunan diğer ilaçların listesi

ANTIANKİYOJENİK İLAÇ-LAR	ETKİ MEKANİZ-MASI	MARKA ADI
Aflibercept ^{21,22}	Anti-VEGF	Zaltrap
Pazopanib ^{23,24}	Anti-VEGF	Votrient
Cabozantinib ^{22,25}	Anti TKI	Carbometyx
Sunitinib ^{21,22}	Anti TKI	Sutent
Axitinib ^{24,26}	Anti TKI	Inlyta
Dasatinib ^{27,28}	Anti TKI	Sprycell
Imatinib ²⁷	Anti TKI	Glivec
Erlotinib ²⁷	Anti TKI	Tarceva
Sorafenib ²²	Anti TKI	Nexavar
Regorafenib ²⁹	Anti TKI	Stivarga
Cetuximab ³⁰	Anti TKI	Erbitux
Nilotinib ²⁸	Anti TKI	Tasigna
Afatinib ²³	Anti TKI	Gilotrif
Pegaptanib ³¹	Anti-VEGF	Macugen
Ranibizumab ³¹	Anti-VEGF	Lucentis
Vandetanib ³¹	Anti TKI	Caprelsa
İMMUNOMODÜLATÖRLER	ETKİ MEKANİZ-MASI	MARKA ADI
Infliksımab ³²	Anti-TNFa	Remicade
Adalimumab ³³	Anti-TNFa	Humira
Thalidomide ³⁴	Anti-TNFa	Thalomid
Lenolidomide ³⁵	Anti-TNFa	Revlimid
Rituximab ³⁶	Anti-CD20	Mabthera
İpilimumab ³⁷	Anti-CD21	Yervoy
Nivolumab ²⁵	Anti-CD22	OPVİDO
Metotreksat ³³	Folik asit analogu	Metobject

Temsirolimus ²²	m TOR inh	Torisel
Everolimus ^{22,27}	m TOR inh	Certican
Sirolimus ³⁸	m TOR inh	Rapamune
EK		
Abemaciclib ²²	CDK inhibitörü	Verzenios
Palbociclib ²²	CDK inhibitörü	Ibrance

Anti-RANKL: Anti- Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

Anti-TNFa: Anti-Tümör Nekroz Faktörü Alfa

Anti-CD: Anti- Cluster of Differentiation

mTOR inh: mammalian Target of Rapamycin (Memeli Rapamisin Hedefi) inhibitörü

CDK: Cyclin-Dependent Kinase (Siklin Bağımlı Kinaz)

5. MRONJ Oluşum Mekanizması

MRONJ oluşumunda karmaşık etkileşimlerin yanı sıra henüz bilinmeyen diğer mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürde tanımlanan bazı mekanizmalar şunlardır:^{39,40}

- Kemik remodelinginin inhibisyonu: Antirezortif ajanlar osteoklastik aktiviteyi büyük ölçüde inhibe edebilir, bu da kemik yapısını zayıflatır.
- Ağız içi bakteriyel enfeksiyon riski: Bu ilaçlar, ağız içinde enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir, bu da çene kemiklerinin enfekte olma olasılığını yükseltir.
- Remodeling ve hücre migrasyonunun baskılanması: Kemik dokusundaki yenilenme süreci ve ağız epitel hücrelerinin hareketliliği azalabilir, bu da iyileşmeyi zorlaştırır.
- İmmün sistemdeki değişiklikler: İlaçlar, bağışıklık sisteminin tepkisini etkileyerek enfeksiyonlara karşı direnci azaltabilir.
- Antianjiyojenik etkiler: Bu etkiler, kan damarlarının oluşumunu engelleyerek doku iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilir.
- Diğer faktörler

6. İlaçlar Çene Kemiğini Ne Kadar Süre ile Etkiler?

Bifosfonatların biyoyararlanımı, bireyler arasında farklılık göstermekle birlikte oral yoldan alındığında oldukça düşüktür. Bununla birlikte, IV uygulama ile sistemik biyoyararlanımları belirgin şekilde artmaktadır. Kalsiyum ve demir içeren gıdalarla alındığında, bu ilaçların biyoyararlanımı daha da azalır. Oral yolla alındığında, ilacın yalnızca %1'i gastrointestinal sistemden emilirken, IV uygulamada bu oran yaklaşık %50 civarındadır.

İlaçların kandaki yarı ömrü kısa olmakla birlikte (30 dakika ile 2 saat arasında değişebilir) kemiklerdeki yarı ömürleri çok daha uzundur ve 10 yıla kadar sürebilir.

Alendronatın iskeletsel yarı ömrü yaklaşık 10.9 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu uzun süreli etkisi, osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde faydalıdır, çünkü yapılan çalışmalarda 3 aylık bifosfonat tedavisinin ardından kemik kaybı oranının ilk yıl içinde %70 oranında azaldığı belirtilmiştir.¹¹

7. MRONJ Neden Çene Kemiklerinde Görülür?

Çene kemikleri, diğer kemiklere göre sürekli mekanik stres altındadır ve daha fazla vaskülarite, kemik turnover ve remodelinge sahip oldukları için ilaçların yan etkilerinden daha fazla etkilenirler. MRONJ'un oluşumuna katkıda bulunan bazı özel anatomik ve mikrobiyolojik özellikler şunlardır:

- Dişler çene kemiğinden erüpsiyon gösterirken, enfeksiyöz faktörler bu bölgelerden çene kemiğine invazyon yapabilir.
- Oral mukoza incedir ve hasar durumunda enfeksiyon, mukozanın altına kolayca yayılabilir.
- Dental plakta 800 çeşitten fazla bakteri bulunur ve enfeksiyon kaynağıdır.
- Pulpal veya periodontal enflamasyon çene kemiğine yayılabilir.
- İnvaziv dental tedaviler sonrası çene kemiği enfeksiyona açık hale gelir.

Bu nedenlerle çene kemikleri bakteriyel enfeksiyona yatkındır ve bu nedenler MRONJ'un bu bölgede daha sık görülmesini açıklar.⁴¹

8. MRONJ Klinik Bulgular

MRONJ, farklı klinik belirtilerle kendini gösterebilen çok yönlü bir kemik hastalığıdır. Nekrotik kemiğin açığa çıkması (**Resim 1**), MRONJ'un en yaygın

klirik özelliği olsa da buna ek olarak başka birçok klinik belirti ve semptom da görülebilmektedir. Klinik olarak belirginleşmeden önce çenede ağrı, mukozada kızarıklık, eritem, mukozal ülserasyon, dişlerde mobilite gibi farklı belirtiler gs-terebilir. En sık bildirilen semptomlar arasında ağrı yer alırken, birçok hastada başlangıçta ağrı olmayabilir. İlerledikçe sarı renkli nekrotik kemiğin yanında intraoral veya ekstraoral fistül, apse, selülit gibi enfeksiyon belirtileri, alt dudak veya çene bölgesinde hipoestezi veya parestezi, Aktinomiçes enfeksiyonu da tabloya eşlik edebilir. Daha ileri dönemlerde mandibulada patolojik kırıklar ve/veya maksilla, maksiller sinüs ve komşu dokulardan göze, meninge ve beyine yayılan enfeksiyon yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir.^{3,4,42,43} MRONJ'un klinik belirtileri ve semptomları Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2. MRONJ'un Klinik Belirtileri ⁴³

• Apse
• Mukoza iltihabı
• Kemik açığa çıkması
• İyileşmeyen diş çekimi boşluğu
• Kütanöz fistül
• Dudaklarda uyuşma
• Pürülan akıntı
• Ağız kokusu (halitozis)
• Yumuşak doku şişliği
• İtraoral fistül
• Kemik parçalarının kendiliğinden kaybı
• Kemik kaynaklı çene ağrısı
• Ani diş/implant hareketliliği
• ene kırığı (parça hareketliliği)
• Diş ağrısı
• Mandibular deformasyon
• Trismus (ağız amada zorluk)

MRONJ'un en önemli özelliği, klinik belirtilerin ve semptomların hastalığa özgü olmamasıdır. Çünkü bu belirtiler birçok başka durumda da bulunabilmektedir. Bu durumda, sadece klinik verilere dayanarak MRONJ tanısı yapılamaz.^{3,4, 42,43}

9. MRONJ' un Radyografik Bulguları

MRONJ'un klinik bulgularına benzer şekilde radyolojik bulgular da spesifik değildir ve MRONJ'u teşhis etmek için tek başına yeterli olmaz.⁴⁴

MRONJ da görülebilen radyografik bulgular Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3. MRONJ da görülebilen radyografik bulgular⁴⁵

Radyografik Bulgular
1. Düz Radyografi Bulguları
• Skleroz ile birlikte radyolüsent kemik yıkımı (Resim 2)
• Persistan, iyileşmeyen çekim soketleri (Resim 3)
• Sekestr (nekrotik kemik adaları) (Resim 4)
2. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KİBT) Bulguları
• Çevre trabeküler kemikte skleroz ile birlikte görülen düzensiz kemik yıkımı ve parçalanması (Resim 5)
• Orijinal kortekse paralel periosteal reaksiyon (Resim 6)
• İleri evrelerde patolojik kırık (Resim 7a, 7b)
• Yumuşak dokularda kalınlaşma ve ödem ile ilişkili bulgular (Resim 8)
3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) Bulguları
T1WI
• Etkilenen trabeküler kemikte düşük sinyal yoğunluğu
T2 WI ve STIR
• Evreye bağlı olarak değişken sinyal değişiklikleri
• Genellikle inflamasyon ve artan vaskülarite nedeniyle yüksek sinyal yoğunluğu görülür (Resim 9)
T1 WI C+ FS
• Kemik ve çevresindeki yumuşak dokularda kontrast maddeyle belirginleşme
• Kaslarda kontrast madde artışı ve genişleme, malign tutulum ile karıştırılabilir

Yapılan araştırmalarda en sık karşılaşılan radyografik bulgular kemik sklerozu ve osteoliz olarak tanımlanmıştır.^{42,46,47} Erken MRONJ lezyonlarında görülebilen en yaygın radyolojik bulgular, periodontal ligament aralığının genişlemesi, lamina dura kalınlaşması, mandibular kanalda daralma ve trabeküler kemikte sklerozdur. İleri evre MRONJ lezyonları, nekrotik kemik adası olan sekestrum oluşumuna yol açar. Sekestrum, radyolüsent lezyon içinde tamamen sağlıklı trabeküler kemikten ayrılmış, kalsifiye olmuş bir radyopak alan olarak görülür. Ancak osteonekrozun erken aşamasında, anlamlı kemik tutulumu ve demineralizasyon olmaksızın panoramik radyografilerde belirgin bir bulgu görülmez.⁴⁸ Erken belirtiler, çekim alanında ossifikasyonun olmaması ile ortaya çıkabilir. Geç evrelerde yeterli kemik tutulumu mevcut olduğunda ise görüntüler benekli kemik veya sekestrum şeklinde olabilir. Bununla birlikte, periosteal reaksiyon, kortikal hipertrofi ve çenedeki osteomiyeliti teşhis etmek için kemik kalınlığı değişiklikleri üzerine kesin radyolojik kriterler bulunmamaktadır.^{42,46,47}

10. MRONJ Hastalarında Radyolojik Yaklaşım

Düşük doz antirezortif ilaç tedavisi gören ve klinik olarak MRONJ bulgusu göstermeyen hastalarda, klinik bulgular dikkate alınarak, panoramik radyografi ve selektif intraoral radyografilerin alınması yeterlidir. Enfeksiyon kaynağı olabilecek dişler, intraoral radyografilerle belirlenebilir. Yüksek doz antirezortif ilaç tedavisi altındaki kanser hastalarında ise, klinik olarak osteonekroz belirtileri olmasa bile riskin yüksek olması nedeniyle, olası enfeksiyon alanlarının tespit edilmesi için panoramik radyografiye ek olarak seri grafi yapılması önerilmektedir.

Klinik olarak osteonekroz şüphesi bulunan hastalarda, trabeküler ve kortikal kemikteki erken dönem değişikliklerin tespit edilmesi ve sekestrasyon, fistül oluşumu, periost reaksiyonu gibi durumların değerlendirilmesi için bilgisayarlı tomografi (BT) ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntüleri oldukça faydalıdır.⁴⁹

BT, panoramik radyografilere kıyasla lezyonları üç boyutlu olarak daha detaylı inceleme imkânı sunar. BT görüntülerinde genellikle osteolitik lezyonlar ve çenelerde periosteal kemik proliferasyonu gösteren veya göstermeyen sklerotik bölgeler gözlemlenebilir. Ayrıca kortikal kemiğin kenarındaki düzensizlikler, kortikal kemik tahribatı ve osteosklerotik alanlar da tespit edilebilir.^{42,50} Stockmann ve ark.⁴⁶ MRONJ'un tespit edilebilirliğinin BT ile %96, panoramik radyografi ile ise %54 olduğunu belirtmişlerdir. KIBT ise, BT'ye göre daha düşük radyasyon dozu ile nekroz alanlarını üç boyutlu olarak görüntüleme imkânı tanır;

ancak erken tanı açısından faydalı olduğu kanıtlanmamıştır. KIBT'ın cerrahi debridman sınırlarını belirlemek için kullanışlı olduğu düşünülmektedir.^{42,50} Başlangıç ve ileri evre MRONJ lezyonlarının KIBT bulguları Tablo 4 de verilmiştir.

Tablo 4. Başlangıç ve ileri evre MRONJ lezyonlarının KIBT bulguları

Başlangıç MRONJ lezyonlarının KIBT bulguları:^{48,50}
• Kemik iliği boşluğunun daralması
• Çevre trabeküler kemikte skleroz ile osteoliz
• Paralel/solid periost reaksiyonları
İleri evre MRONJ lezyonlarının KIBT bulguları:
• Kortikal kemik erozyonu ve trabeküler kemik yıkımı
• Patolojik kırıklar
• İleri aşamalarda bukkal ve lingual kortikal kemiklerde destrüksiyon
• Paralel/solid periost reaksiyonları

Osteonekroz ile malign tümörlerin ayırıcı tanısı gerektiğinde, KIBT yerine BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmelidir. MRG, kemik iliğindeki değişiklikleri gözlemleme imkânı sunduğu için osteonekroz tanısında yüksek bir değere sahiptir. MRONJ genellikle çenelerdeki sert dokuları etkileyen bir hastalık olmakla birlikte, açıkta olan kemik bölgeleri, osteonekroz nedeniyle daha düşük su içeriğine sahip olduğu için T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak görülür. Açık olmayan ve etkilenmiş bölgeler ise osteomyelit nedeniyle daha yüksek iltihap içeriğine sahip olduğundan, T1 görüntülerinde hipointens, T2 görüntülerinde ise hiperintens olarak gözlemlenir. Başka bir deyişle, erken dönemdeki MRONJ lezyonları T2 kesitlerinde hiperintens olarak görünürken, osteonekroz ilerledikçe bu bölgeler su içeriği azalacağı için hipointens hale gelir. Kontrastlı MRG görüntüleri, CBCT ve klinik muayeneye göre daha geniş değişiklikleri ortaya koyar.^{46,48}

Konservatif veya cerrahi tedavi gören osteonekroz hastalarında, açığa çıkan kemiği çevreleyen kemikteki değişikliklerin karakteri ve yayılımı BT ve KIBT

ile incelenebilir. MRG ile sadece kemik değil, çevre yumuşak dokular da değerlendirilmektedir.⁴⁹

Ayrıca, SPECT/ BT, yani tek-foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi taraması ile BT taramasının bileşimi, cerrahi işlemler sırasında osteonekroz lezyonlarını sağlam kemikten ayırt etmede kullanılabileceği gösterilmiştir. 18F-fluorodeoxyglucose (18 F-FDG) kullanan tek pozitif emisyon tomografisi (PET) ve PET/BT de osteonekroz lezyonlarının incelenmesinde uygulanabilir.⁵¹

11. MRONJ'un Evreleri

MRONJ'un evreleri ilk defa 2009 yılında American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) Derneği tarafından yayınlanan bildirmede bahsedilmiştir ve 2014 yılında bu evrelere daha açık bir tanımlama getirilmiştir.

2022 yılında yayınlanan bildiriye göre ise evreler şu şekildedir:⁴

Risk Altındaki Hastalar: Herhangi bir nekrotik kemik olmaksızın IV veya oral yoldan antirezortif ilaç tedavisi alan asemptomatik hastalar.

Evre 0 (Ekspoze Kemik Bulunmayan Varyant): Bu hastalarda klinik olarak ekspoze kemik gözlemlenmemesine rağmen, non-spesifik semptomlar ve diğer klinik ile radyografik bulgular görülebilir. Klinik semptomlar arasında odontojenik bir neden olmaksızın görülen odontalji, temporomandibular eklem bölgesine yayılabilen künt çene ağrısı, inflamasyonla ilişkilendirilebilen sinüs ağrıları ve nörosensoriyal fonksiyonlarda değişiklikler yer alır. Klinik bulgular arasında, dişlerde kronik periodontitis ile ilişkisi olmayan mobilite ve intraoral/ekstraoral şişlikler görülebilir.

Radyografik bulgular ise, kronik periodontal hastalıklarla bağlantılı olmaksızın alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyon, sklerotik kemikte trabekülasyon değişiklikleri ve çekim soketinde yeni kemik oluşumunun olmaması gibi durumları içerir. Ayrıca, alveolar kemik ve çevresindeki bazal kemikte osteoskleroz ve periodontal ligamentte kalınlaşma gözlemlenebilir.

Kemik ekspozu olmaksızın gelişen bu non-spesifik bulgular, daha önce Evre 1, 2 ve 3 geçirip iyileşen hastalarda da ortaya çıkabilir. Evre 0 hastalarının yaklaşık %50'sinde hastalık Evre 1'e evrilmiştir. Bu nedenle AAOMS, Evre 0'ı MRONJ'un potansiyel öncüsü olarak kabul etmektedir.

Evre 1: Bu evrede, asemptomatik olan ve inflamasyon veya enfeksiyon bulgusu göstermeyen hastalarda ekspoze olmuş ve nekrotik kemik veya kemiğe ulaşan fistül bulunabilir. Ayrıca, bu hastalar Evre 0'da tanımlanan alveolar kemik bölgesine özgü radyolojik bulgulara sahip olabilirler.

Evre 2: Bu evrede, inflamasyon veya enfeksiyon bulgusu olan semptomatik hastalarda ekspoze nekrotik kemik veya sondalama ile kemiğe ulaşan fistül bulunur. Bu hastalar ayrıca, Evre 0'da tanımlanan alveolar kemik bölgesine ait radyolojik bulgulara sahip olabilirler.

Evre 3: Bu evrede, inflamasyon veya enfeksiyon bulgusu gösteren semptomatik hastalarda ekspoze nekrotik kemik veya sondalama ile kemiğe ulaşan fistül mevcuttur. Bu hastalar ayrıca aşağıdaki durumlardan bir veya daha fazlasını gösterebilir:

- Alveolar kemiği aşan ekspoze nekrotik kemik (örneğin; mandibulanın alt kenarı, ramus, maksiller sinüs ve zigoma)
- Patolojik kırık
- Ekstraoral fistül
- Oroantral veya oronazal açıklık
- Mandibulanın alt kenarı veya sinüs tabanına ulaşan osteoliz.

12. MRONJ Risk Faktörleri

12.1 İlaç Kaynaklı Risk Faktörleri

MRONJ ile ilişkili ilaç kullanımının risk değerlendirmesinin temel kriteri, tedavideki ilaç endikasyonudur (örneğin; malignensiler, osteoporoz, osteopeni). Araştırmalar, antirezorptif ilaçların MRONJ gelişim riskini artırdığını ortaya koymaktadır. Osteoporozu olan hastalarda MRONJ riski, maligniteli hastalara kıyasla daha düşüktür; osteoporozlu hastalarda risk oranı <0.05 iken, maligniteli hastalarda bu oran <0.5 'tir. Mevcut veriler, MRONJ oluşumunu etkileyen diğer ilaçlarla ilgili yeterli bilgi sağlamamaktadır.⁴

12.2 Kanser Hastalarında MRONJ Riski

İlaç kaynaklı MRONJ riskinin belirlenmesi için, öncelikle antirezorptif ilaç kullanmayan hastalardaki riskin değerlendirilmesi önemlidir. Klinik deneyler ve plasebo gruplarında yapılan çalışmalar, kanser hastalarında MRONJ oluşumunun %0 ile %0.7 arasında olduğunu göstermektedir.

a) Zoledronat'a maruz kalan kanser hastalarında, MRONJ riski genellikle tek haneli rakamlarda yoğunlaşırken, bu risk %0 ile %18 arasında değişim göstermektedir. Bu geniş aralığın, takip sürelerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Zoledronat tedavisi gören hastalar, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, MRONJ gelişim riskinin 2 ile 10 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

b) Ayrıca, kanser hastalarında DMB tedavisi alanların MRONJ riski %0 ile %6.9 arasında olup, çoğunlukla %5'in altında kalmaktadır.

2014 yılından itibaren araştırmacılar, MRONJ riski açısından farklı ilaç gruplarını değerlendirmiştir. Bu ilaçlar arasında sunitinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'lar), monoklonal antikorlar (bevacizumab), füzyon proteinleri (aflibercept), mTOR inhibitörleri (everolimus), radyofarmasötikler (radyum-223), seçici östrojen reseptör modülatörleri (raloxifene) ve immünosupresif ilaçlar (metotrekstat ve kortikosteroidler) yer almaktadır. Bu ilaçların, antirezorptif ilaçlarla kıyaslandığında hastalık yapma riskinin 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Vaka raporları incelendiğinde, AAOMS, MRONJ etiyolojisinde yalnızca tek bir ilacın sorumlu tutulamayacağına inanmaktadır. Antirezorptif olmayan ilaçların MRONJ riskinin daha iyi anlaşılması için daha fazla kontrollü prospektif araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.⁴

12.3 Osteoporoz Hastalarında MRONJ Riski:

Birçok diş hekimi ve maksillofasiyal cerrah, osteoporoz nedeniyle antirezorptif ilaç kullanan hastalarla sıkça karşılaşmaktadır.⁴

12.3.a Bifosfonat (BP) Kullanımında MRONJ Riski:

Klinik çalışmalarda, plasebo grubundaki MRONJ riski %0 ile %0.02 arasında gözlemlenirken, BP kullanan hastalarda bu risk %0.02 ile %0.05 olarak belirlenmiştir. IV zoledronat tedavisi alan hastalarda MRONJ riski 10 binde 2 olarak bulunmuşken, oral bifosfonat kullanan hastalarda bu oran 10 binde 5'tir.⁴

12.3.b RANK-L İnhibitörü Kullanan Hastalarda Risk:

DMB tedavisi alan hastalarda 10 yıllık takip süresinde MRONJ riski % 0.3 olarak izlenmiştir. Bu oran, BP tedavisi gören hastalardan daha yüksektir. Romosozumab tedavisi alan hastalarda ise MRONJ riski %0.03 ile %0.05 arasında olup, bu durum alendronat ile kıyaslanabilir (%0.05). Plasebo grubunda MRONJ vakasına rastlanmamıştır.

DMB ile tedavi edilen osteoporozlu bireylerde MRONJ riski %0.02 ile %0.05 arasında iken, plasebo grubunda bu oran %0 ile %0.02 arasındadır. DMB'nin MRONJ üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Romosozumabın MRONJ üzerindeki etkisi, bifosfonatlara benzerdir (%0.03-%0.05). Ancak, yeni bir ilaç olarak MRONJ ile ilişkisini tam olarak belirlemek için daha fazla çalışma yapılması önemlidir. Mevcut bilgiler ışığında, BP, DMB ve romosozumab kullanan osteoporotik bireylerde MRONJ gelişme riski oldukça düşüktür.⁴

12.4. Malign Olmayan Kemik Rahatsızlıklarında ve Çocuk Hastalarda MRONJ Riski

AAOMS, agresif dev hücreli tümör tedavisinde DMB kullanımının MRONJ riski ile ilişkili olduğunu iki ayrı çalışmada ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, MRONJ riskinin %0.7 ile %5 arasında değiştiğini göstermektedir. Malign hastalıkların tedavisinde DMB kullanımına bağlı MRONJ riski de benzer şekilde %0 ile %6.9 arasında bildirilmiştir.

Malign olmayan kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçların MRONJ üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için ilave araştırmalara ihtiyaç vardır. Özellikle osteogenezis imperfekta (OI) ve diğer pediatrik durumlarla ilgili MRONJ riski konusunda mevcut veriler sınırlıdır. OI tanısı olan çocuklar üzerinde yapılan bir sistematik incelemede, takip edilen 486 hastada MRONJ vakasına rastlanmamıştır. Diğer bir sistematik incelemede ise 24 yaş altındaki BP tedavisi gören hastalarda MRONJ görülmediği bildirilmiştir. Ancak, bu iki çalışmanın da örneklem büyüklüğünün küçük olması ve MRONJ ile ilişkili risk faktörlerinin yeterince incelenmemiş olması dikkate alınmalıdır.⁴

12.5. İlaç Tedavi Süresinin MRONJ Riski Üzerine Etkisi:

Antirezorptif ilaçların kullanım süresi, MRONJ gelişimi için bir risk faktörüdür. Zoledronat ve DMB kullanan hastalarda MRONJ riski, kullanım süresine bağlı olarak artmaktadır. Örneğin, ilk yılda zoledronat için %0.5, DMB için %0.8 olan risk, 3. yılda sırasıyla %1.3 ve %1.8'e çıkmaktadır.⁴ Ng ve ark.⁵² çalışmasında, 2 yıl sonunda zoledronat tedavisi gören kanser hastalarında MRONJ riski %1.6 ile %4 arasında, 2 yıldan fazla tedavi alanlarda ise %3.8 ile %18 arasında değişmiştir. DMB kullanan hastalarda, 24 aydan az kullanımda risk %1.9, 24 aydan fazla kullanımda %6.9'a yükselmektedir. Osteoporoz tedavisi için bifosfonat kullanan hastalarda ise veriler karışıktır; bazı retrospektif çalışmalarda MRONJ sıklığı %0'dan %0.21'e kadar çıkarken, yakın zamanda yapılan prospektif çalışmalar bu riski desteklememiştir. Genel olarak, ilaç kullanım süresi bir risk faktörü olmasına rağmen, MRONJ riski düşüktür.⁴

12.6 Lokal Faktörler:

12.6.a Dentoalveolar Cerrahiler

Dentoalveolar cerrahilerin, MRONJ gelişimi açısından en yaygın tanımlanan predispozan faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir. Bazı çalışmalar, MRONJ görülen hastalarda diş çekiminin %62 ile %82 oranında en sık rastlanan predispozan faktör olduğunu ortaya koymuştur. Bu bilgi önemli olmakla birlikte,

çoğu klinisyen “Antirezorptif ilaç tedavisi gören bireylerde diş çekimi (veya implant, periodontal işlemler gibi diğer dentoalveolar işlemler) sonrasında MRONJ gelişme olasılığı nedir?” sorusuna yanıt aramaktadır.

Günümüzde, BP kullanan osteoporotik hastalarda diş çekimi sonrası MRONJ oluşma riski %0 ile %0.15 arasında belirtilmektedir. DMB kullanan osteoporotik hastalarda ise bu oran %1 olarak rapor edilmiştir. BP kullanan kanser hastalarında diş çekimi sonrası MRONJ riski %1.6 ile %14.8 arasında değişmektedir. Örneğin, 61 hastadan oluşan bir vaka serisinde 102 diş çekimi değerlendirilmiş ve MRONJ gelişme oranı %13.1 olarak bulunmuştur.⁴ Gaudin ve ark.⁵³ tarafından yapılan sistematik bir çalışmada ise, diş çekimi sonrası MRONJ riski %3.2 olarak belirlenmiştir. Yüksek risk grubunda yapılan diş çekimleri sonrası görülen MRONJ riski (%1 ile %5), radyasyon tedavisi gören hastalarda izlenen ORN’ye benzerlik göstermektedir.

Antirezorptif ilaç tedavisi gören hastalarda implant, endodontik ve periodontal işlemler sonrası MRONJ gelişim riski hakkında kesin veriler bulunmamaktadır. Ancak DMB kullanan hastalarda implant cerrahisi sonrası MRONJ görülme riski %0.5 olarak bildirilmiştir. AAOMS, antirezorptif ilaç kullanan kanser ve osteoporotik hastaların potansiyel riskler, MRONJ gelişme riski ve erken veya geç dönem implant başarısızlığı hakkında dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve uyarılması gerektiğini vurgulamaktadır.⁴

12.6.b Anatamik Faktörler

Anatomik faktörler açısından MRONJ ile ilgili yeni bilgiler sınırlıdır. MRONJ, mandibulada daha sık görülmekte (%75), ancak her iki çenede de (%4.5) meydana gelebilmektedir. Zoledronat tedavisi alan kanser hastalarında, protez kullanımının MRONJ riskini artırdığı gözlemlenmiştir.⁴

12.7. Eşlik Eden Ağız Hastalıkları

Eşlik eden ağız hastalıkları, periodontal veya periapikal patolojiler gibi inflamatuvar dental sorunlar, MRONJ risk faktörleri arasında yer almaktadır. MRONJ’lu kanser hastalarının yarısında mevcut inflamatuvar ağız hastalıkları risk faktörü olarak tanımlanmıştır. İnflamatuvar diş hastalıklarının tedavisinde sıkça diş çekimi yapılması, bu durumların diş çekimi ile MRONJ arasındaki ilişkisinin net bir şekilde değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Diş çekiminin MRONJ’u hızlandırmak yerine, aslında onu tetikleyebileceği düşünülmektedir. Diş çekimi ve mevcut dental hastalıkların MRONJ üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi önemlidir. Diş çekimi ve periodontal hastalıklardan sonra en yaygın MRONJ nedeni, “spontan” olarak gözlemlenen sebebi belirsiz durumlardır.⁴

12.8. Demografik ve Sistemik Faktörler ve Diğer İlaçlar

Yaş ve cinsiyet, MRONJ oluşumunda önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. MRONJ'un kadınlarda daha yaygın görülmesinin nedeni, genellikle altta yatan hastalıklar için yazılan ilaçlardır (örneğin, osteoporoz ve meme kanseri). 24 yaş altındaki bireylerde uzun dönem antirezortif ilaç kullanımı olsa bile MRONJ gelişimi gözlemlenmemiştir. Ancak, küçük hasta grupları ve sınırlı veriler, mevcut çalışmaların sistematik analiz değerini düşürmektedir. Pediatrik hastalarda MRONJ riski izlenmelidir.

Kortikosteroidler, MRONJ riskini artırmakta ve antirezortif ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu riski daha da yükseltmektedir. Anemi ve diyabet gibi eşlik eden durumlarla ilgili veriler tutarsızdır. Kanser türü de riski etkileyebilmektedir. Tütün kullanımının MRONJ riskini artırdığına dair çalışmalar tartışmalıdır; bir çalışmada tütün kullanımı kanser hastalarında MRONJ gelişimini artırırken, başka bir çalışmada zoledronat kullanan hastalarda etkisi olmadığı görülmüştür. Kemoterapi ve kortikosteroid kullanımının yanı sıra başka eşlik eden rahatsızlık belirlenmemiştir.

Güncel literatürde, antirezortif tedavi alan kanser hastalarında MRONJ riskinin, osteoporoz tedavisi için antirezortif ilaç kullanan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, kullanılan ilaç türü ve dozajdan bağımsız olarak (BP, DMB, romosuzumab gibi) antirezortif tedavi gören osteoporotik hastalarda MRONJ gelişim riski daha düşüktür.⁴

13. MRONJ'un Önlenmesi

MRONJ riskini azaltmak ve önlemek için en önemlisi, antirezortif ya da antianjiyojenik tedaviye başlanmadan önce ya da tedavi sürecine başladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede tüm diş tedavilerinin tamamlanmasıdır. Bu tedavi süreci sırasında cerrahi bir işlem gerekirse, profilaktik antibiyotikler ve/veya antiseptik ağız gargaraları kullanılabilir. Ayrıca, düzenli diş kontrolleri, potansiyel risklerin erken tespiti ve bu risklere yönelik gerekli önlemlerin alınmasını sağlar.⁵⁴

Hastalar, etkili ağız hijyeni sağlama ve ağız sağlığını olumsuz etkileyen alışkanlıklardan (örneğin, sigara, alkol veya uyuşturucu kullanımı) kaçınma gibi konularda bilgilendirilmelidir. Cerrahi işlemler sırasında, kemiğin zarar görmesini minimize etmek ve doku hasarını azaltmak için non-travmatik çalışılmalıdır. İnvaziv diş tedavileri öncesinde, antirezortif ya da antianjiyojenik ilaçların kısa bir süreliğine kesilmesinin (drug holiday) MRONJ oluşumunu önlemede veya

azaltmada etkili olup olmadığı ve MRONJ hastalığının iyileşmesinde konusu klinik kanıt yetersizliği nedeniyle halen tartışmalıdır.^{43,54}

Tedavinin ana amacı, çene bölgesindeki sert ve yumuşak dokularda enfeksiyonun kontrol altına alınması, nekrozun ilerlemesinin engellenmesi ve bu sayede doku iyileşmesinin sağlanmasıdır. Bu süreçle birlikte, hastanın yaşam kalitesinin korunması ve ağız sağlığının sürdürülmesi için düzenli kontroller ve hasta eğitimi de tedavi sürecinin bir parçasıdır.⁵⁴

MRONJ tedavisi oldukça zordur ve çeşitli tedavi önerileri mevcut olsa da henüz standart bir tedavi yöntemi belirlenmemiştir.⁵⁵ MRONJ yönetimi oldukça tartışmalıdır. Literatürde, genellikle vaka serileri ve retrospektif kohortlara dayanan farklı MRONJ tedavi protokolleri önerilmiştir. Şu ana kadar, herhangi bir spesifik tedaviyi destekleyen güçlü bir kanıt bulunmamaktadır.^{56,57}

MRONJ hastalarının yönetimi için en uygun yaklaşımın seçimi, her zaman multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır; bu süreçte hastanın genel durumu ve risk/fayda oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyonlar, travmalar ve azalmış vaskülarite, MRONJ için tetikleyici bir rol oynamaktadır; bu hastalıklar, tek başına ve kesin bir şekilde çözüm sağlayan bir tedaviye sahip olmayan zorlu hastalıklardır.⁶ Tedavi, hastalığın evresine göre konservatif (cerrahi olmayan) ya da cerrahi tedavi seçenekleriyle yapılabilir.

14. MRONJ'un Cerrahi Olmayan Tedavisi

MRONJ tedavisinin temel yaklaşımı olarak, antiseptik ağız gargaraları, sistemik antimikrobiyal ajanlar, ağrı kesiciler ve açıkta kalan keskin kemik kenarlarının düzeltilmesi gibi tedavi yöntemlerinden oluşan standardize edilmemiş cerrahi olmayan (veya medikal) tedavi, yaklaşık 20 yıldır önerilmektedir. Bu tedavi, ağrı ve enfeksiyonun ortadan kaldırılması ve hastalığın ilerlemesinin en aza indirilmesi amacıyla uygulanmaktadır.⁴

MRONJ yönetiminde cerrahi olmayan tedavi stratejileri, özellikle cerrahi tedaviyi engelleyen önemli komorbiditeler durumunda tüm evrelerde faydalı olabilir. Ayrıca, erken evrelerde hastalığın stabilizasyonuna veya iyileşmesine de yol açabilir. Hem cerrahi hem de cerrahi olmayan tedavilerin amacı aynıdır; küratif tedavi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi.⁴

Cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi kararları, hastaya özel olmalı ve bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır. Risk ve fayda oranı (mevcut semptomlarla yaşam kalitesi de dahil), enfeksiyonu önlemek ve hastalığın yayılmasını engellemek için iyi yara bakımı yapabilmek yeteneği, büyük cerrahi prosedürlerden kaynaklanacak morbidite, marjinal veya segmental rezeksiyon sonrası ağız fonksiyonu ya da

dental rehabilitasyon gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. MRONJ lezyonlarının değerlendirilmesinde radyografik görüntüleme son derece önemlidir. Üç boyutlu görüntüleme ile oluşmakta olan veya tamamen oluşmuş sekestr tespit edebilir ve cerrahi prosedürün invazivliği azaltılabilir. Maksiller veya mandibular bütünlüğün korunması istenir, çünkü bu popülasyonda cerrahi defektlerin rekonstrüksiyonu zor olabilir.^{58,59}

Evre 1 hastaları, klorheksidin ile yara bakımı ve nekrotik kemik yüzeyinden biyofilmin uzaklaştırılması için gelişmiş ağız hijyeni ile yönetilebilir. Hastalık ilerlemediği ve hasta yaşam kalitesi yeterli olduğu sürece cerrahi müdahale gerekmez.^{58,60} Evre 2 hastaları, lokal yara bakımı ile zorluk yaşayabilir ve semptom kontrolü için antibiyotiklere ihtiyaç duyabilir. Cerrahi olmayan tedaviye dirençli kalan veya yeterli hijyen sağlayamayan hastalar, cerrahi tedaviden fayda görebilir. Gelişen veya yerleşik kemik sekestrasyonlarının varlığında, nihai sekestrektomiye izin vermek için cerrahi olmayan tedavi endike olabilir. Açığa çıkan nekrotik kemiğin eksfoliasyonu genellikle hastalığın çözülmesiyle sonuçlanır.^{58,61} Bu nedenle, cerrahi müdahaleye uygun olmayan Evre 2 veya 3 hastalar için cerrahi olmayan tedaviler önerilebilir.

Çoğu MRONJ vakasında enfeksiyonun, klinik bulgulara eşlik ettiği ve genellikle bu bulguları belirlediği gerçeği, MRONJ ile ilişkili belirti ve semptomların yönetiminde antibiyotik kullanımını desteklemektedir.⁴³ MRONJ tedavisinde kullanılacak antibiyotik türü veya uygulanma süresi ile ilgili kesin bir bilgi yoktur ve antibiyotik direnci gelişme riski sebebiyle uzun süreli antibiyotik kullanımı da önerilmez.⁵⁴ MRONJ hastalarının tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler, penisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asit, metronidazol ve/veya bunların kombinasyonlarıdır.⁶² Ikeda ve ark.⁵⁵ yaptıkları çalışmalarında, sitafloxacinin, küçük cerrahi müdahale ile ya da müdahale olmaksızın, yaygın antibiyotiklerin kullanımı sonrasında persistan enfeksiyonu olan BRONJ hastalarında enfeksiyon kontrolünü sağlama olasılığının yüksek olduğunu ve bu tedavinin %95 oranında hastalarda remisyona ve/veya tam iyileşmeye yol açtığını bildirmiştir.

Hiperbarik oksijen veya ozon tedavisi gibi yardımcı tedavilerin MRONJ'un tedavisinde etkili olduğuna dair çok az bilgi bulunmaktadır.^{63,64} Bu nedenle, bu tedaviler halen MRONJ'un ana tedavi yöntemi olarak önerilmemelidir.

Vitamin E ve pentoksifilin kullanımının, standart MRONJ tedavisine yardımcı olabileceğine dair literatürde az sayıda vaka raporu bulunmaktadır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan anabolik ajandan biri olan teriparatid ise, osteoporotik hastalarda MRONJ tedavisi için ek bir tedavi olarak umut vaat etmektedir.⁶⁵ Düşük

doz rekombinan paratiroid hormonunun (teriparatid) sistemik olarak uygulanmasının kemik rejenerasyonunu artırdığı ve osteonekroz semptomlarını hafifleterek iyileşmeyi desteklediği gözlemlenmiştir.^{40,66} Ayrıca, aralıklı kullanımı, osteoblastları uyarak kemik yoğunluğunu artırır ve kemik yapısının yeniden oluşumuna katkı sağlar. Bununla birlikte, teriparatidin MRONJ tedavisindeki etkinliği henüz kesin olarak doğrulanmamıştır.⁵⁴

Trombositten zengin plazmanın (PRP) cerrahi müdahale sonrası yara iyileşmesini hızlandığı kanıtlanmıştır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri de (PDGF), anjiyogenezi destekler ve osteoblastların gelişimini ve aktivitelerini artırarak kemik oluşumunu teşvik eder.⁵⁶ Ancak bu yardımcı tedavi yöntemlerinin etkinliği şu an için kesin olarak kanıtlanmamıştır.⁶⁶

15. MRONJ' un Cerrahi Tedavisi

Cerrahi olmayan tedavi, MRONJ için bir tedavi seçeneği olmaya devam ederken, cerrahi tedavi giderek daha fazla hastalığın tüm evreleri için yüksek başarı oranlarına sahip uygulanabilir bir seçenek olarak bildirilmektedir. Birçok çalışma, MRONJ lezyonlarının rezeksiyonu ile ilişkili yüksek başarı oranlarını ortaya koymuştur.^{47,67-69} Akılda tutulması gereken, MRONJ' un zamanla, tahmin edilemez bir şekilde de olsa tekrar gelişebileceğidir.⁷⁰ Malignite hikayesi olan hastalarda çene metastazı ihtimalini ekarte edebilmek için MRONJ lezyonuna ait eksize edilen tüm nekrotik kemikler histopatolojik olarak incelenmelidir.⁵⁴ (**Resim 10**)

Mandibulanın segmental veya marjinal rezeksiyonu ve parsiyel maksillektomi, MRONJ' u kontrol altına almak için etkili yöntemlerdir.⁶⁷⁻⁷⁰ Bu yaklaşım, 1. evre de dahil olmak üzere MRONJ'un tüm evrelerinde uygulanabilir. Cerrahi prensiplere uygun olarak, eşlik eden hastalıkların kontrolü, MRONJ'un yönetiminde çok önemlidir.⁷¹ Fizyolojik olarak zayıf olan hastalar, osteonekrotik çene kemiklerinin rezeksiyonuna olumlu yanıt vermeyebilir ve zaman zaman tedaviye dirençli hastalık gelişebilir.⁷¹

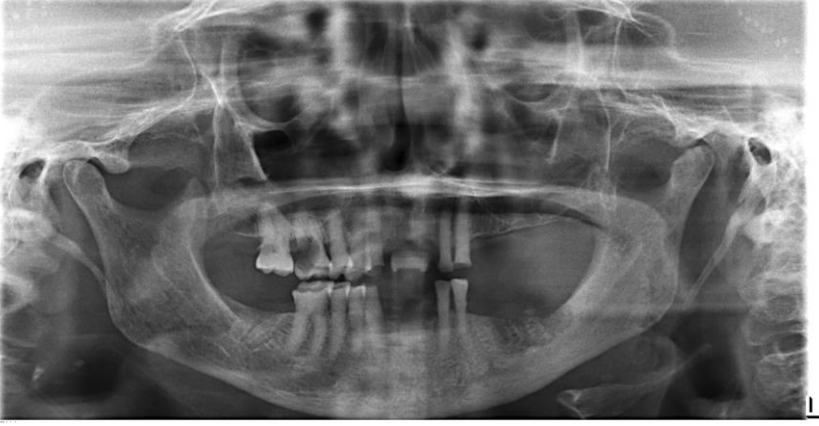
Şahin ve ark¹⁴, ultrasonik piezoelektrik kemik cerrahisi ile birlikte lökosit ve trombosit zengini fibrin (L-PRF) ve pediküllü bukkal yağ pedi (PBFP) kullanımının, açıkta kalan kemik yüzeyinin kapatılması ve sert ve yumuşak doku iyileşmesi konusunda etkili olabilecek alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini bildirmişlerdir

Cerrahi tedavi yapılamayan Evre 1, 2 ve 3 hastalarda, hastalığın ilerleme belirtilerini değerlendirmek için dikkatli bir klinik ve radyografik takip yapılması

kritik öneme sahiptir. Cerrahi olmayan tedavinin başarısız olduğu hastalarda erken cerrahi müdahale önerilmektedir. Klinik veya radyografik olarak hastalığı ilerleyen veya ilk gelişinde hastalığı ileri evrede olan hastalarda, uzun süreli cerrahi olmayan tedavi yöntemlerine başlanmadan önce, MRONJ'un cerrahi rezeksiyonu yapılmalıdır.⁷¹ Cerrahi ve cerrahi olmayan tedaviler arasında tartışmalar devam etse de, hastalarda uygulanan cerrahi tedavinin, mukozal korumanın sağlanmasında, yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde ve MRONJ 'un tüm evrelerinde antirezorptif tedaviye hızlı bir şekilde devam edilebilmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁷²



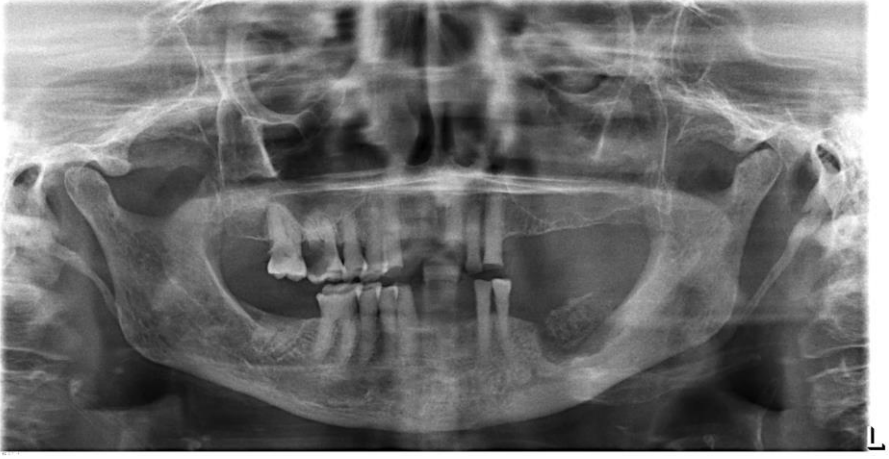
Resim 1: Ağz içi fotoğrafta sağ mandibulada alveolar kretin lingualinde görülen nekrotik kemik.



Resim 2: Panoramik radyografıta sol mandibula korpus bölgesinde kemik sklerozu ile birlikte görülen düzensiz radyolüsent kemik yıkımı



Resim 3: Panoramik radyografıta sol mandibula korpus bölgesinde izlenen persistan, iyileşmeyen çekim soketi (35 nolu dişe ait) ve posteriorda radyolüsent kemik yıkımı



Resim 4: Panoramik radyografıta sol mandibula korpus bölgesinde izlenen sekestr



Resim 5: Kontrastlı BT yumuşak doku penceresi koronal kesitte sol mandibula korpus bölgesinde izlenen çevre trabeküler kemikte skleroz ile birlikte görülen düzensiz kemik yıkımı



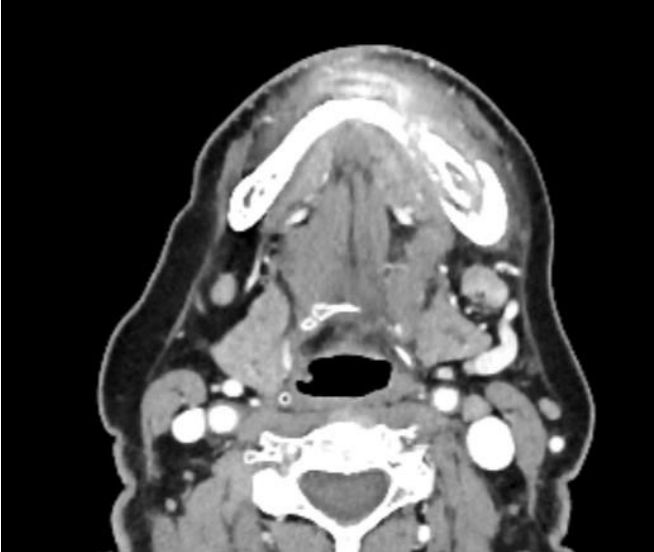
Resim 6: KIBT cross sectional görüntüde mandibula korpus bölgesinde izlenen orijinal kortekse paralel periost reaksiyonu



Resim 7a: KIBT panoramik görüntüde sol mandibula korpus bölgesinde izlenen patolojik çene kırığı.



7b: Aynı hastaya ait KIBT aksiyel kesitte izlenen, mandibula kortikal sınırlarda devamlılığın bozulması



Resim 8: Kontrastlı BT aksiyel kesit görüntülerde mandibula anterior ve sol korpus bölgesinde sekestrum, kortikal yüzeylerde kalınlaşma, yer yer defektif görünümler ve komşu yumuşak dokularda izlenen kalınlaşma



Resim 9: T2 MR sagittal kesitte mandibulada izlenen yüksek sinyal yoğunluğu (Mavi ok)



Resim 10: Dişlerle birlikte cerrahi olarak çıkarılmış nekrotik kemiğin görünümü

KAYNAKLAR

- 1-Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-1117.
- 2-Malan J, Ettinger K, Naumann E et al. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114: 671–676.
- 3-Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956.
- 4-Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80: 920 943.
- 5-Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of Bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-1660.
- 6-Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018; 84:102-108.
- 7- Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Clin Geriatr Med.* 2003; 19:395.
- 8- Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17: 462.
- 9- Drake MT, Clarke BL, Khosla S, Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9): 1032–1045.
- 10- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J* 2009;35:119-30.
- 11-Tozoğlu S, Kaya GŞ. Çenelerde Görülen Bifosfonatlarla İlişkili Osteonekrozlar. *Türkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics.* 2016; 2(2):131142
- 12-Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015; 94(4):534-539.
- 13-Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011; 48(4): 677-692.
- 14- Şahin O, Odabaşı O, Ekmekcioğlu C. Ultrasonic Piezoelectric Bone Surgery Combined With Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin and Pedicled Buccal Fat Pad Flap in Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg.* 2019; 30:e434-436

- 15- Maluf G, Caldas RJ, Fregnani ER, Santos PSS. A rare case of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Int J Implant Dent.* 2019; 5:34.
- 16- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017; 377:1417.
- 17-Palla B, Anderson J, Miloro M, Moles S, Callahan. Romosozumab-Associated Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Max. Surg. Cases.* 2023: 100318.
- 18- Kudvaa A , Sahaa M, Srikanth G, Arun S, Sharma S. Nintedanib-induced osteomyelitis of the jaw against the background of COVID-19 infection. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2024; 125: 101651.
- 19- Ramishvili N, ChachuaI, Zurmukhtashvili M, Abiatari I, Marks L,Dugashvili G. Progression of primarily untreateddesomorphine drug induced jaw osteonecrosis: Acase report. *Spec Care Dentist.* 2023;43:685–688.
- 20- Sacco R , Ball R, Barry E, Akintola O. The role of illicit drugs in developing medication-related osteonecrosis (MRONJ): a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021; 59: 398–406.
- 21- Hofmann E, Eggers B, Heim N, Kramer FJ, Nokhbehsaim M, Götz W. Bevacizumab and sunitinib mediate osteogenic and pro-inflammatory molecular changes in primary human alveolar osteoblasts in vitro. *Odontology.* 2022; 110:634–647
- 22- Fusco, V.; Alessio, M.; Guglielmini, P.F.; Vincenti, M.; Fasciolo, A.; Rossi, M. Is Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) Associated to Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitors? A Word of Cautiousness. *CommentonMarcianò et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws and CDK4/6 Inhibitors: A Recent Association. Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 9509. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 10143.
- 23-Papadopoulou, E.; Vardas, E.; Tziveleka, S.; Georgaki, M.; Kouri, M.; Katoumas, K.; Piperi, E.; Nikitakis, N.G. Oral Side Effects in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving the Antiangiogenic Agent Pazopanib—Report of Three Cases. *Dent. J.* 2022; 10; 232.
- 24- Bracchi P, Zecca E, Brunelli C, et al. A real- world study on the prevalence and risk factors of medication related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases treated with Denosumab. *Cancer Med.* 2023; 12:18317-18326.
- 25- Bennardo F, Buffone C, Muraca D, Antonelli A, Giudice A. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw with Spontaneous Hemimaxilla Exfoliation: Report of a Case in Metastatic Renal Cancer Patient under Multidrug Therapy. *Hindawi Case Reports in Medicine.* 2020
- 26- Patel V, Sproat C, Kwok J, Tanna N. Axitinib-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124:e257–e260

- 27- [Mohamed](#) HAM, [Nielsen](#) CEN, [Schiodt](#) M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Feb;125(2):157-163.
- 28- Won AM, Boddu P, Otun AO, Wesson RA, Chambers M. Chronic myelogenous leukemia presenting with osteonecrosis of the jaw as a rare but debilitating toxicity of dasatinib: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 126(4): E208-211
- 29- Antonuzzo L, Lunghi A, Giommoni E, Brugia M, Costanzo FD. Regorafenib Also Can Cause Osteonecrosis of the Jaw. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(4): djw002
- 30- Obermeier KT, Smolka W, Palla B, Kraus M, Steybe D, et all. Antiresorptive therapy in combination with radiation results in enhanced risk for necrosis and associated complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2024; August 08.
- 31- Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *BioMed Research International.* 2018; 1-14.
- 32- Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Iannone F, Lapadula G, Maiorano E. A Case of Osteonecrosis of the Jaw in a Patient with Crohn's Disease Treated with Infliximab. *Am J Case Rep.* 2017; 18: 1351-1356
- 33- Sisalli L, Giordano F, Chiacchio A, Acerra A, Caggiano M. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report of an Unusual Side Effect of Adalimumab. *Hindawi Case Reports in Dentistry.* 2023; 8.
- 34- Mirelli, C.; Marino, S.; Bovio, A.; Pederielli, S.; Dall'Agnola, C.; Gianni, A.B.; Biagi, R. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw in Dental Practice: A Retrospective Analysis of Data from the Milan Cohort. *Dent. J.* 2022; 10: 89.
- 35- Caggiano, M.; Di Spirito, F.; Acerra, A.; Galdi, M.; Sisalli, L. Multiple-Drugs-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Patient Affected by Multiple Myeloma: A Case Report. *Dent. J.* 2023, 11, 104.
- 36- Javelota MJ, Sergheraertb J, Agbo-Godeauc S, Levy-Weild F, Laurencee S, Goudotc P, Khonsarie RH, Mauprivezb C. Rituximab as a trigger factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. A case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020; 121: 300–304
- 37- Guida A, Perri F, Ionna F, et al. Medication related jaw osteonecrosis (MRONJ) late onset 3 years after IPILIMUMAB endovenous administration: a possible role of target therapy. *Authorea.*2020: July 16.
- 38- Rosales, HD, Garcia Guevara H, Requejo S, Jensen MD, Acero J, Olate S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients-A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 1416.

- 39- Allen MR. Medication-related osteonecrosis of the jaw: basic and translational science updates. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):497-508.
- 40- Ersan N, van Ruijven LJ, Bronckers AL, Olgaç V, Ilgüy D, Everts V. Teriparatide and the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a rat model. *Dentomaxillofac Radiol* 2014;43(1):20130144.
- 41- Hinson AM, Smith CW, Siegel ER, Stack BC Jr. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. *Int J Dent* 2014; 2014: 452737.
- 42- Manea HC, Urechescu HC, Balica NC, Pricop MO, Baderca F, Poenaru M, Horhat ID, Jifcu EM, Closca RM, Sarau CA. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw - epidemiological, clinical and histopathological aspects. *Rom J Morphol Embryol* 2018; 59: 825-831.
- 43- Bedogni, A., Mauceri, R., Fusco, V., Bertoldo, F., Bettini, G., Di Fede, O., Lo Casto, A., Marchetti, C., Panzarella, V., Saia, G., Vescovi, P., & Campisi, G. Italian position paper (SIPMO- SICMF) on medication- related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Diseases*, 2024; 00: 1–31.
- 44- Kim JE, Yoo S, Choi SC. Several issues regarding the diagnostic imaging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Imaging Science in Dentistry*. 2020; 50: 273–279.
- 45- Koenig LJ, Tamimi D, Petrikowski CG, Perschbacher SE. *Diagnostic Imaging: Oral and Maxillofacial*. 2nd ed. Canada: Elsevier; 2017
- 46-Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010; 14: 311-317.
- 47- Kang MH, Lee DK, Kim CW, Song IS, Jun SH. Clinical characteristics and recurrence-related factors of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018; 44: 225-231.
- 48- Berg BI, Mueller AA, Augello M, Berg S, Jaquiere C, Imaging in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Dent. J. (Basel)*. 2016; 4: 3.
- 49-Taguchi A, Akiyama H, Koseki T, Shimizutani K. Recognition of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw among oral and maxillofacial radiologists: results from a questionnaire based survey in Japan. *Oral Radiol*. 2013;29(2):98-104.
- 50- Zirk M, Buller J, Zoller JE, Heneweier C, Kubler N, Lentzen MP. Volumetric analysis of MRONJ lesions by semiautomatic segmentation of CBCT images. *Oral Maxillofac Surg*. 2019; 23: 465-72.

- 51- Assaf AT, Zrnc TA, Remus CC, Adam G, Zustin J, Heiland M, et al. Intraindividual comparison of preoperative (99 m) Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(8): 1461-9.
- 52-Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, et al. Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: A systematic review. *Support Care Cancer.* 2021; 29:925.
- 53- Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, et al. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015; 42:922.
54. Ersan N. Çenelerin ilaç kullanımına bağlı nekrozu (MRONJ): Hangi noktadayız?. İlğüy D, editör. *Ağız Hastalıkları, Ankara. Türkiye Klinikleri.* 2018;p.86-97
55. Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Yokoi H, Satomi T, Kohno N. Successful treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: New strategies for the treatment of BRONJ. *Bone.* 2015; 73; 217–222
56. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012432. doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub2.
57. Moraschini, V., Calasans- Maia, M. D., Louro, R. S., Arantes, E. B. R., & Calasans- Maia, J. A. Weak evidence for the management of medication- related osteonecrosis of the jaw: An overview of systematic reviews and meta- analyses. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2021;50:10–21.
58. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, Grogan T, Elashoff D, Tetradis S, Aghaloo TL. Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76: 2332–2339.
59. Walton K, Grogan TR, Eshaghzadeh E, Hadaya D, Elashoff DA, Aghaloo TL, Tetradis S. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic vs oncologic patients—quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. *Dentomaxillofacial Radiology* 2019;48;2-8.
60. Coropciuc RG, Grisar K, Aerden T, Schol M, Schoenaers J, Politis C. Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2 *British J Oral and Maxillofac Surg* 2017;55:787–792
61. Soundia A, Hadaya D, Mallya SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;126:537-544
62. Bermúdez- Bejarano EBB, Serrera- Figallo MAA, Gutiérrez- Corrales A, Romero- Ruiz M M, Castillo- de- Oyagüe R, Gutiérrez- Pérez J L, Torres- Lagares D. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated

with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Experimental Dent* 2017;9:e141–e149.

63. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 47:185, 2011.
64. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 70:1573, 2012.
65. Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, et al. Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: A placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Oncol.* 38:2971, 2020.
66. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et al. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35:6-19.
67. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 67:85, 2009.
68. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, et al. "Bisphosphonate jaws" -high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 36:95, 2008.
69. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 30:1224, 2008.
70. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg.* 72:655, 2014.
71. Carlson ER, Schlott BJ: Anti-resorptive osteonecrosis of the jaws. Facts forgotten, questions answered, lessons learned. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 26:171, 2014.
72. Giudice A, Barone S, Diodati F, et al: Can surgical management improve resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw at early stages? A prospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 78:1986, 2020.



BÖLÜM 2

PROTEZLERİN NEDEN OLDUĞU ORAL MUKOZA DEĞİŞİKLİKLERİ

Birsay Gümrü¹

¹ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0002-7734-4755

Giriş

Protetik restorasyonlar, fonksiyonların rehabilitasyonu yoluyla hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır. Bununla birlikte, protetik restorasyonların başarısı yalnızca fonksiyon ve estetikle sınırlı değildir. Mukoza ve derin destek dokuların korunması, başarılı bir sonuç elde edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Dental protezler; mekanik irritasyon, mikrobiyal plak akümülayonu ve nadiren alerjik reaksiyonlar nedeniyle ağızdaki tüm mukozalarda bazı lezyonların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Dorey, Blasberg, MacEntee, & Conklin, 1985; Freitas, Gomez, De Abreu, & Ferreira, 2008; Jainkittivong, Aneksuk, & Langlais, 2010).

Çok sayıda çalışmada, tam veya bölümlü hareketli protez kullanan hastalarda oral mukoza lezyonlarının görülme sıklığının, protez kullanmayan hastalardan daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Freitas vd., 2008; MacEntee, Glick, & Stolar, 1998; Mikkonen, Nyssönen, Paunio, & Rajala, 1984). Ayrıca, tam protezlerin daha geniş bir mukoza alanını kapsaması ve stabilitenin sağlanmasının daha problemli olması nedeniyle, tam protez kullanan hastalarda oral mukoza lezyonlarının görülme sıklığının, bölümlü protez kullanan hastalardan daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (Coelho, Sousa, & Daré, 2004; Jainkittivong vd., 2010; Mubarak, Hmud, Chandrasekharan, & Ali, 2015; Ogunrinde & Olawale, 2020; Vigild, 1987). Protezlerle ilişkili olarak en sık görülen değişiklikler arasında protez stomatitisi, protez fibromatozu, travmatik ülserasyon ve angular cheilitis yer almaktadır (Da Silva, Martins-Filho, & Piva, 2011; Ghiță vd., 2020; Martori, Ayuso-Montero, Martinez-Gomis, Viñas, & Peraire, 2014; Nevalainen, Närhi, & Ainamo, 1997; Ribeiro vd., 2024). Ayrıca, protezlerin neden olduğu oral mukoza değişikliklerinin ortaya çıkmasında protezin yaşı, uyumu, hijyeni, hastanın protezi günlük taşıma süresi ve sistemik hastalık varlığının (beslenme yetersizlikleri, polifarmasi ve tükürük miktarı ile kalitesindeki değişiklikler) etkili olduğu öne sürülmektedir (Al-Dwairi, 2008; Brantes vd., 2019; Compagnoni, Souza, Marra, Pero, & Barbosa, 2007; Da Silva vd., 2011; Ercalik-Yalcinkaya & Özcan, 2015; Takamiya vd., 2011).

Yüzeydeki epitel ve altındaki bağ dokusundan oluşan oral mukozada ortaya çıkan lezyonlar, temel olarak epitel yüzeyinde debris akümülayonu ve mikroorganizma kolonizasyonu, epitelin keratin miktarındaki ve kalınlığındaki değişiklikler, bağ dokusunun miktarındaki ve damarlanma yoğunluğundaki değişiklikler ya da bunların kombinasyonları sonucu beyaz veya kırmızı renk değişiklikleri ve doku kaybı veya artışı şeklinde hacim değişiklikleri olarak kendini göstermektedir. Protezlerin neden olduğu değişiklikler özelinde, renk değişimi ile karakterize

değişiklikler friksiyonel hiperkeratinizasyon, protez stomatitisi ve protez materyaline karşı alerjik reaksiyonlar, doku kaybı ve artışı ile karakterize değişiklikler ise travmatik ülser, labil kret, irritasyon fibroplazisi, protez fibromatozu, fibroepiteliyal polip, papiller hiperplazi ve süksiyon boşluğu hiperplazisi olarak sınıflandırılabilir.

1. RENK DEĞİŞİMİ İLE KARAKTERİZE LEZYONLAR

1.1. FRIKSİYONEL HİPERKERATİNİZASYON

Sabit veya hareketli protez kullanan hastalarda; çiğneme, brüksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıklar veya hatalı diş dizimi ya da formu gibi protez uyumsuzluklarına bağlı olarak yanak içi, dil kenarı ve protez altında kalan bölgelerde epitelin keratin tabakasında kalınlaşma meydana gelebilir (Dorey vd., 1985; Soundarya vd., 2022).

Düşük yoğunluktaki kronik mekanik irritasyona bağlı gelişen bu friksiyonel hiperkeratinizasyon, genellikle sınırları pek belirgin olmayan beyaz lezyonlar şeklinde ortaya çıkar (Dorey vd., 1985). Beyaz rengin nedeni, keratinin ağız ortamında suyu absorbe ederek mat beyaz bir renk almasıdır. Bu durum, hastalarda subjektif şikayete neden olmaz.

Bu tip hiperkeratinizasyonlar, parafonksiyonel alışkanlıkların veya protez uyumsuzluğunun, yani kronik irritasyonun, elimine edilmesini takiben gerileyerek ortadan kaybolur. Parafonksiyonel alışkanlık varlığında, protezlerin gece çıkarılması veya yumuşak astar materyallerinin kullanımı tavsiye edilebilir. Protez uyumsuzluğu durumunda ise mevcut protezlerin düzenlenmesi veya yenilenmesi gereklidir (Dorey vd., 1985).

Bu tür süreklilik arz eden minör travmalara bağlı lezyonların maligniteye dönüşebileceğine dair bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak, klinik olarak lökoplakilerin, özellikle de malign transformasyon potansiyeli taşıyan homojen olmayan türlerin, protez kullanan hastalarda friksiyonel hiperkeratinizasyon olarak yanlış değerlendirilip gözden kaçırılmaması gerektiği önemle vurgulanmalıdır.

1.2. PROTEZ STOMATİTİSİ

Tam ve bölümlü hareketli protezlerin altındaki mukozada ortaya çıkan iltihabi doku değişikliğidir (Martori vd., 2014; Nevalainen vd., 1997; Perić vd., 2018; Soundarya vd., 2022; Webb, Thomas, Willcox, Harty, & Knox, 1998). Bu değişikliğe yalnızca protezlerin altında değil, aynı zamanda hareketli ortodontik aparatlar ve obtüratör protezler altında da rastlanabilir (Abuhajar vd., 2023; Webb vd., 1998). Protez stomatitisinin etiyolojisi multifaktöriyel olup, en sık bildirilen

nedenler arasında protez kaynaklı travma, protezin gece boyunca kullanımı, yetersiz protez hijyeni, kandida enfeksiyonları ve predispozan sistemik durumlar yer almaktadır (Abuhajar vd., 2023; Martori vd., 2014).

Protez stomatitisi genellikle üst tam protezlerin altında kalan mukozanın klinik görüntüsüne dayalı olarak sınıflandırılmıştır. 1962 yılında Newton tarafından yapılan sınıflama günümüzde de geçerliliğini korumakta ve yaygın şekilde kullanılmaktadır (Newton, 1962). Newton, protez stomatitisini aşağıdaki şekilde 3 tip olarak sınıflandırmıştır:

Tip 1: Protez altında kalan dokularda noktasal hiperemik odaklar ve lokalize enflamasyon

Tip 2: Protez altında kalan dokularda yaygın hiperemi ve enflamasyon

Tip 3: Protez altında kalan dokularda yaygın enflamasyon ile birlikte papiller hiperplazi

Newton Tip I protez stomatitisi (peteşiyal protez stomatitisi), protez kaide plağının altında küçük kanama alanları şeklinde görülmekte olup genellikle protez kaynaklı travma (dikey boyutun yüksek olması, protezin uyumsuz şekli, protezin pürüzlü iç yüzeyi, yanlış oklüzyon ve artikülasyon, parafonksiyonel alışkanlıklar, yetersiz protez hijyeni ve protezin gece-gündüz sürekli kullanımı) sonucu ortaya çıkmaktadır. **Newton Tip II** protez stomatitisi, protez sınırları içinde odaklar halinde veya yaygın eritem ile karakterize olup kandida enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. **Newton Tip III** protez stomatitisi (enflamatuvar papiller hiperplazi), damakta görülen eriteme küçük mukoza hiperplazilerinin eşlik ettiği bir tablo olup, travma ve kandida enfeksiyonu kombinasyonundan kaynaklanmaktadır (Bergendal & Isacsson, 1983; Jennings & MacDonald, 1990; Tarcin, 2011).

Protez stomatitisinin tanısında en önemli özellik, eritemli alanların her zaman protez sınırları içerisinde kalmasıdır. Neredeyse her zaman yalnız üst çenede görülmektedir. Alt protezler vakum etkisi oluşturmadığından ve mukozayı sıkı şekilde örtmediklerinden, araya tükürük girerek bölgenin temizlenmesi ve dış etkenlerin seyreltilmesi sağlanır. Bu nedenle alt çenede protez stomatitisi oluşumu son derece nadirdir (Nevalainen vd., 1997; Neville vd., 2002; Newton, 1962; Webb vd., 1998).

Hastalarda genellikle yanma, yara hissi veya tat değişikliği gibi subjektif semptomlar ya hiç bulunmaz ya da oldukça hafiftir. Çoğu hasta, değişikliğin farkında bile değildir (Abuhajar vd., 2023; Arendorf & Walker, 1987; Neville vd., 2002; Perić vd., 2018; Webb vd., 1998). Vakaların bir kısmında protez stomatitisi

ile birlikte kandida ile ilişkili diğer lezyonlar olan angular cheilitis (perleş) ve median rhomboid glossitis (santral papiller atrofi) de görülür (Abuhajar vd., 2023; Arendorf & Walker, 1987; Bergendal & Isacson, 1983; Budtz-Jørgensen, 1981; Espinoza, Rojas, Aranda, & Gamonal, 2003; Webb vd., 1998).

Angular cheilitis, dudak köşelerinde eritematöz fissürler ile karakterizedir (Martori vd., 2014; Neville vd., 2002; Soundarya vd., 2022). Yaşlılarda protezlerin uzun süreli kullanımı sonucu meydana gelen kemik rezorpsiyonu nedeniyle dikey boyut azalmakta, dudak çevresindeki dokuların gerginliğini kaybetmesiyle dudak köşelerinin katlanması söz konusu olmaktadır. Bu durum, kıvrımlarda tükürüğün birikmesine, ortamın sürekli nemli kalmasına ve dolayısıyla kandida enfeksiyonunun gelişimine zemin hazırlamaktadır (Brantes vd., 2019; Budtz-Jørgensen, 1981; Coelho vd., 2004; Dorey vd., 1985; Martori vd., 2014; Webb vd., 1998). Ayrıca, avitaminosis (özellikle B vitamini eksikliği) ve anemi gibi predispozan faktörler duruma katkıda bulunabilir (Coelho vd., 2004). Dudak köşelerinde lokalize yanma şikayeti mevcut olabilir.

Median rhomboid glossitis, dil dorsumunun orta hattında, posterior bölgede filiform papillaların kaybıyla ortaya çıkan, belirgin sınırlı eritemli bir alan görünümündedir. Geçmişte dil dorsumunun gelişimsel bir defekti olarak kabul edilen bu lezyon, günümüzde bir tür kronik eritematöz kandidiazis olarak değerlendirilmektedir. Lezyon genellikle asemptomatik olup, bazen aralıklı yanma şikayetine sebep olabilir (Tarcin, 2011).

Protez stomatitisinin tedavisi, multifaktöriyel etiyojisi dikkate alınarak bireysel ihtiyaçlara uygun şekilde planlanmalıdır. Öncelikle predispozan faktörler araştırılmalı ve mümkünse elimine edilmelidir. **Newton Tip I** protez stomatitisi tedavisinde, protez hatalarının düzeltilmesi esastır. Eğer bu mümkün değilse, protezin yenilenmesi önerilir. **Newton Tip II ve III** protez stomatitisi tedavisinde ağız ve protez hijyeninin sağlanması ve antimikotik tedavi uygulanması gerekmektedir. Lokal antimikotik tedavi için genellikle Nistatin etken maddeli süspanسیون formundaki antimikotiklerle günde 4 kez, her seferinde 1 ml olacak şekilde 2 dakika boyunca gargara yapılması önerilir. Sistemik etki de sağlanmak isteniyorsa gargara yapıldıktan sonra süspanسیون tükürülmeyip yutulabilir. Ancak süspanسیونun Nistatinin kötü tadını baskılamak amacıyla yüksek miktarda sükröz içerdiği göz önünde bulundurularak diyabetik hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında gargaranın etkili olabilmesi için dokuya temasını sağlamak için protez çıkarılmalı, gargara sonrası 20 dakika boyunca ağız yıkanmamalı ve herhangi bir şey yenilip içilmemelidir. Tedavi süresi genellikle 14 gün olarak önerilmektedir. Duruma göre, Nistatin tedavisine ek olarak, %0,2'lik klorheksidin diglukonat içeren gargara kullanılabilir. Ancak bu iki ajan birlikte

kullanıldığında, Nistatinin etkisinin azaldığına dair görüşler bulunmaktadır. Bu nedenle, iki ajanın kullanımı arasında en az 30 dakika ara verilmesi önerilmektedir. **Newton Tip III** protez stomatitisi tedavisinde, erken lezyonlarda protezin kullanılmaması eritem ve hiperplazilerin azalmasına katkıda bulunabilir, topikal veya sistemik antifungal tedavi sonrası iyileşme sağlanabilir. Daha ileri lezyonlarda ise, antimikotik tedavi sonrası hiperplastik dokunun lazer veya elektrocerrahi yöntemleriyle uzaklaştırılması, iyileşme tamamlandıktan sonra protezin beslenmesi veya yenilenmesi gereklidir. Tüm bu uygulamalara rağmen tedavide başarı sağlanamıyor veya rekürans görülüyorsa, altta yatan ve teşhis edilmemiş anemi ya da Diabetes mellitus gibi sistemik predispozan faktörlerin araştırılması gereklidir. **Angular cheilitis** tedavisinde, lokal olarak uygulanan krem formundaki antimikotikler etkili bir şekilde kullanılmaktadır. **Median rhomboid glossitis** tedavisinde, genellikle lokal antimikotik tedavi yeterli olmakla birlikte, bazı vakalarda yalnızca kısmi iyileşme sağlanabilmektedir (Tarcin, 2011).

1.3. PROTEZ MATERYALİNE KARŞI ALERJİ (Alerjik Kontakt Stomatitis, Stomatitis Venenata)

Oral kavite, birçok farklı antijenle karşılaşmasına rağmen, antijen-antikor reaksiyonu sonucu gelişen gerçek alerjik reaksiyonlar nadiren görülmektedir. Oral mukozanın, alerjenlere karşı deriye oranla daha az duyarlılık göstermesi, bu düşük görülme sıklığını açıklamaktadır. Ayrıca, dental materyallere karşı pozitif deri testi sonuçları, oral mukozanın düşük duyarlılığı nedeniyle tek başına teşhis koymada yeterli değildir (Budtz-Jørgensen, 1981). Bu durumun olası nedenleri şu şekilde sıralanabilir (Neville vd., 2002):

- Alerjenlerle temas süresinin genellikle kısa olması,
- Tükürüğün alerjenleri seyrelterek etkilerini azaltması ve ortamdan uzaklaştırması,
- Oral mukozanın, antijenlerin hızlı dağılımını ve emilimini sağlayan yapısal özelliklere sahip olması,
- Langerhans hücrelerinin ve T-lenfositlerin oral mukozada daha düşük yoğunlukta bulunması nedeniyle alerjenlerin yeterince tanınamaması.

Alerjik kontakt stomatitis, akut veya kronik formlarda görülebilir ve her iki formda da kadınlarda daha sık rastlanır. Akut kontakt stomatitis olgularında, en yaygın semptom yanma hissidir. Etkilenen mukozanın görünümü oldukça değişkendir; hafif eritemden parlak eritematöz, ödemsiz lezyona kadar farklılık gösterebilir. Nadir durumlarda veziküller oluşur ve bu veziküller hızla patlayarak eroz-

yon alanlarına dönüşebilir. Bazen aft benzeri yüzeysel ülserasyonlar da gelişebilir. Ayrıca kaşıntı, batma, karıncalanma ve ödem gibi semptomlar gözlenebilir. Kronik kontakt stomatitis durumunda, etkilenen mukoza genellikle alerjen ajanla sürekli temas halindedir. Mukoza, eritematöz veya beyaz ve hiperkeratotik bir görünüm sergileyebilir. Periyodik olarak etkilenen bölgelerde erozyonlar meydana gelebilir (Neville vd., 2002).

Protez materyallerinin özellikle metilmetakrilat (monomer) kısmının alerjen potansiyeli daha yüksektir. Kontakt alerjiler genellikle geç oluşan (Tip IV) alerjik reaksiyonlar olarak ortaya çıkar ve alerjenle temas eden bölgelerde ve yakın çevresinde görülür. Etkilenen mukozada, sınırı belirgin olmayan hafif bir eritemden, yoğun yaygın eriteme kadar değişen görünüme ödem de eşlik edebilir. Nadir durumlarda hızla patlayıp erozyon alanları oluşturan veziküller veya aft benzeri yüzeysel ülserasyonlar gelişebilir. En sık bildirilen semptom yanma hissi olmakla birlikte, kaşıntı, batma, karıncalanma ve ödem gibi semptomlar da eşlik edebilir.

Tanıda, pozitif bir alerji anamnezi, diğer olası nedenlerin dışlanmasına rağmen gözle görülür oral bulguların varlığı ve şüphelenilen alerjene karşı pozitif epikütan veya epimukoza testi sonucu gereklidir (Neville vd., 2002).

Tedavi sürecinde, öncelikle şüpheli alerjenin ortamdaki uzaklaştırılması esastır. Bunun yanı sıra, topikal veya sistemik kortikosteroid ve antihistaminik tedavisi genellikle etkili sonuçlar sağlamaktadır.

Geçmişte, protez stomatitisinin protez kaide materyallerine karşı alerjik bir reaksiyon olduğu öne sürülmüştür (Fisher, 1954). Ancak, protez kaide materyallerine bağlı alerjik reaksiyonlar son derece nadir görülmektedir. Bu tür reaksiyonlar, subjektif semptomların eşlik etmesi ve eritemin protez sınırlarının ötesine taşması ile klinik olarak farklılık göstermektedir (Arendorf & Walker, 1987; Budtz-Jørgensen, 1981).

2. HACİM DEĞİŞİMİ İLE KARAKTERİZE LEZYONLAR

2.1. TRAVMATİK ÜLSER (Protez Vuruğu)

Tam veya bölümlü hareketli protezlerin kenarlarının, özellikle bukkal veya lingual sulkustaki hareketli mukozaya yaptığı mekanik basınç, bölgedeki kan dolaşımını bozarak akut veya kronik ülserlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Jovanović, Janković, Okičić, Milojević Šamanović, & Milosavljević, 2024; Soundarya vd., 2022). Risk faktörleri arasında yaş, protezin yaşı, protez kullanım süresi ve protezin gece kullanımı yer almaktadır (Martori vd., 2014). Maksillada daha çok anterior bukkal sulkus, mandibulada ise anterior lingual sulkusta ortaya

ıkan akut veya kronik ülserlerdir (Cordova, Vald s, Jorquera, Mahn, & Fern n-
dez, 2016).

Akut protez vuruğu, genellikle yeni protezlerin kullanımı sonrası, uzun pro-
tez kenarları veya dengesiz oklüzyon nedeniyle 1-2 gün içinde ortaya çıkan, ev-
resi hiperemik, palpasyonda yumuşak ve şiddetli ağrılı küçük ülserlerdir. Eski ve
uyumsuz protezlerde de benzer ülserler gözlenebilir (Brantes vd., 2019; Budtz-
J rgensen, 1981; Findler vd., 2024; Jovanovi  vd., 2024; Martori vd., 2014; Ne-
valainen vd., 1997). Mekanik irritasyona karşı mukozanın direncini azaltan bes-
lenme yetersizlikleri, Diabetes mellitus veya kserostomi gibi durumlar predispo-
zan fakt rler arasındadır (Budtz-J rgensen, 1981). Protez kenarlarının dzeltil-
mesi sonrası genellikle iyileşme g rlecektir. Tedavi edilmemesi durumunda,
hastalar ağrılı duruma uyum sağladıkça ülserler kronikleşebilir (Budtz-J rgen-
sen, 1981).

Kronik protez vuruğu, kenarları hipertrofik ve palpasyonda sert olan, genel-
likle şiddetli ağrıya neden olmayan ülserlerdir (Budtz-J rgensen, 1981). Bu l-
serler, protez kullanılmaya başlanmasından sonraki ilk 5 yıl içinde daha sık g -
rlr (Mubarak vd., 2015).

Protez kenarlarının kısaltılması, düzeltilmesi ve uygun kontur verilmesi ile
travmatik ülserler genellikle 7-14 gün içinde sorunsuz bir şekilde iyileşir. Bu süre
boyunca semptomatik rahatlama sağlamak için antiseptik ve anestezik preparatlar
kullanılabilir (Jovanovi  vd., 2024). Ancak, kronik protez vuruklarının küçülmesi
veya kaybolması daha uzun süre olabilir. Etkenin ortadan kaldırılmasına rağmen 7-
14 gün içinde iyileşme sağlanamaması ya da gerileme g rlmemesi durumunda
ayırıcı tanıda sifiliz ve tüberküloz gibi spesifik enfeksiyonlara bağlı ülserlerin
yanı sıra karsinom ülserleri de mutlaka g z  nnde bulundurulmalıdır (Findler
vd., 2024; Jovanovi  vd., 2024; Soundarya vd., 2022). Malign lezyonların uyum-
suz protezlerin neden olduğu travmatik ülserlerle karıştırılması hastalığın ilerle-
mesine neden olabilir. Bu durum, tedavi süresini uzatıp başarı şansını azaltabilir
ve bazı vakalarda tedaviyi imkansız hale gelebilir (Jovanovi  vd., 2024; Valente
vd., 2016).

2.2. LABİL KRET (Mobil Kret)

Belirli bir b lgeye yoğun kuvvet uygulanması sonucu alveol kretinin rezorbe
olması ve bu alanın fibr z doku ile dolmasıyla oluşan, belirli oranda hareketlilik
g steren oluşumlardır (Budtz-J rgensen, 1981; Mubarak vd., 2015).

Genellikle maksiller tam protez karşısında mandibular anterior dişleri mevcut olan hastalarda, maksiller anterior bölgede görülür (Budtz-Jørgensen, 1981). Ancak çiğneme kuvvetlerinin dengesiz dağılımı nedeniyle alveol kretinin farklı bölgelerinde de oluşabilir ve fibröz mukoza katlantılarıyla birlikte de görülebilir.

Tedavisinde temel prensip, aşırı kuvvetin dengelenmesidir. Bu amaçla, özel ölçü teknikleri kullanılabilir; geniş ve şiddetli vakalarda augmentasyon ya da duruma göre eksizyon yapılması gerekebilir. Ancak, maksiller alveolar kretin ileri derecede atrofik olduğu durumlarda labial kret proteze bir miktar tutuculuk sağlayabileceğinden tam eksizyon önerilmemektedir (Budtz-Jørgensen, 1981).

2.3. İRRİTASYON FİBROPLAZİSİ

Çekilmiş dişe ait protez kroşesi, ortodontik braketler veya çiğneme sırasında protezin dişlerinin ısırma hattı boyunca yanak, dudak mukozası ya da dilde neden olduğu lokal kronik mekanik irritasyon veya travmaya yanıt olarak gelişen reaktif fibröz bağ dokusu hiperplazisidir (Neville vd., 2002).

Çevre dokudan renk farkı göstermeyen, yüzeyi düzgün, genellikle geniş tabanlı ve bazen saplı olan, pembe renkte kitle şeklindedir. Sürekli mekanik irritasyona maruz kalması durumunda, hiperkeratinizasyon veya yüzeyinde sekonder ülserasyon gelişebilir. Yüzeyinde sekonder travmatik ülserasyon oluşmadığı sürece genellikle asemptomatiktir.

Travmanın ortadan kaldırılmasını takiben kitlenin hacminin, dolayısıyla operasyon alanının kısmen küçülmesi beklenir ve cerrahi eksizyon önerilir. Etkenin ortadan kaldırılmaması durumunda nüks görülebilir.

2.4. PROTEZ FİBROMATOZU (Fibröz Mukoza Katlantıları, Epulis Fissuratum)

Uyumsuz tam veya bölümlü hareketli protezin kenarlarının neden olduğu kronik mekanik travma sonucu gelişen fibröz bağ dokusu hiperplazisidir (Atashrazm & Sadri, 2013; Budtz-Jørgensen, 1981; Coelho vd., 2004; Guzman-Gallardo, Ubilla-Mazzini, Mazzini-Torres, & Plúas-Robles, 2019). Pek çok çalışmada, protez kullanım süresinin artmasıyla bu durumun görülme sıklığının da arttığı gözlemlenmiştir. Bu da eski ve kötü uyumlu protezlerin dokularda travma ve enflamasyona yol açarak protez fibromatozunun gelişimine zemin hazırladığını düşündürmektedir (Atashrazm & Sadri, 2013; Coelho vd., 2004; Guzman-Gallardo vd., 2019).

Tipik olarak, maksilla veya mandibulada, özellikle anterior bölgede vestibül sulkusta bir veya birden fazla hiperplastik doku katlantısı şeklinde görülür (Atashrazm & Sadri, 2013). Çoğu zaman iki doku katlantısı bulunur ve sorumlu

protezin kenarı bu katlantılar arasındaki boşluğa oturur. Fazla doku genellikle sert ve fibrözdür, yüzeyi düzgündür. Ancak bazen eritem, ülserasyon veya hiperkeratinizasyon görülebilir. Lezyonun boyutu, 1 cm'den küçük lokalize hiperplazilerden vestibül uzunluğunun çoğunu kaplayan geniş lezyonlara kadar değişebilir. Genellikle alveol kretinin fasiyal yüzünde gelişmekle birlikte, bazen mandibular alveolar kretin lingual yüzeyinde de görülebilir (Neville vd., 2002).

Epulis fissuratum tedavisinde, irritasyonun ortadan kaldırılması amacıyla protez kenarlarının normal mukozaya kadar kısaltılması gereklidir. Birkaç hafta içinde kitlenin hacmi, dolayısıyla operasyon alanı, kısmen küçülecektir. Ardından cerrahi eksizyon ve gerekirse vestibüloplasti yapılmalıdır. Postoperatif iyileşme sürecinden sonra, protez kenarları yeniden düzenlenmeli, uygun olmayan protezler astarlanmalı veya yeniden yapılmalıdır (Budtz-Jørgensen, 1981; Mubarak vd., 2015).

2.5. FİBROEPİTELYAL POLİP

Daha nadir görülen bir bağ dokusu hiperplazisidir. Genellikle maksiller hareketli protezin altında, küçük bir sapla sert damağa bağlı olan, yaprağa benzeyen düz kitle şeklinde görülür (Neville vd., 2002).

Fibroepitelyal polipin tedavisinde, irritasyonun ortadan kaldırılmasının ardından birkaç hafta içinde kitlenin hacmi ve dolayısıyla operasyon alanının kısmen küçülmesini takiben cerrahi eksizyon yapılmalıdır. Postoperatif iyileşme sonrası protez yeniden düzenlenmeli, uygun olmayan protezler astarlanmalı veya yeniden yapılmalıdır (Neville vd., 2002).

2.6. PAPİLLER HİPERPLAZİ

Maksiller protez ile damak arasındaki boşluğa mukozanın küçük hiperplaziler halinde genişlemesi olarak tanımlanır (Soundarya vd., 2022). Bu boşluğun oluşumunun nedenleri arasında polimerizasyon sırasında akriliğin deformasyonu veya yaşla birlikte palatinal kemikte meydana gelen rezorpsiyon yer alabilir.

Genellikle damak kubbesi derin olan, palatinal torus bulunan ve protezi geçgündüz sürekli taşıyan bireylerde daha sık görülür. Çoğunlukla damakta, çok nadiren kret üzerinde veya vestibülde, yüzeyi girintili çıkıntılı, verrüköz görünümlü benign lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Ağrı, yanma veya kanama gibi şikayetlere neden olmaz ve hastalar genellikle bu durumun farkında değildir (Neville vd., 2002).

Tedavisinde, etkenin ortadan kaldırılması esastır. Kitlenin hacminin kısmen küçülmesi ve dolayısıyla operasyon alanının küçülmesini takiben lazer veya

elektrocerrahi yöntemle eksizyon yapılır. İyileşme sonrası protezin beslenmesi veya yenilenmesi gereklidir.

Ayırıcı tanıda, keratinize olmayan geniş tabanlı papillomlar, verrüköz benign ve malign oluşumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7. SÜKSIYON BOŞLUĞU HİPERPLAZİSİ

Fibröz doku büyümeleri, üst tam protezde tutuculuğu ve stabiliteyi artırmak amacıyla yapılabilen vakum (süksiyon) boşluğuna bağlı olarak gelişmişse süksiyon boşluğu hiperplazisi olarak adlandırılmaktadır (Atashrazm & Sadri, 2013; Coelho vd., 2004).

Tedavi, etkenin ortadan kaldırılmasının ardından kitlenin hacminin kısmen küçülmesi ve dolayısıyla operasyon alanının küçülmesiyle başlar. Bu süreçten sonra lazer veya elektrocerrahi yöntemle eksizyon yapılır. İyileşme tamamlandıktan sonra protez beslenmeli veya yenilenmelidir.

İrritasyon fibroplazisi, protez fibromatozu, fibroepitelyal polip, papiller hiperplazi, süksiyon boşluğu hiperplazisi gibi hacim artışı ile karakterize olan proteze bağlı oral mukoza değişikliklerinde, etkenin ortadan kaldırılmasına rağmen 7-14 gün içinde doku artışında gerileme görülmemesi durumunda malignite olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (Guzman-Gallardo vd., 2019).

Primer etyolojik faktörler arasında sayılmasa da, uyumsuz protezlerin neden olduğu kronik mekanik travmanın oral mukozada kanser gelişimine ve şiddetine katkıda bulunabileceği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (Budtz-Jørgensen, 1981; Hobæk, 1949; Johnson & Warnakulasuriya, 1993; Manoharan, Nagaraja, & Eslick, 2014; Piemonte, Lazos, & Brunotto, 2010; Velly vd., 1998). Özellikle uyumu kötü protez kullanan bireylerin, protezlerini düzenli olarak kontrol ettirenlere kıyasla diş hekimine daha az sıklıkta başvurduğu belirtilmektedir. Bu durum, premalign lezyonların tespit edilme olasılığını azaltarak ağız kanseri gelişme riskini artırabilir. Protez kullanımının oral kanser gelişme riskini yaklaşık 1,5 kat, uyumsuz protezlerin ise yaklaşık 4 kat arttırdığı rapor edilmiştir (Manoharan vd., 2014). Ayrıca, yapılan düzeltmelere rağmen iyileşmeyen lezyonlarda malignite olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve bu tür durumlarda ileri tetkik ve değerlendirme önerilmelidir (Budtz-Jørgensen, 1981).

Protezlerin neden olduğu oral mukoza değişiklikleri genellikle benign özellik göstermektedir. Dokularla uyumlu protezlerin yapılması, protezlerin hijyen koşullarına uygun şekilde kullanılması, gece çıkarılarak dokuların dinlendirilmesi ve düzenli diş hekimi kontrolleri ile oklüzyon kontrollerinin yapılması bu tür de-

ğışikliklerin önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Ancak, uyumsuz protezlerin neden olduğu kronik mekanik travmanın, oral kanserlerin gelişimine katkıda bulunabilecek bir risk faktörü olabileceği unutulmamalıdır. Malign lezyonların erken tespitinde diş hekimlerinin kritik bir rol üstlendiği, erken tanının ağız kanserlerinin prognozunu ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirme potansiyeline sahip olduğu vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

- Abuhajar, E., Ali, K., Zulfiqar, G., Al Ansari, K., Raja, H. Z., Bishti, S., & Anweigi, L. (2023). Management of chronic atrophic candidiasis (denture stomatitis) - A narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3029.
- Al-Dwairi, Z. N. (2008). Prevalence and risk factors associated with denture-related stomatitis in healthy subjects attending a dental teaching hospital in North Jordan. *Journal of the Irish Dental Association*, 54(2), 80-83.
- Arendorf, T. M., & Walker, D. M. (1987). Denture stomatitis: A review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 14(3), 217-227.
- Atashrazm, P., & Sadri, D. (2013). Prevalence of oral mucosal lesions in a group of Iranian dependent elderly complete denture wearers. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 14(2), 174-178.
- Bergendal, T., & Isacsson, G. (1983). A combined clinical, mycological and histological study of denture stomatitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 41(1), 33-44.
- Brantes, M. F., Azevedo, R. S., Rozza-de-Menezes, R. E., Póvoa, H. C., Tucci, R., Gouvêa, A. F., & Takahama-Jr, A. (2019). Analysis of risk factors for maxillary denture-related oral mucosal lesions: A cross-sectional study. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 24(3), e305-e313.
- Budtz-Jørgensen, E. (1981). Oral mucosal lesions associated with the wearing of removable dentures. *Journal of Oral Pathology*, 10(2), 65-80.
- Coelho, C. M., Sousa, Y. T., & Daré, A. M. (2004). Denture-related oral mucosal lesions in a Brazilian school of dentistry. *Journal of Oral Rehabilitation*, 31(2), 135-139.
- Compagnoni, M. A., Souza, R. F., Marra, J., Pero, A. C., & Barbosa, D. B. (2007). Relationship between Candida and nocturnal denture wear: Quantitative study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 34(8), 600-605.
- Cordova, C., Valdés, A. M., Jorquera, G., Mahn, E., & Fernández, E. (2016). Distribution of traumatic injuries after the installation of complete dentures in adult patients. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 9(1), 48-53.
- Da Silva, H. F., Martins-Filho, P. R., & Piva, M. R. (2011). Denture-related oral mucosal lesions among farmers in a semi-arid Northeastern Region of Brazil. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 16(6), e740-e744.
- Dorey, J. L., Blasberg, B., MacEntee, M. I., & Conklin, R. J. (1985). Oral mucosal disorders in denture wearers. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 53(2), 210-213.
- Ercalik-Yalcinkaya, S., & Özcan, M. (2015). Association between oral mucosal lesions and hygiene habits in a population of removable prosthesis wearers. *Journal of Prosthodontics*, 24(4), 271-278.

- Espinoza, I., Rojas, R., Aranda, W., & Gamonal, J. (2003). Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(10), 571-575.
- Findler, M., Perzon, O., Almoznino, G., Zini, A., Sharav, Y., Czerninski, R., Aframian, D. J., & Haviv, Y. (2024). Unveiling denture-induced oral lesions: A comprehensive study on classification and pain assessment. *Journal of Oral Rehabilitation*, 51(6), 931-937.
- Fisher, A. A. (1954). Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic denture materials. *Journal of the American Medical Association*, 156(3), 238-242.
- Freitas, J. B., Gomez, R. S., De Abreu, M. H., & Ferreira E. (2008). Relationship between the use of full dentures and mucosal alterations among elderly Brazilians. *Journal of Oral Rehabilitation*, 35(5), 370-374.
- GhiȚĂ, R. E., Scriciu, M., MercuȚ, V., Popescu, S. M., Andrei, O. C., Pitru, A., StĂnuȚi, A. C., Petcu, I. C., Marinescu, I. R., Pascu, R. M., & GĂman, S. (2020). Oral mucosa changes associated with wearing removable acrylic dentures. *Current Health Sciences Journal*, 46(4), 344-351.
- Guzman-Gallardo, H., Ubilla-Mazzini, W., Mazzini-Torres, F., & Plúas-Robles, C. (2019). Clinical study of squamous cell carcinoma as a result of a fissured epulis in upper total edentulous patient: A case report. *Dental Hypotheses*, 10(2), 47.
- Hobæk, A. (1949). Dental prostheses and intraoral epidermoid carcinoma. *Acta Radiologica*, 32(4), 259-275.
- Jainkittivong, A., Aneksuk, V., & Langlais, R. P. (2010). Oral mucosal lesions in denture wearers. *Gerodontology*, 27(1), 26-32.
- Jennings, K. J., & MacDonald, D. G. (1990). Histological, microbiological and haematological investigations in denture-induced stomatitis. *Journal of Dentistry*, 18(2), 102-106.
- Johnson, N. W., & Warnakulasuriya, K. A. (1993). Epidemiology and aetiology of oral cancer in the United Kingdom. *Community Dental Health*, 10 Suppl 1, 13-29.
- Jovanović, M., Janković, S., Okičić, N., Milojević Šamanović, A., & Milosavljević, M. (2024). Factors affecting the healing of decubital lesions in patients wearing newly made dentures. *Journal of Dental Sciences*, 19(1), 321-328.
- MacEntee, M. I., Glick, N., & Stolar, E. (1998). Age, gender, dentures and oral mucosal disorders. *Oral Diseases*, 4(1), 32-36.
- Manoharan, S., Nagaraja, V., & Eslick, G. D. (2014). Ill-fitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology*, 50(11), 1058-1061.
- Martori, E., Ayuso-Montero, R., Martinez-Gomis, J., Viñas, M., & Peraire, M. (2014). Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 111(4), 273-279.

- Mikkonen, M., Nyyssönen, V., Paunio, I., & Rajala, M. (1984). Prevalence of oral mucosal lesions associated with wearing removable dentures in Finnish adults. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 12(3), 191-194.
- Mubarak, S., Hmud, A., Chandrasekharan, S., & Ali, A. A. (2015). Prevalence of denture-related oral lesions among patients attending College of Dentistry, University of Dammam: A clinico-pathological study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 5(6), 506-512.
- Nevalainen, M. J., Närhi, T. O., & Ainamo, A. (1997). Oral mucosal lesions and oral hygiene habits in the home-living elderly. *Journal of Oral Rehabilitation*, 24(5), 332-337.
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Bouquot, J. E. (2002). Oral & Maxillo-facial Pathology. S.189-197, Saunders, Philadelphia, 2002.
- Newton, A. V. (1962). Denture sore mouth. A possible etiology. *British Dental Journal*, 112, 357-360.
- Ogunrinde, T. J., & Olawale, O. F. (2020). The prevalence of denture related mucosa lesions among patients managed in a Nigerian teaching hospital. *The Pan African Medical Journal*, 37, 358.
- Perić, M., Živković, R., Milić Lemić, A., Radunović, M., Miličić, B., & Arsić Arsenije-
vić, V. (2018). The severity of denture stomatitis as related to risk factors and different *Candida* spp. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 126(1), 41-47.
- Piemonte, E. D., Lazos, J. P., & Brunotto, M. (2010). Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(7), 513-517.
- Ribeiro, A. B., Pizziolo, P. G., Clemente, L. M., Aguiar, H. C., Poker, B. D. C., Silva, A. A. M. E., Makrakis, L. R., Fífolato, M. A., Souza, G. C., Oliveira, V. C., Watanabe, E., & Lovato Da Silva, C. H. (2024). Strategies for preventing and treating oral mucosal infections associated with removable dentures: A scoping review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 13(3), 273.
- Soundarya, D., Preethi, P., Rhaman, S., Bettie, N. F., Sumati, M., Devi, S. V., & Anandapandian, P. A. (2022). Lesions associated with denture wearing: An overview. *International Journal of Research Publication and Reviews*, 3(12), 1987-1988.
- Takamiya, A. S., Monteiro, D. R., Barão, V. A., Pero, A. C., Compagnoni, M. A., & Barbosa, D. B. (2011). Complete denture hygiene and nocturnal wearing habits among patients attending the Prosthodontic Department in a Dental University in Brazil. *Gerodontology*, 28(2), 91-96.
- Tarcin, B. G. (2011). Oral candidosis: Aetiology, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 1(2), 140-148.

- Valente, V. B., Takamiya, A. S., Ferreira, L. L., Felipini, R. C., Biasoli, É. R., Miyahara, G. I., & Bernabé, D. G. (2016). Oral squamous cell carcinoma misdiagnosed as a denture-related traumatic ulcer: A clinical report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 115(3), 259-262.
- Velly, A. M., Franco, E. L., Schlecht, N., Pintos, J., Kowalski, L. P., Oliveira, B. V., & Curado, M. P. (1998). Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncology*, 34(4), 284-291.
- Vigild, M. (1987). Oral mucosal lesions among institutionalized elderly in Denmark. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 15(6), 309-313.
- Webb, B. C., Thomas, C. J., Willcox, M. D., Harty, D. W., & Knox, K. W. (1998). Candida-associated denture stoma titis. Aetiology and management: A review. Part 2. Oral diseases caused by Candida species. *Australian Dental Journal*, 43(3), 160-166.



BÖLÜM 3

DİŞ HEKİMLİĞİNDE PROBİYOTİKLER

Sümeyye Coşgun Baybars¹ & Yakup Şen²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniv. Diş Hekimliği Fak. Ağız Diş ve Çene Radyolojisi ABD, Elâzığ/Türkiye, Orcid;0000-0002-4166-3754

² Arş. Gör., Fırat Üniv. Diş Hekimliği Fak. Ağız Diş ve Çene Radyo-lojisi ABD, Elâzığ/Türkiye, Orcid;0000-0002-3098-8414

Giriş

Yunancada pro ve bios kelimelerinden türeyen ve ‘yaşam için’ anlamına gelen, yeterli miktarda alındığında vücuda fayda sağlayan mikroorganizma grubuna probiyotik denir. Birçok mikroorganizma bu tanımlamaya uymakta ve probiyotik olarak kullanılmaktadır (Şahin ve Özmeriç 2021; Alharith vd., 2021).

Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin gastrointestinal bakteri ekolojisini olumlu yönde etkileyerek konakçıya fayda sağladığı bilinmektedir. Gastrointestinal sistem üzerindeki faydalarının kanıtlanmış ve bu alanda birçok çalışmanın yapılmış olması, probiyotiklerin ağız sağlığına olası faydalarını gündeme getirmiş, ağız ve diş sağlığına yönelik çalışmalara yönelimi artırmıştır (Çetin, Karabekiroğlu ve Ünlü, 2011).

Çalışmalarda probiyotiklerin ağız ve diş sağlığına faydalarının araştırılmasıyla beraber, kaynak olarak kullanıldığı fonksiyonel gıdaların, sistemik sağlık ve fizyolojik etkileri de irdelenmektedir. Probiyotik kaynağının önemli bir kısmını yoğurt, süt ve süt ürünleri oluşturur, başka yiyecek ve içeceklere katılabileceği gibi toz, kapsül, tablet gibi formlarla da alınabilir. *Lactobacillus*(L.), *streptococcus*(S.), *bifidobacterium*(B.) ve suşları en sık kullanılan probiyotikler olmakla beraber daha birçok mikroorganizma probiyotik olarak kullanılmaktadır (Şahin ve Özmeriç, 2021; Çetin, Karabekiroğlu ve Ünlü, 2011; Billoo vd., 2006; Salmi-nen, Deighton ve Gorbach, 1993).

CİNS	TÜR
Lactobacillus	L.bulgaricus, L.cellebiosus, L.delbrueckii, L. lactis, L. acidophilus, L. reuteri, L.brevis, L. casei, L.curvatus, L.fermentum, L. plantarum, L.johsonli, L. rhamnosus, L.helveticus, L. gasseri
Bifidobacterium	B. adolescentis, B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. longum, B. thermophilum
Bacillus	B. subtilis, B. pumilis, B. lentus, B. licheniformis, B. coagulans
Pediococcus	P. cerevisiae, P. Acidilactici, P. Pentosaceus
Streptococcus	S. cremoris, S. thermophilus, S. intermedius, S. lactis, S. diacetylactis
Bacteroides	B. capillus, B suis, B. ruminicola, B. amylophilus
Propionibacterium	P. shermanii, P. Freudenreichi
Leuconostoc	L. mesenteroides
Küfler	Aspergillus niger, Aspergillus oryzae
Mayalar	Saccharomyces cerevisiae, Candida torulopsis

Tablo 1: Probiyotik mikroorganizmalar ((Biçer, Dal ve Eminoğlu, 2022)

Sağlıklı bir oral ekosistemin homeostatik dengesinin değişmesi sonucu; diş çürükleri, periodontitis, gingivitis, halitozis, mukozal enfeksiyonlar vb. çeşitli hastalıklar ortaya çıkar (Köymen ve Kazak, 2019). Örneğin; S. mutans, diş çürüklerine neden olan, asidik koşullarda hayatta kalma kabiliyeti nedeniyle başlıca karyojenik bakteri olarak tanınır. Mutansların yanında, streptokok suşları ve Candida türleri, her yaş grubunda çürüklerin %40 ila 60'ından sıklıkla izole edilir ve güçlü bir ikincil karyojenik ajan olarak kabul edilir. Laktobasillus da sıklıkla çürük lezyonlarından izole edilen başka bir mikroorganizma grubudur. Laktobasillus suşları içeren probiyotikler, ürettikleri düşük pH ortamından dolayı Candida albicans'ın sayısını azaltır (Köymen ve Kazak, 2019; Kırzioğlu ve Önel, 2014). Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin periodontopatajenlere karşı fayda sağladığı, periodontopatojen bakterilerin sayısını azalttığı, cep ve ataçman kaybını da önlediği gösterilmiştir (Biçer, Gülsüm ve Eminoğlu, 2022). Probiyotikler, zehirli gazları (uçucu kükürt bileşikler) sabitleyerek ve bunları metabolizma için gerekli gazlara dönüştürerek halitozise karşı da fayda sağlamaktadır (Kumar, 2014).

Günümüzde probiyotikler doğrudan diş hekimleri tarafından tedavi amaçlı önerilmese de gelecekte; artan antibiyotik direnci ve probiyotiklerin oral sağlığa önemli katkıları sayesinde alternatif tedavilerde kullanılmaları kaçınılmazdır. Bu çalışmanın amacı probiyotiklerin ağız sağlığına etkileri ve diş hekimliğinde kullanımı hakkında bilgi vermektir (Altındiş vd., 2018).

Probiyotikler ve etki mekanizması

Oral kavite, faydalı ve hastalık yapıcı birçok mikroorganizmanın birlikte bulunduğu bir ekosistemdir. Bu ekosistemin çeşitliliği: kolonize yüzeylerin yapısına, mikroorganizmalar için kullanılabilecek besinlerin varlığına, ağız hijyeninin durumuna, genetik faktörlere, yaşa, diyet, antibiyotik ve probiyotik kullanımına ve immün sistemin durumuna bağlı olarak değişmektedir (Maden ve Altun, 2012).

Probiyotiklerin ağız florasına ve vücuda etkileri farklı mekanizmalarla olabilmektedir (Biloo vd., 2006). Patojenlere karşı koruyucu bir tabaka şeklinde biyofilm oluşturma, reseptörlere tutunup besin için rekabet gösterme, sekretuvar IgA yapımını uyarma, adezyon inhibitörleri üretme gibi işlevlerin yanı sıra; organik asit, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, bakteriyosin, adezyon inhibitörleri gibi çeşitli antimikrobiyal ajanların salgılanmasıyla vücut savunma sisteminde makrofaj aktivasyonu yapılabilir ve antikor düzeyini artırıp bağışıklık sistemini güçlendirebilirler (Maden ve Altun, 2012; Eskin, 2020).

Bakterilerin uzun süreli probiyotik etkileri açısından oral dokulara yapışabilme ve kolonize olabilme yetenekleri önemlidir. Haukioja ve ark. Laktobasillus

ve *B. lactis* Bb12 probiyotiğinin hidroksiapatit yüzeydeki pelikülde tükürük içeriğini etkileyerek *S. mutans* bakterisinin yapışabilmesini önlediğini göstermişlerdir (Çetin vd., 2011). Probiyotik bakteriler; karyojenik, periyodontal, fungal vb. patojenlerle besin için rekabet ederek onların büyümesini ve çoğalmasını engelleyebilir (Maden ve Altun, 2012). Probiyotikler non-spesifik immün yanıtı, humoral ve hücrel immün yanıtları düzenleyerek enflamatuvar yanıtı azaltabilir (Alharith vd., 2021; Maden ve Altun, 2012; Bektaş, 2022; Tanhan ve Kaya, 2019). Probiyotik bakterilerin etki mekanizmaları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2).

Patojen bakterilerin sayılarını azaltmak	Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktivite) değiştirmek	Bağışıklık sistemini geliştirmek
Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri	Sindirim sistemini düzenleyen enzimlerin üretimi	Antikor düzeyinin artması
Besin için patojen bakterilerle rekabet etmeleri	Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması	Makrofaj aktivitesinin artması
Koloni oluşturmak için bağırsakta rekabet etmeleri	Bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi	

Tablo 2: Probiyotiklerin etki mekanizması (Biçer vd., 2022)

Probiyotikler ve diş çürüğü

Diş çürükleri, diş yüzeyi ile mikrobiyal biyofilm tabaka arasındaki etkileşimden kaynaklı, demineralizasyon–remineralizasyon dengesinin bozulması sonucu pH'nın düşmesiyle, sürecin demineralizasyon lehine sonuçlanması durumudur. Besinlerin, bakterilerin, konak durumunun ve genetiğin de etkili olduğu karmaşık, multifaktöriyel bir hastalıktır (Şahin ve Özmeriç, 2021). Diş çürüğü üzerine yapılan çalışmalarda, *S. sobrinus*, *S. mutans* ve *Laktobasillus* minede yüksek

miktarlarda bulunmuştur. Özellikle *S. mutans* gibi asidi tolere edebilen bakterilerden kaynaklanan bakteriyel biyofilmin çoğalması sonucunda, ağız mikrobiyal popülasyon dengesinin değişmesiyle meydana gelmektedir (Tanhan ve Kaya, 2019).

Probiyotikler asit ortamı nötralize edip pH'ı yükselttiğinden dolayı süt ve süt ürünleriyle kullanılırlar. Özellikle peynirin mine demineralizasyonunu engellediği ve remineralizasyonunu arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve birçok klinik çalışma probiyotik içeren yoğurt, süt ve peynirin düzenli tüketiminin tükürükteki ve dental plaktaki karyojenik streptokokların sayısında azalmaya neden olduğunu bildirmiştir (Çetin vd., 2011; Maden ve Altun, 2012).

Uyarılmış tükürük akışı, tükürük tampon kapasitesi, *S. mutans* ve *Laktobasilus* seviyeleri araştırılmış ve analizler sonucu *S. mutans* miktarlarında anlamlı fark elde edilememiş, fakat tedaviden sonra peynir tüketimi yapan kişilerde *S. mutans* sayısında önemli ölçüde azalma görülmüştür. Araştırmacılar *Laktobasilus* suşlarının diş çürüklerini önlemede antikaryojenik etki gösterdiğini ve tedavide yararlı olabileceğini bildirmiştir (Şahin ve Özmeriç, 2021; Alharith vd., 2021).

Comelli ve ark. yaptıkları çalışmada *S. thermophilus* ve *L. lactis* ssp. gibi endüstriyel alanda kullanılan 23 bakteri topluluğunun hidroksiapatit yüzeydeki biyofilm tabakaya invazyon yeteneğinin bulunduğunu ve *S. sobrinus* gibi çürük yapıcı bakteri türlerinin büyüme ve gelişimini önlediği bildirilmiştir (Comelli, Guggenheim, Stingle ve Neeser, 2002).

Nikawa ve ark. yaptıkları çalışmada *L. reuteri* içerikli yoğurt tüketmenin 2 haftadan daha fazla bir süre içinde tükürükteki *S. mutans* konsantrasyonunda %80'in üzerinde bir azalmaya sebep olabileceğini ortaya koymuşlardır (Nikawa vd., 2004).

Yapılan başka bir çalışmada *Bifidobacterium* spp. içerikli yoğurdun tükürükteki *S. mutans* miktarında azalmaya sebep olduğu, *laktobasil* miktarında ise herhangi bir değişkenlik oluşturmadığı bildirilmiştir (Tanhan ve Kaya, 2019).

L. rhamnosus ve *L. casei* türleriyle yapılan bir çalışmada ise, bu probiyotik bakterilerinin iki önemli çürük yapıcı bakteri olan *S. mutans* ve *S. sobrinus*'un in vitro büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Maden ve Altun, 2012).

Ahola ve ark. yaptığı çalışmada; *L. rhamnosus* LGG suşu içerikli üretimi yapılan süt ve süt ürünlerinin, *S. mutans* sayısında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Bu suşun diş çürümelerine karşı özellikle çocuklarda koruma sağladığı da bildirilmiştir (Ahola vd., 2002).

Yapılan bir başka çalışmada 1- 6 yaş arası 594 çocukta *L. rhamnosus* içeren süt tüketiminin diş çürüğü üzerindeki etkileri değerlendirilmiş olup; bu probiyotik içerikli süt tüketen 3- 4 yaş grubundaki çocukların tükürüklerinde kontrol grubuna göre daha az miktarda *S. mutans* görülmüş ve *L. rhamnosus*'un diş çürüğünde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Näse vd., 2001).

L. rhamnosus GG ve *L. reuteri* kullanımının ardından, diş plağındaki asidite ve *S. mutans* seviyelerinin tespit edilmesi amacıyla hazırlanan bir araştırmada, probiyotik suşlarının uygulanmasının çürük lezyonunu önleyebileceği ve çürüğe etki edebilecek risk faktörlerini kontrol edebileceği sonucuyla beraber çürük oluşum sürecine katkı sağlayan asidojenik / asidürik bakteriler olan *S. mutans* üzerinde antagonistik ajan olarak rol oynayabileceği bildirilmiştir. Yapılan araştırmaların birçoğunda probiyotiklerin, tükürük veya plaktaki karyojenik bakteri sayısında azaltmaya neden olduğu belirtilmiştir, bu ümit verici sonuçlar değerlendirilerek diş çürüğünün engellenmesi için probiyotiklerin düzenli ve yeterli miktarda kullanılması tavsiye edilmektedir (Şahin ve Özmeriç, 2021; Çetin vd., 2011).

Probiyotikler ve periyodontal hastalıklar

Periyodontitis; klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, periyodontal doku desteği kaybı, periyodontal cep oluşumu, dişeti kanamasını içeren ve diş destek dokularının tamamını etkileyebilen ilerleyici yıkımla karakterize çok faktörlü kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Şahin ve Özmeriç, 2021).

Periyodontal hastalık ve sorunların ana etkeni biyofilm tabaka içerisindeki mikroorganizma topluluğudur. Bunun yanında konak enflamatuvar yanıtta değişkenliğe sebep olabilen çevresel, genetik ve sistemik etkenler de periyodontal hastalığın başlamasını, ilerlemesini ve şiddetini etkiler. Dental plak her ne kadar asıl etken olsa da hastalık tek başına dental plak miktarı ile direkt etkili değildir. Periyodontal hastalığın oluşumu ve ilerlemesi çok faktörlü bir durumdur (Biçer vd., 2022).

Periyodontal hastalıklarla ilişkili en sık izole edilen mikroorganizmalar *Prevotella gingivalis* (*P. Gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*AA*)'dır (Çetin vd., 2011; Bektaş, 2022). Bu bakteriler, subgingival bölgede kolonize olurlar, konağın savunma sisteminden kaçarlar ve doku hasarına neden olurlar (Maden ve Altun, 2012). Probiyotikler ise konak enflamatuvar yanıtında değişiklik göstererek etki ederler.

Yapılan bir çalışmada laktobasillerin periyodontopatojenlere karşı enflamatuvar yanıtı modüle ettiği; AA, P. Gingivalis ve P. Intermedia gibi patojenlerin büyüme ve gelişimini engelleyici etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Çetin vd., 2011; Bektaş, 2022).

Koll-Klais ve ark. ortamda yüksek miktarlarda L. bulunmasının P. gingivalis ve P. intermedia'nın büyümesini %65 ila %82 oranlarında inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Köll-Klais vd., 2005).

42 hasta içeren kontrol grubunda L. reuteri içerikli sakızları kullanan Twetman ve arkadaşları, bu probiyotiğin; sitokin (interlökin-6, interlökin-1β, interlökin-10 ve TNF-α) miktarları, dişeti oluğu sıvısı hacmi, sondalama sonrası kanama etkilerini araştırmışlardır. Analizler sonucunda; interlökin- 8, TNF-α, dişeti oluğu sıvısı hacmi, sondlamada kanama gibi bulgularda önemli oranlarda azalma tespit etmişlerdir (Twetman vd., 2009).

Vivekananda ve ark. ise, L. reuterinin periyodontitis hastalarında P. gingivalis hücrelerinin sayısını azalttığını bildirmiştir (Vivekananda, Vandana ve Bhat, 2010). Yapılan bir çalışmada başlıca periyodontal patojenlerden üçü olan P. gingivalis, P. intermedia ve P. nigrescens düzeylerinin, L. salivarius TI2711'in (LS1) dört haftalık oral uygulamasıyla önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Ishikawa, Aiba, Nakanishi, Oh-hashı ve Koga, 2003).

H. Shimauchi ve ark. yaptığı çalışmada; 8 haftalık süre içinde sigara içen ve içmeyen bireylere, günde üç adet L. salivarius WB21 suşunu içeren tabletler kullandırılmıştır. Özellikle sigara içen bireyler gibi yüksek risk grubuna dâhil olan hastalarda hem plaklardaki periyodontopatojen sayısının hem de diş eti cebi derinliğinin azaldığı tespit edilmiştir (Shimauchi vd., 2008).

Riccia ve ark. kronik periyodontitisli hastalarda L. brevis'in antienflamatuvar etkisi üzerine çalışmışlardır. Dört gün boyunca L. brevis içeren pastillerin emilmesi bütün hastalarda plak indeksi, diş eti indeksi ve sondlamada kanama gibi klinik parametrelerde ilerleme sağlamıştır. Bu çalışmada tükürük içerisindeki prostoglandin E2 (PGE2) ve matriks metalloproteinaz seviyelerinde belirgin azalma gözlenmiştir (Riccia vd., 2007).

Periyodontal tedaviye kombine bir şekilde S.oralis KJ3, S. uberis KJ2 ve S. rattus JH145 suşları içerikli probiyotiklerin tablet forma dâhil edilerek kullanıldığı çalışmada kök yüzeyi düzleştirilmesi ve diş taşı derinliğine olası faydalı etkileri değerlendirilmiş olup cep derinliği, ataçman kaybı ve sondlamada kanama gibi periyodontal değerlere de bakılmıştır. Bunun yanında P. intermedia, Fusobacterium

bacterium nucleatum (F.nucleatum), P. gingivalis, T. Forsythia gibi periyodontopatojen miktarı değişimlerine de bakılmıştır. Klinik değerlerde, sağlığa yönelik kazanımlarla beraber bu patojen seviyelerinde de azalma görülmüştür (Şahin ve Özmeriç, 2021).

Periyodontal indeksler ve kazanımlar üzerine yapılan bir başka çalışmada lak-tobasil içerikli probiyotik kullanılmış olup; cep derinliği, gingival indeks, sond-lamada kanama ve plak indeksi gibi periyodontal parametrelerde 8 hafta sonunda azalma kaydedilmiştir. Bunun sonucunda L. salivarius WB21'in tükürük içeri-sindeki periyodontopatojenlerin miktarında azalmaya neden olduğu kanıtlanmıştır (Şahin ve Özmeriç, 2021).

Tüm bu araştırmalar sonucunda, probiyotiklerin, periyodontal hastalık riski taşıyan hastalarda ağız sağlığının iyileştirilmesi ve sürdürülmesinde faydalı ola-bileceği anlaşılmaktadır.

Probiyotikler ve pedodonti

Çocuklarda ağız sağlığını korumak oldukça zor ve zahmetli bir durumdur. Ge-rek beslenme biçimi gerek konak savunma sisteminin zayıflığı gerekse oral hij-yeni etkin bir şekilde sağlayamamasından dolayı çocuklarda ve bebeklerde ağız ve diş sağlığı problemleriyle sıklıkla karşılaşmaktadır (Bektaş, 2022).

Florür, fissür örtücü uygulamaları ve diğer koruyucu prosedürler çocuk diş hekimliği alanında diş çürüklerini önlemede etkili uygulamalar olmasına rağmen enfeksiyonu tamamen kontrol etme aşamasında yetersiz kalmaktadır. Bu aş-a-mada oral mikroflorayı etkileyen bakteriyoterapi gibi alternatif yöntemler kulla-nılmaktadır. Bu yöntemde faydalı bakteriler zararlı patojenlerle yer değiştirerek konak mikroflorayı modüle etmekte ağız sağlığına olumlu etkiler yapmaktadır. L. reuteri suşlarını içeren probiyotik damlalarının hayatın ilk yıllarında uygulan-ması çürüklerin azaltılmasında çok önemli rol oynamıştır. Erken çocukluk çağı çürüklerinin önlenmesinde günlük oral probiyotik kullanımı olumlu sonuçlar göstermiştir. Süt ve süt ürünlerine çeşitli probiyotik suşlar katılarak çocukluk çağı çürüklerinin tedavisinde etkili sonuçlar alınmıştır (Alharith vd., 2021; Bektaş, 2022).

Çocukları etkileyen periyodontal hastalıkların çoğunun geri dönüşümlü ol-ması ve yetişkinlere kıyasla daha az doku hasarına neden olması nedeniyle küçük yaş grubu çocuklarda düşük periyodontitis prevalansı izlenmektedir (Bektaş, 2022).

Probiyotikler ve halitozis

Halitozis, oral ve sistemik nedenli kaynaklanabilen, fizyolojik ve patolojik olabilen hoş olmayan nefesi tanımlayan bir sorundur (Şahin ve Özmeriç 2021). Kötü ağız kokusuna neden olabilecek gıdaların tüketimi, metabolik bozukluklar, solunum yolu enfeksiyonları vb. faktörlere bağlı oluşmakla birlikte oral mikroflora dengesinin bozularak patojen mikroorganizmaların lehine dönmesiyle de oluşabilmektedir (Maden ve Altun, 2012).

F. nucleatum, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, and *T. denticola* gibi patojen gram negatif anaerob mikroorganizmalar daha çok derin periyodontal ceplerde kolonize olup uçucu kükürt bileşikler (VSC) üreterek zehirli gazları metabolizma için gerekli gazlara dönüştürme kapasitesine sahiptir (Kumar, 2014).

Ağız boşluğunda sülfür üretimine katkı sağlayan patojen *F. nucleatum*'dur. Bu patojen diğer patojenlerle ko-agregasyon yaparak sülfür granüllerinin artışına neden olur. *Weissella cibaria* (*W. Cibaria*) hidrojen peroksit üreterek *F. nucleatum*'un büyüme ve gelişimini inhibe eder, sülfür bileşenlerinin üretilmesini engeller ve ağız kokusunu ortadan kaldırır (Tanhan ve Kaya, 2019).

Yapılan bir çalışmada *W. Cibaria* içerikli gargara yapılması sonrasında hidrojen sülfür ve metanetiyo seviyelerinde belirgin azalma görülmüştür. Bu probiyotik tarafından üretilen hidrojen peroksit ve bakteriyosinlerin *F. nucleatum*'un çoğalmasını inhibe ettiği bildirilmiştir (Kumar, 2014).

Kang ve ark. *W. Cibaria* ile gargara yapılmasıyla hidrojen sülfid ve metil merkaptan düzeylerinde azalma kaydetmiş, *F. nucleatum*'un çoğalmasını engelleyip uçucu sülfür bileşenlerinin üretimini azaltarak halitozise neden olabilecek etkenleri elimine etmişlerdir (Kang, Kim, Chung, Lee ve Oh, 2006).

Halitozisli hastalarda yapılan bir çalışmada *S. salivarius* K12 içeren pastil kullanılarak uçucu sülfür bileşiklerinin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Bu sonuç, *S. salivarius*'un uçucu sülfür bileşenleri üretebilme yetisinin kısıtlı olduğunu da kanıtlamıştır (Maden ve Altun, 2012).

Burton ve ark. *S. salivarius* suşu olan K12'nin halitoziste etkili olan gram pozitif bakteri türlerini inhibe eden bileşikler ve bakteriyosin ürettiğini bildirmişlerdir (Maden ve Altun, 2012; Bektaş, 2022). Aynı zamanda *S. salivarius*; hidrojen sülfid, metil merkaptan ve dimetil sülfid dâhil olmak üzere VSC üreten bakteri sayısını azaltan salivarisin üretir. *S. salivarius* K12 içeren sakız veya pastiller, ağız kokusu olan hastalarda gram pozitif mikroorganizmaları inhibe ederek VSC düzeylerini azaltır. *S. salivarius* K12 ve BLIS, bakteriyosin benzeri inhibitör

maddeler adı verilen güçlü antimikrobiyal moleküller salgılar ve bağışıklık sistemini güçlendirir. Ayrıca ortodontik tedavi gören ergenlik çağındaki bireylerin tükürüğündeki *S. mutans* sayısını azalttığı ve uzun süreli kullanımlarda çocuklarda boğaz ağrısını önlediği de bildirilmiştir (Kumar, 2014).

Laktik asit bakterilerinin ürettiği laktik asidin ve *S. salivarius* K12 suşunun ürettiği bakteriyosinin, sülfür üreten bakterileri inhibe ederek ağız kokusuna karşı faydalı sonuçlar oluşturduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (Tanhan ve Kaya, 2019).

Başka bir çalışmada halitozisli 26 hastaya 14 gün boyunca *L. Salivarius* WB21 içeren tabletler verilmiş periyodontal iyileşmeler ve *F. nucleatum* seviyelerinde azalmalar bulunmuş, Laktobasillerin halitozisi önlemede etkili probiyotikler olabileceği düşünülmüştür (Suzuki vd., 2014).

Ağız ve bağırsakla ilişkili halitozisin önlenmesinde probiyotiklerin etkin rolü olduğu düşünülmekle birlikte etkinliklerinin kanıtlanabilmesi için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir.

Probiyotikler ve oral kanserler

Oral kanserlerin %96'sı karsinom ve %4'ü sarkomadır. En yaygın görülen tipi skuamöz hücrelerden kaynak alan, çoğunlukla ağız ve farenkste görülen skuamöz hücreli karsinomdur (Şahin ve Özmeriç, 2021). Ağız kanserlerinin çoğunun kötü ağız hijyenine sahip hastalarda görüldüğü yapılan çalışmalarda bildirilmiş, oral mikroorganizma topluluğu ile kanser arasında ilişki bulunmuştur. Genel olarak enflamasyonlar bağışıklık sistemini ve kanser oluşumunu tetiklemektedir. Enflamasyona neden olan patojenlerin ve fokal enfeksiyonların karsinogeneizde rol sahibi olabileceği düşünülmektedir (Meurman, 2010).

Probiyotiklerin bağırsak immün sistemine pozitif etki etmesi, kolon kanseri tedavisinde karsinojenik mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkileri, kanserojenlere karşı antijenotoksik aktivitelerine dayanarak oral kanserlerin tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmüştür. İlk çalışmalar fareler üzerinde yapılmış *L. salivarius* REN'in oral karsinogeneiz üzerinde inhibe edici etkisinin olduğu ve ağız kanserinin tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Zhang vd., 2013).

Probiyotik, DNA'yı oksidatif hasara karşı koruyarak ve Siklooksijenaz (COX)-2 ekspresyonlarını aşağı doğru düzenleyerek etki edebilir. Aynı zamanda çoğalan hücre nükleer antijeninin (PCNA) ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmış ve doza bağlı bir şekilde apoptozu indüklemiştir. Bu çalışmanın bulguları, probiyotiklerin ağız kanserinin önlenmesinde potansiyel ajanlar olarak hareket edebileceğini göstermektedir (Zhang vd., 2013).

Cereda ve ark. yaptıkları çalışmada *S.salivarius* K12'nin oral mikrobiyotayı modüle edebildiğini ve radyasyona bağlı oral mukoziti iyileştirebildiğini bildirmiştir. Bu çalışmaya dayanılarak radyoterapi/kemoterapi sonucu oluşan mukozitin tedavisinde probiyotiklerin kullanılabileceğini düşündürmüştür (Cereda, Carraccia ve Caccialanza, 2018).

Probiyotiklerin mukozitle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada *L. Plantarum*'un ağız kanserlerine karşı kullanımda faydalı olabileceği belirtilmiştir (Asoudeh-Fard vd., 2017).

Jiang ve ark. Bacteroidales ve Bifidobacterium, anti-sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4 ve anti-programlı ölüm 1 ligandı tedavisinin etkinliği ile bağırsıklık hücrelerinin sayısını ve aktivitesini büyük ölçüde artırması sonucunda probiyotiklerin oral mukozitin şiddetini azaltabileceğini düşünmüşlerdir. Buna dayanarak nazofarengeal kanseri olan hastalarda radyoterapi ve kemoterapi esnasında probiyotiklerin kombine kullanımını hastaların immün yanıtını önemli derecede arttırdığını ve bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu yoluyla oral mukozitin şiddetini azalttığını tespit etmişlerdir (Jiang vd., 2019).

Shu ve ark. yaptığı bir çalışmada da probiyotiklerin kanser tedavisine bağlı olan oral mukozitlerin şiddetini azalttığı sonucuna varılmıştır (Shu, Li, Yu, Huang ve Chen, 2020).

Probiyotiklerin, kromozomal ve DNA hasarı sürecine etki etmesi sonucu kanseri önleyici etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Fakat literatürdeki araştırmalar bu konuda yetersiz olmakla birlikte daha fazla in vitro ve in vivo çalışmaya ihtiyaç vardır (Bektaş, 2022).

Probiyotikler ve oral kandida

C. albicans immün sistemi baskılanmış hastaların florasında %60 oranda bulunmakla birlikte sağlıklı insanlarda %20-%40 oranında bulunur. *C.albicans*'ın büyüme ve kolonizasyonunu; konağın savunma mekanizmasının durumu (pernisyöz anemi, diabetes mellitus, AIDS vb.), oral dinamikler (tükürüğün azalması, protezler) ve uzun süreli antibiyotik kullanma etkilemekte ve bununla birlikte insanlarda en sık görülen mantar türüdür. Erken çocukluk çağı çürüğünün nedenleri arasında gösterilmekte, kötü ağız hijyeni, uzun süreli biberon kullanımı, diyetteki şeker miktarı ile ilişkili bulunmuştur (Şahin ve Özmeriç, 2021; Bektaş, 2022).

Probiyotiklerin kandida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı ilk olarak hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalara göre oral mukozada yapılan çalışmalarda *C. albicans* düzeylerinde daha fazla azalma görülmüştür. *L. Rhamnosus*'un konak florasına etki ederek *C. albicans*

düzeylerinde azalma gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Bektaş, 2022). *L. Rhamnosus* verilen grupta, nistatin verilen gruba oranla maya kolonizasyonunda azalma ciddi ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Matsubara, Silva, Paula, Ishikawa ve Nakamae, 2012). Hatakka ve ark. yaptıkları çalışmada *L. rhamnosus* GG ve *P. freudenreichii* ssp. *shermanii* JS içerikli peynir tüketimi sonrasında *C. albicans* seviyesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (Hatakka vd., 2007). Başka bir çalışmada ise kandidiyazis tedavisine ek olarak probiyotik kullanımının; hiperemi, ağrı ve candida sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. *L. casei* ve *B. breve* içerikli ürün tüketiminin immünolojik dirençte ve IgA düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Bektaş, 2022).

İnsanlarda kandidiyazisin kısa süreli etkisini görebilmek için oral antifungal (%2'lik sodyum bikarbonat solüsyonu 30 sn uygulanmış, 10 dk beklenmiş ve %2'lik nistatin krem sürülmüştür) ile lokal probiyotik (*B. longum*, *L. bulgaricus* ve *S. thermophilus*) verilen grup karşılaştırılmıştır. Probiyotikler candida ile rekabet ederek çoğalmalarını inhibe etmiş ve candida miktarlarında azalma gösterilmiştir. Aynı zamanda probiyotiklerin tedaviye ek olarak kullanılması klinik sonuçlarda (ağrıda azalma, hiperemi) iyileşme göstermiştir (Li vd., 2014).

Yapılan başka bir çalışmada probiyotik bakteri içerikli (*L. casei* ve *B. breve*) ürün tüketimi öncesi ve sonrasında tükürük içeriği incelenmiş ve anti-candida IgA düzeyinde artış görülmüştür. Bu probiyotikler, candida miktarını azaltmış ve spesifik sekretuar bağışıklık yanıtında artışa neden olmuştur (Mendonça vd., 2012).

Bu sonuçlar kandidiyazis tedavisinde probiyotiklerin tek başına iyi bir alternatif olma veya kombine bir şekilde kullanıldıklarında tedaviyi olumlu yönde etkileyebilme kapasiteleri olabileceğini düşündürmüştür (Matsubara vd., 2012).

Sonuç

Her ne kadar günümüzde diş hekimlerince probiyotikler doğrudan önerilmese de gelecekte artan antibiyotik direnci ve probiyotiklerin oral sağlığa faydaları nedeniyle alternatif tedavilerde kullanılması kaçınılmazdır.

Sonuç olarak, literatür ağız mikrobiyotasının benzersiz ve çeşitli olduğunu göstermekle birlikte gelişmiş teknikler ve araştırmalarla; sağlık ve hastalıkla ilgili olarak ağız mikrobiyotasının çeşitliliğini ortaya çıkarmak ve probiyotiklerin ağız sağlığına etkilerini daha kapsamlı kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Ahola, A. J., Yli-Knuuttila, H., Suomalainen, T., Poussa, T., Ahlström, A., Meurman, J. H. ve Korpela, R. (2002). Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Archives of oral biology*, 47(11), 799-804.
- Alharith, D., Alhokair, R., Zakri, N., Alshaqha, N., Almutairi, M. ve Alamri, M. (2021). An Overview Of Probiotic Use İn Dentistry: A Literature Review. *Int J Med Dev Ctries*, 5(1), 341-346.
- Altındış, M., İnci, M. B., Elmas, B., Şahin, E. O., Kahraman, E. P., Karagöz, R., ... Altındış, S. (2018). Aile Hekimleri, Pediatristler ve Eczacıların Probiyotik Kullanımları Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Journal Of Biotechnology And Strategic Health Research*, 2(2), 108-116.
- Asoudeh-Fard, A., Barzegari, A., Dehnad, A., Bastani, S., Golchin, A. ve Omid, Y. (2017). Lactobacillus plantarum induces apoptosis in oral cancer KB cells through upregulation of PTEN and downregulation of MAPK signalling pathways. *BioImpacts: BI*, 7(3), 193.
- Bektaş, Ö. (2022). Çocuk Diş Hekimliğinde Probiyotikler. *Hru International Journal Of Dentistry And Oral Research*, 2(2), 116-123.
- Biçer, D., Dal, G. ve Eminoğlu, D. Ö. (2022). Probiyotikler ve Periodontal Sağlık. *Selcuk Dental Journal*, 9(2), 706-712.
- Billoo, A. G., Memon, M., Khaskheli, S., Murtaza, G., Iqbal, K., Shekhani, M. S. ve Siddiqi, A. Q. (2006). Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12 (28), 4557.
- Cereda, E., Caraccia, M. ve Caccialanza, R. (2018). Probiotics and mucositis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 21(5), 399-404.
- Comelli, E. M., Guggenheim, B., Stingle, F. ve Neeser, J. R. (2002). Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *European journal of oral sciences*, 110(3), 218-224.
- Çetin, A. R., Karabekiroğlu, S. ve Ünlü, N. (2011). Probiyotikler ve Ağız Sağlığına Etkileri. *Süleyman Demirel Üniv Diş Hek Fak Derg*, 3(1), 19-29.
- Eskin, K. (2020). Probiyotik, Prebiyotik, Sinbiyotikler ve Diş Hekimliğindeki Önemi. *Diş Hekimliğinde Tıbbi Tanı ve Tedavi Yöntemleri* (ss.47-54), İstanbul: Livre.net.
- Hatakka, K., Ahola, A. J., Yli-Knuuttila, H., Richardson, M., Poussa, T., Meurman, J. H. ve Korpela, R. (2007). Probiotics reduce the prevalence of oral Candida in the elderly—a randomized controlled trial. *Journal of dental research*, 86(2), 125-130.

- Ishikawa, H., Aiba, Y., Nakanishi, M., Oh-hash, Y. ve Koga, Y. (2003). Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of humans by the administration of *Lactobacillus salivarius* TI 2711. *Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology)*, 45(1), 105-112.
- Jiang, C., Wang, H., Xia, C., Dong, Q., Chen, E., Qiu, Y., ...Chen, T. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 125(7), 1081-1090.
- Kang, M. S., Kim, B. G., Chung, J., Lee, H. C. ve Oh, J. S. (2006). Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *Journal of clinical periodontology*, 33(3), 226-232.
- Kırzioğlu, Z. ve Önel, S. Ö. (2014). Diş Çürüklerini Önlemede Kullanılan Alternatif Materyaller. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(3), 104-112.
- Köll-Klais, P., Mändar, R., Leibur, E., Marcotte, H., Hammarström, L. ve Mikelsaar, M. (2005). Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral microbiology and immunology*, 20(6), 354-361.
- Köymen, S. S. ve Kazak, M. (2019). Effect Of Probiotics On The Formation Of Dental Caries. *Turkish Journal Of Agriculture-Food Science And Technology*, 7(9), 1295-1299.
- Li, D., Li, Q., Liu, C., Lin, M., Li, X., Xiao, X., ...Zhou, H. (2014). Efficacy and safety of probiotics in the treatment of *Candida*-associated stomatitis. *Mycoses*, 57(3), 141-146.
- LS, V. K. (2014). Probiotikler ve Diş Hekimliğinde Kullanımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(4), 705-725.
- Maden, D. E. A. ve Altun, C. (2012). Probiyotikler ve Ağız Sağlığı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22(3), 334-339.
- Matsubara, V. H., Silva, E. G., Paula, C. R., Ishikawa, K. H. ve Nakamae, A. E. M. (2012). Treatment with probiotics in experimental oral colonization by *Candida albicans* in murine model (DBA/2). *Oral diseases*, 18(3), 260-264.
- Mendonça F. H. B. P., Santos S. S. F. D., Faria I. D. S. D., Gonçalves e Silva C. R., Jorge A. O. C. ve Leão M.V.P. (2012). Effects of probiotic bacteria on *Candida* presence and IgA anti-*Candida* in the oral cavity of elderly. *Braz Dent J*, 23,534-8.
- Meurman, J. H. (2010). Oral microbiota and cancer. *Journal of oral microbiology*, 2(1), 5195.

- Näse, L., Hatakka, K., Savilahti, E., Saxelin, M., Pönkä, A., Poussa, T., ...Meurman, J. H. (2001). Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries research*, 35(6), 412-420.
- Nikawa, H., Makihira, S., Fukushima, H., Nishimura, H., Ozaki, Y., Ishida, K., ... Aimi, R. (2004). *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *International journal of food microbiology*, 95(2), 219-223.
- Riccia, D. D., Bizzini, F., Perilli, M. G., Polimeni, A., Trinchieri, V., Amicosante, G. ve Cifone, M. G. (2007). Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral diseases*, 13(4), 376-385.
- Salminen, S., Deighton, M. ve Gorbach, S. (1993). Lacticacid Bacteria İn Health And Disease. *Marcel Dekker Inc.*
- Shimauchi, H., Mayanagi, G., Nakaya, S., Minamibuchi, M., Ito, Y., Yamaki, K. ve Hirata, H. (2008). Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology*, 35(10), 897-905.
- Shu, Z., Li, P., Yu, B., Huang, S. ve Chen, Y. (2020). The effectiveness of probiotics in prevention and treatment of cancer therapy-induced oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 102, 104559.
- Suzuki, N., Yoneda, M., Tanabe, K., Fujimoto, A., Iha, K., Seno, K., ...Hirofuji, T. (2014). *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets for the treatment of oral malodor: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(4), 462-470.
- Şahin, T. ve Özmeriç, N. (2021). Bakterilerilerden Gelen Yaşam: Diş Hekimliğinde Probiyotiklerin Kullanım Alanları. *Ado Klinik Bilimler Dergisi*, 10(2), 135-142.
- Tanhan, M. ve Kaya, F. A. (2019). Ağız ve Diş Sağlığında Probiyotiklerin Potansiyel Etkileri. *Dental journal of Dicle*, 20(2), 32-39.
- Twetman, S., Derawi, B., Keller, M., Ekstrand, K. I. M., Yucel-Lindberg, T. ve Stecksén-Blicks, C. (2009). Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontologica Scandinavica*, 67(1), 19-24.
- Vivekananda, M. R., Vandana, K. L. ve Bhat, K. G. (2010). Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *Journal of oral microbiology*, 2(1), 5344.
- Zhang, M., Wang, F., Jiang, L., Liu, R., Zhang, L., Lei, X., ...Ren, F. (2013). *Lactobacillus salivarius* REN inhibits rat oral cancer induced by 4-nitroquioline 1-oxide. *Cancer Prevention Research*, 6(7), 686-694.



BÖLÜM 4

MELKERSSON-ROSENTHAL SENDROMU

Birdal Aykut¹ & Birsay Gümrü²

¹ Arş. Gör. Dt., Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
ORCID ID: 0009-0004-7847-9127

² Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0002-7734-4755

Giriş

Melkersson-Rosenthal Sendromu, nadir görülen bir mukokütanöz hastalık olup, klasik olarak tekrarlayan orofasiyal şişlik, tekrarlayan yüz felci ve fissürlü dil olmak üzere üç ana semptomla karakterizedir (Kuang, Luo, Wang, & Zeng, 2021; Pinna, Orrù, Denotti, Murgia, & Casu, 2024).

Tarihsel olarak, bu sendrom ilk kez 1928 yılında Melkersson tarafından, dudak ödemi ve aralıklı periferik yüz felci bulunan bir kadın hastada tanımlanmıştır. Ardından, 1931 yılında Rosenthal, bu hastalarda fissürlü dilin varlığını fark etmiş ve bu bulguyu semptomlar listesine ekleyerek Melkersson-Rosenthal Sendromu'nu kapsamlı bir şekilde tanımlamıştır (Brown, Farquharson, Cherry-Peppers, Lawrence, & Grant-Mills, 2020; Pinna vd., 2024; Wehl & Rauchenzauner, 2018; Zewde, 2021).

Melkersson-Rosenthal Sendromu, günümüze kadar “cheilitis granülomatoza” veya “granülomatöz cheilitis” ve “orofasiyal granülomatozis” gibi çeşitli terimlerle eş zamanlı olarak kullanılmış ve sıklıkla aynı durumla ilişkilendirilmiştir (Wehl & Rauchenzauner, 2018). Cheilitis granülomatoza, ilk kez 1945 yılında Miescher tarafından tanımlanan ve “Miescher cheilitisi” olarak da bilinen, granülomatöz enflamasyon nedeniyle dudaklardan birinin veya her ikisinin kronik şişliği durumudur. Öte yandan, orofasiyal granülomatozis, 1985 yılında Wiesenfeld ve ark. tarafından ortaya atılmış bir terim olup, baş ve boyun bölgesindeki intraoral ve ekstraoral mukozal dokuları etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen nadir ve kronik bir enflamatuvar durumdur. Ayrıca, daha önce tanımlanmış olan Melkersson-Rosenthal Sendromu ve cheilitis granülomatoza gibi durumları da kapsamaktadır (Brown vd., 2020; Pinna vd., 2024; Wehl & Rauchenzauner, 2018). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar orofasiyal granülomatozisin Crohn hastalığı ile ilişkili olabileceğini öne sürerken, diğerleri orofasiyal granülomatozisi sistemik enflamatuvar hastalıkların yokluğunda bağımsız bir tanı olarak değerlendirmişlerdir (Jackson vd., 2023).

Melkersson-Rosenthal Sendromu'nda klasik olarak üç ana semptom bulunmasına rağmen, oligosemptomatik ve monosemptomatik varyantları hastalığın daha yaygın formlarını oluşturmakta ve vakaların yaklaşık yarısını kapsamaktadır (Đuzelić vd., 2024; Elias, Mateen, & Weiler, 2013). Cheilis granülomatoza, Melkersson-Rosenthal Sendromu'nun en sık görülen monosemptomatik formu olarak kabul edilmektedir (Wehl & Rauchenzauner, 2018). Klasik üçlü semptom nadiren aynı anda ortaya çıkmakta olup, bu durum Melkersson-Rosenthal Sendromu tanısını zorlaştırmaktadır (Pinna vd., 2024). Daha yaygın olarak, yalnızca iki semptomun bulunduğu eksik form görülmektedir (Wehl & Rauchenzauner,

2018). Ayrıca, literatürde Melkersson-Rosenthal Sendromu'nun lokal ve sistemik bulgular olmaksızın dişetinde başlayan bir form ile ortaya çıktığı nadir vakalar da bildirilmiştir (Capodiferro vd., 2007; Pinna vd., 2024).

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Melkersson-Rosenthal Sendromu'nun etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, multifaktöriyel bir kökene sahip olduğu düşünülmektedir. Etiyolojik faktörler arasında genetik yatkınlık, düzensiz T-lenfosit yanıtı gibi immünolojik mekanizmalar, ultraviyole B radyasyonuna karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları ile alerjik ve mikrobiyal etkenler yer almaktadır (Duzeliç vd., 2024). Ayrıca intrakranial kanamalar ve lezyonlar, kafa travması, lösemi, enfeksiyonların tetiklediği otoimmün hastalıklar, tirodit, multipl skleroz ve Diabetes mellitus gibi birçok hastalık da olası nedenler arasında sayılmaktadır (Çinkir, 2024; Dhawan, Saini, & Singhi, 2020; Greene & Rogers, 1989). Bunun yanı sıra, dental materyaller, diş macunları, gıda katkı maddeleri, süt ürünleri, yumurta, buğday ve çikolataya karşı alerjik reaksiyonlar özellikle idiyopatik orofasiyal granülomatozis oluşumunda potansiyel tetikleyiciler olarak bildirilmiştir (Al-Hamad, Porter, & Fedele, 2015; Grave, McCullough, & Wiesenfeld, 2009; Müller, 2019). Ayrıca, orofasiyal granülomatozisin tarçın ve benzoatlara karşı intoleransla ilişkili olabileceğini öne süren sınırlı kanıt bulunmakla birlikte, gıda intoleransı veya atopik reaksiyonların da etiyolojik faktörler arasında yer alabileceği değerlendirilmektedir (Brown vd., 2020; Pinna vd., 2024; Wehl & Rauchenzauner, 2018).

Melkersson-Rosenthal Sendromu, genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında görülmekte olup, insidansı yaş ilerledikçe azalmaktadır. Kadınlar, erkeklerle kıyasla bu hastalıktan daha fazla etkilenmektedir (Liu & Yu, 2013; Wehl & Rauchenzauner, 2018). Çocukluk çağında nadir görüldüğü bildirilmiş olmakla birlikte, monosemptomatik veya oligosemptomatik varyantlarında tanı konulmasındaki zorluklar göz önüne alındığında, gerçek insidansının tahmin edilenden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (Pinna vd., 2024; Savasta vd., 2019).

Klinik Bulgular

Melkersson-Rosenthal Sendromu'nun en yaygın semptomu orofasiyal şişlik olup literatürde genellikle orofasiyal granülomatozis olarak tanımlanmaktadır (Pinna vd., 2024; Wehl & Rauchenzauner, 2018). McCartan vd. (2011), orofasiyal granülomatozis terimini, Crohn hastalığı ile ilişkilendirilmediği durumlarda dudak, yüz veya oral dokuların herhangi bir kazeifiye olmayan granülatöz bü-

yümesi anlamında kullanılmışlardır (McCartan vd., 2011). Orofasiyal granülomların bilinen diğer lokal ve sistemik nedenleri elimine edildiğinde, idiyopatik orofasiyal granülo-matozis tanısı konulmaktadır.

Klinik olarak, idiyopatik orofasiyal granülo-matozisin başlangıcında şişlik birkaç gün veya hafta sürebilmekte ve dudaklar palpasyonda yumuşak ve hamur kıvamında hissedilmektedir. Ancak tekrarlayan ataklar ile şişlik sertleşerek kalıcı hale gelebilir. Dudaklarda çatlaklar, eksfoliasyon ve angular chelitis ve perioral dermatitis gelişebilmektedir (Müller, 2019). En sık etkilenen bölge üst dudak olmakla birlikte, alt dudak, yanak, bukkal mukoza, göz kapağı ve yüzün geniş bir alanı da etkilenebilmektedir (Pinna vd., 2024; Savasta vd., 2019; Zewde, 2021).

Melkersson-Rosenthal Sendromu, anjiyoödem ile benzerlik göstermekle birlikte, anjiyoödemden daha uzun sürmesi ve antihistaminik tedavilere yanıt vermemesi ile farklılık göstermektedir (Çinkir, 2024).

Melkersson-Rosenthal Sendromu tanısı konulan vakaların %80'inden fazlasında orofasiyal granülo-matöz belirtileri bildirilmiştir (Pinna vd., 2024; Zewde, 2021). Orofasiyal şişliğin, Melkersson-Rosenthal Sendromu tanısı için gerekli bir semptom olduğu öne sürülmekle birlikte, fissürlü dil ve tekrarlayan yüz felci varlığında orofasiyal şişliğin tanı için zorunlu olmadığı ifade edilmektedir (Rivera-Serrano, Man, Klein, & Schaitkin, 2014; Wehl & Rauchenzauner, 2018).

Melkersson-Rosenthal Sendromu'nun oligosemptomatik formunda en sık görülen ikinci semptom yüz sinir felcidir (Pinna vd., 2024). Yüzün alt motor sinir felcinin yaygınlığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, literatürde %8-30 arasında değişen geniş bir aralık rapor edilmiştir (Müller, 2019; Rivera-Serrano vd., 2014).

Periferik yüz felci; tek veya çift taraflı, geçici ya da kalıcı olarak ortaya çıkabilir ve genellikle hastalığın süresi uzadıkça kalıcı hale gelme olasılığı artar (Çinkir, 2024). Tek taraflı görüldüğünde, klinik olarak Bell paralizi ile karıştırılabilmekte ve bu durum yanlış Melkersson-Rosenthal Sendromu tanısına yol açabilmektedir (Pinna vd., 2024). Melkersson-Rosenthal Sendromu'na bağlı yüz sinir felci atakları, Bell paralizine kıyasla daha uzun ve daha şiddetli seyretmekte olup, bu süreç sinir dokusunda fibrozis gelişimine yol açarak daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmektedir (Pinna vd., 2024; Savasta vd., 2019).

Yüz sinir felcinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (Müller, 2019). Ancak, temporal kemik içinde oluşan ödemin neden olduğu fasiyal sinir üzerindeki basınç ve granülo-matöz infiltrasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Çinkir, 2024; Leão, Hodgson, Scully, & Porter, 2004; Sciubba & Said-Al-Naief,

2003). Bazı durumlarda yüz sinir felci atakları diğer kraniyal sinirleri de etkileyebilmekte, VIII. kraniyal sinir tutulumu tinnitus veya işitme kaybına, V. kraniyal sinir tutulumu migrene, IX. kraniyal sinir tutulumu ise disguziye neden olabilmektedir (Elias vd., 2013; Pinna vd., 2024; Savasta vd., 2019).

Melkersson-Rosenthal Sendromu'nun üçüncü karakteristik semptomu, konjenital, iyi huylu ve idiyopatik bir durum olan fissürlü dil veya "lingua plicata"dır. Toplumda %0,5-5 arasında bir insidansa sahip olduğu bildirilmiştir (Pinna vd., 2024). Literatürde, Melkersson-Rosenthal Sendromu tanısı düşünülen hastaların %30-80'inde fissürlü dil gözlendiği rapor edilmiştir (Mansour, Mahmoud, Kacem, Zaouali, & Mrissa, 2019; Ozgursoy vd., 2009; Pinna vd., 2024; Savasta vd., 2019).

Fissürlü dil, sağlıklı bireylerde de görülebilen, nispeten yaygın bir bulgu olduğundan, Melkersson-Rosenthal Sendromu tanı sürecini zorlaştırabilmektedir (Wehl & Rauchenzauner, 2018). Ancak fissürlü dilin, Melkersson-Rosenthal Sendromu'nun diğer iki semptomundan en az biriyle, özellikle cheilis granülo-matoza ile birlikte görülmesi, tanı açısından önemli bir belirti olabilmektedir (Pinna vd., 2024).

Histopatolojik Değerlendirme

Melkersson-Rosenthal Sendromu, histolojik olarak sarkoidoz ve Crohn hastalığından ayırt edilemeyen, non-kazeifiye epitelooid hücre granülomlarının varlığı ile karakterizedir. Ayrıca, orofasiyal granülo-matozis, tip 1 yardımcı T hücresi (Th1) aracılı immün yanıtın baskın olduğu gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Wehl & Rauchenzauner, 2018).

Orofasiyal granülo-matozisin histolojik özellikleri arasında, lenfatik ve vasküler ektazi ile birlikte yüzeyel lamina propriada ödem bulunmaktadır. Çok çekirdekli dev hücreler her zaman belirgin olmamakla birlikte, granülomların etrafında plazma hücreleri, lenfositler ve bazen eozinofillerden oluşan karışık bir enflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcut olabilmektedir (Müller, 2019). Nekrotizan olmayan bir granülomun gösterilmesi tanı açısından yararlı olabilse de, bu histopatolojik bulgu orofasiyal granülo-matozis tanısı için her zaman gerekli olmayabilir (Alamoudi vd., 2024; Al-Hamad vd., 2015).

Tedavi Yaklaşımları

Melkersson-Rosenthal Sendromu'nda tam iyileşmeyi sağlayacak ve tekrarlamaları önleyecek standart bir tedavi süreci olmamakla birlikte, medikal veya cerrahi yöntemler kullanılmaktadır (Çinkir, 2024).

Yüz şişliğini azaltmak ve fasiyal sinirin fonksiyonunu yeniden sağlamak için kortikosteroidler önerilmektedir (Pinna vd., 2024). Ağız içi lezyonlar topikal kortikosteroidlerle tedavi edilebilirken, dudak ve yüz şişliğinin tedavisinde lezyon içine kortikosteroid enjeksiyonları uygulanmaktadır (Alamoudi vd., 2024; Al-Hamad vd., 2015). Lezyon içi triamsinolon asetonid (20 mg/mL) enjeksiyonunun etkili olduğu kanıtlanmıştır (Dhalkari, Patil, & Indurkar, 2021).

Topikal veya sistemik kortikosteroidlerin kullanımı, hastalığın şiddetine bağlı olarak değişmektedir (Gavioli, Florezi, Lourenço, & Nico, 2021; Pinna vd., 2024). Orofasiyal granülomatozisin tekrarlayan yapısı nedeniyle, yüz şişliğini azaltmada etkili olan ve tedavide tercih edilen ilk ilaç olan kortikosteroidlerin sürekli kullanımı, potansiyel yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (Dhalkari vd., 2021). Sistemik kortikosteroidler (1-1,5 mg/kg/gün) genellikle 3-6 hafta içinde dozajı azaltılarak kullanılmaktadır (Surmont vd., 2023).

Ayrıca, immünsüpresif ilaçlar (azatioprin, metotreksat, talidomid, takrolimus), antitüberküloz ilaçlar (etambutol, izoniazid), antimalaryal ilaçlar (klorokin), antilepral ilaçlar (klofazimin ve dapson), metronidazol, monoklonal anti-TNF- α antikorları (infliksimab, adalimumab), sülfasalazin, antibiyotikler ve non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) gibi çeşitli tedavi seçenekleri tanımlanmıştır (Galdiero vd., 2021; Pinna vd., 2024).

Medikal tedavilerle iyileşmeyen vakalarda cerrahi yöntem olarak fasiyal sinir dekompresyonu uygulanabilmektedir (Çinkir, 2024). Şiddetli dudak deformasyonlarının gözlendiği ileri vakalarda cheiloplasti yapılabilmektedir (Dhalkari vd., 2021).

Melkersson-Rosenthal Sendromu, dünya nüfusunun %0,08'ini etkileyen, nadir görülen, etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve bu nedenle tedavi sürecinde zorluklar yaşanan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Ayrıca, klinik bulgularının her zaman net bir şekilde gözlenememesi, hastalığın tanısının yanlış veya eksik konulmasına yol açmaktadır. Melkersson-Rosenthal Sendromu tanısı genellikle ekartasyon yöntemi ile konulmaktadır; klinisyenler, travma, enfeksiyon, alerji veya kalıtsal anjiyoödem gibi orofasiyal şişliğe neden olabilecek etkenleri, nöro-nal enfeksiyonlar, konjenital bozukluklar gibi yüz sinir felcine yol açabilecek durumları elimine etmelidir.

Kaynaklar

- Alamoudi, W. A., Abdelsayed, R. A., Sollecito, T. P., Alhassan, G. A., Kulkarni, R., & Bindakhil, M. A. (2024). Causes of oral granulomatous disorders: An update and narrative review of the literature. *Head and Neck Pathology*, 18(1), 72.
- Al-Hamad, A., Porter, S., & Fedele, S. (2015). Orofacial granulomatosis. *Dermatologic Clinics*, 33(3), 433-446.
- Brown, R., Farquharson, A., Cherry-Peppers, G., Lawrence, L., & Grant-Mills, D. (2020). A case of cheilitis granulomatosa/orofacial granulomatosis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 12, 219-224.
- Capodiferro, S., Scully, C., Ficarra, G., De Frenza, G., Grassi, R., Maiorano, E., Favia, G., Mastrangelo, F., & Tetè, S. (2007). Orofacial granulomatosis: Report of two cases with gingival onset. *European Journal of Inflammation*, 5(1), 51-56.
- Çinkir, U. (2024). Melkersson-Rosenthal syndrome. *Pamukkale Medical Journal*, 17(1), 191-194.
- Dhalkari, C., Patil, S. C., & Indurkar, M. (2021). Interdisciplinary approach in the diagnosis and treatment of orofacial granulomatosis. *Journal of Interdisciplinary Dentistry*, 11, 27-31.
- Dhawan, S. R., Saini, A. G., & Singhi, P. D. (2020). Management strategies of Melkersson-Rosenthal Syndrome: A review. *International Journal of General Medicine*, 13, 61-65.
- Đuzelić, N., Čamdžić, N., Durmišević, D., Rekić, A., Hodžić, S., & Prohić, A. (2024). Oligosymptomatic form of Melkersson-Rosenthal Syndrome possibly triggered by COVID-19 infection: A case report. *Acta Marisiensis - Seria Medica*, 70(1), 27-30.
- Elias, M. K., Mateen, F. J., & Weiler, C. R. (2013). The Melkersson–Rosenthal Syndrome: A retrospective study of biopsied cases. *Journal of Neurology*, 260(1), 138-143.
- Galdiero, M. R., Maio, F., Arcoleo, F., Boni, E., Bonzano, L., Brussino, L., Cancian, M., Cremonese, L., Del Giacco, S. R., De Paulis, A., Detoraki, A., Firinu, D., Lamacchia, D., Loffredo, S., Nettis, E., Parente, R., Parronchi, P., Pellacani, G., Petraroli, A., Rolla G., Senter R., Triggiani M., Vitiello G., Spadaro G., Bova, M. (2021). Orofacial granulomatosis: Clinical and therapeutic features in an Italian cohort and review of the literature. *Allergy*, 76(7), 2189-2200.
- Gavioli, C. F., Florezi, G. P., Lourenço, S. V., & Nico, M. M. (2021). Clinical profile of Melkersson-Rosenthal Syndrome/Orofacial Granulomatosis: A review of 51 patients. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 25(4), 390-396.
- Grave, B., McCullough, M., & Wiesenfeld, D. (2009). Orofacial granulomatosis – a 20-year review. *Oral Diseases*, 15(1), 46-51.

- Greene, R. M., & Rogers, R. S. (1989). Melkersson-Rosenthal syndrome: A review of 36 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 21(6), 1263-1270.
- Jackson, T. K., Sow, Y. N., Wachuku, C., Barrera, T. M., Omueti-Ayoade, K., Chu, E., Taylor, S. C., & Mollanazar, N. (2023). Is orofacial granulomatosis a distinct clinical disorder? *Dermatology Online Journal*, 29(6), 10.5070/D329663003.
- Kuang W., Luo X., Wang J., & Zeng X. (2021). Research progress on Melkersson-Rosenthal syndrome. *Journal of Zhejiang University. Medical Sciences*, 50(2), 148-154.
- Leão, J. C., Hodgson, T., Scully, C., & Porter, S. (2004). Review article: Orofacial granulomatosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(10), 1019-1027.
- Liu, R., & Yu, S. (2013). Melkersson–Rosenthal syndrome: A review of seven patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(7), 993-995.
- Mansour, M., Mahmoud, M. B., Kacem, A., Zaouali, J., & Mrissa, R. (2019). Melkersson-Rosenthal syndrome: About a Tunisian family and review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 185, 105457.
- McCartan, B. E., Healy, C. M., McCreary, C. E., Flint, S. R., Rogers, S., & Toner, M. (2011). Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral Diseases*, 17(7), 696-704.
- Müller, S. (2019). Non-infectious granulomatous lesions of the orofacial region. *Head and Neck Pathology*, 13(3), 449-456.
- Ozgursoy, O. B., Karatayli Ozgursoy, S., Tulunay, O., Kemal, O., Akyol, A., & Dursun, G. (2009). Melkersson-Rosenthal syndrome revisited as a misdiagnosed disease. *American Journal of Otolaryngology*, 30(1), 33-37.
- Pinna, M., Orrù, G., Denotti, G., Murgia, M. S., & Casu, C. (2024). Melkersson–Rosenthal syndrome: A case report. *Clinical Case Reports*, 12(2), e8075.
- Rivera-Serrano, C. M., Man, L. X., Klein, S., & Schaitkin, B. M. (2014). Melkersson–Rosenthal syndrome: A facial nerve center perspective. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS*, 67(8), 1050-1054.
- Savasta, S., Rossi, A., Foadelli, T., Licari, A., Elena Perini, A. M., Farello, G., Verrotti, A., & Marseglia, G. L. (2019). Melkersson–Rosenthal Syndrome in childhood: Report of three paediatric cases and a review of the literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(7), 1289.
- Sciubba, J. J., & Said-Al-Naief, N. (2003). Orofacial granulomatosis: Presentation, pathology and management of 13 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(10), 576-585.
- Surmont, C., Boudewyns, A., Mariën, S., Vanderveken, O. M., Cauwenberghs, L., Hagedorens, M. M., Ulicki, M., & Keulen, L. (2023). Facial palsy in a child with

- a history of cheilitis granulomatosa: Melkersson–Rosenthal Syndrome. *B-ENT*, 19(4), 242-244.
- Wehl, G., & Rauchenzauner, M. (2018). A systematic review of the literature of the three related disease entities Cheilitis Granulomatosa, Orofacial Granulomatosis and Melkersson – Rosenthal Syndrome. *Current Pediatric Reviews*, 14(3), 196-203.
- Zewde, Y. Z. (2021). Melkersson–Rosenthal syndrome misdiagnosed as recurrent Bell’s palsy: A case report and review of literature. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 17(1), 8.