

EDİTÖR

Doç. Dr. Nihat LAÇIN

Alanında Araştırmalar
ve Değerlendirmeler

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ

Haziran 2025

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı
Editör • Doç. Dr. Nihat LAÇİN

Birinci Basım • Haziran 2025 / ANKARA

ISBN • 978-625-388-411-6

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler

Haziran 2025

Editör:
Doç. Dr. Nihat LAÇİN

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

FASİAL PARALİZ OLGULARINDA NÖRAL TERAPİ YAKLAŞIMI (NEURAL THERAPY APPROACH IN CASES OF FACİAL PARALYSIS)

Mehmet Emrah POLAT, İbrahim Ethem DEMİRCİOĞLU1

BÖLÜM 2

GÜNÜMÜZDE İMPLANT TEDAVİSİNDE KULLANILAN 3D KEMİK KAZANIMI İÇİN KULLANILAN İNTERPOZİYONEL ÖĞMENTASYONLAR VE CERRAHİ PROSEDÜRLER

Hakan OCAK.....21

BÖLÜM 3

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİNDE YAPAY ZEKANIN KULLANIM ALANLARI

Mustafa HACILAR.....61

BÖLÜM 4

ORTOGNATİK CERRAHİDE GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Oya TÖRÜN79

BÖLÜM 5

ORAL MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE MEDİKASYONA BAĞLI OSTEONEKROZ

Atilla Bartu AYDOĞMUŞ.....99

BÖLÜM 6

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE BOTULİNÜM TOKSİN UYGULAMALARI

Serra ACAR, Gizem ÇALIŞKAN, Görkem TEKİN 129



BÖLÜM

1

FASİAL PARALİZ OLGULARINDA NÖRAL TERAPİ YAKLAŞIMI

M. Emrah POLAT¹

İ. Ethem DEMİRCİOĞLU²

1 Doçent, Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

email: drmpolat@harran.edu.tr

Orcid ID: 0000-0002-3249-1997

2 Arş. Gör., Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

email: ethem.ibrahim@icloud.com

Orcid ID: 0009-0001-4735-8080

Fasial (CN7) Sinir Anatomisi

Nervus facialis (VII. kranial sinir); motor, duyuşal ve parasempatik uzantılar içeren karma yapıda bir sinirdir. Temel olarak yüz ifade kaslarının motor innervasyonunu sağlamakta, ayrıca dil dokusu ön iki üçte birlik kısmı ile oral kaviteden gelen tat duyusunun iletiminde görev almaktadır. Embriyolojik olarak ikinci brankiyal arkten köken alır ve beyin sapı düzeyinde, pons ile medulla oblongata arasından yüzeysel olarak çıkar. Kafa ve boyun bölgesinde çeşitli gangliyonlarla ilişkili olan nervus facialis, bu yapılar üzerinden parasempatik liflerle çeşitli hedef organlara ulaşır. Sinirin motor komponenti nucleus nervi facialis'ten, duyuşal komponenti nucleus tractus solitarius'tan, parasempatik lifleri ise nucleus salivatorius superior'dan kaynaklanır. Bu yönüyle nervus facialis, hem fonksiyonel çeşitliliği hem de kompleks anatomik trasesi nedeniyle klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (1,2,3,4,5,6,7).

Motor çekirdeği nukleus n. fasiyalis olan sinirin, motor liflerinin innervasyon sağladığı kaslar:

1. İfade kasları
2. Stapedius kası
3. Digastrik kas venter posterior
4. Stilohiyoid kas
5. Platisma'dır.
6. Aurikular kaslar

Nervus facialis'in tüm dalları ve bunlar arasındaki anastomotik bağlantılar, intrauterin yaşamın yaklaşık sekizinci ayında tamamlanır. Sinirin preganglionik, parasempatik ve sekretomotor lifleri; lakrimal bez, submandibular ve sublingual tükürük bezleri ile nazal mukozaya ait bezlerin innervasyonundan sorumludur. Tat duyusunu ileten duyuşal lifler ise, ipsilateral olarak dilin ön iki üçte birlik bölümünden impuls alır. Bunun yanı sıra, dış kulak yolu derisine de sınırlı düzeyde somatik duyuşal innervasyon sağlar. Embriyolojik gelişimi sırasında en erken oluşan yapılar chorda tympani ve nervus petrosus superficialis major olurken, oksipital, infraorbital, servikal ve mandibular dalların oluşumu daha geç dönemde tamamlanır (8,9,10,11).

Nervus facialis, motor, duyuşal ve parasempatik lifler içeren karma bir kranial sinirdir. Duyuşal ve parasempatik komponentler, nervus intermedius adı verilen ince lif demeti içerisinde yer alır ve fasiyal kanal içerisinde seyreden motor lifleri taşıyan ana sinir gövdesiyle birlikte ganglion geniculi düzeyinde birleşir. Ganglion geniculi, esas olarak duyuşal nöronların gövdelerini içerir ve bu yönüyle sinirin sensitif komponentinin primer gangliyonu olarak işlev görür (12,13,14,15).

Motor lifleri

N. Fasiyalis'in motor lifleri yüzün mimik kaslarını innerve eder. 1. çekirdeği serebral kortekste presantral girusta, 2. çekirdeği ponsta nukleus nervi fasiyalis'tedir.

Duysal Lifleri: 2 yol halinde seyreder.

1. Duyusal Yol:

Dış kulak yolu girişinin yanı sıra, dış kulak yolunun arka duvarı, timpanik zarın belirli bölümleri, konka, tragus, heliks, antiheliks ve kulak lobülünün bir kısmına ait cilt alanlarından gelen somatik duysal bilgiler, birinci nöronlarını ganglion geniculi içerisinde barındırır. Bu sensitif lifler, nervus intermedius aracılığıyla ponsta nervus trigeminus liflerine katılır. Ardından santral projeksiyonları ile postsentral girusta, primer somato-sensoriyel kortekste sonlanırlar. Bu duysal dal, stilomastoid foramen çıkışına yakın bir noktada nervus facialis'ten ayrılır.

2. Tat Duyusu Yolu:

Dilin homolateral ön iki üçte birlik bölümünden gelen tat duyusu lifleri, chorda tympani aracılığıyla nervus facialis'e katılır. Bu liflerin hücre gövdeleri de yine ganglion geniculi'de yer alır. Merkezi projeksiyonları, nervus intermedius üzerinden ilerleyerek ponsta nucleus tractus solitarius'a (tat duyusunun ikinci nöronu) ulaşır. Bu çekirdekten çıkan üçüncü nöronlar, talamus üzerinden geçerek serebral kortekste tat duyusuna özel merkezlere projekte olurlar (10,16,17).

Parasempatik lifler: Yine iki kümede değerlendirebiliriz:

1. Lakrimomukonazal Yol (Lakrimal, Nazal ve Palatal Bezlerin İnnervasyonu):

Ponstaki nucleus salivatorius superior'dan kaynaklanan preganglionik parasempatik lifler, nervus intermedius içerisinde seyreder. Bu lifler, nervus petrosus superficialis major aracılığıyla nervus facialis'ten ayrılarak ilerler ve ganglion pterygopalatinum (sfenopalatin gangliyon) üzerinde sinaps yapar. Bu gangliyondan çıkan postganglionik lifler, lakrimal bezin yanı sıra nazal ve palatal mukozadaki bezlere ulaşarak sekretomotor innervasyonu sağlarlar.

2. Submandibular ve Sublingual Bezlerin İnervasyonu:

Yine nucleus salivatorius superior'dan çıkan preganglionik parasempatik lifler, chorda tympani aracılığıyla nervus facialis'ten ayrılır. Daha sonra nervus lingualis ile ilerleyerek ganglion submandibulare'ye ulaşır. Bu gangliyonda sinaps yaptıktan sonra çıkan postganglionik uzantılar hem submandibular hem de sublingual tükürük bezlerine ulaşarak bu yapıların parasempatik sekretomotor kontrolünü sağlar (10,11,18,19).

Fasiyal Paralizi ve Sınıflaması

Fasiyal paralizi, nervus facialis'in anatomik trasesi boyunca herhangi bir segmentte meydana gelen disfonksiyon veya yapısal hasar sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur. N. facialis'in motor lifleri, beyin korteksinin motor alanlarından kaynaklanarak pontaki nucleus nervi facialis'e ulaşır. Bu çekirdek, yüz kaslarını innerve eden motor liflerin çıkış noktasıdır. Yüz kaslarının üst üçte birlik kısmı, bilateral kortikal innervasyona sahip olan çekirdek bölgesinden lif alırken, alt iki üçte birlik bölümü yalnızca karşıt hemisferden gelen tek taraflı kortikal liflerle uyarılır. Bu anatomik organizasyon dikkate alındığında, klinik olarak iki ana tip fasiyal paralizi tanımlanır, bunlar: santral fasiyal paralizi (üst motor nöron lezyonu) ve periferik fasiyal paralizidir (alt motor nöron lezyonu) (1,20,21,22,23).

1. Periferik fasiyal paralizi (Bell paralizi)

Fasiyal sinirin motor uzantılarının medulladaki motor nukleusları ile en uç dalı arasında herhangi bir yerde hasara uğraması sonucunda, hasara uğrayan liflerin innerve ettikleri yüz kaslarında fonksiyon kaybının ortaya çıkmasıdır. Fasiyal sinirin periferde zedelenmesiyle ortaya tek taraflı bir yüz felci çıkar (11,24).

Periferik fasiyal paralizi durumunda, lezyonun olduğu taraftaki mimik kaslarında belirgin bir fonksiyon kaybı gözlenir. Bu durumda, hastalar etkilenen yüzde nazolabial oluğun silinmesi, dişlerin gösterilememesi, ısıklık çalamama, frontal kasların çalışmaması ve kaşın kaldırılamaması gibi hareket kayıpları sergiler. Yüzde bariz bir asimetri vardır; özellikle frontal bölge düzleşmiş görünür ve alın kırışıklığı kaybolmuştur. Ayrıca, etkilenen tarafta ağız köşesi istirahat hâlinde dahi aşağı doğru sarkar ve istemli ifade hareketlerine eşlik edemez (11,24).

Kornea refleksinin kaybı, aynı taraftaki nervus facialis'in oftalmik dallarının etkilenmesi ile ilişkilidir. Lezyonun olduğu gözde pitoz gelişebilir. Alt göz kapağında sarkma ve bunun sonucunda ortaya çıkan epifora bazı olgularda belirgin olabilir. Tam gelişmiş bir periferik yüz felcinde, nervus facialis'in üç ana dalı (temporal, zigomatik ve mandibular) eş zamanlı ola-

rak etkilenebilir. Bu durumda göz kapakları tam olarak kapanamayabilir (lagofthalmi), bu da kornea komplikasyonlarına zemin hazırlayabilir. Nervus facialis lezyonlarında, yalnızca mimik kaslarının motor innervasyonu değil, aynı zamanda sinirin duyu ve parasempatik komponentleri de etkilenebilir. Lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak çeşitli otonomik ve duyu semptomlar gözlenir. Etkilenen tarafta gözyaşı üretiminde azalma ya da paradoksal olarak aşırı lakrimasyon, ganglion pterygopalatinum'a ulaşan presinaptik parasempatik liflerin hasar görmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum, lakrimal bezin sekresyon fonksiyonunun bozulmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, dilin ön iki üçte birlik bölümünde tat duyu azalma veya kayıp gözlenebilir. Bu, tat duyusunu taşıyan liflerin (özellikle chorda tympani aracılığıyla seyreden) hasarına bağlı olarak gelişir. Buna ek olarak, ganglion submandibulare'ye giden presinaptik parasempatik liflerin etkilenmesi sonucu tükürük salgısında azalma meydana gelir; bu da hastada ksero stomi ile kendini gösterebilir (1,3,12,14,22).

Fasiyal paralizisi olgularında karakteristik klinik bulgulardan biri Bell fenomeni dır. Bu refleks, göz kapatılmaya çalışıldığında, göz küresinin istemsiz olarak yukarıya doğru devinmesiyle tanımlanır ve genellikle göz kapama yetisinin kaybıyla birlikte gözlemlenir. Nadir görülen bir diğer durum ise, "timsah gözyaşı" fenomeni olarak bilinen, yemek yeme sırasında lakrimasyonun ortaya çıkmasıdır. Bu tablo, sinirin rejenerasyonu sırasında hatalı bağlantılar sonucu gelişen bir fenomendir. Ayrıca, nervus stapedius'un innervasyon kaybına bağlı olarak hiperakuzi meydana gelebilir. Ancak bu semptom nadiren ilk belirtidir.

Çoğu hasta, yüzün bir tarafında asimetrisinin fark edilmesi, bir göz kapağının kapanamaması, ya da ağız köşesinden sıvı veya yiyecek kaçırma gibi fonksiyonel kayıplar sonucu durumu fark eder. Paralizinin başlangıcından birkaç gün önce, sıklıkla kulak arkasında veya aynı tarafta boyun bölgesinde sızlayıcı tarzda ağrı hissedildiği bildirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğunda, belirgin bir tetikleyici etken tanımlanamaz. Paralizinin şiddeti bireyler arasında farklılık gösterir. Olguların yaklaşık %90'ı dört ila altı hafta içerisinde tam iyileşme gösterirken, geri kalan kısmında üç ila altı ay içinde belirgin toparlanma gözlenir. Ancak, yaklaşık %10 oranındaki hastada kalıcı sekel bulgular gelişebilir. Klinik olarak geç başlayan ve inkomplet seyreden paralizilerde prognoz daha olumludur (4,11,18).

2. Santral fasiyal paralizisi

Kortikobulber yolun herhangi bir seviyede tek taraflı olarak zedelenmesi, lezyonun karşı tarafındaki yüzün alt kısmında *üst motor nöron tipi paralizisi*ye yol açar. Bu yolun anatomik yapısı, yüz kaslarının farklı bölgelerinin motor kontrolüne farklı derecelerde kortikal innervas-

yon sağlar. Yüzün üst kısmının hareketleri, rostral fasiyal nukleus tarafından kontrol edilir ve bu nukleus her iki taraftan da kortikal lifler alır. Buna karşın, yüzün alt kısmının hareketleri yalnızca kontralateral kortikal motor merkezden gelen liflerle kontrol edilir ve bu kısmın motor kontrolü kaudal fasiyal nukleus tarafından sağlanır. Bu anatomik farklılıklar nedeniyle, santral (supranüklear) fasiyal paralizi vakasında, fasiyal sinirin frontal bölümü genellikle fonksiyonel olarak korunur. Yani, yüzün üst kısmındaki hareketler etkilenmeden kalabilirken, yalnızca alt kısmındaki kaslarda paralizi gelişir.

Kortikal lezyonun karşı tarafında özellikle perioral kaslarda (ağız çevresi) parezi veya paralizi gelişir. Bu durumda, ağız köşesi sağlam tarafa doğru kayar. Frontal kaslar ve orbikülaris okülü kaslarının fonksiyonları ise normaldir, çünkü bu kaslar her iki taraftan da kortikal lifler alır. Alın bölgesindeki kasların etkilenmemesi nedeniyle göz kapanması korunur. Ayrıca, gülme ve ağlama gibi refleksif mimik hareketler de devam eder. Lakrimasyon (gözyaşı üretimi) ve salivasyon (tükürük salgısı) fonksiyonları bozulmaz. Bu tür vakalarda Bell fenomeni negatif (göz küresi yukarıya kaymaz) olarak gözlemlenir (6,7,16,25).

Fasiyal Paralizi Nedenleri

1. İdiyopatik Paralizisi

Periferik fasiyal paralizilerin büyük bir kısmı, Bell paralizisi olarak tanımlanır. Klinik nöroloji alanında, yüz kaslarında aniden başlayan tek taraflı paralizi ile karakterize edilen bu durum, sık karşılaşılan ve özgün klinik örneklerden biridir. Bu paralizide, bütün mimik kaslarında ani bir fonksiyon kaybı meydana gelir. Bell paralizisi başka bir merkezi sinir sistemi hastalığıyla ilişkili belirtiler göstermez. Lezyonun başlangıcı genellikle birkaç saatten birkaç güne kadar değişiklik gösterebilir. Çoğunlukla benign bir seyir izlese de sekel gelişme korkusu yaratabilir. Patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, vakaların çoğunluğunun vasküler ve viral etkenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (26,27,28).

2. Travmatik

- a) Temporal kemik travmaları
- b) Doğum sırasında kafa sıkışması
- c) Fasial bölgedeki künt travmalar ve açılmalar
- d) Fasial kemik yaralanmaları
- e) Diş travmaları

3. Enfeksiyöz

- a) Orta kulak iltihabı
- b) Malign otitis eksterna
- c) Mastoid enfeksiyonu
- d) HZV
- e) Tbc
- f) EBV
- g) Parotid

4. Neoplazm kökenli

5. Doğumsal

6. Metabolik durumlar

- a) Hamilelik
- b) Daibetus mellitus
- c) Sarkoidoz
- d) Otoimmün durumlar
- e) GBR (Guillian Barre Send.)

Topografik tanı fasiyal sinirin anatomisi ve fizyolojik anatomisi üzerine temellendirilmiştir.

1. Stilomastoid foramenden çıkarken oluşan fasiyal sinirin motor bölümünün tümünü kaplayan bir lezyon:

- a) Bütün ipsilateral yüz hareketlerinin paralizisine neden olur
- b) Lezyon tarafında hasta alnını kırıştıramaz
- c) Gözünü kapayamaz, Dişlerini gösteremez
- d) Dudağını büzemez ve ısıklık çalamaz

2. Genikulat gangliyon lateralinde bulunan bir fasiyal sinir lezyonu:

- a) Dilin 2/3'lük ön kısmındaki bozulmuş tat duyusundan, sublingual ve submandibular tükürük bezi salgısından kaynaklanan bütün bozuklukları oluşturur. (Bozulmuş tükürük salgısı pregangliyonik, parasempatik liflerle superior salivator çekirdek arasındaki kesilmeden kaynaklanır).
- b) Pregangliyonik, parasempatik liflerin yıkımının bir sonucu olarak lezyon tarafındaki lakrimasyonun bozulmasına sebep olur.

3. Fasiyal sinirin hücrelerine uzanan kortikobulber ve kortikoretiküler lifleri tutan merkezi lezyonlar:

- a) Yüzün kontralateral alt yarısında özellikle oral bölgede belirgin bir kas zayıflığı oluşturur.
- b) Yüz felci kol ve bacak zayıflığı ile aynı taraftadır.
- c) Alının kırıştırılması, kaş çatılması ve kısmen göz kapatılması ile ilişkili olan yüzün üst bölgesinin kasları etkilenmez.
- d) Merkezi yüz felcinin varlığında bile, yüz kaslarının emosyonel innervasyonu korunabilir.
- e) Gerçek emosyonel uyarıya yanıt olarak oluşan gülümseme veya gülme sırasında alt yüz kasları simetrik olarak kasılırlar (17).

Fasiyal Paralizili Hastaların Klinik Muayenesi

a. Tıbbi hikâye

Fasiyal paralizilerin değerlendirilmesinde; başlangıç zamanı, süresi, ilerleyici seyri, rekürrens durumu, ailesel öykü, eşlik eden semptomlar ve geçirilmiş cerrahi müdahaleler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Paralizinin inkomplet ya da komplet oluşu, gelişiminin ani ya da yavaş seyretmesi doğrudan tanı koydurucu olmasa da hastalığın prognozuna ilişkin önemli ipuçları sunar. Genellikle, inkomplet başlangıçlı ve geç gelişen paralizilerde iyileşme süreci daha olumlu seyrederken; komplet başlangıçlı ve elektrofizyolojik olarak tam dejenerasyon saptanan olgularda iyileşme potansiyeli daha düşüktür (29).

İlk üç haftanın ardından semptomların ilerlemeye devam etmesi, altta yatan bir neoplaziyi akla getirmelidir. Fasiyal paraliziyeye eşlik eden bulgular da ayırıcı tanı açısından önem taşır. Örneğin, yüzde duyu azalması, kulak ağrısı (otalji), hiperakuzi, lakrimasyon azalması ve tat alma duyusunda bozulmalar, sıklıkla Bell paralizisi veya Ramsay Hunt sendromu (herpes zoster otikus) ile ilişkilidir. Özellikle şiddetli otalji ile aurikulada veziküller ve döküntülerin varlığı, herpes zoster enfeksiyonu lehine tanı koydurucudur. Bazı herpes zoster olgularında sensorinöral işitme kaybı ve vertigo da tabloya eşlik edebilirken, bu bulgular Bell paralizisinde görülmez. Fasiyal paraliziyi birlikte yavaş seyirli ilerleyiş ve diğer kranial sinir tutulumu veya işitme kaybı gibi belirtilerin eşlik etmesi ise intrakranial tümör varlığını düşündürmelidir. Genel olarak, periferik fasiyal paralizilerin yaklaşık %50'si idiyopatik nedenlere bağlıdır. Bunu yaklaşık %20 oranında travmatik etkenler, ardından ise enfeksiyöz patolojiler izlemektedir (29).

b. Fiziki muayene

Fasiyal paralizi olgularında değerlendirme sürecinde, özellikle baş ve boyun bölgesinin kapsamlı muayenesi büyük önem taşır. Bu kapsamda; otoskopik inceleme, üst solunum yollarının muayenesi, kranial sinirlerin sistematik değerlendirmesi, parotis bezi ve servikal lenf nodlarının palpasyonu öncelikli olarak yapılmalıdır. Fasiyal sinirin anatomik seyri dikkate alındığında, olası etyolojik nedenlerin çoğunun temporal kemik ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, dış kulak yolu, timpanik membran ve orta kulak yapılarının dikkatli muayenesi tanısal süreçte kritik rol oynar (30).

Paraliz Ayırıcı Tanı

Fasiyal sinir paralizisinin ayırıcı tanısında hem lokal hem de sistemik birçok olası etiyolojik faktör dikkate alınmalıdır. Bu çerçevede; akut veya kronik otitis media, kolesteatom mevcudiyeti, travmatik etkenlere bağlı gelişen fasiyal sinir disfonksiyonları ve parotis bezi tümörleri ile ilişkili paralizi tabloları mutlaka değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, santral sinir sistemi patolojilerine bağlı gelişen fasiyal paraliziler ile Mobius sendromu, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu, Melkersson-Rosenthal sendromu, bazı nörolojik hastalıklar, sarkoidoz ve Sjögren sendromu da ayırıcı tanı sürecinde göz önünde bulundurulması gereken diğer önemli nedenler arasında yer almaktadır. (2)(30).

Nöral Terapi Tanımı

Nöral terapi, diğer isimleriyle terapötik lokal anestezi ve nöral blokaj olarak bilinmektedir. Lokal anestezi ajanların tedavi ve teşhis edici kullanımlarını tanımlar. Normal olarak alınan analjezik ajanların kısa süreli olarak kullanımının yanı sıra lokal anestezi ajanlar daha uzun süreli ve fonksiyonel olarak işlev göstermektedir (31).

Nöral terapi uygulamalarında lokal anestezi olarak birçok farklı ajan kullanılabilir de genel olarak lidokain ve prilokain tercih edilmektedir (31).

Lokal anestezi ajanların sinir hücreleri üzerinde belirli etkileri vardır. Bu etkiler içerisindeki en belirgin olanı uyarılabilir durumdaki hücre zarı üzerindeki sodyum iyon kanallarının bloklanmasıyla etki oluşturur. Bunun yanı sıra merkezi sinir sistemi üzerinde de nöroprotektif etkisi bulunmaktadır (32). Lokal anestezi maddeler kafa içi basınç artışına karşı koruma da sağlarlar (33). Lokal anestezi ajanlar organizmadaki etkilerini Gq-protein bağlı hücre içi yapısındaki antienflamatuvar sistemleri tetiklemektedir (34).

Bu tetikleme mekanizması sayesinde aktif duruma geçmiş granülositleri inaktive ederek, NMDA reseptörleri üzerinden sinyal iletilmesinin bloklamak, histamin, eikasanoid ve prostaglandinler gibi antienflamatuvar mediatörlerin üretimini ve boşaltılmasını etkilemektedir (35,36). Bununla birlikte bölgedeki damarlarda vazodilatasyon, antimikrobiyal etki ve yükselmiş kapiller geçirgenliğin azaltılması gibi işlevleri de bulunmaktadır (37,38).

Nöral terapi uygulama olarak birçok avantaja sahiptir. Uygulama minimal invaziv, düşük yan etki oranı ve uygulama alanından uzak bölgelerde etki oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra nöral terapi uygulaması düzenleyici tedavi formudur ve organizmanın tüm yapısında etki gösterme amacı taşıyan yaklaşımdır. Kas-iskelet sistemine bağlı oluşan hastalıkların nöral terapi uygulaya klinisyenler tarafından tedavi edilmesinde ucuz tedavi maliyeti ve yüksek verimlilik oluşturduğu tedavi ile alakalı hasta memnuniyetini artırdığı ortaya konulmuştur (39,40).

Lokal anesteziğin dünya çapında uzun sürelerdir kullanımı nöral terapi uygulamasının yan etkilerinin çok az olması, etkili olması ve verimli olduğunu gösterir. Bunun yanı sıra güvenli bir tedavi için klinik uygulama şarttır (41).

Bu tedaviyle alakalı olarak hastalara uygulanacak lokal anesteziğin beş farklı uygulama metodu bulunmaktadır. Birçok diğer tedavi seçeneklerinde olduğu gibi nöral terapide de lokal anesteziğin bu beş farklı uygulama yolu farklı kombinasyonlarda birlikte kullanılmaktadır. Tek tek olarak kullanımı pek tavsiye edilmemektedir.

Lokal anesteziğin terapötik amaçlı başlıca 5 farklı uygulama metodu:

1. Lokal ve tetik nokta infiltrasyonu

Hassas olan bölgeye veya tespit edilen trigger point alanına (ligament veya fasya) infiltrasyon yapılarak uygulanması şeklinde tarif edilmektedir (42).

2. Segmental terapi uygulaması

Bu seçenekte segmental olarak yapılan refleksler ve keşfedilmiş ağrı yolları hedeflenmektedir. Baş etrafına uygulanan dairesel alanlar ve faset eklemlere uygulanan lokal infiltrasyonlar bu teknik için temeli oluşturmaktadır.

3. Bölgesel terapi

Bölgesel terapi diğer ismiyle rejyonel tedavi olarak geçmektedir. Bu teknikle sinir doku ve ganglionların çevresine uygulanan infiltrasyonlarla tedavi hedeflenmektedir. İlgili sinir doku veya ganglionu yapılan lokal

anestezik ajan enjeksiyonu sayesinde bölgedeki sempatik tonusu azaltıp otonomik olarak bulunan dengeyi tekrardan sağlayabildiği bilinmektedir (43). Daha çok motor ve duyuşa ani idrar refleksinin kontrolünde ve sıklıkla kadın hastaların mesane tedavisinde tercih edilmektedir.

4. Sistemik infüzyon terapisi

Lokal anestezik ajanların sistemik infüze olarak verilmesi için en sık sebep kronik ağrı sendromudur (44).

Bununla birlikte lokal anestezikler genel ağrı seviyesini azaltır ve bu nedenle uzun süredir geçmeyen ağrıların tedavisinde etkili olmaktadır (45).

5. Bozucu Alanların (Disturbance Field) Tedavisi

Bozucu alanlar, literatürde “disturbance field” veya “interference field” olarak da adlandırılmaktadır. Bu yapılar, anatomik olarak normal ve genellikle asemptomatik olmalarına rağmen, uzak bölgelerdeki patolojik süreçleri başlatabilen veya mevcut hastalıkların devamına katkı sağlayabilen anormal şekilde uyarılmış vücut bölgeleridir (46).

Kronik inflamasyon gösteren organlar, sinüs boşlukları, farinks ve diş dokuları; vücuttaki başlıca bozucu alanlar arasında sayılmaktadır. Bu bölgelerdeki patolojik uyarılar, otonom sinir sistemi aracılığıyla semptomların görüldüğü hedef dokulara iletilebilir. Literatürde yer alan çeşitli vaka raporları, bu tür alanların lokal anestezik ajanlarla enjeksiyonu sonrası geçici ya da kalıcı olarak etkisiz hale gelebildiğini bildirmektedir (47).

Özellikle orofaringeal bölgenin, bozucu alanların en sık olduğu yerlerden biri olduğuna ve kronik sistemik hastalıkların uzak kaynaklı tetikleyicileri hâline gelebildiğine dair çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum, dental yapıların ve otonom sinir sistemi arasındaki yoğun nörolojik bağlantılarla açıklanabilir (48,49).

Fasial Paralizde (Bell Paralizi) Nöralterapi

Bell paralizi ani olarak tetiklenen, sıklıkla yüzün tek tarafını kısmi veya tamamen kaplayan felç hali olarak tanımlanır. Genel nüfusta 100.000 kişide 13 ila 34 vaka arasında görülmektedir. Bell paralizi diğer tüm paralizlerin yarısından fazla bir kısmını oluşturur. En çok 15-40 yaş aralığında rastlanmaktadır. Oluşumunda cinsiyet ayrımı görülmemektedir. Hastalarda bulunan sistemik bozukluklar (diabetes mellitus) ve gebelik hali paraliz için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Akut olarak gelişen bell paralizinin en olası sebebi olarak viral enfeksiyonların tetiklediği sinir ödemi öne çıkmaktadır. Bu viral ajanlar içerisinde popülasyonda en sık rastlanılan ise HSV olarak belirlenmiştir (50,51,52).

Tanısı klinik yöntemler ve anamnez ile konulmaktadır. Başlangıç bulguları yüzde karıncalanma ve uyuşukluk hali, epifora (gözlerde sulanma), işitme hassasiyeti (hiperakuzi), tat duyusunda bozulma gibi fasiyal sinirin innervasyon sağladığı anatomik yapılarda ortaya çıkan disfonksiyonlardır. Görülen bu semptomlar üç hafta içerisinde maksimum seviyeye ulaşmaktadır (53,54).

Prognoz

Yedinci kranial sinir felçlerinde genellikle bir yıla kadar remisyon beklenir. Hastaların yaklaşık %85'inde ilk üç ay içerisinde spontan ve tam iyileşme sağlanırken, %15'lik bir kesimde değişen derecelerde sekel kalabilir; bu oranların yaklaşık %10'u hafif, %5'i ise ciddi düzeyde gözlemlenebileceği bildirilmiştir (50,51,52).

Bu durumlardaki bireylerin terapi protokolündeki en önemli hedef iyileşmeyi artırmak, tamamen gerçekleşmesini sağlamak ve kalan olası yan etkileri engellemektir. Fizyoterapi uygulaması ve mimik egzersizlerinin yapılmasının paralizde anlamlı düzelmenin sağladığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte kortikosteroidlerin bölgedeki ödemi azaltma, sinirin rejenerasyon kapasitesini artırma ve motor fonksiyonlarda düzelme sağladığı bilinmektedir. Antiviral terapinin ise ilk üç günde tespit edilen paralizisi olgularında iyileşme sağlayabildiği görülmüştür (53,54,55).

Nöral terapi, lokal anestezi ajanların terapötik dozlarda uygulanması ile gerçekleştirilen bir regülasyon tedavisidir. Fonksiyonel bozukluğa neden olan alanlara yapılan enjeksiyonlarla periferik sinir sisteminde nöroregülasyon hedeflenmektedir. Fasiyal sinire etki etmek amacıyla, enjeksiyonlar sıklıkla belirli gangliyonlara yönlendirilir; bu yapılar arasında ganglion oticum, ganglion pterygopalatinum ve ganglion stellatum yer almaktadır (55,56,57).

Fasiyal sinir felcinin patogenezinde çeşitli etiyolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. En sık tartışılan nedenler arasında vasküler kaynaklı iskemi, otoimmün reaksiyonlar ve sinir kılıfında gelişen viral enflamasyon öne çıkmaktadır. Bu mekanizmalar arasında en fazla kabul gören hipotez ise, doğrudan kanıtlarla desteklenmemekle birlikte, herpes virüslerinin bazı kranial gangliyonlarda latent formda varlığını sürdürdüğü ve uygun koşullar altında yeniden aktive olarak sinir dokusunda inflamatuvar hasara yol açtığı yönündedir. Bu durumun özellikle Herpes simplex virüs tip 1 ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu doğrultuda uygulanan nöral terapi, fasiyal sinire yönelik bölgesel kan akımını artırmak ve inflamatuvar süreci baskılamak amacıyla, belirli dermatomal alanlara düşük doz lokal anestezi enjeksiyonlarının yapılmasını içermektedir. Standart tedavi protokolü genellikle dört seans olarak planlanmakta; bu süreçte segmental

enjeksiyonlar, gangliyon odaklı uygulamalar ve bozucu alanlara yönelik müdahaleler gerçekleştirilmektedir. Klinik gözlemler, bu tedavi protokolü sonrasında birçok hastada tam fonksiyonel iyileşme elde edildiğini göstermektedir (58).

Yedinci kranial sinir olan nervus facialis, kranium içinden çıktıktan sonra mastoid bölgenin önünden geçerek ekstrakranial alana ulaşır. Bu anatomik seyir nedeniyle, aurikulanın posterior kısmı, kulağın ön segmenti ve retro-sıfır olarak tanımlanan bölge, tedavi uygulamalarında öncelikli hedef bölgeler arasında yer almaktadır. Fasiyal sinir, kranium dışına çıktıktan sonra trigeminal sinirin dallarıyla yakın komşuluk sergilemekte olup, bu yapılar arasında çeşitli sinaptik bağlantılar bulunmaktadır. Özellikle nervus facialis'in bazı dallarının servikal kaslara yönelmesi, trigeminal sinirin de tedavi planına dahil edilmesini gerekli kılmaktadır (59).

Ayrıca, kraniyal sinirlere yönelik dolaşımı artırmak amacıyla, otonom sinir sistemi üzerinden sempatik yolların aktive edilmesi önemlidir. Bu bağlamda, T6-T8 vertebral düzeyindeki faset eklem noktalarına yapılan enjeksiyonlar, sempatik zincir üzerinde etkili olur. Özellikle ganglion cervicale superior ve ganglion stellatum seviyesindeki müdahaleler hem vasküler perfüzyonu artırmak hem de nörovejetatif dengenin düzenlenmesini sağlamak açısından kritik rol oynamaktadır (58,59).

Beşinci, yedinci, dokuzuncu, onuncu ve on birinci kranial sinirlerin yanı sıra üst servikal segmentler (özellikle C1–C5 düzeyi), bazı sinaptik ve nöronal bağlantılar aracılığıyla birbirleriyle etkileşim halindedir. Bu anatomik ve fonksiyonel birliktelikler doğrultusunda, ilgili sinir segmentlerine yönelik subkutan enjeksiyonlar (quaddle) ve servikal vertebra faset eklem enjeksiyonları, tedavi protokolüne dahil edilmiştir. Ayrıca, mastoid ve tonsillar bölgelere yapılan lokal enjeksiyonlar da uygulama alanları arasındadır. Yedinci kranial sinir felçlerinde kortikosteroid tedavisine verilen olumlu yanıtın temelinde, lenfatik dolaşımdaki daralmanın ve inflamatuvar ödemin çözülmesi yatmaktadır. Bu nedenle, lenfatik drenajın artırılması ve ödemin rezolüsyonu amacıyla, submandibular ve servikal lenfatik zincirinin hem ventral hem de dorsal kısımları tedaviye entegre edilmektedir (60).

Lokal anestezi ajanların anti-inflamatuvar, antiviral ve ödem çözücü etkileri, bu tedavi protokolünde önemli bir yere sahiptir. Özellikle, bozucu alan kaynaklı fasiyal paralizi vakalarında, standart tedavilere yanıt alınmadığı durumlar bildirilmiştir. Ancak bu vakalarda, bozucu alanların doğrudan hedef alınarak tedavi edilmesi durumunda iyileşmenin belirgin ve hızlı şekilde gerçekleştiği klinik olarak gözlemlenmektedir (60,61).

Sonuç olarak, fasiyal sinir felcinde temel patoloji, sinir dokusunun kendisinde meydana gelen hasara dayanmaktadır. Bu nedenle tedavide

en dikkat çekici yaklaşım, doğrudan sinir yapısına yönelik uygulamaları içermektedir. Lokal anestezi ajanların anti-inflamatuvar etkileri ve sinir dokusunu koruyucu özellikleri sayesinde, fasiyal sinirin anatomik dallarına yakın bölgelerden yapılan enjeksiyonlar, sinir çevresindeki ödemin çözülmesini desteklerken aynı zamanda dokunun rejenerasyonuna katkı sağlamaktadır. Ayrıca, bu ajanların ganglion düzeyinde latent halde bulunan Herpes virüs türlerine karşı antiviral bir etki oluşturabileceği de düşünülmektedir (58).

Nöral terapi, bu bağlamda, fasiyal sinir felci tedavisinde doğrudan hedefe yönelik bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Özellikle sinir çevresine yapılan enjeksiyonlar lokal düzeyde iyileşmeyi teşvik ederken, intravenöz uygulamalar yoluyla sistemik anti-enflamatuvar etkiler elde edilebilir. Aynı zamanda, bu yöntemle olası bozucu alanların etkisiz hale getirilmesi mümkün olmakta ve klasik tedaviye dirençli olgularda dahi klinik iyileşme sağlanabilmektedir (58,59,60,61).

Referanslar

1. Acarkan T., Nazlıkul H., Nervus Fasiyalis Paralizi. no. 1, Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi, 2015, pp. 16–21.
2. Birkmann C, Bamborschke S, Halber M, Haupt WF. Bell's palsy: electrodiagnosis is not indicative of cerebrospinal fluid abnormalities. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:581-584.
3. Burmeister HP, Baltzer PA, Klingner CM, Pantel M, Kaiser WA. Computer und.
4. Gilden DH, Goudakos JK, Markou KD. Corticosteroids vs corticosteroids plus antiviral agents in the treatment of Bell palsy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head, Neck Surg* 2004; 131:1323-1331.
5. Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJ, Hummel T. Neurological aspects of taste disorders. *Arch Neurol* 2003; 60:667-671.
6. Hellebrand MC, Friebe-Hoffmann, Bender HG, Kojda G, Hoffmann TK. Das Mona-Lisa-Syndrom—die periphere Fazialisparese in der Schwangerschaft. *Z Geburtsh Neonatol* 2006; 210:126-134.
7. Nazlıkul H., Nöralterapi Kitabı Nobel Kitabevi İstanbul 2010.
8. Cardoso JR, Teixeira EC, Moreira MD, Fávero FM, Fontes SV, Bulle de Oliveira AS. Effects of exercises on Bell's palsy: systematic review of randomized controlled trials. *Otol Neurotol* 2008; 29:557-60.
9. Finsterer J. Management of peripheral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265:743-752.
10. Jones H.R. Nöral Nöroloji, Nobel Tıp Kitabevi 2013 s.112-121 *Neck Surg* 2009; 135:558-64.
11. Türk Börü Ü. Fasyal paralizi BARNAT (Tamamlayıcı Tıp ve Nöralterapi Süreli Yayın organı), 3/ Eylül 2007.
12. Ho ML, Juliano A, Eisenberg RL, Moonis G. Anatomy and pathology of the facial nerve. *Am J Roentgenol*. 2015; 204(6):612–9.
13. Dulak D, Naqvi IA. Neuroanatomy, Cranial Nerve 7 (Facial) [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
14. Fischer L. Neuraltherapie nach Huneke. Grundlagen, Technik, praktische Anwendung. 2. Aufl. Stuttgart: Hippokrates, 2001.
15. Seneviratne SO, Patel BC. Facial Nerve Anatomy and Clinical Applications. [Updated 2023 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
16. Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Base S, Gervaix A, Zimmerli S, Weber R. Erkennung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern. *Schweiz Ärztezeitung* 2005; 86:2375-84.

17. Hufschmidt A, Shabarin V, Yakovlev-Leyendecker O, Deppe O, Rauer S. Prevalence of taste disorders in idiopathic and B. burgdorferi-associated facial palsy. *J Neurol* 2009; 256:1750-1752.
18. Nazlıkul H. Tamamlayıcı Tıp ve Regülasyon (Komplementär und Regulaonsmedizin) S6-9 Barnat 5/2006.
19. Christopher J. Madden, Shaun F. Morrison, Central nervous system circuits that control body temperature, *Neuroscience Letters*, 2019; 696:225-232.
20. Magnetresonanztomographie des N. facialis. *HNO* 2010; 58:433-442.
21. Chen N, Zhou M, He L, Zhou D, Li N. Acupuncture for Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8:CD002914.
22. De Almeida JR, Al Khabori M, Guya GH, Wi erick IJ, Lin VY, Nedzelski JM, Chen JM. Combined cor costeroid and an viral treatment for Bell palsy: a systema c review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302:985-93.
23. Theresa Kouo, Robert E. Morales, Prashant Raghavan, Imaging of the Facial Nerve, Editor(s): Vincent Chong, Skull Base Imaging, Elsevier, 2018; 9:197-213.
24. Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, Axelsson S, Pitkäranta A, Hultcrantz M, Kanerva M, Hanner P, Jonsson L. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, mul centre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:993-1000.
25. Lockhart P, Daly F, Pitkethly M, Comerford N, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4:CD001869.
26. Hesse S, Werner C, Melzer I, Bardeleben A. Lidbeschwerung mit einem auf das Oberlid geklebten Bleiplä chen zur vorübergehenden Therapie des Lagophthalmus. *Akt Neurol* 2010; 37:341-343.
27. Hohman MH, Warner MJ, Varacallo MA. Bell Palsy. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
28. Michael E. Shy, 428- Peripheral Neuropathies, Editor(s): Lee Goldman, Andrew I. Schafer, Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition), W.B. Saunders, 2012, Pages 2396-2409.
29. Tamam, B., Tamam, C., & Tamam, Y. PERİFERİK YÜZ FELCİ TANI-TE-DAVİSİ ve BİR OLGUYA NÖRALTERAPİ YAKLAŞIMI. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, 2015; 9(3):23-26.
30. Arnold A, Darrouzet V. Facial nerve. In: Anniko M, Bernal-Siprekelsen M, Bankowski V, Bradley P, Iurato S. *European manuel of medicine. Otorhinolaryngology, Head and Neck surgery*. New York, Springer-Verlag. 2010: 147-155.
31. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.

32. Yamada A, et al. Protective actions of various local anesthetics against the membrane dysfunction produced by in vitro ischemia in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuroscience Research* 2004; 50(3):291–8.
33. Zeiler FA, Sader N, Kazina CJ. The Impact of Intravenous Lidocaine on ICP in Neurological Illness: A Systematic Review. *Crit Care Res Pract.* 2015; 2015:485802.
34. Hollmann MW, et al. Receptors, G, and proteins, and their interactions. *Anesthesiology* 2005; 103(5):1066–78.
35. Hahnenkamp K, et al. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *British Journal of Anaesthesia* 2006; 96(1):77–87.
36. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006; 50(3):265–82.
37. Kaewjiaranai T, Srisatjaluk RL, Sakdajeyont W, Pairuchvej V, Wongsirichat N. The efficiency of topical anesthetics as antimicrobial agents: A review of use in dentistry. *J Dent Anesth Pain Med.* 2018;18(4):223-233.
38. Saravi, B., Goebel, U., Hassenzahl, L.O. et al. Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: a current overview. *ICMx*, 2023; 11:96.
39. Fischer L, Pfister M. Efficacy of neural therapy in referred patients with chronic therapy-resistant pain. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 2007; 19(1):305.
40. Mermod J, et al. Patient satisfaction of primary care for musculoskeletal diseases: a comparison between Neural Therapy and conventional medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2008; 8:33.
41. Weinschenk S. *Handbuch Neuraltherapie—Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika*. 1st ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2010. p.1106.
42. Appasamy M, Lam C, Alm J, Chadwick AL. Trigger Point Injections. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2022;33(2):307-333.

43. Wisseler H. Change of Heart Rate Variability during different Medical Interventions in a CAM practice in Germany. Doctoral thesis, University of Heidelberg; 2012. p. 67.
44. Yousefshahi F, Predescu O, Francisco Asenjo J. The Efficacy of Systemic Lidocaine in the Management of Chronic Pain: A Literature Review. *Anesth Pain Med.* 2017;7(3): e44732.
45. Vinyes D, Muñoz-Sellart M, Fischer L. Therapeutic Use of Low-Dose Local Anesthetics in Pain, Inflammation, and Other Clinical Conditions: A Systematic Scoping Review. *J Clin Med.* 2023;12(23):7221.
46. Mastalier O, Weinschenk S. Störfeld und Herdgeschehen [stoerfield and focuses]. In: Weinschenk S, editor. *Handbuch Neuraltherapie.* München: Elsevier Inc; 2010. p. 137–68.
47. Schmidt M, et al. Can chronic irritations of the trigeminal nerve cause musculoskeletal disorders? *Forsch Komplementmed* 2010; 17(3):149–53.
48. Uehleke B, et al. Associations between chronic irritation of tonsils, indurations of connective tissue areas and brachialgia paresthetica nocturna. *Forsch Komplementmed* 2006;13(4):220–6.
49. Haug SR, Heyeraas KJ. Modulation of dental inflammation by the sympathetic nervous system. *Journal of Dental Research* 2006; 85(6):488–9.
50. Karaman, E, Gözen, E; Fasiyal Paralizi, Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2014; 7(2):16-23.
51. Cansız, H; Pamukçu, M; Edizer, T; Fasiyal Paraliziler; Klinik Gelişim 2005; 18(1):96-104.
52. Bilgen, C; Fasiyal Paralizide Algoritmik Yaklaşım, Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2013; 6(1):120-2.
53. Kucur, C, Baştürk, A; Bell Paralizi: Tanı, Tedavi ve Klinik Takibi, *Bakırköy Tıp Dergisi* 2011; 7:56-59.
54. Bayındır, T; Tan, M; Selimoğlu, E; Bell Paralizisinde Tanı ve Tedavi Yöntemleri, *KBB-Forum* 2011; 10(1).
55. Tamam, B; Tamam, C; Tamam, Y; Periferik Yüz felci, tanı tedavi ve bir olguya yaklaşım; *BARNAT*, 2014; 9(3).

56. Acarkan, T; Nazlıkul,H; Nervus Fasiyalis Paralizisi, BARNAT, 2014; 9(2).
57. Nazlıkul H; Nöralterapi, 2. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul-2016.
58. Barop, H.: Neuraltherapie nach Huneke – Haug Vlg., 2. Erweiterung Auflage Heidelberg 2014.
59. Fischer, L.: Neuraltherapie nach Huneke – Haug Vlg., 3. Auflage Heidelberg, 2014.
60. Weinschenk, S (Hrsg): Handbuch Neuraltherapie, URBAN&-FISCHER, München 2010.
61. Acarkan, T; Nazlıkul, H; Nervus Fasiyalis Paralizisi, BARNAT, 2014; 9(1).



BÖLÜM

2

**GÜNÜMÜZDE İMPLANT TEDAVİSİNDE
KULLANILAN 3D KEMİK KAZANIMI İÇİN
KULLANILAN İNTERPOZİYONEL
ÖGMENTASYONLAR VE CERRAHİ PROSEDÜRLER**

Hakan OCAK

Kemik içine yerleştirilen dental implantlar ilk önce Branemark'ın çalışmaları ile kullanılmaya başlandıktan sonra diş eksikliği olan hastalarda protetik rehabilitasyonu sağlamak için rutin kullanılan yöntemleri içine girmiş ve uzun dönem başarıda etkin oldukları bilimsel olarak da kanıtlanmıştır.¹⁻¹⁰

Diş eksikliği olan hastalarda dental implantlar ilk olarak Brånemark tarafından uygulanmaya başlamış ve zamanla protetik rehabilitasyonda oldukça tercih edilen, rutin bir yöntem haline gelmiştir.⁶⁻¹⁰ İmplant tedavilerinde yüksek başarı oranları ve uzun vadeli stabilite elde edilmesinde pek çok faktör rol oynasa da, implant çevresinde bulunan kemiğin kalitesi ve miktarı oldukça önem taşımaktadır.¹⁻¹¹

Dişsiz kalma süresinin uzaması, periodontitis, kist ve Tümör cerrahileri ya da iskeletsel deformiteler ve travma gibi durumlar, alveolar kemikte horizontal ya da vertikal yönde belirgin kemik erimelerine neden olabilir. Bu tür vakalarda, dental implantın fonksiyonunu uzun vadeli ve başarılı bir şekilde sürdürebilmesi amacıyla çeşitli kemik ogmantasyon teknikleri uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında onley greftleme, alveolar distraksiyon Osteogenezi, kök hücre uygulamaları, sinir transpozisyonu, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve osteotomiye takiben yapılan interpozisyonel greftleme gibi yöntemler yer almaktadır.¹

Kemik ogmantasyonunda tercih edilen greft malzemesinin Osteoindüktif, Osteokondüktif ve Osteojenik özellikleri taşıması önem arz etmektedir. Osteoindüksiyon, greftin yeni kemik oluşumunu uyarma kapasitesini ifade eder; bu özellik bazı otojen, allojen ve ksenogreftlerde görülür.^{1,9} Osteokondüksiyon ise greft malzemesinin yeni kemik dokusu oluşturacak hücrelere iskele görevi görmesini anlatır; kortikal otojen greftler, allojen ve alloplastik greftler bu açıdan etkili olabilir.⁹ Osteogenezi ise greftin kendi içinde yeni kemik oluşturacak hücreleri taşıyıp taşımasını belirler; bu özellik daha çok kansellöz dokudan elde edilen otojen greftlerde görülür.^{8,12}

Otojen kemik greftleri, taşıdıkları Osteoindüktif, Osteokondüktif ve Osteojenik özellikler sebebiyle, interpozisyonel kemik ogmantasyonu gibi durumlarda altın standart olarak görülür.^{1,3,11} Bu greftler arasında Osteoblastlar, Osteoklast öncüleri, Mezenkimal kök hücreleri ve Monositler yer alabilir. Dolayısıyla, yeni kemik dokusu daha sağlıklı ve etkili biçimde oluşturulabilir.^{3,11} Allojen, ksenojen ve alloplastik greftler ise daha çok Osteokondüktif özellik taşıır; allojen ve ksenogreftlerde kısmen Osteoindüktif özellik de bulunabilirken, alloplastikler yalnızca Osteokondüktif özellik gösterir.

Kemik ogmantasyonunda tercih edilen greft tipi; defektin boyutuna, hastanın tıbbi durumuna, protetik ihtiyaçlarına ve tercihine göre belirle-

nir.^{1,11} Otojen greftler ağız içinde ya da ağız dışında, ilius, ramus ya da simfiz gibi sahalardan elde edilir. Küçük ve orta boy defektlerde (1-4 diş kapsayan) ağız içinde bulunan kaynaklar tercih edilirken, daha geniş ve komplike defektlerde (total dişsizlik, maksilla ya da mandibulanın belirgin atrofileri, Tümör ya da kist cerrahisi sonrası meydana gelen defektler) ise genellikle ilyak gibi ağız dışı kaynaklara ihtiyaç duyulur.¹¹

Ayrıca ogmantasyona karar vermeden önce, dental volumetrik bilgisayarlı tomografi (DVBT) ve 3D planlama yöntemleriyle kemik yüksekliği, kalınlığı, kalitesi ve anatomik oluşumlar daha net belirlenebilir. Bu da daha etkili ve öngörülebilir bir cerrahi plan oluşturmayı mümkün kılar

Diğer taraftan otojen kemik kullanımının yanında diğer sentetik, xeno ve allogreftlerin kullanımı da yaygındır.

Kemik Ögmentasyonlarında Kullanılan Biyomateriyaller

1.Genel bilgi

Kemik grefti, kemik iyileşmesini destekleyen doku olarak tabir etsek yanlış olmaz. Tek başına veya diğer materyallerle birlikte karıştırılarak transplante edilir.^{2,13} Kemik yerine geçen materyal ise, genellikle yalnızca mineralleşmiş kemik matrisini içeren ve canlı hücre içermeyen doğal veya yapay bir malzemedir ve aynı amaca ulaşabilir.^{2,14} Kemik grefti veya muadili olan malzemeler yüzyıllardır tıp alanında kullanılmaktadır; ilk kayda geçen kemik grefti kullanımı 1682 yılında, ölü bir köpekten alınan kafatası kemiği greftiyle bir kafatası kusurunun başarıyla tamir edilmesiyle gerçekleşmiştir.¹⁷ Diş hekimliğinde kemik grefti ve yerine geçen materyallerin kullanımı, diş implantolojisindeki gelişmeler ve kraniyofasiyal kemik kusurlarının onarımına olan artan ihtiyaç nedeniyle günümüzde kullanımları sıkça artmıştır. Bu kemik veya iskelet kusurları, travma, periodontal hastalık, cerrahi eksizyon, kraniyoplastik, enfeksiyon veya malformasyonlar ve ağız kanseri gibi nedenlerle ortaya çıkabilir.^{2,15,16} Diş hekimliğinde kemik miktarının yetersizliği en sık diş kaybı sonrası gözlemlenir, bu durumda Alveolar kemikte hızlı resorpsiyon, genellikle periodontal ligament lifleri aracılığıyla meydana gelen kemik içi uyarının yokluğu nedeniyle oluşur.¹⁵ Diş implantlarının başarılı bir şekilde yerleştirilmesi için iyi bir 3D alveolar kemik hacmi istenmektedir.¹⁶ Günümüzde gerçekleştirilen tüm diş implantı işlemlerinin yaklaşık %50'sinde kemik grefti kullanıldığı tahmin edilmektedir.¹⁸

Dünya genelinde kemik grefti ve yerine geçen materyallerin yaygın kullanmasına rağmen, halen mevcut materyallerle ilgili bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Bunlar öncelikle allogreftlerin (genetik olarak ilişkisi olmayan iki birey arasında greft materyali transferi) ve otogreftlerin (bir

bireyin kendi vücudundan başka bir bölgesine transfer) kullanımını içermektedir.^{2,19} Dışardan elde edilen greftler hiçbir, düşük hasta morbiditesi, kullanışlılık, düşük immünojeniklik, uygun maliyet ve damar büyütme potansiyeli gibi ideal özelliklere tam anlamıyla sahip değildir. [2,20,21] Otogreftlerin dezavantajları arasında greft dokusunun bulunmaması, alıcı bölgedeki ağrı ve morbidite, donör bölgesinde komplikasyonlar ve iki ameliyat gerekliliği yer alırken; allogreftlerin dezavantajları ise donör dokusunun alıcı tarafından kabul edilmeyip ve enfeksiyöz hastalıkların bulaşma riskidir.^{20,21} Son yıllarda, özellikle göstergeler ve güvenlik açısından az kanıtlı olmasına rağmen, piyasada yeni kemik grefti materyalleri ve kemik yerine geçen ürünlerin kullanımı teşvik edilmektedir.²¹ Bu nedenle, bu endişeleri ve kemik grefti materyallerine olan talepte devam eden önemli artışları göz önüne alarak, yeni nesil kemik grefti materyallerinin elde edilmesi zorunluluğu ortaya çıkacaktır.^{2,19}

2. İdeal Bir Kemik Grefti Malzemesinin Özellikleri

Kemik greftlerinin temel fonksiyonu, hacimsel destek sağlamak ve kemik rejenerasyonunda.^{2,22} dört ana biyolojik özellik olan, Osseointegrasyon, osteogenez, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon gibi özellikleri sağlamada büyük önem taşımaktadır.^{2,24} Greft materyalinin, arada fibroz doku tabakasının bulunmadığı durumlarda kemiğin yüzeyine kimyasal olarak bağlanabilme yeteneğine osseointegrasyon denir. Osteogenez, greft materyalinde bulunan osteoblastlar veya öncü hücreler aracılığıyla yeni kemik oluşumu anlamına gelirken, osteokondüksiyon ise kemik grefti materyalinin biyolojik aktif bir iskele oluşturma yeteneğidir.²⁴ Bu yapı, damarlar, osteoblastlar ve konak öncü hücrelerin, birbirine bağlı osteomatrikse (Şekil 1) göç etmesini sağlar. Osteoindüksiyon ise, konak kök hücrelerinin greft bölgesine çekilmesi sürecidir; burada, lokal proteinler ve diğer faktörler, kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını teşvik eder.^{22,24}

Çalışmalar, mevcut kemik grefti ve yerine geçen materyallerin hemen hemen tamamının, kemi yenilenme süreçlerinin gerçekleşmesi için temel olarak yapısal bir çerçeve işlevi gördüğünü ve bu nedenle sadece önceki tartışılan ideal özelliklerin osteokondüktivite (kemik iletkenliği) bileşimini karşıladığını göstermiştir.^{23,24}

3. Çene cerrahisinde Kemik Grefti ve Yerine Geçen Materyallerin Sınıflandırılması

Kemik grefti ve yerine geçen materyaller, iki temel yöntemle sınıflandırılır: doku kaynağı veya materyal grubu temel alınarak.^{2,9} Günümüzde diş hekimliği alanında kullanılan kemik grefti ve yerine geçen materyaller, genel olarak birkaç kategoriye ayrılmıştır²

3.1. Doğal Kemik Grefti ve Yerine Geçen Materyaller

Doğal kökenli materyaller, canlı bir kaynaktan herhangi bir modifikasyon yapılmadan elde edilenler olarak tanımlanır. Bu materyaller dört alt kategoriye ayrılabilir: autogreftler, allogreftler (örneğin, demineralize kemik matrisi (DBM)), xenogreftler ve fitogenik materyaller.^{22,23} Dünyada yapılan kemik grefti işlemlerinin yaklaşık %90'ının doğal kemik grefti veya yerine geçen materyal kullanarak gerçekleştirildiği tahmin edilmektedir.²¹

3.1.1 Otojen Greftler

Genellikle bireyin kendisinin oral ve oral dışı bölge olmak üzere, örneğin mandibular simfizis, mandibular ramus, dış oblique sırt, iliak krest, ulnaiç kısım veya radius dış kısım gibi yerlerden elde edilir; çünkü bu bölgeler kortikal ve süngerimsi kemik kaynakları açısından iyidirler.²

Ramustan alınan hastanın kendi kemiği, diğer ağız içi bölgelerine kıyasla daha az yan etkiyle ilişkilidir; ancak, bu durum alt alveolar sinirin zarar görme riskini taşır. Mandibular ramus greftleri, destek gerektiren alanların kalınlığı 4 mm'den az ve en fazla dört diş hizasında olduğu durumlarda uygundur.^{17,18} Otojen greftlerle ilgili histokompatibilite ve immünojenite sorunları bulunmadığından, en yüksek biyolojik güvenlik seviyesini temsil ederler.

Ancak, otojen greftlerin bazı dezavantajları arasında bunlar arasında ikinci bir operasyon bölgesi gerekliliği, donör bölge yaralanması ve yara izine yatkınlık yer alır. Ayrıca, otojen greftler, daha yüksek cerrahi maliyetler, aşırı kanama, enfeksiyon, inflamasyon ve ağrı gibi daha büyük cerrahi riskleriyle ilişkilendirilmiş olup, bu durum onları nispeten küçük kemik defektleriyle sınırlı kullanım alanına indirger. Bu nedenle, büyük kraniofasial defektlerde otojen greftler uygun bir seçenek olmayabilir.^{2,22}

Süngerimsi Kemik kullanımı, otojen greftlerde en sık kullanılan türdür ve osteoblastlar ile öncü hücreler içerir; bu hücreler önemli oranda osteojenik potansiyele sahiptir. Bu kemikler, görece olarak geniş trabeküler yüzeylere sahiptir; bu da yeniden vaskülarizasyonu teşvik ederek, osteoinduktif ortamın oluşmasını ve greftin alıcı bölgeye entegrasyonunu kolaylaştırır. Buna karşılık, kortikal kemik osteoblastlar ve osteojenik hücreler içermez; bunun yerine, yapısal-mekanik bütünlüğü sağlar ve osteokondüksiyon yoluyla kemik iyileşmesini destekler. Kortikal greftler, sınırlı vaskülarizasyon potansiyelleri nedeniyle süngerimsi greftlere göre daha yavaş entegrasyon sağlar. Bu nedenle, kemik remodelleme performansını ve iyileşme potansiyelini maksimize etmek amacıyla, süngerimsi ve kortikal kemiğin kombinasyonu kullanılır.²² Son yıllarda birçok kemik yerine geçen

materyal geliştirildiği halde, otojen greftler, halen tüm dört temel biyolojik özelliği taşıyan tek greft materyali olarak altın standart konumundadır.²³ (ramus grefti vakası veya otojen kemik vakası koy)

3.1.2. Allogreftler

Otojen greftin temel alternatifi, uyumlu bir canlı vericiden veya kavadradan alınan kemik ürünlerinin kullanılmasıdır.^{2,21} Taze ve dondurulmuş allogreftler, üstün osteoinduktif özelliklere sahip olmalarına rağmen, günümüzde nadiren kullanılmaktadır; bunun nedeni, doku reddi yanıt riski, süreli raf ömrü ve enfeksiyöz hastalık riskinin artmasıdır. Allogreft materyalinin dondurarak kurutulması, materyalin raf ömrünü uzatabilir ve immünojenikliği azaltabilir; ancak bu, osteoinduktif potansiyelin azalması, yapısal dayanıklılığın ve osseointegrasyonun zayıflaması gibi durumlara yol açar.¹⁷

Son zamanlarda, allogreft kullanımı sıkça tercih edilmektedir.² Bu tercih, büyük kemik defektlerinde özellikle, daha önce bahsedilen otojen greft prosedürleriyle ilişkili birçok önemli endişenin hafifletilmesine dayanır. Ancak, enfeksiyöz hastalıkların bulaşma riski gibi sınırlamalar devam etmektedir.²² Allogreftler, kemik büyütme işlemlerinde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (GBR) amacıyla xenogreftlerle birlikte başarıyla kullanılmıştır.²³ Allogreft materyalleri, alıcı bölgelerin ihtiyaçlarına göre özel şekillerde de üretililebilir. (botiiss almanyada yaptırdığımız bone blok vaka resmini koy)

Ancak, süngerimsi otojen ve allogreftler zayıf mekanik dayanıklılığa sahiptir ve süngerimsi allogreftlerin iyileşme kapasitesi de yetersizdir; bazı işlem teknikleri, materyallerin osteoinduktif özelliklerini azaltır.²² Süngerimsi allogreftler, lokal konak inflamatuvar yanıtına neden olabilir ve bu, yeni kemik oluşumunu engelleyebilecek fibroz doku oluşumuna yol açar. Kortikal allogreftler, kortikal otojen greftlere benzer olup, önemli ölçüde mekanik dayanıklılığa sahiptir ve büyük ölçüde, ilk inflamatuvar yanıt sonrası kemik iyileşme süreçlerinin gerçekleşmesi için mekanik bir iskelet sağlamaya hizmet ederler.^{2,23}

Dış hekimliği uygulamalarında, allogreftler, alveolar kemik yüksekliği veya ciddi kemik atrofi gibi defisitleri gidermek ve implant yerleştirilmesi için yeterli kemik yüksekliği sağlamak amacıyla rutin olarak kullanılır.² Son yıllarda, doku tedarikindeki kısıtlamalar ve uzun vadeli kullanım sonrası yüksek başarısızlık oranlarının bulunması, allogreft materyallerinin kullanımında azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, Avrupa'da allogreftlerin kullanımına ilişkin artan düzenleyici kısıtlamalar, daha çok sentetik greft materyallerine yönelime yol açmıştır.²³

Demineralize Kemik Matrisi (DBM), asit işlemiyle mineral yapısından arındırılmış bir allogreft türevidir.²² Demineralizasyon işleminden sonra, orijinal dokunun trabeküler yapısı korunur ve bu da damar içi gelişim ve öncü hücrelerin infiltrasyonu ile kemik oluşumunu destekler.¹⁸ Dondurularak kurutulmuş DBM, ilk olarak piyasada bulunan ve çeşitli formlarda (bloklar, partiküller, tozlar) kullanılan bir hazırlıktır ve osteokonduktif bir matris sağlar.^{2,24}

Son yıllarda, DBM, gliserol, nişasta, hyaluronik asit gibi taşıyıcı maddeler eklenerek diş uygulamalarında giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Bu hazırlık, karışımın sertleşmesi ve bileşenlerin dayanıklılığını artırması sayesinde kullanım kolaylığı ve uyum sağlar. Ayrıca, dondurularak kurutulmuş DBM'nin BMP salınımı yavaşlamış olup, kemik rejenerasyonunu indüklemeye yeteneği artmıştır.^{2,15} Demineralize kemik matrisi, asit işlemi sırasında kemik yüzey antijen yapısının elimine edilmesi sayesinde, az immünolojik reddedilme ile kolayca kullanılabilir ve allogreftlerin geleneksel avantajlarını gösterir.^{2,21,22,23,24} Ancak, DBM'nin yapısal destek sağlama kapasitesi zayıftır; bu nedenle, yalnızca kemik defektlerini doldurmak amacıyla kullanılır ve genellikle diğer allogreftler, BMP'ler veya karışık kemik yerine geçen materyallerle kombine edilir.^{2,17}

Allogreftler, tek başına kötü bir greft ikamesi olmasına rağmen, BMP'ler veya hidroksiapatit taşıyıcı ile birlikte kullanıldığında osseointegrasyonu iyileştirebilir.^{2,19}

3.1.3. Xenogreftler

Daha önce de tartışıldığı gibi, otojen ve allogreftler, kemik grefti uygulamalarında yüksek başarı oranlarına sahip olmalarına rağmen, doğuştan gelen sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle, kemik büyümesini teşvik eden, osteojenik, osteokonduktif ve osteoindüktif potansiyelleri arttırmak ve uygun bir kemik büyüme mikro ortamı yaratmak amacıyla doğal kemik ikameleri geliştirilmiştir.^{2,20} Xenogreftler, konakçıdan genetik olarak farklı bir türden alınan greft materyalleridir.¹⁹

Diş hekimliği alanında en yaygın xenogreft kaynağı, ticari olarak bulunan deproteinize sığır kemiğidir. Araştırmalar, sığır kemiği ile onarılan maksiller sinüs defekt bölgelerinde, 6 ay sonra %39 oranında yeni kemik oluşumu sağlandığını göstermiştir. Ayrıca, sığır kemiği ile greftlenen bölgede, kalan materyalin oranının %31 olduğu, otojen kemikte ise sadece %18 olduğu bulunmuştur.²⁰ Bu istatistikler, sığır kemiğinin yeni kemik oluşumunu uyarmada etkinliğinin, otojen kemik ile yaklaştığını veya bundan daha iyi olabileceğini göstermektedir. Ozkan ve arkadaşlarının (2011) yaptığı 5 yıllık prospektif takip çalışmasında, sığır kemik greftleri kullanılarak gerçekleştirilen tek aşamalı maksiller sinüs genişletme işlemlerinin

ardından, implantların birlikte yerleştirilebileceği yeterli kalite ve hacimde kemik sağlandığını ortaya koymuştur.²⁵

Şu anda araştırılan ve umut vaat eden bir xenogreft materyali ise chitosan'dır. Chitosan, deniz yaşayan kabuklu canlılardan elde edilir, glukozamin ve N-asetilglukozamin içeren doğal bir polimerdir. Chitosan, osteoblastik aktiviteyi destekleyen, mineralize kemik matrisi oluşumunu sağlayan ve MSC'lerin osteoblastlara farklılaşmasını teşvik eden bir yapısal iskelet sağlayarak kemik rejenerasyonunu teşvik edebilir. Chitosan, boncuklar, filmler, hidrojeller ve gözenekli iskeleler gibi çeşitli formlarda bulunabilir.²⁶ Ancak, chitosan'ın zayıf mekanik özellikleri nedeniyle, genellikle jelatin, kalsiyum fosfatlar ve biyoglas gibi diğer materyallerle kombine edilir; böylece daha üstün özellikler sağlanır. Chitosan bazlı kemik ikamesi materyallerinin sunduğu çok yönlülük, onları geleneksel otojen greftlerin ötesinde umut vaat eden alternatifler haline getirir. Son araştırmalar, diş alanında chitosan bazlı materyallerin, membran olarak başarılı kullanımlarını rapor etmektedir.^{2,26}

3.1.4. Fitogenik Materyaller

Fitogenik materyaller, bitki kaynaklı kemik ikameleri olup, Gusuibu, mercan temelli kemik ikameleri ve deniz algleri gibi materyalleri içerir. Gusuibu, Çin geleneksel şifalı bitkilerinden olup, Çinli hastalarda kemik kırıkları ve osteoartrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır.² Gusuibu, çok yıllık pteridofit olan *Drynaria fortunei*'nin kuru köküne verilen isimdir. Bu materyalin, osteoinduktif özellikler, artmış alkalik fosfat aktivitesi ve dolayısıyla kemik kalsifikasyonu ve remodelasyonunu desteklediği gösterilmiştir.^{2,19} Wong ve Rabie, Gusuibu'nun, kolajen taşıyıcıyla entegre edildiğinde, kemik defektinde yeni kemik oluşumunu %24 artırdığını ve BMP'ler gibi büyüme faktörleri taşıyan absorpsiyon edilebilir kolajen süngerine kıyasla %90 oranında artış sağladığını bulmuşlardır.^{2,27} Bu sonuçlar, Gusuibu'nun, kolajen taşıyıcıyla kullanıldığında, otojenik greft ile benzer şekilde, yeni kemik oluşumunu teşvikte etkili olabileceğini göstermektedir. Diş hekimliğinde, Gusuibu'nun, ortodontik diş hareketi sonrası kemik remodelasyonunu hızlandırdığı ve osteoblast aktivitesini desteklediği gösterilmiştir; ayrıca hücre kültürü çalışmaları, Gusuibu'nun osteoklast ve osteoblast aktivitelerini düzenleyerek kemik remodelasyonunu sağlayabildiğini ortaya koymuştur.²⁷

Mercan temelli kemik ikameleri, çoğunlukla kalsiyum karbonat içerir ve doğal formunda veya amonyum fosfat ile ısı işlemiyle işlenerek, fazla kalıntı içermeyen kristalize HA'ye dönüştürülür.^{2,11,22} Doğal mercan HA'nın en önemli sorunu kırılabilirliği ve yüksek resorpsiyon oranıdır; bu nedenle, mercan bazlı materyaller, genellikle granül veya blok halinde, trabekli

kemiğe çok benzeyen yapısal çerçeveyi sağlamak amacıyla kullanılır.¹⁹ Araştırmalar, mercanHA'nın, non-mercan HA'ya kıyasla vaskülarizasyonu artırdığını ve hücre yapışmasını teşvik etmede daha üstün olduğunu göstermektedir.¹⁹ Klinik uygulamalarda, mercan HA sıklıkla otojenik materyallerle kombine edilir veya BMP gibi osteoindüktif büyüme faktörleri taşıyıcı olarak kullanılır, böylece kemik iyileşmesini artırır.^{2,19}

Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar, korallin HA'nın mekanik özelliklerini geliştirmeye yönelik çeşitli mekanizmaları araştırmaktadır. Bu mekanizmalar arasında flor ve zirkonyum ile doping yapma, mekanik mukavemeti artırmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, stronsiyum iyonlarının eklenmesi, kemik oluşumunu teşvik ederken kemik rezorpsiyonunun engellenmesine olanak tanır. Diş hekimliğinde kullanılan korallin HA bazlı materyaller, farklı gözenek çaplarına sahip olup, iyi sıkıştırma dayanımı, düşük immünojenik özellikler ve iyi kemik bağlama kapasitesi gösterir; ancak, nispeten düşük çekme dayanımı, kırılabilirlik ve rezorpsiyon açısından zayıftırlar.¹⁵ Bu materyaller, maksiller sinüs kaldırma, periodontal kemik defektleri ve alveolar rekonstrüksiyon gibi işlemlerde, diş implantlarının yerleştirilmesinde kullanılmaktadır.^{2,15}

AlgiPoreTM, deniz alglerinden elde edilen doğal bir HA olup, 1988 yılından beri klinik olarak kemik ikamesi materyali olarak kullanılmaktadır.²⁸ Bu materyal, zamanla iyi rezorbe olması gibi istenen özelliklere sahiptir. Ayrıca, GFs ve MSC'ler için taşıyıcı olarak da işlev görebilir [83–85]. Son gelişmelerde, resorpsiyon sürelerini azaltmayı ve kemik iyileşmesi için gereken hacim desteğini korumayı amaçlayan β -TCP ile kombinasyon halinde kullanılmıştır.^{2,28} Ewers tarafından yapılan 14 yıllık longitudinal çalışma, AlgiPoreTM ile sinüs greftleme sonrası atrofik maksillalarda %95 implant başarı oranı bulmuştur.² AlgiPoreTM, düşük immünojenikliği, biyouyumluluğu ve kemik bağlama kapasitesi sayesinde kemik doldurma konusunda oldukça tercih edilen bir kemik ikamesidir.²⁸ Klinik olarak, genellikle diş çekimi sonrası alan boşluğunu doldurmak ve kemik deformitelerini önlemek amacıyla diğer materyallerle birlikte kullanılmıştır.²⁸

3.2. Sentetik Kemik İkame Materyalleri

Donör bölgelerindeki potansiyel immünojenik ve morbiditeyi azaltmak amacıyla, doğal kemik özelliklerine yakın sentetik kemik ikame materyalleri geliştirilmiştir. Ancak, mevcut sentetik materyaller yalnızca osteoentegrasyon ve osteokondüksiyon özellikleri gösterir.^{2,15} Bu sınıfa giren materyaller arasında kalsiyum fosfat seramikleri (hidroksiapatit (HA), trikalsiyum fosfat (TCP) ve biyoglas), metaller (örneğin nikel-titanyum),

polimerler (polimetilmetakrilat (PMMA), poliglikolidler) ve kalsiyum fosfat çimentoları bulunur.^{2,22}

3.2.1. Hidroksiapatit (HA)

HA'nın, kemiğin inorganik bileşenine yakın olması nedeniyle kemik grefti materyali olarak kullanılabilir. Önceki çalışmalar, yalnızca veya polimer ile kombinasyon halinde kullanılan sentetik HA ile greftleme sonrası oluşan yeni kemik kalitesinin ve miktarının, alveolar sırt yüksekliğinin devamını sağlamada, sinüs kaldırmada ve periodontal problemlerde yetersiz olduğunu göstermiştir.² Bu nedenle, diş hekimliğinde HA'nın kullanımı genellikle implantların kaplanması, eksternal fiksasyon çivileri veya düşük yük altında olan bölgelerle sınırlıdır.²

HA tabanlı kemik ikame materyallerinde son gelişmeler, doğal kemiğin bileşimine daha yakın olan nano boyutlu HA üretimini araştırmaktadır. Bu nano boyutlu materyallerin geliştirilmesinin temel nedeni, kemiğin ekstrasellüler matrise yakın bir özellik sunması; dış çevresel uyarılara daha hızlı yanıt vermesi; büyüme faktörleri gibi biyolojik aktif moleküllerin daha etkili taşınması ve kontrollü salınımını sağlamasıdır; böylece osteorejeneratif özellikler artırılır.^{2,29} Nanokristalin HA, geleneksel formuna kıyasla daha iyi biyolojik performans ve çözünübilirlik sergiler. Nanostrüktür, daha büyük yüzey alanı sağlayarak, osteojenik öncü hücrelerin yapışmasını artırır ve yoğunlaşmayı geliştirdiği için kırılma tokluğu ve diğer mekanik özellikleri iyileştirir. Tüm bu alanlarda geleneksel HA'ya kıyasla önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, nanokristalin HA'nın yaygın kullanımını destekleyecek yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır.²⁹

3.2.2. Trikalsiyum Fosfat Seramikleri (β -TCP)

TCP, iki kristal formu olan α -TCP ve β -TCP'ye sahiptir.^{2,15} Saf faz β -TCP'nin birçok arzu edilen özelliği vardır: kolay işlenebilirlik, iyileşmenin izlenmesini sağlayan radyopaklık, makroporozite sayesinde fibro-vasküler büyüme ve hücre yapışmasını teşvik eden iyi osteokondüktiviteye sahiptir.¹⁵ β -TCP'nin birbirine bağlı gözenekli yapısı, vaskülarizasyonu artırırken, aynı zamanda malzemenin sıkıştırmadaki mekanik dayanıklılığını zayıflatır.^{2,16,17} Bu nedenle, β -TCP, kemik ikamesi olarak değil, kemik defektlerinde ve morfolojik bölgelerde dolgu malzemesi olarak kullanılır. En yaygın kullanım alanları, periodontal ve periapikal defektlerin onarımıdır.²

3.2.3. Bifazik Kalsiyum Fosfat Seramikleri (HA ve β -TCP Seramikleri)

Önceki birkaç on yıldaki gelişmeler, hem β -TCP'nin rezorbe edilebilirliğini hem de HA'nın osteokonduktif potansiyelini kullanabilen bir materyal geliştirmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla, β -TCP ve HA'nın birlikte kullanıldığı bifazik kalsiyum fosfat seramikleri geliştirilmiştir. Bu da bifazik CP seramiklerinin en büyük avantajlarını oluşturur.^{2,15,17} Ayrıca, biphazik kalsiyum fosfat seramiklerinin rezorpsiyonu ve osteokonduktivitesi, HA/ β -TCP oranını değiştirerek kontrol edilebilir. Mekanik dayanıklılık açısından β -TCP'ye göre geliştirilmiş olmasına rağmen, bifazik CP seramiklerinin sıkıştırma dayanımı, kortikal kemiğin dayanımından daha düşüktür.^{2,15} Bu seramiklerin, periapikal cerrahide kemik ikamesi olarak kullanımı önerilmiştir ve iki yıllık takipte klinik sonuçlar öngörülebilir olup, tamamen alveolar kemik iyileşmesi sağlanmıştır.¹⁵ Bu nedenle, bu materyalin, osteokondüksiyon ve osteoindüksiyon süreçleri aracılığıyla kemik iyileşmesi potansiyeli gösterdiği ve klinik uygulamalarda daha fazla araştırılabileceği düşünülmektedir.

3.2.4. Biyobozunur Cam (Bioactive Glass - BAG)

Biyobozunur camlar (BAG), silikat esaslı yapay seramikler grubudur ve silikatlar ile minerallerden oluşur.^{2,15} İmplantasyon sırasında vücut sıvılarına maruz kalınca, silikon iyonları sızabilir ve birikerek malzemenin yüzeyinde HA tabakası oluşturabilir; bu da osteojenik öncü hücrelerin yapışmasını sağlar.

Son araştırmalar, BAG'ye çeşitli iyonların eklenmesinin materyalin özelliklerini geliştirebileceğini göstermiştir. Esfahanizadeh ve arkadaşları, çinko-dop edilmiş BAG'nin periodontal hastalıkla ilişkili mikropların biofilm oluşumunu azalttığını bulmuştur. Bu mikroplar, periodontal doku tahribatında ve peri-implantitis gelişiminde merkezi rol oynar.^{15,19} Markette bulunan PerioGlas® ve UniGraft® gibi ürünler, 90–710 μ m partikül boyutlarına sahip biyoglas ürünleridir. Bu ürünlerin avantajları arasında kolay kullanımı ve defekt bölgesine uyum sağlama yeteneği bulunur ve periodontal cerrahide kemik rejenerasyonunu teşvik etmek amacıyla başarıyla kullanılmıştır. Ayrıca, UniGraft® ile tedavi edilen 13 hastada, periodontal derinliklerde anlamlı azalma ve klinik tutunmada iyileşme gözlenmiştir.^{2,30,31,32}

Ancak, biyoglaslar kırılabilir ve düşük mekanik dayanıklılık ile kırılma direnci zayıftır. Bu nedenle, diş hekimliğinde kullanım alanları düşük stresli ortamlara veya diğer greft materyalleriyle kombinasyonuna sınırlıdır. (Tablo 2)^{31,32} Biyoglas materyalleri, tek taraflı alveolar yarık kemiklerinin güçlendirilmesinde, periodontal kemik defektlerinin yöneti-

minde ve diş çekimi sonrası alveolar kemiğin korunmasında başarılı bir şekilde kullanılmıştır.^{31,32}

3.2.5. Kalsiyum Fosfat Sementleri (CPC'ler)

Kalsiyum Fosfat Sementleri genellikle iki veya üç bileşenli sistemler olup, su içeren bileşen ve genellikle sinterlenmiş CP materyali içeren toz bileşeninden oluşur; örneğin α -TCP ve HA. Bu bileşenlerin karıştırılmasıyla, ortamda kendiliğinden sertleşen, işlenebilir bir macun elde edilir ve oda sıcaklığında HA nanokristalleri oluşur.^{2,18} CPC'lerin temel avantajları arasında kendi kendine sertleşebilme yeteneği, macunun defekt bölgesine şekil verilebilmesi, kemiğin yapısı ve bileşiminin tekrarlanabilir şekilde taklit edilmesi, yüksek biyouyumluluk, farklı kemik defektleri için çeşitli formlarda bulunabilirlik ve osteokondüktif özellikler yer alır.^{2,12} Ancak, CPC'lerin makroporoz yapıdan yoksun olması, hücre yapışması, sıvı alış-verişi ve onarım hızını sınırlayan bir faktördür.²⁻¹⁵ Ayrıca, tam sertleşme reaksiyonunun tamamlanmaması ve buna bağlı inflamatuvar reaksiyon olasılığı, CPC'lerin önemli bir dezavantajıdır. Son araştırmalar, bu eksiklikleri gidermeye yönelik çeşitli stratejiler geliştirmiştir. Bunlar arasında, önceden hazırlanmış 3D yazıcıyla üretilmiş CPC iskeleleri ve çeşitli mekanizmalarla CPC'nin enjekte edilebilirliğinin artırılması (örneğin, chitosan, jelatin ve hyaluronik asit gibi viskoz bağlayıcıların eklenmesi), partikül boyutu, dağılımı, şekli ve partikül içi etkileşimlerin optimize edilmesi, sertleşme reaksiyonunun düzenlenmesi ve dış faktörlerin (şırınga ve iğne boyutları gibi) değiştirilmesi yer alır.^{19,26} Ayrıca, araştırmalar, silisyum ve stronsiyum gibi iyonlarla CPC'lerin doping edilerek osteokondüktivitenin artırılması ve bioaktif cam eklenerek biyoyararlılığın geliştirilmesi ile büyüme faktörleri ve kök hücrelerle infüze edilerek osteo-indüktivitenin artırılması üzerine odaklanmıştır.^{2,19}

3.2.6. Kalsiyum Sülfatlar

Kalsiyum sülfatlar, ısıtılmış jips tozunu temsil eder ve sonunda alfa-hemihidrat adı verilen kristal yapıya dönüşür.^{2,13} Su ile tekrar ıslatıldığında, bu toz halindeki hemihidrat, kendiliğinden sertleşen bir macun haline gelir ve böylece çeşitli şekil ve boyutlardaki kemik defektlerine şekil verilebilir.^{2,32} Kalsiyum sülfatlar, geçmişte kemik rejenerasyonunda osteokondüktif iskele olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Son çalışmalar, kalsiyum sülfatların, kemik iyileşmesini teşvik eden osteoindüktif moleküllerin salınımı nedeniyle osteoindüktif özellikler de kazandığını göstermiştir. Bu materyalin temel avantajları düşük maliyet, yüksek erişilebilirlik, yüksek biyouyumluluk, kısa sertleşme süresi ve osteokondüktivitedir, yeni kemik

oluşum hızını aşan hızda rezorbe olması ve bu nedenle defekt bölgesinde mekanik özelliklerin önemli ölçüde kaybolmaktadır.^{2,12,13,15,29}

3.2.7. Polimerler

Sentetik polimerler, ayrıca bozulabilir ve bozulmaz alt türlere ayrılır. Bu grup materyalin temel avantajları arasında, özelleştirilebilir formlar, düşük immünojeniklik, kontrollü rezorbe edilebilirlik, gözeneklilik ve fizikokimyasal yapı yer alır.^{13,14} Ancak, asidik bozunma ürünlerinin salınımına bağlı olarak yerel pH'nin değişmesi, osteokonduktivite ve hücre yapışma kapasitesinin zayıflaması gibi endişeler, diş hekimliği alanında kullanımını sınırlar. Polimer temelli kemik ikame materyalleri üzerinde yapılan hayvan çalışmaları çeşitli sonuçlar göstermiştir; çoğu durumda herhangi bir komplikasyon olmamakla birlikte, bazen inflamatuvar reaksiyonlar gözlenmiştir.^{2,19}

3.2.8. Metaller

Diş hekimliğinde, mekanik olarak stabil, biyouyumlu ve elastik modülü gibi özellikleri nedeniyle nikel-titanyum malzemelerin kemik rejenerasyonunda kullanımı araştırılmıştır. Çalışmalar, 50-125 µm arasında pore çaplarına sahip nikel-titanyum membranların, vaskülarizasyon ve kemik iyileşmesine yol açtığını göstermiştir. Nikel-titanyum membranın temel rolü yapısal iskelet oluşturmaktır. Yıllar içinde, titanyum membranlar, alveolar kemik defektleri, otogreft malzemelerinin stabilizasyonu, diğer greft materyallerine destek ve GBR için bariyer membranı olarak kullanılmıştır.^{2,33}

Son yıllarda, Liu ve ekibi, saf Mg (%99,9) ve Mg-30 wt% Sr alaşım- lı, yüksek saflıkta grafit pota içinde, karışık gaz atmosferinde üretilmiş, biyouyumluluk ve dayanıklılığı yüksek yeni bir magnezyum bazlı kemik ikamesi geliştirmiştir [165,166]. Bu yeni malzeme, rezorpte olma özelliği, üstün mekanik özellikler ve biyouyumluluk açısından, geleneksel kemik greftlerine kıyasla iyileştirilmiş performans gösterdi. Bu bulgular, özellikle yük taşıyan alanlarda kemik ikamesi olarak kullanılma potansiyelini göstermektedir.³⁴

3.3. Biyomalzeme Kompozit Kemik İkame Malzemeleri

Kompozit kemik ikame malzemeleri, biyoglas ve polimerler gibi farklı malzemelerin osteokonduktif özelliklerini birleştirerek, ortaya çıkan malzemenin mekanik özelliklerini geliştirmeyi amaçlar. Birden fazla malzemenin birleşimiyle oluşturulan kompozit kemik ikameleri, çeşitli malzemelerin avantajlarından faydalanmak amacıyla kullanılır.²

NanoBone™, nispeten yeni bir kompozit kemik ikamesidir ve %76 nanokristalin HA (hidroksiapatit) ve %24 silis dioksit içerir.² Silis dioksit bileşeni, kemiğin yeniden şekillenmesinde, otolog proteinlerin yüzey yapışması aracılığıyla rol oynar. NanoBone™, yüksek gözenekliliğe sahip olmasına rağmen, yüksek kırık dayanıklılığı ve mekanik mukavemeti korur. Hızlı etki gösterir ve konak dokusuna hızla entegre olabilir. Çalışmalar, hayvan modellerinde yeni trabeküler kemik oluşumu gözlemiş ve ardından sekiz ay sonra tam kemik rejenerasyonunun ardından kompozit malzemenin rezorbe olduğunu rapor etmiştir.³⁵ İnsan denekler üzerinde yapılan daha ileri çalışmalar, NanoBone™'un çekim bölgelerinde alveolar kemik yüksekliğini koruyabildiğini göstermiştir. Platelet zengin fibrin ile birlikte kullanıldığında, kemik rejenerasyonunu hızlandırabilir ve mandibula kistleri çıkarıldıktan sonra yeni oluşan kemiğin kalitesini ve miktarını artırabilir.³⁵

Diş hekimliğinde diğer bir kompozit kemik ikamesi ürün ise Fortoss Vital™'dır. Bu ürün, β -TCP içeren biphasik alloplastik bir malzeme olup, kalsiyum sülfat matriksi içinde bulunur. İki bileşen karıştırıldığında, yüksek uyum sağlayan, kendiliğinden sertleşen bir macun oluşur. Bu yapı, defekt bölgesine yüksek uyum sağlayabilir. Bu materyal, osteokondüktif yapısal bir iskelet görevi görür ve negatif yüzey yüküne sahiptir; bu sayede pozitif yüklü BMP'leri ve interstisyel sıvıyı çekerek, osteoblastların greft bölgesine göçünü teşvik eder ve böylece kemik rejenerasyonunu artırır.^{35,36}

3.4. Büyüme Faktörü Tabanlı Kemik İkamesi (GFBS'ler)

BMP'ler, platelet kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF'ler) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) gibi büyüme faktörlerinin osteoindüktif özelliklere sahip olduğu bulunmuş ve böylece kemik defektlerinin hızla iyileşmesine olanak sağlamıştır. Diş hekimliği alanında, büyüme faktörleriyle bioaktif malzemelerin ilk kullanımı, bisfosfonatla ilişkili çene osteonekrozu (BRONJ) hastalarında kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla plazma zengini büyüme faktörleri (PRGF), platelet zengini plazma (PRP) ve fibrin zengini plazma (PRF) kullanımınıdır. Son çalışmalar, infrabony defektlerin ve sinüs genişletilmesinin tedavisinde PRP'nin diğer greft materyalleriyle birlikte kullanılmasının ek fayda sağlayıp sağlamadığı konusunda farklı sonuçlar ortaya koymuştur.^{2,36}

Büyüme faktörleri içeren bioaktif ürünlerin kullanımı, bilateral maksiller sinüs genişletmesi, sırt genişletmesi, implant kaplaması ve kemik ile sırt defektleri gibi alanlarda kullanılmaktadır. Ancak, GFBS'lerin hedeflenen kemik rejenerasyonunda etkin kullanımıyla ilgili birkaç endişe devam etmektedir. Bunlar arasında, GFBS'lerin osteokondüktif yeteneklerinin olmaması nedeniyle yapısal bir iskeleye ihtiyaç duyulması ve bü-

yüme faktörlerinin, tedavi süresi boyunca biyolojik aktivitesini koruyarak hedef dokuya ulaşması gerekliliği yer alır. Bu endişeleri ele alan stratejiler arasında, GF'lerin iskele içine hapsedilmesi, GF'lerin iskeleye kovalent veya kovalent olmayan bağlanması ve mikro/nano partiküller kullanılarak GF rezervuarlarının oluşturulması ve böylece uzun süreli kontrollü salınım sağlanması yer alır.^{2,37}

Diş hekimliği alanında, periodontal rejenerasyon için çok potansiyelli köken hücrelerinin kullanımıyla ilgili çeşitli ön klinik çalışmalar yapılmıştır. Cao ve Hu, çıkarılan üçüncü molar diş pulpasından türetilen heterolog MSC'lerin, hücre yaprakları veya hücre enjeksiyonları şeklinde, periodontal defektlerde alveolar kemik yüksekliğini sırasıyla 52.7 mm ve 32.4 mm artırdığını göstermiştir.^{2,38,39,40} Gözlemlenen kemik yükselmelerindeki fark, muhtemelen hücre yapraklarının 3D yapısının, yapısal iskelelerin fizyolojik fonksiyonunu taklit etme yeteneğine bağlıdır.^{38,39,40} Ayrıca, Park ve arkadaşları, heterolog periodontal ligament (periodontal bağ dokusu) hücrelerinden türetilen MSC'lerin periodontal defektlerde kullanıldığında, heterolog diş pulpasından türetilen MSC'lere göre, alveolar kemik rejenerasyonunu daha fazla artırdığını bulmuşlardır.^{39,40} Klinik olarak onaylanmış ve ticari olarak kullanılabilen ürünler arasında, uygun bir iskele ile otolog MSC'leri kullanan Bioseed-Oral Bone™ ve Osteotransplant DENT™ bulunmaktadır. Bu ürünler, ciddi derecede atrofik maksillaya sinüs genişletme amacıyla kullanılmakta ve öngörülebilir implant yerleştirilmesi sağlamaktadır.⁴⁰

4. Diş Hekimliğinde Kemik grefti Malzemelerinin Geleceği

İlk defa birkaç on yıl önce ideal kemik grefti malzemesinin kriterleri belirlenmiş olsa da, günümüzde otogreftler hâlâ altın standart olup, dört temel biyolojik özelliğin tamamını taşıyan tek malzemedir. Ancak, sınırlı bulunabilirlikleri ve diğer önceki sınırlamalar nedeniyle, alternatif greft malzemelerine ve yeni sentetik kemik ikamelerine olan ilgi artmıştır. Bu ihtiyacı karşılamaya yönelik büyük çabalar olmasına rağmen, piyasada mevcut olan tüm malzemeler hâlâ biomekanik performans açısından bazı eksiklikler göstermektedir.^{2,17}

Ayrıca, kemik rejenerasyon potansiyelini artırmak ve istenmeyen inflamatuvar yanıtları engellemek amacıyla osteoindüktif büyüme faktörleri ve/veya MSC'lerin yapısal iskele ile birlikte kullanılması konusunda son zamanlarda bir eğilim oluşmuştur. Ek olarak, büyüme faktörlerinin biyolojik aktivitesini koruyarak kontrollü zamanlı salınım sağlayan sistemlerin geliştirilmesine de ilgi artmıştır. Çalışmalar, daha fazla ticari ürünün tanıtımını için temel oluşturacaktır.^{14,17,37}

5. Sonuçlar

Partiküller veya bloklar şeklinde olan kemik grefti ve ikame malzemeleri, genellikle diş hekimliğinde kaybolan sert doku yapılarını yeniden oluşturmak amacıyla kullanılır. Yeni ve daha verimli diş grefti malzemelerine yüksek ve artan bir talep vardır. Mevcut kemik grefti ve ikame malzemeleri, öncelikle osteo-konduktif kriterleri karşılayan yapısal bir çerçeve görevi görmektedir. Ayrıca, tüm mevcut otogreft türevi olmayan malzemelerle ilgili olarak alıcı-vücut tepkileri gibi potansiyel sorunlar devam etmektedir.

Bu malzemeleri ve büyüme faktörlerini moleküler düzeyde daha iyi anlamamız, yapılarını daha iyi kontrol etmemize ve değiştirmemize, yüzey özelliklerini anlamamıza ve diğer malzemeler veya fizyolojik ortam ile etkileşimini ayarlamamıza olanak tanımaktadır. Bu ilerlemeler, nihayetinde daha etkili diş kemik ikameleri tasarlamamıza ve geliştirmemize imkan sağlayacaktır.

Bununla birlikte, bu kemik ikamelerinin maliyeti de önemli bir faktördür. Klinik uzmanları, bu yeni teknolojilerin maliyetlerini, mevcut osteo-konduktif sadece implantların sağladığı fayda ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmelidir. Bu alandaki sürekli teknolojik gelişmeler sayesinde, doğal kemik greftleri yavaş yavaş sentetik kemik ikameleri ile yer değiştirmektedir. Büyüme faktörleri ve canlı osteogonik hücreler kullanarak kemik rejenerasyonunu indükleyebilen hibrit greftlerin geliştirilmesi, diş kemik grefti ve diş implantlarının geleceğini temsil etmektedir. İyi örnekler arasında, kemik morfogenoza proteinleri veya platelet kaynaklı büyüme faktörlerini kontrollü şekilde salabilen kemik ikameleri bulunmaktadır.²

KEMİK ÖGMENTASYON YÖNTEMLERİ

Uzun süreli dişsizlik, periodontitis, travma, Tümör ya da kist cerrahisi ve çeşitli deformiteler, çene kemiklerinde doku kaybına ve çeneler arasında ilişki bozukluğuna neden olabilir. Bu durumlar, alveolar kemikte vestibülo-lingual ya da palatinal kalınlığın azalmasına (horizontal defekt) ya da kemik yüksekliğinde azalmaya (vertikal defekt) yol açabilir. Vertikal kemik defektleri daha çok periodontitis, travma ya da diş çekimi sonrası ortaya çıkar. Diş çekiminden sonra bukkal kemikte 4-5 mm'ye kadar rezorbsiyon meydana gelebilir.^{1,8,9} Dişsizliğin devam etmesiyle bu rezorbsiyon palatinal ya da lingual yönde de görülebilir. Vertikal kemik defektleri dental implantlar için yetersiz kemik desteği oluşturabilir, interoklüzal mesafede artışa, implant-kuron oranında uygunsuzluğa ve özellikle anterior bölgede estetik açıdan başarısızlığa neden olabilir.⁹ Bu yüzden vertikal kemik defektlerinin onarımı oldukça zor ve komplike olabilir.

Vertikal kemik defektleri onley greftler, distraksiyon Osteogenezi ve interpozisyonel greftleme gibi yöntemlerle onarılabılır. Otojen blok greftlerle yapılan onley greftleme oldukça sık tercih edilir, fakat %50'ye varan rezorbsiyon ve mukoperiosteal flebin zorla kapatılmasından kaynaklanan yara açılma gibi dezavantajları vardır. Distraksiyon Osteogenezi ise kemik greftine ihtiyaç duyulmaması, donör saha morbiditesi oluşturmaması, daha az rezorbsiyon ve yumuşak doku kazanımı gibi avantajlara sahiptir; ancak pin enfeksiyonu, vektör kontrolünün zor olması ve ikinci cerrahi gereksinimi gibi dezavantajları da vardır.^{1,7,8}

Vertikal kemik defektleri için tercih edilen başka bir yöntem ise segmental Osteotomiler ve interpozisyonel greftlemedir. İnterpozisyonel ya da sandviç greftleme, pediküllü 2 kemik parçası arasında greft yerleştirilerek daha etkili ve düzgün bir iyileşme hedefler. Bu teknik ilk olarak 1966'da Barros Saint Pastour tarafından tanımlanmıştır. 1975'te Harle "vizör" Osteotomisini ortaya atarak anterior ve posterior mandibulanın vertikal yönde ogmantasyonunu ve bunun protez tutuculuğuna etkisini araştırmıştır. Daha sonra Schettler, horizontal Osteotomi ile mandibulanın vertikal yönde yükseltilmesini ve bunun protez tutuculuğuna olumlu katkısını ortaya koymuştur.^{1,41-47} Bu teknik daha sonra Schettler ve Hotterman tarafından tavşanlar üzerinde revize edilmiş ve 6 hafta sonunda greftin iyi vaskülarize olmuş ve ana kemikten ayırt edilemez hale geldiği bildirilmiştir. Harle ve Schettler'in ortaya attığı bu teknik daha sonra başka araştırmacılar tarafından da modifikasyona uğrayıp başarıyla uygulanmıştır. İnterpozisyonel greftleme ilk ortaya atıldığında daha çok protez tutuculuğunu artırmayı hedeflerken, daha sonra dental implantlar için gereken dikey kemik yüksekliğini oluşturmak amacıyla da oldukça etkili hale gelmiştir. Literatür, bu yöntemin özellikle posterior ve anterior vertikal defektlerde ve ileri derecede atrofik kısmi ya da tam dişsiz maksilla vakasında Le Fort I Osteotomisi ile birlikte tercih edildiğini ortaya koymaktadır.^{1,41-47}

ALVEOLER ÖGMENTASYON YÖNTEMLERİ

MAKSİLLER SİNÜS TABANI YÜKSELTİLMESİ

Dişsiz maksillada, posteriyor bölgede diş çekiminden sonra sinus boşluğu genişleyebilir ve bu durum implant yerleşimi için gereken kemik yüksekliğini azaltabilir. Bu yüzden, maksiller sinüs tabanı cerrahi olarak yükseltilerek kemik yüksekliği artırılabilir. Bu teknik, diğer cerrahilerle kıyaslandığında daha basit ve öngörülebilir sonuçlar verir. Ancak en önemli komplikasyonu, oldukça ince ve hassas olan sinus membranının perforasyona uğrama riskinin yüksek olmasıdır. Bu durum, cerrahi vakaların yaklaşık %20-30'unda ortaya çıkabilir.^{5,48}

Schneiderian membranı 0,3-0,8 mm kalınlığındadır ve elastik dokusu oldukça sınırlıdır. Bu yüzden yükseltilirken oldukça dikkatli ve nazik olunmalı, mümkünse perforasyondan kaçınılmalı, fakat bazı durumlarda %10-40 arasında perforasyona rastlanabilir.⁴⁹

ALVEOLER KRET GENİŞLETME

Dişsiz çenelerde kret kalınlığı zamanla azalabilir ve bu durum implant cerrahisini zorlaştırabilir. Diş çekiminden 4-12 ay sonra kret kalınlığı yaklaşık 3,1-5,9 mm kadar küçülebilir, bu da orijinal kalınlığının neredeyse yarısını oluşturur. Alveoler kemikte bu erime, mandibulada maksillaya göre daha belirgindir.⁵⁰

Genel yaklaşıma göre, 6-7 mm kalınlığında kret, 3,5-4 mm çapında implantları taşıyabilir.⁵⁻⁵⁵ 5 mm'den daha ince kretlerde ise 2 aşamalı cerrahiler tercih edilir.⁵⁴ Bu yaklaşımlarda otojen, allogreft, ksenogreft ya da alloplastik greftler ve horizontal yönde distraksiyon Osteogenezi gibi teknikler uygulanabilir. Ancak bu yaklaşımların zaman alıcı, daha pahalı ve cerrahi başarısızlık riskinin daha yüksek olabileceği belirtilmektedir.⁵⁵

Bunlar göz önüne alındığında, kret kalınlığı sınırlı olan vakalarda kret genişletme etkili ve pratik bir çözüm olabilir. Vercelotti ve ark., piezocerahinin daha az travmatik, daha düzgün kesiler oluşturduğunu ve bunun da daha iyi vaskülarize olmuş dokular ve daha başarılı bir iyileşme sağladığını bildirmiştir.^{5,50-55}

Alveoler kret genişletme, kret kalınlığı 3-5 mm ve yüksekliği 8-10 mm olan vakalarda uygun görülür.⁵ Bu teknik, kretin tepe noktasından 6-8 mm derinde, bukkal ve palatinal ya da lingual yönde 2 kortikal parçaya ayrılmasını ve apikalinde “yeşil ağaç kırığı” oluşturacak kadar birbirine bağlı kalmasını hedefler. Maksilla ve mandibulada uygulanabilir, fakat maksillada daha rahat yapılabilir. Cerrahiden hemen sonra implant yerleştirilebilir ya da önce kret genişletme, birkaç ay sonra implant cerrahisi planlanabilir.⁵¹ Bu yöntemin en büyük avantajı, kret genişletme ve implant yerleşiminin aynı seansta gerçekleştirilebilmesidir. (resim koy)

VBA Teknikleri

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu (GBR)

GBR, yumuşak doku hücrelerini engellemek ve daha yavaş büyüyen kemik hücrelerinin defekte yeniden doldurmasını ve kemik oluşumunu sağlamak için bariyer membranı kullanır.^{3,56}

GBR'de kullanılan membranların sürdürülebilir bir bariyer fonksiyonu sağlaması istenir. Emilimli kolajen membranlar, küçük miktarda dikey

kemik artışı için kullanılabilir. Kolajenin çapraz bağlanması, degradasyon süresini uzatır, bariyer fonksiyonunu iyileştirir ve çapraz bağlanmamış membranlara göre daha büyük dikey artışlar sağlar.^{3,57} Graft malzemeleri ve tente vidaları, graft iyileşmesi sırasında alanın korunmasına yardımcı olabilir. Yoğun politetrafloroetilen (d-PTFE) çözümlemesi resorbe olmayan bir membran seçeneği sunar ve titanyum güçlendirme (TR) d-PTFE membranının alanın korunmasını artırır. Ayrıca, membran sabitlemede çiviler veya vidalar kullanmak dikey kemik artışını iyileştirebilir.^{3,58} İyileşme süresi genellikle 6 ay olmakla birlikte, daha büyük defektlerde daha uzun sürebilir.⁵⁸

Titanyum Ağ (TM)

TM, formunu koruyan bir çerçeve görevi gören metal bir matriks olup, partiküllü kemik grefti ile birlikte kullanılarak kemiğin dikey büyümesini yönlendirmede kullanılır. Ağın kafesi, besin maddeleri, hücreler ve damar büyümesine izin verir. Bu özellik, dışsal kemotaktik büyüme faktörleri kullanıldığında avantaj sağlayabilir.⁵⁶⁻⁵⁹ Bazı çalışmalar TM'yi GBR kategorisine dahil etse de bu malzeme hücreleri engellemediği için gerçek GBR tanımını karşılamaz; "korunan kemik rejenerasyonu" terimi önerilmiştir. Ağ, boyut ve şekle göre şekillendirilebilir veya CAD/CAM teknolojisi kullanılarak özelleştirilebilir. Graft stabilitesi için kemikleştirilmek üzere sırtlara vidalarla sabitlenir. İyileşme süresi genellikle en az 6 aydır.

Blok Greftler

Otojenik BG'ler, çeşitli donör alanlarından alınabilir. Mandibula simfizisi veya ramus bölgesinden alınan intraoral BG'ler çoğunlukla kortikal olup, kafatasının dış tabakasından alınan kafatası kemiği de öyle. İliak kemik çıkıntısı, büyük miktarda kortikokancellous kemik sağlar ve önemli dikey defektlerin onarımı için kullanışlıdır. Allograft, xenograft ve alloplast bloklar hakkında raporlar bulunmasına rağmen, bunların önemli VBA için rejeneratif kapasitesi yoktur ve klinik kanıtları sınırlıdır, ancak büyüme faktörlerinin kullanılması, entegrasyonlarını artırabilir. Otojenik BG'lerin iyileşme süresi yaklaşık 4 aydır.^{56,59}

Ara Graft (Interpositional Graft)

Bir IG, sırt üzerindeki osteotomilerin hazırlanmasının ardından, yumuşak doku pedikülü bağlı osteoperiosteal segmenti tamamen ayırmak amacıyla yerleştirilir. Kemik segmenti, bazal kemikten uzaklaştırılır ve bir plakla sabitlenir. Bazal kemik ile kemik segmenti arasındaki boşluk oldukça osteokonduktiftir ve otograft veya kemik yerine geçen maddelerle blok

veya partikül formunda doldurulabilir. Kemik segmentinin dikey hareketi, yumuşak doku pedikülü tarafından sınırlandırılabilir. Bu teknik, yatay ridge defektlerini veya karşıt arkadaki transverse uyumsuzlukları düzeltmez. İyileşme süresi yaklaşık 4 aydır.⁵⁶⁻⁶⁰

Distraction Osteogenesis (Dağılımlı Osteogenez)

DO, IG'ye benzer şekilde, ridge üzerinde osteotomilerin hazırlanmasıyla başlar ve yumuşak doku pedikülü bağlı osteoperiosteal segmenti tamamen ayırmak için yapılır. Kemik segmentini kademeli ve ölçülü şekilde taşıyan bir dağılım cihazı kemiğe bağlanır ve böylece kemik yeniden oluşumu başlar. Kemik segmentleri yaklaşık 1 mm/ gün oranında ayrılır. Daha sonra, konsolidasyon aşamasında, yeni kemik, ayrılmış kemik segmentleri arasında 6 ila 10 hafta içinde oluşur. DO'nun benzersiz özelliği, çevredeki yumuşak dokuların aynı anda uzamasıyla, dikey hareketin sağlanması ile Kemik, mukozal yapışma ile sınırlandırılmaz.^{3,60}

Ortodontik Ekstrüzyon

OE, ek dikey kemik yüksekliği kazanmak ve daha uygun dişet profilini oluşturmak için cerrahi olmayan bir yaklaşım sunar.⁵⁷⁻⁶⁰ Bu teknik özellikle estetik bölge de kullanışlıdır. Çapraz komşu kemikteki dikey artış, interdental papilla desteğini artırarak dişeti estetiğini geliştirebilir. Umutsuz diş, yaklaşık 1 ila 2 mm/ay oranında ekstüde edilir ve ardından 2 ila 3 ay pekiştirme ile istenen pozisyonda tutulur. Daha sonra, implant yerleştirilmesi için umutsuz diş çekilir.

Partiküler Kemik Grefti ile Rehberli Kemik Rejenerasyonu (GBR)

İmplant tedavisi gerektiren herhangi bir hastada kullanılacak kemik grefti teknik türüne karar verirken, en az üç ana etmen; Hastanın ağız içi ve sistemik sağlık durumu, Kemik defektinin büyüklüğü ve morfolojisi, Hastanın nihai protez tedavi planı dikkate alınmalıdır.⁴Herhangi bir elektif kemik grefti işlemi öncesinde, ağız içi herhangi bir hastalık veya enfeksiyon tedavi edilmeli ve stabilize edilmelidir (örneğin, periodontal veya endodontik enfeksiyonlar). Sistemik olarak sağlıklı ve ciddi tıbbi kısıtlamaları olmayan hastalar, daha kapsamlı kemik grefti prosedürlerine adaydır. GBR durumunda, tıbbi açıdan fragil hastalar, genellikle daha az cerrahi zaman ve daha az postoperatif morbidite potansiyeli nedeniyle biyobozunur bariyerler ve partiküler allogreft kullanımıyla daha iyi tedavi edilir.⁶⁰⁻⁶⁴

Defekt morfolojisi, GBR kararında önemlidir. Doğal alan koruma şekline sahip yatay defektler, emilebilir bariyerler ve partiküler allogreft ile

öngörülebilir şekilde tedavi edilir.^{63,64} Doğal alan koruma şekli olmayan dikey alveolar kemik çizgisi defektleri ise, daha çok dayanıklı olmayan bariyerler (titan (Ti) ağ veya Ti güçlendirmeli membran) ve %50 oranında otojen kemik parçacıkları ile xenogreft karışımıyla daha iyi tedavi edilir.^{4,63-65} Bazı durumlarda, dikey bileşen 5 mm'den az ise, allogreft karışımında kullanılabilir.

Nihai protez tedavi planı, uygun GBR tekniğinin seçimi öncesinde bilinmelidir. Bu bilgi özellikle dikey ve yatay defektlerin bulunduğu estetik bölgede kritiktir; protez planlaması büyük önem taşır. Sabit hibrit protez planlanıyorsa, kemik yüksekliğinin azaltılması gerekebilir ve genişliğin artırılması yeterli olabilir.

Rahberli Kemik Rejenerasyonunun Temel İlkeleri (resim koy)

Başarılı GBR, sözde PASS ilkelerine uygun olmalıdır (Şekil 30):

1. Birincil yara kapanması
2. Anjiyogenez (damar oluşumu)
3. Alan koruması
4. Yara stabilitesi

Teknik Tanımı

Kesim ve flep tasarımları, ağız içindeki defektin konumuna göre hafifçe değişiklik gösterebilir. Posterior mandibula bölgesindeki bir defektin yönetimi için kullanılan teknik, daha sonra detaylandırılacaktır.

Teknik

Orta kemik çizgisi boyunca, defektin genişliği boyunca bir orta çizgi insizyonu ile tedavi edilen kısımdan 1-2 diş uzak mesafede vertikal serbest bırakma insizyonları yapılır. Posterior dişsiz bir bölgede, retromolar yastık önünde, bu bölgede bir hokey sopası şeklinde insizyon, mukogingival cilt sınırını 4 mm aşacak şekilde uzatılır. Eğer dikey alveolar defekt varsa, tedavi edilen bölgeden 1 diş ilerisinde, genellikle premolar bölgesinde, küçük bir lingual dik insizyonu yapılır ve bu insizyon, mukogingival sınırını biraz aşacak şekilde genişletilir.

Flep Yükseltilmesi ve Site Hazırlığı

Tam kalınlıkta mukoperiosteal flep yükseltilmesi, tedavi edilen defekten minimum 4- 5 mm daha geniş bir alanda kaldırılır. Kalan yumuşak doku

dikkatlice çıkarılır ve damarlanmayı başlatmak için küçük yuvarlak bur kullanılarak kortikal kemik üzerinden kemik iliğine dek dekortikasyon yapılır.^{4,60-65}

Kemik Toplama

Daha büyük alveolar defektler ve önemli dikey bileşene sahip durumlarda, otojen kemik parçacıklarının kullanımı hayati öneme sahiptir.⁴ Mandibular ramus bu bölgenin ana donör bölgesidir. Bu adım, kemik kazıyıcılar veya trefanlar kullanılarak gerçekleştirilir. Kemik çekirdekleri toplanırken, bunlar kemik değirmeni ile partiküllere ayrılır.

Flep Serbest Bırakma

Bu bölgedeki buccal flep serbest bırakılması, yeni bir 15 veya 15c bıçak kullanılarak, flebin tabanına yakın periosteumdan geçerek insizyon yapılmasıyla sağlanır. Bu insizyon, mezial ve distal dikey insizyonları birbirine bağlar. Bu insizyon, mental sinire zarar vermemek için daha koronal bir yönde, sinirin üstünden geçecek şekilde değiştirilir. Daha yüzeysel bir insizyon önerilir ve elastik lifleri ayırmaya başlamak için kör aletler kullanılır. Lingual taraftaki flep yükseltmesi, mylohyoid kasının konumu nedeniyle sınırlıdır. Daha anterior bölgede, 15 bıçak ucunun arka kısmı kullanılarak periosteum ayrılır ve kör aletler ile elastik lifler daha fazla ayrılır. Posterior bölgede ise, olası lingual sinir travmasını önlemek amacıyla sadece kör aletler kullanılır. Kör keski kullanılarak elastik lifler içine ilerlenebilir ve bu bölge açılarak buccal flep serbest bırakılır. Yukarıdaki işlemler, greft üzerinde gerilimsiz kapama sağlar.⁶⁰⁻⁶⁴

Barriyer Sabitleme

Yazarların, dayanıklı olmayan bariyer kullanırken tercih ettiği malzeme, yoğun Ti-politetrafluoroetilendir.

(PTFE) (Cytoplast Ti-250 PL; Osteogenics Biomedical, Lubbock, TX, ABD). Ti ağıdan daha kolay manipüle edilip şekillendirilebilir ve iyileşme sonunda çıkarıldığında, altta yatan yeniden oluşan kemikten kolayca ayrılır. Bariyerdeki titanyum genellikle yeterli desteği sağlar, bu da tent vida ihtiyacını ortadan kaldırır. Bariyerin iyileşme sırasında hareket etmesi, kemik rejenerjisi üzerinde olumsuz etki yapacaktır. Bariyerin, bukkal ve lingual kemik grefti üzerine titanyum çengeller veya vidasıyla sabitlenmesi, GBR başarısı (yara stabilitesi) için kritiktir.⁶⁰⁻⁶⁴

Flep Kapanışı

Flep kapanışı, iki katman halinde tamamlanır. İlk katman (bağ dokusu), insizyon hattından birkaç milimetre uzaklıkta yerleştirilen yatay masaj dikişlerle kapatılır. Daha sonra, insizyon hattını kapatmak için kesintili dikişler kullanılır. Flep kapanışında PTFE dikişler kullanılır.

Tekniğin Tanımı, Donör Bölgeler, Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar ve Komplikasyonlar

İntraoral Kemiğin Mandibular Ramus'tan Alınması

Dikey veya yatay boyutta küçük bir artırma alanı isteniyorsa, ramus genellikle çoğunlukla kortikal kemik stokunun tercih edildiği açık bir bölgedir. Toplam kemik miktarı, hastanın mandibulasının genel şekline ve mandibular kanalın konumuna bağlıdır. Ortalama greft boyutu ortalama 1-2 cm uzunluğunda ve 1 cm yüksekliğinde olabilir. CBCT tarayıcı, bu cerrahi işlemleri planlamada önemli ölçüde yardımcı olabilir çünkü bu cihaz, sadece yüksekliği değil, aynı zamanda alt alveolar kanalın bu istenen greft bölgesine göre bukkolingual konumunu da uygun şekilde belirleyebilir. Bu prosedürün avantajları, greft alma bölgesinin alıcı bölgeye yakın olması, düşük postoperatif komplikasyon oranı ve anatomiyle ilgili aşinalıktır.⁶⁰⁻⁶⁵ Ramus greftinin dezavantajları ise, kemik miktarının görece sınırlı olması ve mandibular sinir hasarı ile dudak uyuşması riskidir.⁶⁵

Ramus Blok Grefti Alımı Cerrahi Tekniği

Bu işlem, tamamen kemik gömülü yirmi yaş dişi çekimi veya sagittal ramus osteotomisine yakın benzer bir yaklaşım içerir. Cerrahi insizyon, komşu dişler varsa sulkular tarzda yapılabilir ve distal serbest bırakma içerebilir ya da dış oblique sırt boyunca dikey bir tasarımda lateral olarak konumlandırılabilir. İnce mandibular ramus durumunda, kalınlığı ölçmek için lingual korteksin açığa çıkarılması yararlı olabilir. Osteotomi, resiprokal testere veya frezler kullanılarak yapılabilir. Bu osteotomiler, özellikle dikey kesimler yapılırken, korteksten yapılmalı çünkü bu bölgede IAN yakın olabilir. Yazarlar, sinir hasarını önlemek için, blokun inferior kısmını yuvarlak bur ile zayıflatmayı tercih ederler, böylece sinir ciddi şekilde zarar görmeden kemiğin kırılması sağlanabilir. Blok hareket ettikten sonra, osteotom ile kırılabilir. Donör bölgenin kenarları, bir bur veya kemik dosyasıyla düzgünleştirilmeli, alan yıkanmalı ve resorbe olan dikişlerle kapatılmalıdır. Hasta 1-2 hafta içinde takip edilir ve serumla ağız çalkalama iyileşmeye yardımcı olabilir.⁶⁵

Çene ucundan İntraoral greft alımı

İntraoral kemik stokunun diğer bir bölgesi, simfizistir ve burada minimal kortikal kemik ve küçük miktarda kanselöz kemik iliği bulunur. Simfizden alınan greft boyutları çoğunlukla 1,5-2 cm yüksekliği ve 5,5-6 cm genişliği aşmaz. Bu blok, bilateral uygulamalar için ikiye bölünebilir. Bu bölgenin avantajları, ağız içinde olması, donör bölge algısının olmaması ve doğal kıvrımı olan kemik stokudur. Dezavantajları ise, kanselözlü kemik eksikliği, postoperatif ön diş uyuşması, mental sinir hasarı ve sınırlı kemik miktarıdır. Kontrendikasyonlar arasında, önceki radyasyon tedavisi, yaşa bağlı aşırı kemik kaybı veya mevcut diğer hastalıklar ve çene implantı varlığı bulunur.⁶⁵

Simfizial Kemik grefti alınımı

Lokal anestezi, bilateral mental sinir blokları ve hemostaz için vestibüler infiltrasyon ile sağlanabilir. İnsizyon, yaklaşık 1 cm mucogingival eklem altında, bir köpek dişinden diğerine yerleştirilir. Bu insizyon, genellikle ikinci moların apikalinde olan mental siniri ve bu bölgedeki mental dalın labial dalını korur. Lateralde labial dal tespit edildikten sonra, insizyon periosteuma kadar derinleştirilebilir. Mentalis kası, mental tüberklerin tutunma noktası korunarak aşağıya doğru refleke edilmelidir, aksi takdirde çene sarkması (ptozis) riski artar. Üst dokular, diş kökü biçimini ve gerekirse ince bukkal kortekste kök uçlarını görmek için yeterince refleke edilmelidir. Yaklaşık 0.5 cm yukarıdaki insizyondan başlayarak, frez ile greftin sınırı çizilebilir. Bu kesim, osteotomların alana rahatlıkla girebilmesi için hafif bir açıyla yapılmalıdır. Alternatif kesme araçları arasında resiprokal testere veya piezoelektrik testere bulunur. Kesim, dış korteksten yeterince geçtikten sonra, ince osteotomlar kullanılarak kemik blokları çıkarılabilir. Greftler alındıktan sonra, defekt cerrahın tercihiyle göre allojenik greft malzemesi ile doldurulabilir. Kapanış katmanlar halinde yapılmalı ve mentalis kası yeniden yakınlştırılmalıdır. Postoperatif dönemde, çene basısı için, genioplasti gibi, baskı bandajları kullanılabilir.⁶⁰⁻⁶⁵

Ekstraoral kemik alınımı: Posterior İliak kemik

Posterior iliak sancağı (PIC), çene cerrahisinde en yaygın ve bol bulunan otojen kemik kaynağıdır. Bu bölgeden, PIC'nin kalınlığı homojen olduğu için 100-150 mL kortikokancellöz kemik güvenle alınabilir. Diğer bölgelerle karşılaştırıldığında, PIC'nin en büyük avantajı, sadece gluteus maximus kasının temel refleksiyonu ile sınırlı olmasıdır ve bu kas, yürüme ile ilgili değildir.³⁴ Birçok uzman, PIC'yi kemik grefti açısından en yüksek miktar ve kalitede kaynak olarak görür. Bu bölgeden alınan kemik, yüksek osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif özelliklere sahiptir.

Anatominin karmaşık yapısı nedeniyle, cerrahın bu bölgenin anatomisini iyi bilmesi önemlidir. PIC kemik grefti için neredeyse hiçbir mutlak kontrendikasyon yoktur; sadece ciddi osteoporoz, önceki kalça protezi, eski femur kırığı sonrası kalıcı cerrahi ve pelvik metastazın varlığı gibi durumlar göreceli kontrendikasyonlardır. Doğru cerrahi teknik kullanıldığında, morbidite minimaldir ve kemik stoğu, kemik grefti için oldukça uygundur.^{4,66-68}

Ön iliak Kemik alınımı

Ön iliak krest, uzun süredir otojen kemik alınımı için temel bir kaynaktır. Bu bölgeden, 5-5 cm yüksekliğinde ve 30-50 mL'lik kanselöz kemik alınabilir. AIC, zengin osteoprogenitor hücreleri içerdiği için, iyi kemik büyümesine ve hızla vaskülarizasyonu destekler. Ayrıca, yüksek kanselöz kemik oranına sahiptir. Arka kalça bölgesi kadar büyük miktarda kemik sağlanamasa da, AIC'nin minimal hareket gerektirmesi ve sinirlerin duysal olması, avantajdır. En yaygın komplikasyonlar, seroma, morarma ve tensor fascia lata kasındaki bozukluk nedeniyle yürüme sorunlarıdır. Nadir görülen ciddi komplikasyonlar ise, iliğin kırılması, periton veya bağırsak perforasyonu, enfeksiyon ve duysal sinir hasarıdır. Çocuklarda, kıkırdak kapak korunmalı veya bölünmelidir.⁶⁶⁻⁶⁸

Kafatası Kemik Alınımı

Kırılğan veya minimal cancellöz kemik gerektiren durumlarda, parietal bölgeden alınan split veya tam kalınlıkta kafatası kemiği tercih edilir. Bu bölge, genellikle kulak arkasında, en kalın kısımdır ve yaklaşık 7-8 mm genişliğinde tam kalınlık greft alınabilir. Bu kemik, implant çevresi ve diğer kıvrımlı yapılar için mükemmel uyum sağlar ve özellikle orbita tabanı, zigomatik kırıklar ve büyük buccal duvar defektleri gibi durumlarda kullanılır. En önemli anatomik yapılar, ince yüzeysel arter ve sagittal sinus'tur; sinus genellikle sagittal yarıkstan 1-2 cm uzaklıkta kalmalıdır.⁶⁹ Greft, uygun şekilde serbestleştirildikten sonra, operasyon masasına konur ve üzerine işlemler yapılabilir. Defekt, kemik çimento veya büyük greftlerde titanyum mesh ile doldurulabilir. Hemostaz sağlandıktan sonra, 3 katman halinde kapama yapılmalı ve dren kullanımı nadirdir. Postoperatif dönemde, hasta nörolojik olarak 24 saat izlenir. Cilt tenteleri en az 7 gün yerinde tutulmalı ve dren varsa, 24 saat içinde 10 mL'den az akıntı olana kadar çıkarılır. En sık görülen komplikasyonlar, yara hattı yakınında saç dökülmesi ve hematoma oluşumudur. Nadir de olsa, iç tabla perforasyonu durumunda, beyin omurilik sıvısı sızıntısı, epidural hematoma ve doğrudan intrakraniyel travma görülebilir.⁶⁹

Avantajlar ve Dezavantajlar

Otojen blok greftleme, atrofi olmuş çenelerin kemik rejenerasyonu için “altın standart” kabul edilir. Graft, alıcı yatağa vida veya benzeri sabitleyicilerle stabilize edilmelidir. İyileşme sürecinde, greftlenen kemik, yeni damar oluşumu ile zamanla yenilenir ve bu süreç, alıcı bölgeden revascularizasyona bağlıdır.⁴⁰ Bu nedenle, alıcı bölgeye açmak, angiogeneziyi artırmak ve osteojenik hücreleri sağlamak için önerilir. Blok greft kullanımı, yatay ve dikey defektleri aynı anda onarmada avantaj sağlar. Ayrıca, blok greftli kemik sırtlarına implant yerleştirildiğinde, GBR tekniklerine göre daha yüksek primer stabilite sağlanabilir.⁷⁰

Diğer Avantajlar ve Dezavantajlar

Blok kemik greftleme, karmaşık morfolojili defektlerin 3 boyutlu yeniden yapılandırmasını sağlar. En büyük dezavantajları, donör bölge morbiditesi ve teknik sınırlamalardır. Ayrıca, daha fazla greft resorpsiyonu ve sınırlı kemik kazanımı görülebilir. İki cerrahi alanı nedeniyle işlem zaman alıcı olabilir. Ticari allojenik veya xenojenik bloklar geliştirilmiş olsa da, uzun vadeli etkinliği henüz kanıtlanmamış olup, klinik başarılar rapor edilmiştir.^{4,70}

Geç Dönem Kemik Resorpsiyonu en büyük sorun olup, AIC’den alınan kemikte 10 yıllık takipte %20-92 arasında resorpsiyon görülmüştür.^{4,67-70} Lateral ramus ise 4-6 ay içinde %17.4 oranında kemik kaybı göstermiştir.⁴⁸ Membran kullanımı, dikey defektlerde kemik kazanımında daha iyi sonuçlar sağlar.⁴

Uzun Süreli Tedavi ve Komplikasyonlar

Onlay blok kemik grefti, teknik hassasiyet gerektiren prosedürlerdir. Çok fazla yumuşak doku gerilimi, greftin dışarı çıkmasına, aşırı kemik resorpsiyonuna ve periimplantitise neden olabilir. Hızlı implant yerleştirilmesi, genel tedavi süresini azaltmayabilir; bu nedenle, greft, implant öncesi kullanıldığında, greftin dışarı çıkması, enfeksiyon ve greft başarısızlığı gibi komplikasyonlar, implant başarısını etkilemez.^{4,66-70}

Her vaka için kullanılacak kemik artırma prosedürüne karar verme, tamamen operatörün takdirindedir. Kısmi veya tamamen dişsiz hastanın yetersiz kemik yapısının rekonstrüksiyonu için seçenekler değerlendirilirken, cerrahın mevcut durumdan tam fonksiyonel ve estetik açıdan memnun edici proteze ulaşmak için bir plan yapması gerekir.

Genel olarak, kemik artırmadaki güncel eğilim, hafif ve orta düzey alveolar sırt defektlerinde GBR partikül, üst ve alt greftleme tekniklerine

yönelmektedir. Daha büyük ve karmaşık kemik defektlerinde (travma veya patoloji kaynaklı), otojen blok kemik greftleri veya ADO ve TE ürünleri kullanımı ya da bu tekniklerin ardışık kombinasyonları, istenen ortoalveolar formun sağlanmasında başarılı olmaktadır. Greftleme sırasında aşırı düzeltme (overcorrection), cerrahi sonrası adaptif fizyolojik resorpsiyon nedeniyle yaygın hale gelmiştir. Bu, greftin fonksiyonel ortamda doğuştan gelen resorpsiyon eğilimine bağlıdır. Ayrıca, cerrahın, uygun kemik artırma tekniğini seçerken biyolojik gerekçeleri de dikkate alması önemlidir^{4,66-70}

SEGMENTAL OSTEOTOMİ İLE İNTERPOZİSYONEL GREFTLEME

Segmental Osteotomi ile Interpozisyonel Greftleme, özellikle **anterior maksilla/mandibula ve posterior mandibulada dikey** kemik eksikliği olan vakalarda etkili bir yaklaşımdır.^{1,8,9}

Teknikte, dişeti kesisi kret tepesinde oluşturulur (Resim 2a) ve mukoperiosteal flep, Osteotominin rahat yapılabileceği kadar kaldırılır. Onley greftlerde olduğu gibi fazla diseksiyona ihtiyaç duyulmaz. Ayrıca koronal segmentin beslenmesini sağlayacak lingual dokuların korunmasına özen gösterilmelidir. Osteotomi, genellikle önce horizontal, daha sonra vertikal kesilerle yapılabilir. Horizontal ve vertikal kesiler arasında bağlantı kurularak kemik, lingual kortikalinden de serbestleştirilir (Resim 2b).

Böylece koronal ve bazal olmak üzere 2 ayrı segment elde edilir. Daha sonra, koronal segment istenen yönde kaldırılarak arasında oluşturulan boşluğa blok ya da partiküllü kemik grefti yerleştirilir (Resim 2c, 2d).

Eğer greft partiküllü ise ya da blok greftle tam stabilite sağlanamazsa miniplak fiksasyonu tercih edilir (Resim 3).

Bununla birlikte, kortikokansellöz otojen blok greftlerde fiksasyona ihtiyaç kalmayabilir (31).

Aynı şekilde, partiküllü greftlerde bağ dokusu invazyonunu engellemek amacıyla bariyer membranı da uygulanabilir (Resim 3). Flep daha sonra rahatlıkla, gerginlik oluşturmada kapatılır.^{1,8,9}

Otolog greftler ilk tercih olmakla birlikte^{1,9,15}, ikinci cerrahi sahasında morbidite oluşturmaması amacıyla **allojen ya da ksenojen greftler** de tercih edilmektedir. Ancak bu durumlarda daha fazla rezorbsiyon meydana gelebileceğinden, **osteokondüktif ve Osteoindüktif özellik taşıyan greftler** tercih edilmelidir.

Sinüs yükseltme gibi prosedürlerde de bu teknik tercih edilmekte; sinus tabanı otojen blok greftlerle yükseltilerek fiksasyon vidasıyla sabitlenebilmektedir (Resim 7).

Böylece otojen greftler daha hızlı vaskülarize olup daha etkili kemikleşebilir.^{1,9,11}

Bazı vakalarda dental implantlar, greftleme ile **eş zamanlı** yerleştirilebilmektedir. Bunun için fonksiyona girecek implantın primer stabilitesi önem taşır. Bununla birlikte, **otojen greft** tercih edilmeyebilir; böylece ikinci cerrahi sahasında morbidite oluşmadan, daha geniş defektlerde etkili sonuçlar elde edilir.^{1,11}

Partiküllü greftlerde stabiliteyi artırmak amacıyla fiksasyona ihtiyaç duyulabilir, oysa blok greftlerde bu gereksinim daha azalabilir.^{1,611} **Osteotomiler ve greftleme sonrası vaskülarizasyon oldukça hızlı gerçekleşir**, 12 hafta içinde greft ana kemikten ayırt edilemeyecek hale gelebilir.^{71,81} Bununla birlikte, greft içinde oluşacak mikro hareketler bu süreci zorlaştırabilir. Jensen, kortikal blok greftlerin fiksasyona ihtiyaç duymadığını bildirirken, Marchetti ve ark. vakaların tamamında plak fiksasyonu tercih ettiklerini ifade etmiştir. Lopez-Cedrun ise bazı vakalarda fiksasyona ihtiyaç kalmadan da stabilite elde ettiklerini söylemiştir.⁷¹⁻⁸¹

Burchardt, kansellöz greftlerin daha hızlı vaskülarize ve daha etkili Osteojenik aktivite gösterdiğini, bununla birlikte kortikal dokunun greft stabilitesi için önem taşıdığını vurgular.⁷⁵ Bunun için mandibular simfiz, ramus ya da ilium gibi **hem kortikal, hem de kansellöz doku** sağlayacak sahalara tercih edilir.

Canzona ve ark., inley greftlerde daha az rezorbsiyon gözlendiğini bildirirken, **Schettler ve Hottermann**, bunun nedeninin greftin çift pediküllü kemik arasında kalıp daha iyi beslenebilmesi ve periosteumun korunması olduğuna işaret etmiştir.⁷¹⁻⁸¹ **Piezo cerrahisi**, daha kontrollü kesiler oluşturur ve yumuşak dokuları daha iyi koruyabilir. Böylece cerrahinin başarısını artırabilir.

Marchetti ve ark., posterior mandibulada 6–7 mm, anterior maksillada ise 4,4 mm kadar kemik kazancı elde ettiklerini bildirir. Bazı çalışmalar, mandibular kanal üzerinde en az 6 mm kemik kalınlığı olduğunda bu tekniğin uygulanabileceğini ortaya koyarken, bazıları anterior maksillada 10 mm, posterior mandibulada ise 12 mm kadar dikey kazanç elde edilebileceğini savunur. Bununla birlikte, 5 mm'dan daha ince segmentel kemikler de, düzgün planlandığı takdirde, başarıyla greftlenebilir.⁷¹⁻⁸¹

Vertikal kazancın miktarında, anterior bölgede estetiği, posterior bölgede ise fonksiyona hizmet eden **kuron-kök oranını** düşünmek önem taşır. Hareket arttıkça, greft rezorbsiyonu ve doku beslenmesinde bozukluğa bağlı komplikasyonlar daha fazla ortaya çıkabilir. **Segmentin beslenmesini sağlayacak lingual pedikülü korunmalı**, bunun için piezo cerrahinin

tercih edilmesi önem taşıyabilir. Posterior mandibulada, **alveolar sinirinde hasar oluşturmamak amacıyla** dikkatli cerrahi ve radyografik planlama gereklidir. Bormann ve ark., vakalarının %22,22'sinde kalıcı olmayan his azalması bildirirken, Jensen bu oranı daha yüksek (100%) olarak ortaya koymuştur.⁷² Klinik tecrübelerimize göre, mental foramen civarında çalışmalar daha riskli olduğunda ekartörle dokuların zorlanmamasına dikkat edilmelidir.⁷¹⁻⁸¹

İnterpozisyonel greftleme ve implant başarısını değerlendiren çalışmalar, bu teknikte %90 civarında başarı elde edildiğini ortaya çıkarmaktadır. Bunun sebebi, greftin çift duvar arasında kalıp daha iyi beslenebilmesi ve bunun implant çevresinde daha fazla kemikleşme oluşturmaya bağlanabilir.⁷¹⁻⁷³

LE FORT I OSTEOTOMİSİ İLE İNTERPOZİSYONEL GREFTLEME

Le Fort I Osteotomisi ve İnterpozisyonel Greftleme, **ileri derecede atrofik maksillada**, maksillayı **ileri ve aşağı yönde konumlandırıp**, iskeletsel deformiteyi (sınıf III) ve çeneler arasında bozulan vertikal ilişkiyi düzeltir. Teknikte **otojen blok greftler** tercih edilir. Genellikle greft, **anterior ya da posterior ilyak bölgeden** elde edilir. Le Fort I Osteotomisi ile sinüs ve nazal tabanda ogmentasyon da yapılabilir. **Preprotetik hedeflerle ilk olarak 1977'de Bell ve ark. tarafından uygulanmıştır.** Daha sonra Keller ve ark. bu yöntemi dental implantları **eş zamanlı yerleştirerek** uygulamış, bu yaklaşım başka çalışmalarca da bildirilmiştir. Le Fort I Osteotomisi, resim 8'de gösterildiği gibi **total ya da kısmi maksiller ogmentasyona** imkan verir.³⁸⁻⁴⁰

TEKNİK

Teknikte **otojen blok greftler** yerleştirilir ve vidalarla sabitlenir. Geneline **ilyak**, ihtiyaç duyulan kemik miktarını rahatlıkla sağlayabildiğinden ilk tercih edilen greft sahasında yer alır. Greftleme sonrası maksilla, yeni ve hedeflenen konumuna (öne ve aşağı) getirilir.

Literatürde bu prosedürle dental implantlar **eş zamanlı yerleştirilebilse de**, ikinci cerrahiyle, yaklaşık 6 ay sonra implantları yerleştirmenin daha başarılı sonuçlar ortaya çıkardığı belirtilmektedir.^{1,37-40} Daha sonra, 3 aylık osseointegrasyon süresinin ardından protetik yükleme gerçekleştirilir. Resim 8'de, iskeletsel ve dental sınıf III deformitesi ile kısmi dişsizliği olan hastada Le Fort I Osteotomisi ve İnterpozisyonel Greftleme uygulanmıştır. **İlyak otojen blok greft** tercih edilmiş, 6 ay sonra ikinci cerrahide

dental implantlar yerleştirilerek osseointegrasyonun ardından protetik rehabilitasyona geçilmiştir.

Cerrahi sırasında **standart sirkümvestibüler insizyon** oluşturulur, mukoperiosteal flep kaldırılır ve **apertura piriformis** bölgesinden başlayıp posteriyora kadar devam eden maksilla lateral duvarında kesiler oluşturulur. Pterigoid birleşim, lateral ve medial nazal septumlar ostetom ile kesilerek maksilla aşağı yönde mobilize edilir.¹

ENDİKASYON VE KONTRAENDİKASYON

Le Fort I Osteotomisi ve İnterpozisyonel Greftleme, **ileri vertikal maksiller atrofi** ve **ters dental ilişkiye** (Class III) sahip vakalarda etkili bir çözüm sunabilir. Bununla birlikte, **sınıf III iskeletsel, yüksek ve ince alveolar kemiğe** sahip olgularda bu teknik pek uygun değildir. Böyle durumlarda, **onley greftleme** daha etkili olabilir.⁸²⁻⁸⁶

İMLANT BAŞARI ORANLARI

Le Fort I Osteotomisi ile İnterpozisyonel Greftleme ve dental implantlar arasında yapılan çalışmalar, **implant başarısını %76–95 arasında** bildirmektedir. Keller ve ark., 76 aylık takip sonunda %83; Stoelinga ve ark., 1-8 yıllık kontrolde %95; Lekholm ve ark. ise en az 3 yıllık kontrolde %80 implant başarısı elde etmiştir.⁸²⁻⁸⁶

KISA İMLANTLARA GÖRE ÜSTÜNLÜK

Posterior mandibulada **kısa implantlar** daha fazla başarısızlığa ve protetik sorunlara neden olabilir.

Bunun sebebi, dental implant ve kron arasında oluşturulan oransızlıktır. Aynı durum, anterior bölge için de önem taşır; kısa implantlar estetiği ve fonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Bu yüzden **ogmentasyon** daha kalıcı ve etkili sonuçlar sağlayabilir.^{1,81-86}

TARTIŞMA

Atrofik çenelerde, mandibular kanal ile alveolar kret arasındaki kısa mesafe veya interokluzal mesafenin uzun olması, dental implant uygulamalarında protetik planlamayı zorlaştırmaktadır. Bu sorunları aşmak için onley kemik greftleri, alveolar distraksiyon osteogenezi ve interpozisyonel greftleme (sandviç osteotomisi) gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır.

Distraksiyon osteogenezi, hem vertikal hem de horizontal kemik defekti olan vakalarda etkili ve öngörülebilir bir yöntem olarak kabul edi-

lir. Ancak, distraktör rodunun uzunluğu nedeniyle oklüzal rahatsızlıklar, transport segmentin kırılması, yanlış yönlendirme, mukoza perforasyonları, enfeksiyon riski ve yakın takip gereksinimi gibi dezavantajlar mevcuttur. Enislidis ve arkadaşları, mandibular distraksiyon vakalarında %21,6 oranında komplikasyon bildirmiştir⁴⁸. Chiapasco ve ekibi, mandibular posterior bölgede alveolar distraksiyon vakalarında bazal kemik kırığı gözlemlemişlerdir. Garcia ve arkadaşları ise çeşitli komplikasyonlar arasında transport segment kırığı, lingual osteotomi zorlukları, dikiş açılması ve implant çevresinde kemik defekti bildirmişlerdir.⁸⁷⁻⁸⁸

Jensen ve ekibi, sandviç osteotomisi ile anterior maksillada yaklaşık 5 mm, posterior mandibulada ise 8 mm vertikal hareket elde edilebileceğini ifade etmektedir¹⁸. Ancak bazı yazarlar, anterior bölgede 10 mm ve posteriorlarda 12 mm'ye kadar vertikal augmentasyon uygulandığını bildirmiştir. Satow ve arkadaşları, 34 vakada sandviç tekniği kullanarak ortalama 10 mm vertikal kemik kazanımı ve %10-13 oranında kemik rezorbsiyonu rapor etmişlerdir. Bianchi ve ekibi ise distraksiyon ve sandviç tekniklerini karşılaştırarak her iki yöntemde de benzer kemik rezorbsiyonu miktarı olduğunu bildirmiştir. Sandviç tekniği, istenmeyen kemik segmenti deplasmanı olmadan dikey kemik kaybını gidermesi, daha kısa sürede tamamlanması ve hastalar için daha az rahatsızlık yaratması nedeniyle avantajlıdır.⁸⁰⁻⁸⁹

Alveolar kemik yüksekliğini artırmak amacıyla kullanılan diğer bir yöntem ise onley kemik greftlemedir. Vertikal kemik defekti olan ve distraksiyon osteogenezi veya sandviç osteotomisi uygulanamayacak vakalarda onley greftleme alternatif olarak tercih edilir. Ancak, bu yöntemde ciddi greft rezorbsiyonu ve nekroz riski önemli komplikasyonlardır. Vermeeren ve arkadaşları onley greftlemede %50'ye varan kemik rezorbsiyonu bildirmiştir. Ayrıca, rijit fiksasyonun zorunlu olması greft materyalinin tam kaynamaması riskini artırmakta ve bu durum yöntemin tercih edilme oranını azaltmaktadır.⁸⁰⁻⁸⁹

Distraksiyon osteogenezi ve sandviç osteotomisi, etkili ve güvenilir yöntemler olarak kabul edilir. Uzun dönemde kemik rezorbsiyonu oranları ve implant başarı oranları benzerdir. Distraksiyon yöntemi, sandviç tekniğine göre daha fazla kemik yüksekliği sağlamaktadır. Vertikal alveolar kemik kaybı 7-8 mm'yi geçmiyorsa inley greftleme tekniği öncelikli olarak tercih edilmelidir.^{1,80-89}

Sandviç tekniği, literatürde tanımlandıktan sonra mandibula ve maksillada alveolar kemik yüksekliğini artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tek aşamalı cerrahi olması ve distraksiyon gibi özel bir cihaz gerektirmemesi avantajlarıdır. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar nadirdir ve sonuçlar tatmin edicidir. Temel avantajı, dü-

şük morbiditeyle kemik yüksekliği artışı sağlamasıdır.⁹⁰ Atrofik çenelerde interpozisyonel greftleme, implant destekli protetik tedavi öncesi vertikal kemik augmentasyonu için alternatif bir yöntemdir. İyileşme döneminde kemik rezorbsiyonu riski, ikinci cerrahi gerekliliği ve sınırlı kemik kazanımı gibi dezavantajları olsa da, kısa tedavi süresi, düşük maliyet ve komplikasyon riski gibi avantajları sebebiyle deneyimli cerrahlar tarafından önerilebilir.¹

REFERANSLAR

- 1- Osman A, ETÖZ, Ahmet E, DEMİRBAŞ, Erdem, KILIÇ, Hakan, OCAK, Alper ALKAN. (2015). Segmental osteotomiler ve interpozisyonel greftleme yöntemleri. Türkiye klinikleri.J Oral Maxillofac Surg- Special Topics, 1(3), 44-56.
- 2-Zhao, R., Yang, R., Cooper,P.R, Khurshid, Z., Shavandi, A., Ratnayake. (2021). J. Bone Grafts andSubstitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments.Molecules , 26, 3001, 1-27.
- 3-Craig M. Misch, Hussein Basma, Maggie A. Misch-Haring, Hom-Lay Wang. (2021). An Updated Decision Tree for Vertical Bone Augmentation. Int J Periodontics Restorative Dent, 41, 11–21.
- 4- Len Tolstunov, John F. Eric Hamrick, Vishtasb Broumand, Adi Rachmiel, (2019). Bone Augmentation Techniques for Horizontal and Vertical Alveolar Ridge Deficiency in Oral Implantology. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 31, 163–191
- 5- Erdem KILIÇ, Hakan OCAK, Alper ALKAN. (2015). Alveoler Ögmentasyon İçin Piezocerrahi Kullanımı Türkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics, 1(3), 28-36
6. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl 1977; 16:1-132.
7. Becktor JP, Isaksson S, Sennerby L. Survival analysis of endosseous implants in grafted and nongrafted edentulous maxillae. Int J Oral Maxillofac Implants 2004;19(1):107-15.
8. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. Clin Oral Implants Res 2009;20 Suppl 4:124-33.
9. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. Int J Oral Maxillofac Implants 2009;24 Suppl: 237-59.
10. Al-Nawas B, Kammerer PW, Morbach T, Ladwein C, Wegener J, Wagner W. Ten-year retrospective follow-up study of the TiOblast dental implant. Clin Implant Dent Relat Res 2012;14(1):127-34.
- 11- Al-Nawas B, Schiegnitz E. Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone- a systematic review and meta-analysis. Eur J Oral Implantol 2014;7(2): 219-34.
12. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. Injury 2005; 36(3):20-7.
13. Cypher, T.J.; Grossman, J.P. Biological principles of bone graft healing. J. Foot Ankle Surg. **1996**, 35, 413–417.

14. Elsalanty, M.E.; Genecov, D.G. Bone Grafts in Craniofacial Surgery. *Cranio-maxillofacial Trauma Reconstr.* **2009**, *2*, 125–134.
15. Fernandez de Grado, G.; Keller, L.; Idoux-Gillet, Y.; Wagner, Q.; Musset, A.M.; Benkirane-Jessel, N.; Bornert, F.; Offner, D. Bone substitutes: A review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J. Tissue Eng.* **2018**, *9*, 2041731418776819.
16. Abhay, S.; Haines, S.J. Repairing holes in the head: A history of cranioplasty. *Neurosurgery* **1997**, *40*, 588–603.
17. Kumar, P.; Fathima, G.; Vinitha, B. Bone grafts in dentistry. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2013**, *5*, 125–127.
18. Pommer, B.; Zechner, W.; Watzek, G.; Palmer, G.W.A.R. To Graft or Not to Graft? Evidence-Based Guide to Decision Making in Oral Bone Graft Surgery. *Bone Grafting* **2012**, *2012*, 1–25.
19. Bhatt, R.A.; Rozental, T.D. Bone Graft Substitutes. *Hand Clin.* **2012**, *28*, 457–468.
20. Wang, W.; Yeung, K.W. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact. Mater.* **2017**, *2*, 224–247.
21. Haugen, H.J.; Lyngstadaas, S.P.; Rossi, F.; Perale, G. Bone grafts: Which is the ideal biomaterial? *J. Clin. Periodontol.* **2019**, *46*, 92–102.
22. Kolk, A.; Handschel, J.; Drescher, W.; Rothamel, D.; Kloss, F.; Blessmann, M.; Heiland, M.; Wolff, K.-D.; Smeets, R. Current trends and future perspectives of bone substitute materials—From space holders to innovative biomaterials. *J. Cranio Maxillofac. Surg.* **2012**, *40*, 706–718.
23. Roberts, T.T.; Rosenbaum, A.J. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: The bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis* **2012**, *8*, 114–124.
24. Horch, H.-H.; Sader, R.; Pautke, C.; Neff, A.; Deppe, H.; Kolk, A. Synthetic, pure-phase α -tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2006**, *35*, 708–713.
25. Özkan, Y.; Akgül, B.; Kulak-Özkan, Y. Maxillary Sinus Floor Augmentation Using Bovine Bone Grafts With Simultaneous Implant Placement: A 5-Year Prospective Follow-Up Study. *Implant. Dent.* **2011**, *20*, 455–459.
26. Kozusko, S.D.; Riccio, C.; Goulart, M.; Bumgardner, J.; Jing, X.L.; Konofaos, P. Chitosan as a Bone Scaffold Biomaterial. *J. Craniofacial Surg.* **2018**, *29*, 1788–1793.
27. Wong, R.W.; Rabie, A.B.M. Effect of Gusuibu Graft on Bone Formation. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **2006**, *64*, 770–777.
28. Galindo-Moreno, P.; Padial-Molina, M.; Lopez-Chaichio, L.; Gutiérrez-Garrido, L.; Martín-Morales, N.; O'Valle, F. Algae-derived hydroxyapatite behavior as bone biomaterial in comparison with anorganic bovine bone:

- A split-mouth clinical, radiological, and histologic randomized study in humans. *Clin. Oral Implant Res.* **2020**, 31, 536–548.
29. Kattimani, V.S.; Kondaka, S.; Lingamaneni, K.P. Hydroxyapatite—Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone Tissue Regen. Insights* **2016**, 7, 36138.
30. Lovelace, T.B.; Mellonig, J.T.; Meffert, R.M.; Jones, A.A.; Nummikoski, P.V.; Cochran, D.L. Clinical Evaluation of Bioactive Glass in the Treatment of Periodontal Osseous Defects in Humans. *J. Periodontol.* **1998**, 69, 1027–1035.
31. Wang, K.C.; Yang, S.S. Clinical Application of Unigraft® in the Treatment of Human Periodontal Defects. 2005. Available online: <https://www.unicarebiomedical.com/pdf/UnigraftClinicalStudy.pdf> (accessed on 15 March 2021).
32. Krishnan, V.; Lakshmi, T. Bioglass: A novel biocompatible innovation. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2013**, 4, 78.
33. Xie, Y.; Li, S.; Zhang, T.; Wang, C.; Cai, X. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: Current application and progress. *Int. J. Oral Sci.* **2020**, 12, 1–12.
34. Liu, C.; Wan, P.; Tan, L.L.; Wang, K.; Yang, K. Preclinical investigation of an innovative magnesium-based bone graft substitute for potential orthopaedic applications. *J. Orthop. Transl.* **2014**, 2, 139–148.
35. Seifi, M.; Arayesh, A.; Shamloo, N.; Hamed, R. Effect of Nanocrystalline Hydroxyapatite Socket Preservation on Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption. *Cell J.* **2015**, 16, 514–527.
36. Fairbairn, P.; Leventis, M. Protocol for bone augmentation with simultaneous early implant placement: A retrospective multicenter clinical study. *Int. J. Dent.* **2015**, 2015.
37. Oliveira, É.; Nie, L.; Podstawczyk, D.; Allahbakhsh, A.; Ratnayake, J.; Brasil, D.; Shavandi, A. Advances in Growth Factor Delivery for Bone Tissue Engineering. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 903.
38. Amghar-Maach, S.; Gay-Escoda, C.; Sánchez-Garcés, M. Ángeles Regeneration of periodontal bone defects with dental pulp stem cells grafting: Systematic Review. *J. Clin. Exp. Dent.* **2019**, 11, e373–e381.
39. Park, J.-Y.; Jeon, S.H.; Choung, P.-H. Efficacy of Periodontal Stem Cell Transplantation in the Treatment of Advanced Periodontitis. *Cell Transplant.* **2011**, 20, 271–286.
40. Deev, R.V.; Drobyshev, A.Y.; Bozo, I.Y.; Isaev, A. Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features. *BioMed Res. Int.* **2015**, 2015, 1–19.
41. Block MS, Haggerty CJ. Interpositional osteotomy for posterior mandible ridge augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(11 Suppl):31-9.

42. Barros Saint Pasteur J. [Plastic restoration of the alveolar crest of the mandible]. *Acta Odontol Venez* 1966;4(1):3-21.
43. Harle F. Visor osteotomy to increase the absolute height of the atrophied mandible. A preliminary report. *J Maxillofac Surg* 1975;3(4): 257-60.
44. Schettler D. [Sandwich technic with cartilage transplant for raising the alveolar process in the lower jaw]. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1976;20:61-3.
45. Schettler D, Hottermann W. Clinical and experimental results of a sandwich-technique for mandibular alveolar ridge augmentation. *J Maxillofac Surg* 1977;5(3):199-202.
46. Stoelinga PJ, Tideman H, Berger JS, de Koomen HA. Interpositional bone-graft augmentation of the atrophic mandible: a preliminary report. *J Oral Surg* 1978;36(1): 30-2.
47. Frost DE, Gregg JM, Terry BC, Fonseca RJ. Mandibular interpositional and onlay bone grafting for treatment of mandibular bony deficiency in the edentulous patient. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40(6):353-60.
48. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *J Periodontol* 2004;75(4):511-6.
49. Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(11):1281-6.
50. Yaman Z, Cebe P, Suer BT. Ridge split and augmentation technique for the management of atrophic maxilla: case report. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Olgu Sunumu* 2014;48(2):43-50.
51. Blus C, Szmukler-Moncler S. Split-crest and immediate implant placement with ultra-sonic bone surgery: a 3-year life-table analysis with 230 treated sites. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(6):700-7.
52. Bassetti R, Bassetti M, Mericske-Stern R, Enkling N. Piezoelectric alveolar ridge-splitting technique with simultaneous implant placement: a cohort study with 2-year radiographic results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28(6):1570-80.
53. Kumar NS, Sowmya N. Piezosurgical mandibular ridge expansion for immediate implant placement. *Int J Oral Implantol Clin Res* 2012;3(1):47-50.
54. Dahlin C, Lekholm U, Becker W, Becker B, Higuchi K, Callens A, et al. Treatment of fenestration and dehiscence bone defects around oral implants using the guided tissue regeneration technique: a prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10(3):312-8.
55. Laurie SW, Kaban LB, Mulliken JB, Murray JE. Donor-site morbidity after harvesting rib and iliac bone. *Plast Reconstr Surg* 1984;73(6):933-8.
56. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:672-676.

57. Urban IA, Montero E, Monje A, Sanz-Sanchez I. Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2019;46(suppl 21):s319–s339.
58. Wessing B, Lettner S, Zechner W. Guided bone regeneration with collagen membranes and particulate graft materials: A systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2018;33:87–100.
59. Misch CM, Jensen OT, Pikos M, Malmquist J. Vertical bone augmentation using recombinant bone morphogenetic protein, mineralized bone allograft, and titanium mesh: A retrospective cone beam computed tomography study. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 2015;30:202–207.
60. Yun KI, Choi H, Wright RF, Ahn HS, Chang BM, Kim HJ. Efficacy of alveolar vertical distraction osteogenesis and autogenous bone grafting for dental implants: Systematic review and metaanalysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2016;31:26–36.
61. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998; 69(9):1044–9.
62. Geurs NC, Korostoff JM, Vassilopoulos PJ, et al. Clinical and histologic assessment of lateral alveolar ridge augmentation using a synthetic long-term bioabsorbable membrane and an allograft. *J Periodontol* 2008;79(7):1133–40.
63. von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(4):359–66.
64. Urban IA, Jovanovic SA, Lozada JL. Vertical ridge augmentation using guided bone regeneration (GBR) in three clinical scenarios prior to implant placement: a retrospective study of 35 patients 12 to 72 months after loading. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24(3):502–10.
65. Schwartz-Arad D, Levin L, Sigal L. Surgical success of intraoral autogenous block onlay bone grafting for alveolar ridge augmentation. *Implant Dent* 2005; 14(2):131–8.
66. Kolomvos N, Iatrou I, Theologie-Lygidakis N, et al. Iliac crest morbidity following maxillofacial bone grafting in children: a clinical and radiographic prospective study. *J Craniomaxillofac Surg* 2010;38(4): 293–302.
67. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, et al. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(5): 716–20.
68. Bruno BJ, Gustafson PA. Cranial bone harvest, grafting. *AORN J* 1994;59(1):242–51.

69. Gutta R, Waite PD. Cranial bone grafting and simultaneous implants: a submental technique to reconstruct the atrophic mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(6):477-9.
70. Ozkan Y, Ozcan M, Varol A, et al. Resonance frequency analysis assessment of implant stability in labial onlay grafted posterior mandibles: a pilot clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(2): 235-42.
71. Lin KY, Bartlett SP, Yaremchuk MJ, Fallon M, Grossman RF, Whitaker LA. The effect of rigid fixation on the survival of onlay bone grafts: an experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1990;86 (3):449-56.
72. Jensen OT. Alveolar segmental "sandwich" osteotomies for posterior edentulous mandibular sites for dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(3):471-5.
73. Marchetti C, Trasarti S, Corinaldesi G, Felice P. Interpositional bone grafts in the posterior mandibular region: a report on six patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27(6): 547-55.
74. Lopez-Cedrun JL. Implant rehabilitation of the edentulous posterior atrophic mandible: the sandwich osteotomy revisited. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26(1):195-202.
75. Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clin Orthop Relat Res* 1983;(174):28-42.
76. Canzona JE, Grand NG, Waterhouse JP, Laskin DM. Autogenous bone grafts in augmentation of the edentulous canine mandible. *J Oral Surg* 1976;34(10):879-86.
77. Robiony M, Costa F, Politi M. Alveolar sandwich osteotomy of the anterior maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(9):1453-4.
78. Bormann KH, Suarez-Cunheiro MM, von See C, Tavassol F, Dissmann JP, Ruecker M, et al. Forty sandwich osteotomies in atrophic mandibles: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(6):1562-70.
79. Bell WH, Buche WA, Kennedy JW 3rd, Ampil JP. Surgical correction of the atrophic alveolar ridge. A preliminary report on a new concept of treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43(4):485-98.
80. Keller EE, Van Roekel NB, Desjardins RP, Tolman DE. Prosthetic-surgical reconstruction of the severely resorbed maxilla with iliac bone grafting and tissue-integrated prostheses. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1987 Summer; 2(3):155-65.
81. Sailer HF. A new method of inserting endosseous implants in totally atrophic maxilla. *J Craniomaxillofac Surg* 1989;17(7):299-305.
82. Isaksson S, Ekfeldt A, Alberius P, Blomqvist JE. Early results from reconstruction of severely atrophic (class VI) maxillas by immediate endosseous implants in conjunction with bone grafting and Le Fort I osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22(3):144-8.

83. Nyström E, Lundgren S, Gunne J, Nilson H. Interpositional bone grafting and Le Fort I osteotomy for reconstruction of the atrophic edentulous maxilla. A two-stage technique. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26(6):423-7.
84. Lundgren S, Rasmusson L, Sjöström M, Sennerby L. Simultaneous or delayed placement of titanium implants in free autogenous iliac bone grafts. Histological analysis of the bone graft-titanium interface in 10 consecutive patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28(1): 31-7.
85. Keller EE, Tolman DE, Eckert SE. Maxillary antral-nasal inlay autogenous bone graft reconstruction of compromised maxilla: a 12- year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(5):707-21.
86. Stoelinga PJ, Slagter AP, Brouns JJ. Rehabilitation of patients with severe (Class VI) maxillary resorption using Le Fort I osteotomy, interposed bone grafts and endosteal implants: 1-8 years follow-up on a two-stage procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29(3):188-93.
87. Chiapasco M, Consolo U, Bianchi A, Ronchi P. Alveolar distraction osteogenesis for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a multicenter prospective study on humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19(3):399-407.
88. Garcia GA, Somoza MM, Gandara VP, Lopez MJ. Minor complications arising in alveolar distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(5):496-501.
89. Satow S, Slagter AP, Stoelinga PJ, Habets LL. Interposed bone grafts to accommodate endosteal implants for retaining mandibular overdenture. A 1-7 year follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26(5):358-64.
90. Bormann KH, Suarez-Cunqueiro MM, von See C, Kokemüller H, Schumann P, Gellrich NC. Sandwich osteotomy for vertical and transversal augmentation of the posterior mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39(6):554-60.



BÖLÜM

3

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİNDE YAPAY ZEKÂNIN KULLANIM ALANLARI

Mustafa HACILAR, DDS¹

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, İzmir, Türkiye

Orcid: 0009-0007-6208-0324

Giriş

Yapay zekâ (YZ), bilgisayar ve büyük veri alanlarından güç alarak problem çözme yeteneklerini geliştiren ve hızla ilerleyen bir disiplin olarak tanımlanmaktadır. İnsan zekâsını taklit eden YZ sistemleri, bireylerin günlük yaşamlarında önemli faydalar sağlarken, sağlık sektöründe de devrim niteliğindeki gelişimleri ortaya koymuştur. (Alowais et al., 2023) Özellikle “4P Tıbbi”; öngörücü (Predictive), önleyici (Preventive), kişiselleştirilmiş (Personalized) ve katılımcı (Participatory) olarak tanımlanan tıp anlayışı, akıllı tıbbi teknolojilerin entegrasyonu sayesinde her geçen gün daha erişilebilir bir hale gelmektedir. (Slim et al., 2021) Bununla birlikte, YZ destekli uygulamalar, hastaların tedavi planlarına uyumunu artırarak daha net ve iyi sonuçlar elde edilmesine katkı sağlamaktadır.

Sağlık hizmetleri alanında, ağız, diş ve çene cerrahisi (ADÇC) gibi ileri düzey uzmanlık gerektiren disiplinlere YZ'nin entegrasyonunun sağlanması oldukça önemli kazanımlar sağlayabilmektedir. (Krishnan, 2022) Yapay zekânın, ağız, diş ve çene cerrahisi alanındaki uygulamaları; cerrahi planlamada hassasiyetin artırılması, hastalara cerrahi sürecin ve olası sonuçların sanal olarak görselleştirilmesi, operasyon sonuçlarının iyileştirilmesi ve cerrahi başarının artırılması gibi önemli avantajlar sunmaktadır. Gelişmiş algoritmalar ve makine öğrenmesi (machine learning) teknikleri sayesinde, YZ sistemleri karmaşık tıbbi görüntüleme verilerini (örneğin bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları ve üç boyutlu modeller) analiz ederek ameliyat öncesi değerlendirmelere, çeşitli patolojilerin saptanmasına, sanal cerrahi simülasyonlara ve kişiye özel tedavi planlarının oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. İlave olarak cerrahi operasyonlara gerçek zamanlı rehberlik ve geri bildirim sunarak intraoperatif karar alma süreçlerinde cerrahlara destek olmakta ve böylelikle cerrahi hassasiyeti artırarak komplikasyon riskini azaltmaktadır. (Miragall et al., 2023)

Cerrahi uygulamalar, hızlı, hassas ve kritik kararlar almayı gerektirmekte ve bu kararların hasta sağlığı üzerindeki sonuçları bazı durumlarda belirsizlik içerebilmektedir. Ayrıca, cerrahi uygulamalar esnasında operasyonu gerçekleştiren cerrahın eğitim düzeyi, klinik deneyimi ve detaylı düşünme yetisi gibi unsurlar da önemli bir temel oluşturmaktadır. Bireysel değişkenler, özellikle cerrahın ruh hali, deneyimi ve kişilik özellikleri, karar alma sürecinde bilişsel farklılıklara neden olabilmektedir. YZ, artan bilişim gücü ve sağlık verilerine erişimin kolaylaşması sayesinde karar alma mekanizmasına destek sunarak bu farklılıkları sınırlayabilmekte ve tıbbi komplikasyonları azaltma avantajı sunmaktadır. (Loftus et al., 2023) Tarama, tanı, tedavi kararı, cerrahi işlem ve takip gibi hasta tedavi sürecinin tüm aşamalarında cerrahın ve ilgili hekimlerin karar alma süreçlerine katkı sunmaktadır.

Günümüzde BT, manyetik rezonans (MR), ultrason, mamografi ve panoramik röntgen gibi ileri görüntüleme teknikleri hastalıkların doğru tanısı ve tedavisi açısından büyük bir önem taşımaktadır. (Iruvuri et al., n.d.) Bununla birlikte, giderek artan iş yükü ve rekabet diş hekimleri üzerinde ciddi bir psikolojik ve fiziksel baskı oluşturmaktadır. Özellikle patoloji alanında, bir patoloğun doğru bir tanı koyabilmesi için çok sayıda doku preparatını incelemesi ve zaman zaman ek boyama tekniklerine (örneğin immünohistokimya) başvurması gerekebilmektedir. (Abdul et al., 2024) Başta, baş ve boyun kanserleri olmak üzere bazı hastalıklarda tedaviye rağmen beş yıllık sağkalım oranı oldukça düşüktür. Bu nedenle, tedavi öncesi yüksek riskli hasta gruplarını tanımlayacak karar destek modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. (Elemento et al., 2021)

Son yıllarda, YZ özellikle patoloji tanılarında doğruluğu ve verimliliği artırmak adına umut vadeden bir araç olarak öne çıkmaktadır. (Rawat et al., 2025) YZ; makinelerin büyük veri kümelerinden öğrenmesini ve tahminlerde bulunmasını sağlayan çeşitli hesaplama tekniklerini içermektedir. Özellikle makine öğrenmesi, BT ve MR gibi karmaşık tıbbi görüntüleri analiz etme ve klinik-demografik verilere dayanarak hastalıkların prognozunu öngörme konusunda dikkate değer başarılar göstermektedir. (Khalifa & Albadawy, 2024)

Bu bölümde, yapay zekânın ADÇCdeki güncel ve potansiyel uygulamaları ele alınmakta; tanı, tedavi ve cerrahi süreçlerdeki katkıları bilimsel veriler ışığında değerlendirilecektir.

Yapay Zekâ ile İlişkili Terimler

Makine öğrenimi (MÖ), yapay zekânın (YZ) bir alt alanı olarak kabul edilmektedir. MÖ, deneyimlerden öğrenme yoluyla performansını sürekli olarak geliştiren bir süreçtir. MÖ'nün çalışma prensibi şu şekilde özetlenebilir: Bir bilgisayar sistemine, ağız içerisindeki dişlerin tanınması öğretilmek istenmektedir. Bu amaçla, öncelikle programcılar, dişlerin tanımlanmasında belirleyici olan özellikleri tespit ederler. Programcılar, farklı diş tiplerine ait çok sayıda görüntüden oluşan bir veri tabanı oluşturabilirler; burada her bir diş bir "örnek" olarak kabul edilir ve bu örneklerle ait özellikler (örneğin molar dişlerdeki tüberkül sayısı ve genişliği, görüntü histogramı, kök sayısı, anatomik konum vb.) detaylı şekilde listelenir. Aynı diş türüne ait örneklerde bu özellikler benzerken, farklı türler arasında değişkenlik göstermektedir. Bu veri setine "eğitim veri kümesi" veya "gerçek veri (ground truth)" adı verilmektedir. Yazılım, eğitim veri kümesi üzerinden öğrenme sürecini gerçekleştirerek, belirli özellik kombinasyonlarının hangi diş türleri ile ilişkili olduğunu kavrar. Makine öğreniminde esas kri-

tik aşama, modelin daha önce hiç karşılaşmadığı bir dış görüntüsünü doğru bir şekilde sınıflandırabilmesidir. Bu sınıflandırma doğruluğu, eğitim veri setinin büyüklüğü ve çeşitliliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Dolayısıyla, geniş ve kapsamlı bir veri seti kullanıldığında, model bilinmeyen örneklerle karşılaştığında daha isabetli sonuçlar üretebilmektedir. Ayrıca, modelin doğru ve yanlış sonuçlara ilişkin geri bildirim döngüleriyle eğitilmesi durumunda, algoritma kendi parametrelerini otomatik olarak ayarlayabilir ve böylece kendini geliştirebilir. Bu süreç, yazılımın kelimenin tam anlamıyla kendini yeniden yapılandırmasına olanak sağlamaktadır. (Bini, 2018)

Makine öğreniminin bir alt dalı olarak kabul edilen derin öğrenme (deep learning), temsili öğrenme (representation learning) türlerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Bu yaklaşım kapsamında algoritma, verideki yapıları temsil eden çok katmanlı bir özellikler hiyerarşisini öğrenmektedir. Yani karmaşık temsil biçimleri, daha basit olanların bir bileşimi şeklinde tanımlanmaktadır. Derin öğrenme sistemleri, uçtan uca (end-to-end) bir yaklaşım önermekte; burada basit özellikler (örneğin sinyal yoğunluğu, kenarlar, dokular gibi) daha karmaşık özelliklerin (örneğin şekiller, lezyonlar veya organlar) bileşeni olarak öğrenilmektedir. Bu sayede, görüntülerin bileşimsel doğası etkin şekilde kullanılarak daha anlamlı ve yapısal temsiller elde edilir.

Segmentasyon, bir organı veya ilgilenilen yapıyı oluşturan piksel veya voksel (hacim elemanı) kümelerinin tanımlanması olarak ifade edilmektedir. Makine öğrenimi perspektifinden bakıldığında, bu işlem piksel düzeyinde bir sınıflandırma görevi olarak kabul edilir; burada amaç, belirli bir pikselin arka plana mı yoksa hedef sınıfa (örneğin diş, sinüs, lezyonlar gibi) mı ait olduğunu belirlemektir. Bu sınıflandırma sonucunda elde edilen görüntü, sanal cerrahi planlaması, radyoterapi planlaması veya lezyonların nicel takibi gibi çeşitli kantitatif analizlerde kullanılabilir. (Chartrand et al., 2017)

Anatomik Oluşumların Tanısında Yapay Zeka

Yapay zekânın çene cerrahisindeki uygulamalarından söz ederken, temel olarak anatomik yapıların segmentasyonunun dikkate alınması gerekmektedir. Çünkü anatomik oluşumların sınırları, birçok cerrahi müdahalenin temelini teşkil etmektedir. (Pistilli et al., 2021) Dişler ile çevresindeki alveolar kemiklerin üç boyutlu (3D) bilgisi, özellikle ortodontik tanı ve tedavi planlamasında dijital diş hekimliğinin vazgeçilmez ve temel bir unsurudur. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (CBCT) teknolojisinin ağız ve diş sağlığı alanında yaygın kullanıma girmesiyle birlikte, dijital

teknolojiler modern diş hekimliğinin teşhis ve tedavisinde merkezi bir rol üstlenmiştir. (Bromberg & Brizuela, 2023)

Yüksek çözünürlüklü 3D görüntüleme imkanı sunan CBCT, ağız anatomisine dair son derece ayrıntılı bilgiler sağlamaktadır. Bu teknoloji, oral kavitenin karmaşık anatomisini doğru konumlandırma ile görüntüleyerek özellikle kist ve tümör cerrahisi, gömülü dişlerin lokalizasyonu ve implant cerrahisinde çevredeki sinir, damar gibi hassas yapılara zarar verilmesini önleyici şekilde planlamaların yapılmasına olanak tanımaktadır. (Jurić & Matijaš, 2023)

3 boyutlu olarak önceden taranarak üretilen model ve cerrahi navigasyonlar cerrahlara işlem öncesinde planlama yapılmasını ve böylelikle daha öngörülebilir sonuçların elde edilmesini sağlayabilmektedir. (Donaldson et al., 2021a)

İmplant cerrahisinde ise son yıllarda klinik uygulamalarda yer bulmaya başlayan cerrahi robotları, manuel veya navigasyon destekli (guided) implant yerleştirmelere kıyasla daha yüksek doğrulukla işlem yapabildiklerini kanıtlamıştır. (Neugarten, 2025)

Tüm bu uygulamalar için en temel adım, CBCT görüntülerinden hedeflenen oral yapıların yüksek hassasiyetle segmentasyonunun yapılması ve 3D olarak yeniden yapılandırılmasıdır. Doğru segmentasyon, mandibular kanalı ve maksiller sinüs gibi kritik yapıların konumlarının belirlenmesinde cerrahlara referans sağlamakta; bu da bilgisayar destekli implant planlamasının ve ameliyat sonrası değerlendirmelerin doğruluğunun temelini oluşturmaktadır. Ayrıca otojen diş transplantasyonu gibi işlemlerde hazırlanan boşlukların şekillendirilmesinde de yönlendirici rol oynamaktadır. (Lahoud et al., 2024)

İmplant Cerrahisinde Yapay Zeka

Dijital alandaki gelişimler, diş hekimliğini köklü bir şekilde dönüştürmüştür. Ağız içi tarayıcılar (IOS), konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ve bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımları ile birlikte teşhis doğruluğu artmış; tedavi planlaması ve klinik iş akışları daha hassas, öngörülebilir ve kişiye özel hâle gelmiştir. Bu teknolojiler sayesinde geleneksel yöntemlere kıyasla daha etkin, güvenli ve zamandan tasarruf sağlayan tedavi süreçleri uygulanabilmektedir. (Jivanescu & Rotar, 2022)

Bilgisayar Destekli Cerrahi Kılavuzlar

Bu dijital dönüşümden en çok etkilenen alanlardan biri de dental implant cerrahisidir. Günümüzde CBCT ve IOS ile elde edilen hasta verileri, planlama yazılımlarına entegre edilerek implantların kalan kemik hacmine uygun olarak ideal pozisyon, eğim ve derinlikte yerleştirilmesi sağlanmaktadır. Bu sanal planlama doğrultusunda implantlar, üç boyutlu yazıcılarla oluşturulan cerrahi şablonlar yardımıyla gerçekleştirilen statik bilgisayar destekli implant cerrahisi (s-CAIS) ya da gerçek zamanlı yönlendirme sağlayan dinamik navigasyon (DN) teknikleri ile yerleştirile bilinmektedir. (Li et al., 2024)

Her iki yöntem de cerrah için güvenli ve doğru yerleştirme imkânı sunmakta; mandibular sinir, maksiller sinüs veya komşu diş kökleri gibi kritik anatomik yapılardan kaçınarak hem cerrahi hem de protetik açıdan optimal sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca CAD/CAM teknolojileri sayesinde geçici protezler önceden hazırlanabilmekte, bu da işlem süresinde ve maliyetlerde önemli bir tasarruf sağlamaktadır. (Turkyilmaz & Gavras, 2022)

Bugüne kadar implant planlaması, farklı üç boyutlu (3D) görüntüleme verilerinin manuel olarak segmentasyonunu ve özel yazılımlara aktarımını gerektiren zaman alıcı bir süreç olmuştur. Ancak son dönemde yapay zekâ ve karma gerçeklik (Mixed Reality, MR) teknolojileri, bu süreci köklü bir şekilde dönüştürme potansiyeline sahiptir. Söz konusu teknolojiler, implant planlamasını daha hızlı, öngörülebilir ve tamamen üç boyutlu bir hâle getirerek tedavi süreçlerinin yeniden yapılandırılmasını sağlamaktadır. (L. Liu et al., 2023)

YZ destekli yazılımlar, CBCT verilerini otomatik olarak analiz ederek kemik, yumuşak dokular, dişler ve damar ve sinir gibi anatomik yapıların doğru bir şekilde hizalanmış üç boyutlu modellerini oluşturmaktadır. (Y. Liu et al., 2024) Diş modelleri, CBCT'den elde edilen kök verileri ile IOS'tan alınan kuron verilerinin birleşimiyle elde edilmektedir. Bu işlem oldukça hassas sonuçlar vermektedir.

Yazılımlar, kullanıcının segmentasyonları kontrol etmesine ve gerekirse düzeltmesine olanak tanısa da YZ destekli segmentasyonun doğruluk seviyesi genellikle manuel yöntemlerle eşit düzeydedir. (Jindanil et al., 2023) Ayrıca bu süreç çok daha hızlı gerçekleşmekte ve derin öğrenme algoritmaları sayesinde her yeni vaka ile yazılım kendini geliştirmektedir. Böylece dental implant cerrahisi hem daha verimli hem de daha erişilebilir hâle gelmektedir.

Bu gelişmelere ek olarak, artırılmış gerçeklik (AR) teknolojisi de diş hekimliğine entegre edilmeye başlanmıştır. AR, yüksek çözünürlüklü sanal içeriklerin gerçek dünya üzerine yansıtılmasını sağlamaktadır. Kullanıcılar, özel AR gözlükleri aracılığıyla gerçek ortamla etkileşimde kalırken, sanal nesnelerle aynı anda çalışabilmektedir. Bu yaklaşım sayesinde diş hekimleri, implant planlamasını holografik ortamda üç boyutlu ve gerçek zamanlı olarak gerçekleştirebilmektedir. (Mosch et al., 2025)

Bu sistemlerde, hastadan alınan ağız içi tarama verileri (STL formatında) ve CBCT'den elde edilen DICOM dosyaları YZ tabanlı yazılımlara yüklenir. Yazılımlar, bu verileri kısa sürede işleyerek kemik modeli, sınırlar, diş kökleri gibi yapıları otomatik olarak segmentlere ayırır ve hizalanmış STL dosyaları olarak sunmaktadır. Elde edilen bu birleşik model, diş hekimine oldukça detaylı ve güvenilir bir planlama imkânı tanımaktadır.

Yapay Zeka Kullanılarak İmplantların Tanımlanması

Dünya genelinde hâlihazırda birçok farklı marka dental implant bulunmaktadır ve her biri farklı üst yapı (abutment), çap, platform ve protez bileşenleri ile birlikte sunulmaktadır. İmplantlara veya üzerlerindeki protez yapılarına ilişkin komplikasyonlar geliştiğinde, uygun müdahalenin yapılabilmesi için implantın marka, model ve teknik özelliklerine dair detaylı bilgiye sahip olunması gerekmektedir. Ancak, tedavi başka bir klinikte gerçekleştirilmiş ve ilgili hekime ulaşamıyorsa, bu bilgilerin temin edilmesi oldukça güçleşmektedir.

Bu noktada, yapay zekâ destekli implant marka tanıma teknolojileri devreye girmektedir. CBCT görüntüleri üzerinden implantın şekli, yüzey yapısı ve pozisyonu analiz edilerek YZ algoritmaları ile implantın markası ve modeli yüksek doğrulukla tahmin edilebilmektedir. Böylece, geçmişe dönük bilgiye erişilemeyen durumlarda dahi gerekli tedavi planlaması yapılabilir.

İmplant Başarısının Öngörülmesi

Makine öğrenimi, dental implantların başarısını öngörmede umut vadeden bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Gelişmiş algoritmalar ve veri odaklı modeller kullanılarak, araştırmacılar implantların prognozunu tahmin etmek amacıyla çeşitli makine öğrenimi tekniklerini incelemiştir. (C. H. Liu et al., 2018)

Geleneksel istatistiksel yöntemler, dental implantların sonuçlarının multifaktöriyel ve karmaşık doğasını ele almakta yetersiz kalabilmektedir. Buna karşılık, makine öğrenimi modelleri büyük veri kümeleri içindeki karmaşık desenleri tanıyıp öğrenebilme yetenekleri sayesinde implant ba-

şarı ve başarısızlıklarını daha hassas bir şekilde tahmin edebilmektedir. Bu modeller; demografik, klinik, radyografik ve genetik veriler dahil olmak üzere geniş bir değişken yelpazesini değerlendirebilmektedir. (Zhang et al., 2023)

Makine öğreniminin implant diş hekimliğindeki uygulamaları, implantın hayatta kalma süresinin tahmini, başarısızlık riskinin değerlendirilmesi, tedavi planlamasının optimize edilmesi ve peri-implant doku sağlığının izlenmesi gibi birçok alanda araştırılmıştır. (Huang et al., 2022) Bu gelişmeler; klinik karar verme süreçlerini iyileştirme, hasta sonuçlarını artırma ve implantla ilgili komplikasyonların yükünü azaltma potansiyeline sahiptir.

Ortognatik Cerrahide Yapay Zeka

Son on yılda sanal veriler, maksillofasiyal cerrahilerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sanal verilerle desteklenen cerrahi-ortodontik yaklaşımlar; yapay zekâ ile geliştirilen maksillofasiyal görüntüleme sayesinde tanısal hassasiyetin artması, 3D modellerle tedavi planlaması, özel ortodontik ve cerrahi aygıtların CAD/CAM teknolojisiyle üretilmesi ve görüntü çakıştırma yoluyla tedavi sonrası takip sürecinin iyileştirilmesi gibi avantajlar sağlamaktadır.

Ortognatik cerrahi, maksillomandibular bölgenin karmaşık anatomisi ve kemik ile yumuşak dokular arasındaki etkileşim nedeniyle zorlu bir süreci ifade eder. Bilgisayar destekli tasarım ve üretim (CAD/CAM) teknolojileri sayesinde cerrahlar, çene segmentlerinin yeniden konumlandırılmasını planlayabilir ve dişlere sabitlenen cerrahi kılavuzlar üreterek bu süreci desteklemektedir. Ağız, diş ve çene cerrahları bu süreci genellikle “bilgisayar destekli cerrahi simülasyon” (CASS) olarak adlandırmaktadır. (Alk-hayatt et al., 2023) Ancak, kemiklerin yeniden konumlandırılmasındaki hassasiyet ve kemik hareketine bağlı olarak yumuşak doku tepkilerinin öngörülmesi hâlâ tartışmalıdır. Mevcut teknolojilerle etkileyici sonuçlar elde edilebilse de, YZ bu sonuçları daha da iyileştirme ve sonuçlar arasındaki değişkenliği azaltma potansiyeline sahiptir. (Bouletreau et al., 2019)

Yapay zekâ, dijital iş akışının üç temel aşamasında kullanılmaktadır: BT rekonstrüksiyonu, kemik segmentasyonu ve cerrahi simülasyonlar. Bu üç adım, cerrahi planlama, cerrahi plak tasarımı ve CAD/CAM süreçlerine zemin hazırlar. Geleneksel olarak CASS ile yapılan cerrahi planlama, cerrahın deneyimine ve manuel yazılım girişlerine dayanmaktadır. Bu protokol, daha önce kullanılan iki boyutlu planlamaya kıyasla önemli klinik iyileşmeler sağlamıştır. (Donaldson et al., 2021b) Yapay sinir ağlarının iş akışına dahil edilmesiyle birlikte bu süreç daha da gelişmiştir.

YZ, ortognatik cerrahinin klinik uygulamalarında anatomik yapıların tanımlanması, ayırıcı tanı yapılması ve cerrahi sonrası yüz morfolojisi, yumuşak doku değişiklikleri, yüz simetrisi ve estetik gibi faktörlerin öngörülmesinde katkı sağlayabilmektedir. Maksillofasial görüntüleme süreci, yapay zekâ destekli görüntü alma ve analiz araçları sayesinde büyük fayda sağlamaktadır. Böylece, klinisyen hastaya ait tüm bilgileri eksiksiz bir şekilde elde ederek en uygun tedavi seçeneğini belirleyebilmektedir.

İntraoral tarayıcılar ve bunlara entegre yazılımlar, hızlı ve hassas görüntüleme sağlar. Yapay zekâ, bu görüntülerin elektronik tıbbi kayıtlarla ve diğer hasta verileriyle otomatik entegrasyonuna olanak tanımaktadır. Ortognatik cerrahi öncesinde ayrıntılı bir planlama yapılması, dentofasial deformitelerin başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için kritik öneme sahiptir. (Kim, 2024) Ortodontik tedavi, ortognatik cerrahi planlamasında kilit bir rol oynamaktadır. Ortodontik tedavinin sonunda, hastanın oklüzyonu; iskeletsel uyumsuzluklara göre dişlerin dekompanse edilmiş olması, oklüzyonu bozacak herhangi bir dişsel interferansın olmaması ve aşırı veya eksik diş boyutlarından kaynaklanan kapanış problemlerinin çözülmesi gibi kriterleri karşılamalıdır.

Günümüzde, maksilla ve mandibula için bilgisayar destekli planlama, ortognatik cerrahinin en doğru yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Cerrahi sanal planlama süreci için konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ve dijital dental modeller kullanılır. Bu veriler yazılım içinde birleştirilerek sanal osteotomi işlemi gerçekleştirilir (Le Fort I düzeyinde ve bilateral sagittal split mandibula osteotomisi). Bu işlem sonucunda yazılım; orta yüz, maksilla, mandibulanın distal segmenti ve sağ-sol ramus olmak üzere beş bağımsız segment üretir.

Dolphin gibi yazılımların en önemli avantajlarından biri, bu kemiksel değişikliklerin yumuşak dokulardaki etkisini simüle edebilmesi ve böylece tedavi sonucunu öngörebilmesidir. Sanal cerrahi simülasyon aşamasından sonra oklüzal splint tasarımı yapılır. Bu splintler, geleneksel manuel yöntemlere kıyasla daha hassas kontrol ve daha yüksek verimlilik sağlar. Splint verileri daha sonra uygun ve biyouyumlu malzemelerle 3D yazıcı kullanılarak üretilmektedir.

Yapay zekânın ortognatik cerrahideki en belirgin kullanım alanlarının yanı sıra (anatomik yapıların tanımlanması, ayırıcı tanı ve sonuç tahmini gibi), diğer alanlardaki uygulamaları da hem cerrahlar hem de hastalar için ek katkılar sunmaktadır.

Buna bir örnek olarak, Stehrer ve arkadaşlarının yapay zeka kullanarak ortognatik cerrahi sırasında oluşabilecek kan kaybının hesaplanmasına yönelik çalışması gösterilebilir. (Stehrer et al., 2019) Operasyon öncesinde bu bilginin elde edilmesi, perioperatif komplikasyonların oluşma

riskinin önemli ölçüde azaltılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, başka bir çalışmada ortognatik cerrahi sonrası enfeksiyon riskinin etkin bir şekilde tespit edilebildiği ifade edilmiştir. Bu sayede hastaların risk faktörleri önceden değerlendirilerek, duruma uygun medikal tedavi planlanabilmektedir.

Tümör Cerrahisinde Yapay Zeka

Ağız, diş ve çene cerrahisi ile patolojisi alanında yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenimi (MÖ) tabanlı uygulamalar, tanı ve tedavi süreçlerinde önemli değişimlere yol açmaya başlamıştır. Özellikle ağız kanseri ile odontojenik kist ve tümörlerin teşhisinde, makine öğreniminin gelişmiş veri işleme ve desen tanıma yetenekleri sayesinde klinik karar destek sistemleri daha etkin, hızlı ve güvenilir hale gelmektedir.

Ağız kanserinde YZ uygulamaları genellikle tümör sınıflandırmasına odaklanmaktadır. Bunun yanı sıra, ağız bölgesinde görülen lezyonların malign dönüşüm riski de YZ algoritmaları aracılığıyla değerlendirilebilmekte, bu da erken müdahale için değerli bilgiler sunmaktadır. Malign dönüşüm riskini etkileyen başlıca klinikopatolojik faktörler arasında epitel displazisi, lezyonun anatomik lokalizasyonu, boyutu, görülme sıklığı ve hastaya özgü sistemik komplikasyonlar yer almaktadır. MÖ algoritmaları bu çok boyutlu verileri analiz ederek daha doğru, kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi imkânı sunmaktadır.

Bu süreçte dijital patoloji görüntülerinden anlamlı özelliklerin otomatik olarak çıkarılması büyük önem taşır. Hücrelerin yapısı, gri ton dağılımı, çapı, şekli, dokusu ve çevre dokularla ilişkisi gibi parametreler MÖ modelleri tarafından analiz edilerek, kritik tanı unsurları insan gözünün kaçırabileceği detaylarda bile yüksek doğrulukla tespit edilebilmektedir.

Benzer şekilde, odontojenik kist ve tümörlerin radyolojik görüntülerle ayırt edilmesi de oldukça güçtür; çünkü bu lezyonlar çoğunlukla benzer radyografik özellikler sergiler. Lezyonların iç yapısı, sınırları ve çevre dokularla olan ilişkisini doğru bir şekilde değerlendirebilmek, doğru tanı ve etkili tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, görüntü yorumlama ve ayırıcı tanı süreci genellikle deneyimli uzmanlar tarafından yürütülmektedir. Ancak YZ, bu uzman değerlendirmelerini destekleyici bir araç olarak devreye girerek, benzer desenler arasındaki küçük ancak anlamlı farkları belirleme kapasitesi sayesinde tanı sürecini hızlandırmakta ve objektifliği artırmaktadır.

Ayrıca yapay zekâ, ağız boşluğundaki malignite olasılığına göre vakaların önceliklendirilmesine de katkı sunabilir. Bu sayede hekimlerin, en yüksek risk taşıyan vakalara öncelikli olarak müdahale edebilmesine olanak sağlar. Bununla birlikte, hastaların medikal geçmişi, görüntüleme

bulguları ve genetik verileri analiz edilerek, ağız kanseri hastaları için kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması da mümkün hale gelmektedir. Bu bireyselleştirilmiş yaklaşım, hasta sonuçlarını iyileştirmekte ve gereksiz tedavi veya yan etki riskini azaltmaktadır.

YZ sadece tanı ve tedavi süreçlerinde değil, aynı zamanda ağız kanseri araştırmaları ve ilaç geliştirme süreçlerinde de önemli bir rol oynamaktadır. Geniş ölçekli genetik ve klinik verileri inceleyerek, araştırmacıların yeni ilaç hedefleri keşfetmesine ve daha etkili tedavi seçenekleri geliştirmesine yardımcı olmaktadır. Bu da ilaç keşif sürecinin hızlanmasına ve yeni tedavi yaklaşımlarının daha kısa sürede klinik uygulamaya geçirilmesine olanak tanımaktadır.

Robotik Cerrahi

İmplant Cerrahisinde Robotik Cerrahi

Cerrahi robotlar, diş hekimliğinde uygulanan pek çok işlemi daha hassas ve minimal invaziv hale getirerek, tedavi sonuçlarını iyileştirmiş ve komplikasyon oranlarını azaltmıştır. Özellikle dental implant cerrahisinde kullanılan robotlar, manuel uygulamalara kıyasla daha kesin, verimli ve stabil bir cerrahi süreci mümkün kılmakta; bu da implant yerleşiminde doğruluğu artırmakta ve cerrahi riskleri azaltmaktadır. (Bahrami et al., 2024)

Son yıllarda, robot destekli implant yerleşiminin doğruluğunu ve güvenliğini artırmaya yönelik önemli teknolojik ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunlardan ilki, robotik kolun implant konumlandırmasında cerraha fiziksel geri bildirim sağlayan haptik (dokunsal) yönlendirme özelliğidir. İkinci olarak, sistemin içerisine entegre edilen bir hasta takip sensörü, hastanın hareketlerini izleyerek ekranda gerçek zamanlı geri bildirim sunar. Üçüncü olarak ise, robotik sistemin insan operatör tarafından kontrol edilmesi, gerektiğinde tedavi planında esneklik sağlanmasına ve implant socketinin hazırlanması sırasında işlemin anında durdurulmasına olanak tanır.

Dental implant robotları, insan-robot etkileşiminin düzeyine göre üç ana kategoriye ayrılmaktadır:

Aktif Robotlar: Örneğin YekeBot (YekeBot Technology Co., Ltd, Pekin, Çin) bu kategoriye girer. Bu robotlar ağız içerisine bağımsız olarak girip çıkabilir, implant yuvasını hazırlayabilir ve implantı yerleştirebilir. Hekimin görevi yalnızca frezi değiştirmek, komut vermek ve süreci izlemektir. (Wang et al., 2024)

Pasif Robotlar: Yomi (Neosis Inc., Miami, ABD) ve DentRobot (Dcarrer Medical Technology Co., Ltd, Suzhou, Çin) gibi sistemlerde, cerrah

robot kolunu doğrudan yönlendirir. Ağız içine giriş-çıkış, implant yuvasının hazırlanması ve implant yerleştirme işlemleri tamamen operatörün kontrolündedir. (Dibart et al., 2023)

Yarı Aktif Robotlar: Remebot implant robotu (Baihui Weikang Technology Co., Ltd, Pekin, Çin) gibi yarı aktif sistemler, implant yerleşimi ve yuva hazırlığını otonom olarak gerçekleştirebilir. Ancak, robot kolunun ağız içine giriş-çıkışı sırasında cerrahın desteğine ihtiyaç duyarlar. (Yang et al., 2022)

Bilgisayar destekli implant cerrahisinin temel amacı; başarısızlıkları, komplikasyonları ve çevre anatomik dokulara zarar verme riskini azaltarak daha başarılı klinik sonuçlar elde etmektir. (Taheri Otaghsara et al., 2023) Bu teknoloji iki ana yöntemle uygulanmaktadır:

Statik bilgisayar destekli cerrahi: Bu yöntemde, implant ve osteotomi (kemik kesisi) işlemleri, önceden planlanmış ve üretilmiş bir cerrahi kılavuz (guide) aracılığıyla gerçekleştirilir.

Dinamik bilgisayar destekli cerrahi (gerçek zamanlı navigasyon): Bu sistemde ise optik izleme cihazları kullanılarak cerrahi sırasında canlı görüntüleme sağlanır ve cerraha gerçek zamanlı yönlendirme yapılır.

Her iki sistem de manuel yöntemle karşılaştırıldığında, implant yerleşiminde daha yüksek doğruluk sağlamaktadır ve literatürde geniş ölçüde incelenmiş, etkinliği kanıtlanmış teknolojilerdir. (Pimkhaokham et al., 2022)

Oral Kanserlerin Tedavisinde Robotik Cerrahi

Ağız kanserine yönelik invaziv cerrahi uygulamalarda cerrahi robotların kullanımı, oral bölgedeki tümörlerde, tedavi sürecini olumlu yönde geliştirmektedir. Bu gelişmiş cerrahi robotlar, son teknoloji yapay zekâ algoritmaları ile desteklenip, cerrahi işlemlerin hassasiyetini ve doğruluğunu büyük ölçüde artırmakta, aynı zamanda komplikasyon riskini azaltmaktadır.

Yapay zekâ destekli cerrahi robotlar, cerrahlara gerçek zamanlı rehberlik sağlayarak görüntüleme verilerini analiz etmekte ve yüksek düzeyde hassasiyet sunmaktadır. Bu özellikleri sayesinde ameliyathanelerde etkin bir şekilde kullanılan bu sistemler, özellikle onkolojik cerrahilerde başarılı sonuçların elde edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Karmaşık cerrahi manevraları olağanüstü doğrulukla gerçekleştirebilen bu robotlar, cerrahi başarının artırılmasına önemli katkılar sağlamaktadır.

Cerrahi robotların en önemli avantajlarından biri, cerrahlara işlem sırasında gerçek zamanlı yönlendirme imkânı sunmalarıdır. Gelişmiş sensörler ve görüntüleme teknolojileri sayesinde hastanın anatomisi detaylı bir şekilde analiz edilmekte ve cerraha, operasyon esnasında en uygun müdahale rotası hakkında anlık geri bildirim sağlanmaktadır. Bu durum, cerrahın karmaşık anatomik yapılar içerisinde güvenle ilerlemesini kolaylaştırmakta ve hasta açısından daha olumlu sonuçların elde edilmesini mümkün kılmaktadır.

Sonuç

YZ ve MÖ, ağız, diş ve çene cerrahisinde klinik karar verme süreçlerinden cerrahi planlamaya, tedavi sonuçlarının öngörülmesinden implant tasarımına kadar birçok alanda devrimsel katkılar sunmaktadır. Cerrahi uygulamalarda karar alma süreci; hekimin bilgisi, deneyimi, değer yargıları ve hatta duygusal durumundan etkilenebilecek karmaşık bir süreçtir. Bu bağlamda YZ, özellikle tanı, tedavi planlaması ve operasyon sonrası değerlendirme gibi aşamalarda daha nesnel, öngörülebilir ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

YZ'nin maksillofasiyel cerrahideki en dikkat çekici uygulamaları arasında; yüksek doğrulukla çalışan segmentasyon sistemleri, CBCT verilerine dayalı 3D modeller, robotik implant cerrahisi, artırılmış gerçeklik destekli planlamalar, ortognatik cerrahide yumuşak doku tahminleme algoritmaları ve tümör cerrahisinde malign dönüşüm risk analizleri yer almaktadır. Ayrıca, YZ destekli sistemler, cerrahların karmaşık anatomik yapılarda daha güvenli ve etkili müdahalelerde bulunmasını kolaylaştırmakta ve perioperatif komplikasyon risklerini azaltmaktadır.

Makine öğrenimi algoritmaları ise özellikle maksillofasiyel kistlerin, benign ve malign tümörlerin erken taraması, doğru tanılanması, cerrahiye uygunluk değerlendirmesi ve tedaviye bağlı toksisite öngörüsünde yüksek başarı göstermektedir. Aynı zamanda sanal cerrahi planlama, yüz defektlerinin rekonstrüksiyonu, ortognatik cerrahilerde iskeletsel analiz ve dental implant planlaması gibi alanlarda da MÖ modelleri büyük bir potansiyele sahiptir.

Ancak bu teknolojilerin entegrasyon sürecinde bazı önemli zorluklar da mevcuttur. Etik ilkelerin gözetilmesi, hasta verilerinin korunması, algoritmaların güvenilirliği ve şeffaflığı gibi konular hâlen çözüm bekleyen başlıca alanlardır. Bu sürecin sağlıklı yönetilebilmesi için çene cerrahlarının yalnızca kullanıcı değil, aynı zamanda sistemlerin tasarımı ve uygulamaya entegrasyonu süreçlerinde de aktif rol alması gerekmektedir.

Ayrıca, tıp ve mühendislik disiplinlerinin birbirine entegre edilmesi ve klinik verilerin açık iş birliği platformlarında paylaşılması, bu teknolojilerin uzun vadede etkili ve geliştirilmeye açık hale getirecektir.

Kaynakça

- Abdul, N. S., Shivakumar, G. C., Sangappa, S. B., Di Blasio, M., Crimi, S., Cicciù, M., & Minervini, G. (2024). Applications of artificial intelligence in the field of oral and maxillofacial pathology: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 24(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12903-023-03533-7/TABLES/1>
- Alkhayatt, N. M., Alzahrani, H. H., Ahmed, S., Alotaibi, B. M., Alsaggaf, R. M., ALAlmuaysh, A. M., & Alomair, A. A. (2023). Computer-assisted navigation in oral and maxillofacial surgery: A systematic review. *The Saudi Dental Journal*, 36(3), 387. <https://doi.org/10.1016/J.SDENTJ.2023.12.002>
- Alowais, S. A., Alghamdi, S. S., Alsuhebany, N., Alqahtani, T., Alshaya, A. I., Almohareb, S. N., Aldairem, A., Alrashed, M., Bin Saleh, K., Badreldin, H. A., Al Yami, M. S., Al Harbi, S., & Albekairy, A. M. (2023). Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Medical Education* 2023 23:1, 23(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/S12909-023-04698-Z>
- Bahrami, R., Pourhajibagher, M., Nikparto, N., & Bahador, A. (2024). Robot-assisted dental implant surgery procedure: A literature review. *Journal of Dental Sciences*, 19(3), 1359. <https://doi.org/10.1016/J.JDS.2024.03.011>
- Bini, S. A. (2018). Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning, and Cognitive Computing: What Do These Terms Mean and How Will They Impact Health Care? *The Journal of Arthroplasty*, 33(8), 2358–2361. <https://doi.org/10.1016/J.ARTH.2018.02.067>
- Bouletreau, P., Makaremi, M., Ibrahim, B., Louvrier, A., & Sigaux, N. (2019). Artificial Intelligence: Applications in orthognathic surgery. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 120(4), 347–354. <https://doi.org/10.1016/J.JORMAS.2019.06.001>
- Bromberg, N., & Brizuela, M. (2023). *Dental Cone Beam Computed Tomography*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592390/>
- Chartrand, G., Cheng, P. M., Vorontsov, E., Drozdal, M., Turcotte, S., Pal, C. J., Kadoury, S., & Tang, A. (2017). Deep learning: A primer for radiologists. *Radiographics*, 37(7), 2113–2131. <https://doi.org/10.1148/RG.2017170077/ASSET/IMAGES/LARGE/RG.2017170077.FIG17.JPEG>
- Dibart, S., Kernitsky-Barnatan, J., Di Battista, M., & Montesani, L. (2023). Robot assisted implant surgery: Hype or hope? *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 124(6), 101612. <https://doi.org/10.1016/J.JORMAS.2023.101612>
- Donaldson, C. D., Manisali, M., & Naini, F. B. (2021a). Three-dimensional virtual surgical planning (3D-VSP) in orthognathic surgery: Advantages, disadvantages and pitfalls. *Journal of Orthodontics*, 48(1), 52–63. <https://doi.org/10.1177/1465312520954871/ASSET/4E5576FB-C10F-426D-BD46->

6A5FF096D716/ASSETS/IMAGES/LARGE/10.1177_1465312520954871-FIG5.JPG

Donaldson, C. D., Manisali, M., & Naini, F. B. (2021b). Three-dimensional virtual surgical planning (3D-VSP) in orthognathic surgery: Advantages, disadvantages and pitfalls. *Journal of Orthodontics*, 48(1), 52–63. https://doi.org/10.1177/1465312520954871/ASSET/4E5576FB-C10F-426D-BD46-6A5FF096D716/ASSETS/IMAGES/LARGE/10.1177_1465312520954871-FIG5.JPG

Elemento, O., Leslie, C., Lundin, J., & Tourassi, G. (2021). Artificial intelligence in cancer research, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Cancer*, 21(12), 747–752. <https://doi.org/10.1038/S41568-021-00399-1;SUBJMETA=114,1305,2322,631,67,69,70;KWRD=CANCER+GENOMICS,CANCER+MODELS,CANCER+SCREENING,MACHINE+LEARNING>

Huang, N., Liu, P., Yan, Y., Xu, L., Huang, Y., Fu, G., Lan, Y., Yang, S., Song, J., & Li, Y. (2022). Predicting the risk of dental implant loss using deep learning. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(9), 872–883. <https://doi.org/10.1111/JCPE.13689;WEBSITE:WEBSITE:PERICLES;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:1600051X;WGROUPE:STRING:PUBLICATION>

Iruvuri, A. G., Miryala, G., Khan, Y., Ramalingam, N. T., Sevugaperumal, B., Soman, M., & Padmanabhan, A. (n.d.). *Revolutionizing Dental Imaging: A Comprehensive Study on the Integration of Artificial Intelligence in Dental and Maxillofacial Radiology*. <https://doi.org/10.7759/cureus.50292>

Jindanil, T., Marinho-Vieira, L. E., de-Azevedo-Vaz, S. L., & Jacobs, R. (2023). A unique artificial intelligence-based tool for automated CBCT segmentation of mandibular incisive canal. *Dentomaxillofacial Radiology*, 52(8), 20230321. <https://doi.org/10.1259/DMFR.20230321/7491455>

Jivanescu, A., & Rotar, R. N. (2022). Advantages of intraoral scanning in prosthetic dentistry. <https://doi.org/10.1117/12.2612198>, 12170, 120–126. <https://doi.org/10.1117/12.2612198>

Jurić, B., & Matijaš, T. (2023). The role of CBCT in the field of dental implantology. *Radiološki Vjesnik : Radiologija, Radioterapija, Nuklearna Medicina*, 47(1), 16–27. <https://doi.org/10.55378/RV.47.1.2>

Khalifa, M., & Albadawy, M. (2024). Artificial Intelligence for Clinical Prediction: Exploring Key Domains and Essential Functions. *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update*, 5, 100148. <https://doi.org/10.1016/J.CMPBUP.2024.100148>

Kim, S.-G. (2024). Evaluation and Treatment Plan for Orthognathic Surgery Patients. *Handbook of Oral and Maxillofacial Surgery and Implantology*, 1–13. https://doi.org/10.1007/978-3-031-36962-9_133-1

- Krishnan, D. G. (2022). Artificial Intelligence in Oral and Maxillofacial Surgery Education. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 34(4), 585–591. <https://doi.org/10.1016/J.COMS.2022.03.006>
- Lahoud, P., Jacobs, R., Elahi, S. A., Ducret, M., Lauwers, W., van Lenthe, G. H., Richert, R., & EzEldeen, M. (2024). Developing Advanced Patient-Specific In Silico Models: A New Era in Biomechanical Analysis of Tooth Autotransplantation. *Journal of Endodontics*, 50(6), 820–826. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2024.02.022>
- Li, K., Li, T., Guo, G., Liu, L., Jiang, Z., Ma, L., Li, Y., & Jia, J. (2024). Dynamic navigation vs. static navigation in implant placement: A meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 151. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2024.105395>,
- Liu, C. H., Lin, C. J., Hu, Y. H., & You, Z. H. (2018). Predicting the Failure of Dental Implants Using Supervised Learning Techniques. *Applied Sciences* 2018, Vol. 8, Page 698, 8(5), 698. <https://doi.org/10.3390/APP8050698>
- Liu, L., Wang, X., Guan, M., Fan, Y., Yang, Z., Li, D., Bai, Y., & Li, H. (2023). A mixed reality-based navigation method for dental implant navigation method: A pilot study. *Computers in Biology and Medicine*, 154, 106568. <https://doi.org/10.1016/J.COMPBIOMED.2023.106568>
- Liu, Y., Xie, R., Wang, L., Liu, H., Liu, C., Zhao, Y., Bai, S., & Liu, W. (2024). Fully automatic AI segmentation of oral surgery-related tissues based on cone beam computed tomography images. *International Journal of Oral Science*, 16(1). <https://doi.org/10.1038/S41368-024-00294-Z>,
- Loftus, T. J., Altieri, M. S., Balch, J. A., Abbott, K. L., Choi, J., Marwaha, J. S., Hashimoto, D. A., Brat, G. A., Raftopoulos, Y., Evans, H. L., Jackson, G. P., Walsh, D. S., & Tignanelli, C. J. (2023). Artificial Intelligence-enabled Decision Support in Surgery: State-of-the-art and Future Directions. *Annals of Surgery*, 278(1), 51–58. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005853>
- Miragall, M. F., Knoedler, S., Kauke-Navarro, M., Saadoun, R., Grabenhorst, A., Grill, F. D., Ritschl, L. M., Fichter, A. M., Safi, A. F., & Knoedler, L. (2023). Face the Future—Artificial Intelligence in Oral and Maxillofacial Surgery. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol. 12, Page 6843, 12(21), 6843. <https://doi.org/10.3390/JCM12216843>
- Mosch, R., Alevizakos, V., Ströbele, D. A., Schiller, M., & von See, C. (2025). Exploring Augmented Reality for Dental Implant Surgery: Feasibility of Using Smartphones as Navigation Tools. *Clinical and Experimental Dental Research*, 11(1). <https://doi.org/10.1002/CRE2.70110>,
- Neugarten, J. M. (2025). The Use of Robotics in Implant Dentistry. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 37(2), 341–352. <https://doi.org/10.1016/J.COMS.2024.11.004/ASSET/698CB313-7A11-44FF-A-0CF-F68D11E3E04C/MAIN.ASSETS/GR14.SML>
- Pimkhaokham, A., Jiaranuchart, S., Kaboosaya, B., Arunjaroensuk, S., Subbalekha, K., & Mattheos, N. (2022). Can computer-assisted implant surgery

improve clinical outcomes and reduce the frequency and intensity of complications in implant dentistry? A critical review. *Periodontology* 2000, 90(1), 197–223. <https://doi.org/10.1111/PRD.12458>;WEBSITE:WEBSITE:PERICLES;WGROUPE:STRING:PUBLICATION

- Pistilli, R., Bonifazi, L., Barausse, C., Ruggeri, A., Covelli, M., Karaban, M., & Felice, P. (2021). An Ancient Science to Improve Today's Clinical Practice: Oral Surgery Meets Human Anatomy. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol. 18, Page 11915, 18(22), 11915. <https://doi.org/10.3390/IJERPH182211915>
- Rawat, A. S., Rajendran, J., & Sikarwar, S. S. (2025). Introduction to AI in Disease Detection — An Overview of the Use of AI in Detecting Diseases, Including the Benefits and Limitations of the Technology. *AI in Disease Detection: Advancements and Applications*, 1–26. <https://doi.org/10.1002/9781394278695.CH1>
- Slim, K., Selvy, M., & Veziat, J. (2021). Conceptual innovation: 4P Medicine and 4P surgery. *Journal of Visceral Surgery*, 158(3), S12–S17. <https://doi.org/10.1016/J.JVISC SURG.2021.01.003>
- Stehrer, R., Hingsammer, L., Staudigl, C., Hunger, S., Malek, M., Jacob, M., & Meier, J. (2019). Machine learning based prediction of perioperative blood loss in orthognathic surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(11), 1676–1681. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.08.005>
- Taheri Otaghsara, S. S., Joda, T., & Thieringer, F. M. (2023). Accuracy of dental implant placement using static versus dynamic computer-assisted implant surgery: An in vitro study. *Journal of Dentistry*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2023.104487>
- Turkyilmaz, I., & Gavras, J. N. (2022). Fabrication of immediately loaded implant-retained maxillary overdenture with flapless surgery using a CAD/CAM surgical guide: A technical report. *Primary Dental Journal*, 11(4), 61–65. <https://doi.org/10.1177/20501684221133418>
- Wang, W., Xu, H., Mei, D., Zhou, C., Li, X., Han, Z., Zhou, X., Li, X., & Zhao, B. (2024). Accuracy of the Yakebot dental implant robotic system versus fully guided static computer-assisted implant surgery template in edentulous jaw implantation: A preliminary clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 26(2), 309–316. <https://doi.org/10.1111/CID.13278>,
- Yang, S., Chen, J., Li, A., Li, P., & Xu, S. (2022). Autonomous Robotic Surgery for Immediately Loaded Implant-Supported Maxillary Full-Arch Prosthesis: A Case Report. *Journal of Clinical Medicine*, 11(21), 6594. <https://doi.org/10.3390/JCM11216594/S1>
- Zhang, C., Fan, L., Zhang, S., Zhao, J., & Gu, Y. (2023). Deep learning based dental implant failure prediction from periapical and panoramic films. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 13(2), 935–945. <https://doi.org/10.21037/QIMS-22-457/COIF>



BÖLÜM

4

ORTOGNATİK CERRAHİDE GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

Oya TÖRÜN¹

¹ Arş. Gör. Dr., İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, ORCID: 0000-0002-0050-0262

GİRİŞ

Ortognatik cerrahi, dentofasiyal ve kraniyofasiyal deformiteleri düzelterek yüz estetiği ve oklüzal ilişkileri iyileştirmek için uygulanan multidisipliner bir cerrahi prosedürdür. Bununla birlikte, ortognatik cerrahide komplikasyonlar tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir: ameliyat öncesi değerlendirme ve planlamada, perioperatif ortodontik bakım sırasında veya intraoperatif olarak. Bu komplikasyonların teşhis edilmesi ve anlaşılması, uygun tedavinin benimsenmesine yönelik ilk adımlardır. Tedavi simülasyonları ve model cerrahisi ile dikkatli planlama, intraoperatif komplikasyon potansiyelini en aza indirir [1]. Bununla birlikte, ortognatik cerrahinin komplikasyonlarını etkili ve verimli bir şekilde yönetebilmek önemli ölçüde daha geniş bir cerrahi deneyim gerekir. Cerrah komplikasyonların yönetiminde daha deneyimli hale geldikçe cerrah komplikasyonların ve istenmeyen olayların önlenmesi için bir strateji geliştirme gibi yeni ve daha önemli bir rol üstlenir.

Dimitroulis[2] ameliyat öncesi komplikasyonları iletişim, tanı, laboratuvar çalışmaları ve hasta hazırlığı olarak sınıflandırmıştır. Bilgisayar destekli cerrahi simülasyonun kullanılmaya başlanması ortognatik cerrahinin etkinliğini büyük ölçüde artırmıştır. Bilgisayar destekli cerrahi simülasyon, dentofasiyal deformitelerin roll, pitch ve yaw ile ilişkili olarak daha iyi görselleştirilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanır. Üç boyutlu olarak geliştirilen bu sanal plan daha sonra prefabrike bir splint aracılığıyla ameliyathaneye aktarılır ve aslında operasyon öncesi hazırlık sürecini önemli ölçüde kısaltarak hataları minimuma indirir. Geleneksel tedavi planlamasında, çalışma, oklüzal uyumsuzluğun yarı ayarlanabilir bir artikülatör üzerinde facebow transferi yoluyla yeniden üretilmesini içerir. Oklüzal ilişki, sabit noktaların ölçümü referans alınarak yapılır. Bu şekilde model üzerinden planlanan cerrahide hatalar ameliyathaneye ve hastaya aktarılan bileşik hatalara katkıda bulunabilir. Çoğu zaman, yanlış sentrik ilişki kayıtları tedavinin ameliyat öncesi aşamasında tespit edilemeyebilir, ancak intraoperatif veya postoperatif dönemde ortaya çıkabilir [3].

İntraoperatif komplikasyonlar arasında kanama, sinir hasarı, uygun olmayan osteotomi ve kötü çene pozisyonu yer almıştır. Postoperatif komplikasyonlar akut (<2 hafta) ve kronik faz (>2 hafta) komplikasyonları olarak ayrılmıştır. Yara açılması, kanama ve enfeksiyon akut faza dahil edilirken, nüks, sinir fonksiyon bozukluğu, kötü estetik, kötü kemik iyileşmesi, kötü fiksasyon ve hasta memnuniyetsizliği kronik faza dahil edilmiştir.

Hem ortodontist hem de cerrah, vaka yönetiminin planlama aşamasında birbirleriyle iletişim halinde olmalıdır. Cerrah, ortodontik tedavi sınırlamalarından; ortodontist ise cerrahi sınırlamalardan haberdar edilmelidir.

Ameliyat Sırasında Gelişebilecek Komplikasyonlar

Kanama

Mandibulada yapılan osteotomiler esnasında inferior alveolar, retro-mandibular, fasiyal ve sublingual; maksillada gerçekleştirilen osteotomilerde ise superior alveolar, maksiller arterlerde meydana gelen hasar sonucu kanama meydana gelebilmektedir [4]. Kanama, basınç uygulanarak, kemik mumu veya emilebilir hemostatik malzemeler kullanılarak veya trombin veya epinefrin emdirilmiş gazlı bez veya elektrokoter uygulanarak durdurulabilir. Büyük damar yaralanmalarında ikincil gecikmiş kanamayı önlemek için damar ligasyonu veya anjiyografi yapılmalıdır [5], [6].

Le Fort I osteotomisi maksillar bölgede yer alan zengin damarlanmanın sebebiyle bilateral sagittal split ramus osteotomisine (BSSRO) kan kaybının daha çok görüldüğü bir prosedürdür. Bimaksiller cerrahide ise göreceli kan kaybının %43 oranında arttığı rapor edilmiştir. Rölatif kan kaybında gözlenen artış, çift çene cerrahisinde tek çene cerrahisine kıyasla daha fazla damar yaralanması riskine bağlanabilir [4]. Le Fort I osteotomisi, internal maksiller arterin terminal dalları, inen palatin arter ve posterior superior alveolar arter dahil olmak üzere geniş vaskülarizasyona sahip bir alanda gerçekleştirilir. Pterigoid plakların istenmeyen yüksek seviyede kırıldığı durumda, maksiller arter veya pterigopalatin arter laserasyonu meydana gelebilir ve böylece kan kaybı artabilir. Pterigoid pleksus önemli venöz kanama için en olası kaynaktır, ancak belirgin venöz veya arteriyel kanama pterigoid kaslardaki yırtıklardan kaynaklanabilir [6]. İntraoperatif hayatı tehdit eden kanama nadirdir ve literatürde %0-0,7 oranında bildirilmiştir [7]. Arteriyel kanama daha kalıcı olma eğilimindedir ve ameliyat sonrası tekrarlayabilir, bu da yönetimi daha zor hale getirir. En sık etkilenen damarlar maksiller arterin terminal dalları, özellikle inen palatin veya sfenopalatin arterlerdir, ancak maksiller arterin kendisi de kanamadan sorumlu olabilir. Maksiller arter ve dalları, pterigopalatin fossa boyunca seyrederken tüber maksilla osteotom ile pterigoid plaklardan ayrıldığında veya maksilla mobilizasyonunu takiben indirme prosedürü sırasında hasara karşı en savunmasızdır. Maksiller arteri de içeren vasküler anormallikler, kraniyofasiyal malformasyonlu hastalarda da bulunabilir ve vasküler hasara ve hemorajik komplikasyonlara yatkınlığı artırabilir. Le Fort I osteotomisi sırasında meydana gelen arteriyel kanama, ameliyattan iki hafta sonra ortaya çıkan ciddi burun kanamasının bir işareti olabilir. Bu nedenle, anterior ve/veya posterior nazal tamponlama, maksiller antrumun tamponlanması, kanayan damarların klipslenmesi veya elektrokoagülasyonu ile reoperasyon, pterigomaksiller bölgede hemostatik ajanların uygulanması, eksternal karotid arter ligasyonu ve maksiller arterin selektif embolizasyonu gibi yöntemlerle derhal müdahalesi önemlidir [5], [6].

Mandibular osteotomi (bilateral sagittal split osteotomi veya intraoral vertikal osteotomi) esnasında büyük kanamalar meydana gelmesi nadir görülmektedir. Risk altındaki damarlar inferior alveolar arter, maksiller arter, fasiyal arter, retromandibular ven ve pterigoid venöz pleksustur. Osteotom konumlandırmadaki hatalar veya kemik segmentleri fiksasyonu esnasında vida delikleri açılırken frezle damar hasarı meydana gelebilmektedir [8]. Vazokonstriktörlü lokal anestezi ve kontrollü hipotansif anestezi kullanımı, genel kanamayı ve kan transfüzyonu ihtiyacını önemli ölçüde azaltırken, ameliyat alanının net görüntülenmesini büyük ölçüde iyileştirir [4], [9].

Kanama durumunda hemostazın sağlanması adına alınacak ilk önlemler arasında; hipotansif anestezi, görüş alanı yaratıp kanamanın kaynağını tespit etme ve doğrudan basınç yer alır. Oksitlenmiş selüloz süngerler veya mikrofibriler sıgır kollajeni; gibi lokal önlemlere ek olarak hemoklip veya elektrokoter kullanılabilir [3], [6]. İnatçı düşük basınçlı kanamanın olduğu durumlarda (pterigoid venöz pleksus alanı) tamponlama genellikle sızıntıyı durdurur, ancak çıkarıldıktan sonra kanama devam eder. Bu gibi durumlarda, osteotomi tamamlanabilir ve gazlı bez yerleştirilerek sabitlenebilir ve gazlı bezin kuyruğu insizyonun arka tarafından açıkta bırakılabilir. Ertesi gün genellikle kanamanın durmasıyla birlikte tampon bölgeden kolayca uzaklaştırılır [10]. İnen palatinin arteriyel kanaması ilgili bölgenin koterize edilmesiyle, pterigoid pleksus kanaması ise uygun şekilde tamponlanarak kontrol altına alınmıştır. Pterigoid pleksusta olası kanamayı önlemek için, periost elevatörü subperiosteal pozisyonunda ve çok nazik hareketlerle, maksilla tüber bölgesinden geriye doğru diseksiyon yaparken kullanılmalıdır. Pterigopalatin fossadaki maksiller arterin olası hasarını önlemek için, pterigoid osteotom, ucu hamulusa doğru aşağı yönlendirilerek kullanılmalıdır [11].

Bad split

Bilateral sagittal split ramus osteotomisi (BSSRO), Trauner ve Obwegeser (1955) [12] tarafından ilk kez rapor edilmesinden bu yana, komplikasyonları azaltmak için çeşitli modifikasyonlar [13], [14] önerilmiştir. Bu gelişmelere rağmen, intraoperatif komplikasyonlar hala meydana gelmekte ve sinir yaralanması, kanama ve bad split gibi mekanik sorunları içermektedir. BSSRO'nun istenmeyen ve öngörülmeleyen bir ayrılma modeli genellikle bad split (kötü ayrılma) olarak adlandırılır.

Bad split mekanik instabiliteye, kemik iyileşmesinde bozulmaya ve sonrasında enfeksiyonla birlikte kemik sekestrasyonuna neden olabilir [15], [16]. Cerrahi adımlar titizlikle takip edilerek önlenabilir. Bununla birlikte, osteotomi başarılı bir şekilde ilerlemiyor ise bu durumun sebep-

leri araştırılmalı ve gerekirse ayrılma gerçekleştirilmemelidir. Potansiyel bir sorun erken fark edilirse bad split onarılması çok daha kolaydır. Bad split meydana gelirse, ilk olarak ayrılma paternini görselleştirmek için dik-katli bir muayene ve gerekirse diseksiyona önem verilmeli, ardından kırık segmentin vaskülarizasyonunu sağlamak için periostun minimal sıyrılması sağlanmalıdır. İkinci olarak, bir kurtarma cerrahi prosedürünün istenen fonksiyonel ve estetik sonuçları üretecek şekilde tasarlanması gerekir. Son olarak ve aynı derecede önemli olarak, nörovasküler demetin bozulması gibi morbiditeyi daha da artırmamak için büyük özen gösterilmelidir. Çeşitli kötü ayrılma tipleri farklı kurtarma yaklaşımları gerektirebilir. Bad splitler genel olarak 4 farklı tipte sınıflandırılmaktadır:

Tip 1: Proksimal segment (bukkal) kırıkları:

Bazı hastalarda mandibulanın bukkal kortikal plağı oldukça incedir ve proksimal segmentte ikinci molar dişin posterioru bad splitte yatkın bir bölgedir. Bukkal kortikal plak kırılma riskinin özellikle mandibular inferior sınırın tamamlanmamış osteotomisinden sonra kemik segmentlerinde kuvvet uygulanarak ayrılma yaratmaya çalışıldığında yüksek olduğu bildirilmiştir [15], [17]. Proksimal segment kırığı redüksiyonunun zorluğu, kırık segmentin boyutuna ve anatomik yerleşimine bağlıdır. Bu tip bir kötü ayrılma için literatürde pek çok farklı yaklaşım yer almaktadır, ancak bu kurtarma cerrahisi yöntemleri genel olarak kırık alanını onarmak ve segmentleri ayırma işlemine kaldığı yerden devam etmek üzerine kuruludur [18], [19].

Tip 2: Distal segment (lingual) kırıkları:

Lingual segment kırıklarının onarımı zor olabilir. Bu kırığın, muhtemelen osteotomun aşırı lateral eğiminden kaynaklanan, kortikal kemiğin ince olduğu ve kolayca stabilize edilemediği üçüncü molar bölgesinde meydana gelmesi muhtemeldir [15]. Gömülü yirmi yaş diş varlığı veya gömülü dişin 6 aydan kısa süre önce çekildiği durumlarda da lingual korteksin bu bölgede daha ince bir yapıda olması sebebiyle bad split riskini artırabileceği pek çok yazar tarafından rapor edildiyse de bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur [15], [18]. Lingual segmentin yeşil ağaç tipi kırıkları sıklıkla bildirilmiştir, bu durum genç hastalarda kortikal elastikiyetin daha fazla olmasına bağlanabilir [20].

Kırık segmentleri yeniden konumlandırmak ve kondili glenoid fossaya yerleştirmek zor olabilir, ancak intermaksiller fiksasyon (IMF) serbest bırakılırsa ameliyat sırasında değerlendirilebilir. Bu tip bad splitlerde anastomiye eski haline getirmek için kondilin mümkün olan her şekilde fossada

sabitlenmesi ve ardından kırık hattını izlemek amacıyla dikkatli bir diseksiyon yapılması gerekir [15], [18].

Tip 3: Koronoid proses kırıkları:

Bu kırıklar muhtemelen kemik kesilerinin yanlış konumlandırılmasından kaynaklanır. Bu tip kırıklarda, serbest koronoid parçası yerinde bırakılabilir [21].

Tip 4: Kondiler boyun kırıkları:

Kemik kesilerinin yanlış konumlandırılması sonucu görülen nadir ama yönetimi zorlayıcı olan bir komplikasyondur. Özellikle kondil distal segmente bağlı kalıyorsa, bu tip bad split, redüksiyonu en zor olanı olabilir. Bu tip kırıkların onarımı segmentlerin hizalanması ve semi-rijit fiksasyon ile yönetilir. Kondiler kırık tedavisinde açık redüksiyon, internal fiksasyon ve transkütanöz erişim rutinlerini gerektirebilir. Prosedürü durdurmak ve konsolidasyondan sonra ikinci bir girişim en iyi seçenek olabilir [18], [21]. Proksimal segment lingulanın üzerinde kırıldığında, kondiler segment tamamen serbest kalır ve fossadaki pozisyonunu sabitlemek daha da zordur. Büyük bir bukkal korteks segmenti kalırsa, segmentin kontrolünü sağlamak için doğrudan kondil başına bağlanarak fiks edilir. Bu durum, temporal kasın kondiler fragman üzerindeki çekişini ortadan kaldırmak için koronoid prosesin çıkarılmasını gerektirebilir.

Bad split komplikasyonu yönetiminde, ayrık segmentler yeniden konumlandırılırken, mandibular kondilin fossa içinde doğru konumlandırılması TME disfonksiyonu, inferior alveolar sinir hasarı ve nüks riskini azaltmak için büyük önem taşır. Gömülü yirmi yaş dişi olan genç hastalarda bad splitten kaçınmak için osteotomi sırasında daha fazla özen gösterilmelidir. Angulus mandibulanın çok incelendiği bölgelerde osteotomi esnasında kanayan süngerimsi kemik görülebilece kadar kortikal yapıların tamamen kesilmesi gereklidir [18]. Osteotomi hattı retrolingüler çöküntüye kadar uzanmalıdır. Bukkal plak kırığını önlemek için bukkal korteksin yeterli kalınlığı korunmalıdır. Medial ve vertikal kesiklerin birleşim yeri, keskin hat açılarından kaçınarak yuvarlatılmalıdır. İnferior sınırdaki kesi, proksimal segmentte inferior sınırın fasiyal kısmını korumak için yeterli kemik kalınlığı sağlamalıdır [3], [10], [15]

Kondiler Sarkma

Kondiler pozisyonundaki değişikliklerin bir sonucu olarak oklüzyonun nüksetmesi, intermaksiller fiksasyonun (IMF) çıkarılmasından hemen sonra veya daha sonra meydana gelebilir. İntraoperatif olarak teşhisi oldukça

önemli olan bu komplikasyon temel olarak iki şekilde yönetilebilir: BSS-RO öncesinde kondilin ameliyat öncesi pozisyonunda sabitlenmesi (ameliyat öncesi oklüzal kayıt yardımıyla); ya da alternatif olarak gelişmiş görüntüleme yöntemleri veya bilgisayar destekli navigasyon yardımıyla kondilin ameliyat öncesi pozisyonunda değiştirilmesi [22], [23], [24]. Bunun yanında hastay ameliyat esnasında uyandırıp kendi kas tonusuyla ağız açma kapama hareketlerini gözlemleyerek de kondilin pozisyonunu doğrulayan yaklaşımlar da literatüre geçmiştir [25]. Santral ve periferik olmak üzere iki tip kondiler sarkma meydana gelebilir: Santral kondiler sarkmada, kondil glenoid fossanın inferiorunda konumlanır ve fossanın hiçbir kısmıyla temas etmez. İntrakapsüler ödem veya hemartroz, maksillomandibular fiksasyon kaldırıldıktan sonra kondilin superior yönde hareket etmesine ve maloklüzyona neden olur. Bir diğer tip santral kondiler sarkmada, kondil fossa içinde posteriora doğru itilir ve fossanın posterior yüzeyinde aşağı doğru kayar. IMF kaldırıldığında, kondil fossa içinde superior olarak kayar ve Sınıf II anterior açık kapanış maloklüzyonuna yol açar. Periferik kondiler sarkma da iki tipe ayrılabilir: Tip I'de kondil, dişler oklüzyonda ve rijit fiksasyon yerleştirilmişken bir miktar fossa teması (lateral, medial, posterior veya anterior) ile inferior olarak konumlandırılır. Bu tip kondiler malpozisyon oklüzyona fiziksel destek sağlar. Ameliyat sonrası rezorpsiyon veya kondiler şeklin değişmesi geç nükse yol açacaktır. Tip II'de kondil, maksillomandibular fiksasyon yerindeyken (dişler oklüzyonda) fossada doğru şekilde konumlandırılır; ancak, rijit fiksasyonun yerleştirilmesiyle kondile ve mandibulanın ramusuna bir tork kuvveti uygulanır [22]. Cerrahin kondiler sarkmanın mekanizmalarını ve bunun neden olabileceği spesifik maloklüzyon modellerini anlaması gerekir. Bu, tanı koymasını ve uygun düzeltici önlemleri uygulamasını sağlayarak kondiler pozisyonun derhal düzeltilmesi için fırsat sunacak ve böylece ikinci bir operasyon veya ortodontik uzlaşma ihtiyacını ortadan kaldıracaktır [24].

Dental ve Yumuşak Doku Yaralanmaları

Ortognatik cerrahi esnasında insizyon, flep tasarımı ve osteotomi aşamalarında yapılan hatalar sonucunda dişler, destekleyici sert ve yumuşak dokularda yaralanmalar meydana gelebilmektedir. Diş yaralanması riski, dikkatli bir ameliyat öncesi planlama ile en aza indirilebilmektedir. Ancak, interdental osteotomi yapılırken diş kırılması veya kaybı meydana gelebilir. Cerrahi öncesinde ortodontik tedavi, planlanan osteotomiler için yeterli boşluk sağlamalıdır. Postoperatif olarak dişler renklenmeye göre klinik olarak takip edilebilir. Yapılan bir retrospektif çalışmada [26]

Genel komplikasyon oranı %27 idi. Üç hastada (%4) diş devitalizasyonu, üç hastada (%4) minör periodontal defektler ve bir hastada diş kaybı görülmüştür. İlgili dişin kaybı sonrası bazen osseointegre implantlar veya

protetik replasmanı içerebilen endodontik müdahale yoluyla ikincil olarak tedavi edilebilir. Kim ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada [27], Le Fort I osteotomisi ve genioplasti ile anterior segmental osteotomi uygulanan 3 vakada (%1,0) diş hasarı rapor edilmiştir. Mevcut çalışmada, katılımcıların %6'sı aynı osteotomi ile diş yaralanması deneyimi bildirmiştir.

Yumuşak doku yaralanmaları cerrahinin farklı aşamalarında meydana gelebilir. Osteotomi esnasında kullanılan testerelerin kontrol kaybı sonucu da iatrojenik olarak dudak veya yanak mukozasında yaralanmalar bildirilmiştir. Operasyon alanını emniyete almak ve çeneyi sabitlemek için tel fiksasyonu uygularken erişimi kolaylaştırmak için dudağın veya mukozanın uzun süre çekilmesi, cerrahi aletler yumuşak dokulara süründüğünde yaralanmaya veya laserasyona neden olabilir. Yumuşak dokuların aşırı uzun süreli traksiyonundan kaçınılmalı ve yumuşak doku laserasyonunu ve aşınmasını önlemek için üst ve alt dudaklar ameliyattan önce ve sonra bir kat vazelin veya antibakteriyel merhem ile korunmalıdır [27].

Sinir Yaralanmaları

Ortognatik cerrahi prosedüründe alt ve üst çene osteotomileri esnasında mandibular sinir dallarından; inferior alveolar sinir, lingual sinir, mental sinir, insisiv sinir; maksiller sinir dallarından infraorbital sinir ve inen palatinal sinir hasar görebilir.

Sagittal split ramus osteotomisi yapılırken çeşitli aşamalarda inferior alveolar sinir hasarı meydana gelebilir. Örneğin, mandibulanın yükselen ramusunun lateral diseksiyonu sırasında sinir distraksiyonu ve ayrılması meydana gelebilir, bir frez veya diğer aletler kullanılarak kemik diseksiyonu sırasında sinir kesilebilir, distal ve proksimal kemik parçalarının ayrılması ve hareketi sırasında sinir yırtılabilir ve distal parçaların stabilizasyonu sırasında kompresyon yaralanması meydana gelebilir [27], [28].

Le Fort I osteotomisinden sonra sinir hasarı en sık infraorbital ve inen palatin sinirlerde görülür. Ekartörün traksiyonuna bağlı olarak infraorbital sinirde meydana gelen hasar genellikle geçicidir. Ameliyat sonrası 12 aylık dönemde infraorbital sinirde hasar görülme sıklığı %6 olarak bildirilmiştir. Kalıcı sinir hasarı riski yaş ilerledikçe artmaktadır [29].

Posnick ve ark. [30] tarafından 2014 yılında yapılan bir başka retrospektif çalışmada, ortognatik cerrahi geçiren 115 hastada mental ve inferior alveolar sinir hasarı incelenmiştir. Bilateral sagittal split osteotomi yapılan hastaların %29'unda 1 yıl sonra uyuşma devam ederken, sadece genioplasti yapılan hastalarda bu oran %10'dur. BSSRO ve genioplastinin birlikte uygulandığı hastalarda 1 yıl sonra kontrolde hastaların %67'sinde uyuşukluk hala devam etmektedir.

Ameliyat Sonrasında Gelişebilecek Komplikasyonlar

Ameliyat sonrası komplikasyonlar erken ve geç olarak alt gruplara ayrılmıştır. Erken postoperatif komplikasyonlar hastanede yatış süresi boyunca ve ameliyat sonrası 1 haftaya kadar meydana gelen komplikasyonlar iken, geç postoperatif komplikasyonlar hastanede yatıştan sonra veya ameliyat sonrası 1 haftadan daha uzun sürede meydana gelen komplikasyonlardır.

Postoperatif komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Tedavi (kan replasmanı) gerektiren ameliyat sonrası kanama,
- Önemli kilo kaybı veya hemoglobin değerlerinde önemli düşüş gibi hastanın temel değerlerinde önemli değişiklikler,
- Antibiyotik tedavisi veya cerrahi drenaj gerektiren cerrahi alan enfeksiyonları
- Operasyondan hemen sonra oklüzyonun değişmesi.
- Operasyona bağlı nazal septum deviasyonu veya nazal asimetri.
- İnférieur alveolar sinir (IAN) ve infraorbital sinir (ION) dallarının duyuşsal iletiminde takip süresi boyunca düzelmeyen herhangi bir değişiklik.
- Mini plak ve vidaların gevşemesi veya kırılması.
- Operasyon öncesi mevcut olmayan ağrı, klik sesi, krepitasyon, ağzı açma veya kapamada zorluk.

Postoperatif Kanama

Her hasta için en az 1 yıllık yakın takibin yapıldığı tam seri bir çalışmada yaşamı tehdit eden postoperatif kanama insidansı 2/750 olarak bildirilmiştir [7]. Hayati tehlikesi olan kanamaların kesin insidansını belirlemek zordur. Hastaneden taburcu edildikten sonra hayatı tehdit eden bir kanama geçiren bir hastanın durumu acildir ve her zaman ortognatik cerrahinin yapıldığı hastanede tedavi edilemeyebilir [7], [31]. Maksiller arter, pterigoid fissürün bazal kısmının en az 1,5 cm üzerinde seyredir. Ferri ve ark. [32] 5.025 olguluk bir seride, postoperatif 7. gün ile 10. gün arasında dört hastada ani epistaksis ile ortaya çıkan sekonder kanamalı hastalara embolizasyon uyguladıklarını bildirmişlerdir.

Enfeksiyon

Ortognatik intraoral cerrahi prosedürler, patojenler açısından zengin olan ağız boşluğu, burun boşluğu ve maksiller sinüs bölgelerinde gerçek-

leştirilir. Ortognatik cerrahi sonrası görülen enfeksiyon oranları günümüzde %1 seviyelerine kadar düşmüştür. Bunun nedenleri arasında cerrahi tekniğin gelişmesi ve profilaktik antibiyotiklerin uygulanması yer almaktadır. Üç bin 236 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmaya göre, ameliyat sırasında ve sonrasında 8 saat aralıklarla iki kez IV antibiyotik kullanımı ve ameliyattan sonra 5 gün boyunca oral antibiyotik kullanımı ameliyat sonrası enfeksiyon insidansını azaltmaktadır [33]. Ancak, Ferri ve ark. [32] tarafından yapılan bir derlemede ortognatik cerrahi hastalarında en sık görülen komplikasyonun enfeksiyon olduğu belirtilmiştir. Postoperatif enfeksiyon bulguları, yara yeri açılması kaynaklı, mini plak-vida enfeksiyonu veya hastanın bakım yetersizliği sonucu gelişebilmektedir. Sigara içen hastalarda enfeksiyon oranı daha yüksektir [11]. Le Fort I osteotomisi sonrası sinüzit görülmeye sıklığı oldukça düşük olsa da bazen bu durumla karşılaşılabilir. Sinüs içindeki mukosiliyer mekanizma değişiklikler, sinüs boşluğunda pıhtı retansiyonu, operasyon bölgesinde yabancı cisim varlığı (greft, fiksasyon vidası ve braket), ostiumun anatomik blokajı ve operasyon öncesi sinüzit neden olarak düşünülebilir. Bu gibi olasılıkları ekarte etmek için operasyon sırasında çok dikkatli çalışılmalı, işlem öncesi ve sonrasında operasyon alanına kaçabilecek braket gibi yabancı cisimler sayılmalı, fiksasyon öncesi bölge serumla iyice yıkanmalı ve işlem öncesi sinüste patoloji varlığı kontrol edilmelidir. Emin olmak için detaylı bir tomografik inceleme yapılmalıdır [11], [34]. Ortognatik cerrahi sonrası enfeksiyon yönetimi, odontojenik enfeksiyonların tedavisine benzer şekilde enfeksiyon odağının uzaklaştırılması, antibiyotik tedavisi, cerrahi drenaj gibi yöntemler içerir.

Temporomandibular Eklem Bozuklukları

Operasyon öncesinde temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMD) olan hastalarda, kas ve eklem disfonksiyonunun kapsamlı bir şekilde muayene edilmesi çok önemlidir. Ortognatik cerrahi, dengeli, stabil ve tekrarlanabilir bir oklüzyon oluşturarak eklem disfonksiyonuna potansiyel olarak fayda sağlayabilir; ancak bunu kesin olarak tahmin etmek zordur. Saat yönünün tersine maksillomandibular rotasyon ve büyük miktarda mandibular ilerleme, temporomandibular eklemler üzerindeki yükü ve stresi artırabilir. Bu nedenle, TMD hastalarında bu prosedür dikkatle uygulanmalıdır. Saat yönünün tersine maksillomandibular rotasyon ve büyük miktarda mandibular ilerleme, mevcut temporomandibular eklem semptomlarını kötüleştirebilir. Temporomandibular eklemler üzerindeki yük adaptasyon kapasitesini aştığında, kondil rezorpsiyonu meydana gelir [17], [35], [36]. Temporomandibular eklem semptomları iyileşebilir, kötüleşebilir veya ameliyat öncesine benzer şekilde kalabilir [3]. Mandibulanın geri alındığı vakalarda, pterygomasseterik askının fizyolojik dengesinde

değişiklikler olabilir ve bu da çiğneme kaslarının işlevini etkileyebilir. Kaslardaki bu değişiklikler, proksimal segmenti saat yönünün tersine döndürerek orijinal konumuna geri getirme eğilimindedir. Temporomandibular eklem semptomları olan hastaların ortognatik cerrahiye girmeden önce temporomandibular eklemleri stabilize eden tedaviler (splint, farmakoterapi, enjeksiyon tedavisi vb.) almaları önerilir. Ortognatik cerrahi ile TMD arasındaki ilişki literatürde oldukça incelenmiş ve hala tartışma konusu olan bir başlıktır. Cerrahi öncesi şikâyeti olmayan hastalarda daha sonra TMD gelişebildiğini gösteren çalışmalar mevcut olsa da tam aksini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur [37], [38], [39].

2012 yılında Proffit [40], ameliyat sonrası stabilite ve tedavi sonrası stabiliteyi nüks ile ilgili iki önemli kavram olarak tanımlamıştır: *Ameliyat sonrası stabilite*, ameliyattan sonraki bir yıl boyunca değerlendirilir ve cerrahi iyileşme, ameliyat sonrası ortodonti ve kısa vadeli fizyolojik adaptasyon ile doğrudan ilgilidir. *Tedavi sonrası stabilite* ise ameliyattan bir yıl sonra değerlendirilen, uzun vadeli adaptasyonla ve bazı hastalarda tedavi sonrası büyümeyle ilgilidir.

Bruksizm ve parafonksiyonel alışkanlıkların da TMD semptomlarının ortaya çıkmasında risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ortognatik cerrahi öncesinde bu tür alışkanlıkların tedavi edilmesi, TMD'nin önlenmesine yardımcı olacaktır [41]. Sonuç olarak, dentofasiyal deformitelerin tedavisi için uygulanan ortognatik cerrahi, TMD tedavisinde ikincil bir fayda sağlayabilir. Ancak cerrahlar, hastaların küçük bir yüzdesinde TMD durumunun kötüleşebileceğini ve daha önce semptomsuz olan hastaların ameliyat sonrası TMD semptomları geliştirebileceğini bilmelidir [38], [42].

Maloklüzyon

Ameliyattan birkaç gün sonra veya hasta uyanmadan önce mandibula geri gelirse kondil, glenoid fossada doğru konumlanmamıştır ve “kondiler sarkma” oluşmuştur veya proksimal ve distal kısımların gerilimsiz fiksasyonu sağlanamamıştır, bu durum asimetri vakalarında sık görülür. Asimetri hastalarında daha sık görülen bu komplikasyon hasta uyanmadan tespit edilemezse operasyon tekrarlanması gerekliliği ortaya çıkabilir [22], [25]. Bu hastalarda osteotomi yapıldıktan sonra, özellikle asimetri olan tarafta distal ve proksimal parçaların pasif oturmasını sağlamak gerekir. Bu önlem alınmazsa, proksimal parçanın lingual kısmı distal parçayı dışa doğru iter, mandibula döndüğünde kondilin fossa içindeki ideal konumu bozulur ve asimetri tekrar ortaya çıkar. Bu durumda hasta yeniden ameliyat edilmeli ve her iki segmentin pasif oturması sağlanmalıdır [11]. Özellikle mandibulanın saat tersi yönde rotasyonları sonucu maloklüzyona gelişebilen bir komplikasyondur. Fiksasyon sırasında kondillerin fossada doğru konum-

lanmaması sonucu posterior kontaklarda erken temas meydana gelmesiyle hastada postoperatif erken dönemde anterior açık kapanış meydana gelebilir [3]. Geç dönem açık kapanış; transvers genişletme yapılan durumlarda intraoperatif yöntemlerin eksikliği (greftleme, splint yerleştirme) ile gelişebilir. Transpalatal ark kullanımında yaşanan sorunlar nedeniyle de operasyonu takiben açık kapanış gelişebilmektedir [43], [44]. Kondiler rezorpsiyondan kaynaklanan dikey ramus yüksekliğinin azalması da yine açık kapanış görülme nedenleri arasındadır. Büyüme gelişimi devam eden hastada ilerleyen dönemde maloklüzyon gelişebilmektedir.

Nazal Değişiklikler

Ortognatik cerrahi sonrası, maksiller ilerletme, gömme veya sarkma nedeniyle burun ucu, sırt ve burun kanatlarında bazı değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler bir dereceye kadar estetik görünüme katkıda bulunurken, bazı durumlarda istenmeyen değişiklikler de görülebilir. Bu değişiklikler nazal deviasyon ve alar genişleme şeklinde gözlenir. Maksiller ilerletme ve gömme gibi müdahaleler sonucu burun ucunda yükselme ve nazal tabanda genişleme görülebilir [28], [34]. Maksiller gömme işlemi uygulanan vakalarda, burun septumunun alt kısmının yetersiz rezeksiyonu, septumun burun ucunda gerilme ve sapma sonucu burun asimetrisine neden olabilir [45]. Ayrıca, Chinch sütürünün kullanılması ve apeks priformisin bir kısmının tıraşlanması, burun kanatlarında meydana gelen genişlemeyi azaltır [46]. Ancak, birçok çalışma bu sütür tekniğinin etkinliğinin olmadığını bildirmiş ve nazotrakeal entübasyon tüpünün yerleştirildiği burun kanadının medial hareketini engellediğini iddia etmiştir. Bu eksiklikleri gidermek için, bilateral alar fibroareolar dokuları ayrı ayrı hareket ettirmek için kullanılan modifiye alar cinch sütür tekniği geliştirilmiştir [47]. Tüpün doğru konumlandırılmaması nedeniyle nazotrakeal entübasyon sonrası da nazal deformasyonlar görülebilir, ancak bu tip değişiklikler geçicidir.

Nörosensöriyel Değişiklikler

Sinir yaralanmaları, nörotmezisten nöropraksiye kadar uzanan belirtiler gösterebilir; bunlardan ilki geri dönüşümlü iken, ikincisi uzun süreli duyu bozukluğa neden olabilir. Ortognatik cerrahi sırasında meydana gelen sinir yaralanmalarının çoğu geçici olarak tanımlanmış ve bu nedenle nöropraksi olarak tanımlanmıştır. Değişmiş duyu ile ilgili öznel semptomlar, genel duyu sistemi disfonksiyonu sınıflandırmasına göre üç kategoriye ayrılmıştır: normal semptomlar (öznel değişiklik olmayan sinirler), negatif duyu semptomları (hipoestezi) ve pozitif duyu semptomları (parestezi, disestezi ve/veya ağrı). Duyusal değişiklik ile ilgili öznel semptomlar, demiyelinizan lezyonlardan ziyade aksonal lezyonlarda daha önemlidir. Duyu-

sal sinir fonksiyonunu test etme yöntemleri şu şekilde ayrılabilir: Kalitatif yöntemler (dokunma hissi, keskin/körelmiş test, soğuk hissi ve sıcak hissi) ve kantitatif yöntemler (lokalizasyon testi, iki nokta statik ve dinamik test). Bu testler, operasyonu takiben 3., 6. ve 12. ayda yapılarak NSD gelişimi takip edilmektedir [48], [49]. BSSRO ve genioplasti, inferior alveolar sinir ve mental sinire yakınlığı nedeniyle nörosensöryel değişiklik (NSD) riskinin yüksek olduğu ortognatik cerrahi prosedürleridir. Inferior alveolar sinir hasarı, sagittal split ramus osteotomisi esnasında yükselen ramusun medial diseksiyonu sırasında, frez ve diğer aletler kullanılarak kemik kesimi sırasında, distal ve proksimal kemik fragmanlarının ayrılması ve hareket ettirilmesi sırasında veya stabilizasyon sonrası fragmanların sıkışması veya gerilmesi nedeniyle meydana gelebilir [50]. Piezoelektrik cerrahi ile osteotomi hatlarını oluşturulması ile inferior alveolar sinir korunabilir. Rude ve ark [51]. BSSRO uyguladıkları hastalarda piezoelektrik cerrahi ile konvansiyonel yöntemi karşılaştırmışlardır. BSSRO sonrası NSD, piezoelektrik cerrahi ile 2 ila 12 ay arasında %1,8 ile %23,0 arasında, geleneksel tekniklerle ise %7,3 ile %52,0 arasında değişmiştir. Öznel testlerle değerlendirme yapan araştırmacılar, piezoelektrik cerrahi yönteminin NSD'leri önemli ölçüde azalttığı sonucuna ulaşmışlardır. BSSO sonrası, uzun süreli NSD yaş, intraoperatif mandibular hareketin büyüklüğü ve inferior alveolar sinirin manipülasyon derecesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ancak, uzun süreli duyu kaybı çok nadirdir ve hastalar hafif bir NSD'ye uyum sağlar ve hafifçe değişmiş duyu hissine rağmen duyu fonksiyonunu 'normal' olarak bildirirler [52]. Uzun süren NSD vakalarında, düşük doz lazer tedavisi [53] ve vitamin takviyesi [54], [55] sinir iyileşme sürecini hızlandırdığı kanıtlanmış destekleyici tedavilerdir. Operasyon öncesi profilaktik olarak yüksek doz kortikosteroid kullanımı veya perioperatif bölgeye lokal kortikosteroid uygulaması gibi yöntemlerin de yine BSSRO sonrası hastalarda oluşabilecek NDS'yi önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır [56], [57], [58].

Hasta eğitimi, ameliyat sonrası süreçteki başarı ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan prosedürün yanı sıra hastanın yaşına göre beklenen nörosensöryel dönüşlerin gerçekçi bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Sanal cerrahi planlama ve bilgisayarlı tomografi, inferior alveolar sinirin anatomik olarak doğru bir şekilde tanımlanmasını ve lokalizasyonunu sağlar. Bu sayede cerrah, inferior alveolar sinirin mandibulanın inferior sınırından ne kadar uzakta olduğunu ve bukkal/lingual pozisyonunu bilerek ameliyathaneye girebilir [3].

SONUÇ

Sonuç olarak, ortognatik cerrahi prosedürleri ile ilişkili çok sayıda çeşitli komplikasyon mevcuttur. Ne olursa olsun, her ameliyattan sonra

komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve cerrahlar komplikasyon riskini en aza indirmekle yükümlüdür. Oral ve maksillofasiyal cerrahlar, ortodontist ve ameliyat ekibi, ortognatik cerrahi prosedürlerinin güvenliğini artırmak için ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve ameliyat sonrası dönemlerde bu tür komplikasyonları önlemelidir. Cerrahi tekniğin, ortodontik tedavi yöntemlerinin ve deneyimin sürekli olarak artırılması kesinlikle gereklidir.

KAYNAKÇA

- [1] T. De Santana Santos, K. M. Albuquerque, M. E. S. MacIel Santos, and J. R. Laureano Filho, "Survey on complications of orthognathic surgery among oral and maxillofacial surgeons," *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 23, no. 5, pp. 423–430, 2012, doi: 10.1097/SCS.0b013e31825e49c1.
- [2] G. Dimitroulis, "A simple classification of orthognathic surgery complications.," *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg*, vol. 13, no. 1, pp. 79–87, 1998.
- [3] M. T. Robl, B. B. Farrell, and M. R. Tucker, "Complications in orthognathic surgery a report of 1000 cases," *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, vol. 26, no. 4, pp. 599–609, 2014, doi: 10.1016/j.coms.2014.08.008.
- [4] M. Thastum, K. Andersen, K. Rude, S. E. Nørholt, and J. Blomlöf, "Factors influencing intraoperative blood loss in orthognathic surgery," *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 45, no. 9, pp. 1070–1073, 2016, doi: 10.1016/j.ijom.2016.02.006.
- [5] R. L. Avelar *et al.*, "Embolization of Pseudoaneurysm of the Internal Maxillary Artery After Orthognathic Surgery," vol. 21, no. 6, pp. 1764–1768, 2010, doi: 10.1097/SCS.0b013e3181f40393.
- [6] R. A. West, "Major Vascular ' Complications of Orthognathic Surgery : Hemorrhage Associated With Le Fort I Osteotomies," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 48, no. 6, pp. 561–573, 1990, doi: 10.1016/S0278-2391(10)80468-9.
- [7] C. Politis, "Life-threatening haemorrhage after 750 le Fort i osteotomies and 376 SARPE procedures," *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 41, no. 6, 2012, doi: 10.1016/j.ijom.2012.02.015.
- [8] D. T. L. Dmd, J. H. Dds, and R. A. W. Dmd, "Hemorrhage following mandibular osteotomies: A report of 21 cases," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 49, no. 7, pp. 713–724, 1991, doi: 10.1016/S0278-2391(10)80235-6.
- [9] S. Lin, C. Chen, C. F. Yao, Y. A. Chen, and Y. R. Chen, "Comparison of different hypotensive anaesthesia techniques in orthognathic surgery with regard to intraoperative blood loss, quality of the surgical field, and postoperative nausea and vomiting," *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 45, no. 12, pp. 1526–1530, 2016, doi: 10.1016/j.ijom.2016.09.005.
- [10] M. Jędrzejewski, T. Smektała, K. Sporniak-Tutak, and R. Olszewski, "Pre-operative, intraoperative, and postoperative complications in orthognathic surgery: a systematic review," *Clin Oral Investig*, vol. 19, no. 5, pp. 969–977, 2015, doi: 10.1007/s00784-015-1452-1.
- [11] B. A. Aydil, M. Akbaş, M. Ayhan, O. Atali, S. Can, and Y. Çömlekçiöğlu, "Retrospective examination of complications observed in orthognathic surgical surgery in 85 patients," *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, vol. 28, no. 5, pp. 698–702, 2022, doi: 10.14744/tjtes.2022.67863.

- [12] R. TRAUNER and H. OBWEGESER, "The surgical correction of mandibular prognathism and retrognathia with consideration of genioplasty. I. Surgical procedures to correct mandibular prognathism and reshaping of the chin.," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, vol. 10, no. 7, pp. 677–89; contd, Jul. 1957, doi: 10.1016/s0030-4220(57)80063-2.
- [13] G. DAL PONT, "Retromolar osteotomy for the correction of prognathism.," *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv*, vol. 19, pp. 42–47, Jan. 1961.
- [14] E. E. Hunsuck, "A modified intraoral sagittal splitting technic for correction of mandibular prognathism.," *J Oral Surg*, vol. 26, no. 4, pp. 250–253, Apr. 1968.
- [15] S. A. Steenen and A. G. Becking, "Bad splits in bilateral sagittal split osteotomy : systematic review of fracture patterns," *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2016, doi: 10.1016/j.ijom.2016.02.001.
- [16] K. Panula and K. Finne, "Incidence of Complications and Problems Related to Orthognathic Surgery : A Review of 655 Patients," pp. 1128–1136, 2001, doi: 10.1053/joms.2001.26704.
- [17] Y. Kim, "Complications associated with orthognathic surgery," *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, vol. 43, pp. 3–15, 2017.
- [18] B. R. Chrcanovic and B. Freire-Maia, "Risk factors and prevention of bad splits during sagittal split osteotomy," *Oral Maxillofac Surg*, vol. 16, no. 1, pp. 19–27, 2012, doi: 10.1007/s10006-011-0287-4.
- [19] F. O’Ryan and D. B. Poor, "Completing sagittal split osteotomy of the mandible after fracture of the buccal plate," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 62, no. 9, pp. 1175–1176, 2004, doi: 10.1016/j.joms.2003.12.032.
- [20] S. Balaji, "Impacted third molars in sagittal split osteotomies in mandibular prognathism and micrognathia," *Ann Maxillofac Surg*, vol. 4, no. 1, p. 39, 2014, doi: 10.4103/2231-0746.133074.
- [21] T. Teltzrow, F. J. Kramer, A. Schulze, C. Baethge, and P. Brachvogel, "Perioperative complications following sagittal split osteotomy of the mandible," *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 33, no. 5, pp. 307–313, 2005, doi: 10.1016/j.jcms.2005.04.005.
- [22] J. P. Reyneke and C. Ferretti, "Intraoperative diagnosis of condylar sag after bilateral sagittal split ramus osteotomy," *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 40, no. 4, 2002, doi: 10.1016/S0266-4356(02)00147-X.
- [23] C. Lindqvist and A. L. Söderholm, "A simple method for establishing the position of the condylar segment in sagittal split osteotomy of the mandible," *Plast Reconstr Surg*, vol. 82, no. 4, 1988, doi: 10.1097/00006534-198810000-00027.

- [24] G. Bettega, V. Dessenne, B. Raphaël, and P. Cinquin, "Computer-assisted mandibular condyle positioning in orthognathic surgery," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 54, no. 5, 1996, doi: 10.1016/S0278-2391(96)90630-8.
- [25] M. Politi, C. Toro, F. Costa, F. Polini, and M. Robiony, "Intraoperative Awakening of the Patient During Orthognathic Surgery: A Method to Prevent the Condylar Sag," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 65, no. 1, 2007, doi: 10.1016/j.joms.2005.10.064.
- [26] M. W. Ho, M. A. Boyle, J. C. Cooper, M. D. Dodd, and D. Richardson, "Surgical complications of segmental le Fort i osteotomy," *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 49, no. 7, 2011, doi: 10.1016/j.bjoms.2010.09.018.
- [27] S. G. Kim and S. S. Park, "Incidence of Complications and Problems Related to Orthognathic Surgery," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 65, no. 12, pp. 2438–2444, 2007, doi: 10.1016/j.joms.2007.05.030.
- [28] B. A. Aydil, M. Akbaş, M. Ayhan, O. Atali, S. Can, and Y. Çömlekçiöğlu, "Retrospective examination of complications observed in orthognathic surgical surgery in 85 patients," *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, vol. 28, no. 5, 2022, doi: 10.14744/tjtes.2022.67863.
- [29] R. A. Bays and G. F. Bouloux, "Complications of orthognathic surgery," *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, vol. 15, no. 2, pp. 229–242, 2003, doi: 10.1016/S1042-3699(02)00098-5.
- [30] J. C. Posnick, "Sequencing of Orthognathic Procedures: Step-by-Step Approach," in *Orthognathic Surgery: Principles and Practice*, 2013. doi: 10.1016/B978-1-4557-2698-1.00015-0.
- [31] K. V. M. Kotaniemi, J. Suojanen, and T. Palotie, "Peri- and postoperative complications in Le Fort I osteotomies," *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 49, no. 9, 2021, doi: 10.1016/j.jcms.2021.04.009.
- [32] J. Ferri, C. Druelle, M. Schlund, N. Bricout, and R. Nicot, "Complications in orthognathic surgery: A retrospective study of 5025 cases," *Int Orthod*, vol. 17, no. 4, 2019, doi: 10.1016/j.ortho.2019.08.016.
- [33] G. Iannetti, T. M. Fadda, E. Riccardi, V. Mitro, and F. Filiaci, "Our experience in complications of orthognathic surgery: A retrospective study on 3236 patients," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 17, no. 3, 2013.
- [34] Y. K. Kim, "Complications associated with orthognathic surgery," *JKorean Assoc Oral Maxillofac Surg*, vol. 43, no. 1, pp. 3–15, 2017, doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.1.3.
- [35] Z. Catherine, P. Breton, and P. Bouletreau, "Condylar resorption after orthognathic surgery: A systematic review," *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*, vol. 117, no. 1, 2016, doi: 10.1016/j.revsto.2015.11.002.

- [36] T. Kobayashi, N. Izumi, T. Kojima, N. Sakagami, I. Saito, and C. Saito, "Progressive condylar resorption after mandibular advancement," *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 50, no. 2, 2012, doi: 10.1016/j.bjoms.2011.02.006.
- [37] A. Q. J. Toh and Y. Y. Leung, "The effect of orthognathic surgery on temporomandibular disorder," *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 50, no. 3, 2022, doi: 10.1016/j.jcms.2021.11.012.
- [38] C. Abrahamsson, T. Henrikson, M. Nilner, B. Sunzel, L. Bondemark, and E. Ekberg, "TMD before and after correction of dentofacial deformities by orthodontic and orthognathic treatment," *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 42, no. 6, 2013, doi: 10.1016/j.ijom.2012.10.016.
- [39] C. Abrahamsson, E. C. Ekberg, T. Henrikson, M. Nilner, B. Sunzel, and L. Bondemark, "TMD in consecutive patients referred for orthognathic surgery," *Angle Orthodontist*, vol. 79, no. 4, 2009, doi: 10.2319/060408-293.1.
- [40] W. R. Proffit, C. Phillips, and T. A. Turvey, "Stability after mandibular setback: Mandible-only versus 2-jaw surgery," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 70, no. 7, 2012, doi: 10.1016/j.joms.2012.01.006.
- [41] F. Bruguiere *et al.*, "Pre-operative parafunctional or dysfunctional oral habits are associated with the temporomandibular disorders after orthognathic surgery: An observational cohort study," *J Oral Rehabil*, vol. 46, no. 4, 2019, doi: 10.1111/joor.12749.
- [42] C. S. Handelman and C. S. Greene, "Progressive/Idiopathic Condylar Resorption: An Orthodontic Perspective," *Semin Orthod*, vol. 19, no. 2, 2013, doi: 10.1053/j.sodo.2012.11.004.
- [43] Neeraj, S. G. Reddy, A. Dixit, P. Agarwal, R. Chowdhry, and A. Chug, "Relapse and temporomandibular joint dysfunction (TMD) as postoperative complication in skeletal class III patients undergoing bimaxillary orthognathic surgery: A systematic review," *J Oral Biol Craniofac Res*, vol. 11, no. 4, pp. 467–475, 2021, doi: 10.1016/j.jobcr.2021.06.003.
- [44] R. Nowak, S. Przywitowski, P. Golusiński, A. Olejnik, and E. Zawiślak, "Complications of Surgically Assisted Rapid Maxillary/Palatal Expansion (SARME/SARPE)—A Retrospective Analysis of 185 Cases Treated at a Single Center," *J Clin Med*, vol. 13, no. 7, 2024, doi: 10.3390/jcm13072053.
- [45] O. Peleg *et al.*, "Orthognathic surgery complications: The 10-year experience of a single center," *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 49, no. 10, 2021, doi: 10.1016/j.jcms.2021.04.006.
- [46] R. Rauso, N. Freda, G. Curinga, C. Del Pero, and G. Tartaro, "An alternative alar cinch suture.," *Eplasty*, vol. 10, no. DECEMBER 2010, 2010.
- [47] C. Y. Yen *et al.*, "Modified alar base cinch suture fixation at the bilateral lower border of the piriform rim after a maxillary Le Fort I osteo-

- tomy,” *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 45, no. 11, 2016, doi: 10.1016/j.ijom.2016.06.002.
- [48] T. Teerijoki-Oksa, S. K. Jääskeläinen, T. Soukka, A. Virtanen, and H. Forsell, “Subjective sensory symptoms associated with axonal and demyelinating nerve injuries after mandibular sagittal split osteotomy,” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 69, no. 6, 2011, doi: 10.1016/j.joms.2011.01.024.
- [49] N. Kuroyanagi *et al.*, “Prediction of neurosensory alterations after sagittal split ramus osteotomy,” *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 42, no. 7, 2013, doi: 10.1016/j.ijom.2012.11.016.
- [50] A. Al-Bishri, J. Rosenquist, and B. Sunzel, “On neurosensory disturbance after sagittal split osteotomy,” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 62, no. 12, pp. 1472–1476, 2004, doi: 10.1016/j.joms.2004.04.021.
- [51] K. Rude, P. Svensson, and T. Starch-Jensen, “Neurosensory Disturbances After Bilateral Sagittal Split Osteotomy Using Piezoelectric Surgery: A Systematic Review,” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 77, no. 2, 2019, doi: 10.1016/j.joms.2018.06.029.
- [52] L. Ylikontiola, J. Kinnunen, and K. Oikarinen, “Factors affecting neurosensory disturbance after mandibular bilateral sagittal split osteotomy,” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 58, no. 11, pp. 1234–1239, 2000, doi: 10.1053/joms.2000.16621.
- [53] P. Firoozi, S. O. Keyhan, S. G. Kim, and H. R. Fallahi, “Effectiveness of low-level laser therapy on recovery from neurosensory disturbance after sagittal split ramus osteotomy: a systematic review and meta-analysis,” 2020. doi: 10.1186/s40902-020-00285-0.
- [54] M. Montava *et al.*, “Vitamin D3 potentiates myelination and recovery after facial nerve injury,” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 272, no. 10, pp. 2815–2823, Oct. 2015, doi: 10.1007/s00405-014-3305-y.
- [55] I. Altun and E. B. Kurutaş, “Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury,” *Neural Regen Res*, vol. 11, no. 5, pp. 842–845, May 2016, doi: 10.4103/1673-5374.177150.
- [56] K. Shinozaki, T. Kobayashi, N. Seki, J. Iwanaga, and J. Kusakawa, “Factors predicting neurosensory disturbance after bilateral sagittal split ramus osteotomy: a retrospective cohort study,” *Int J Oral Maxillofac Surg*, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.ijom.2024.08.029.
- [57] F. Widar, H. Kashani, B. Alsén, C. Dahlin, and L. Rasmusson, “The effects of high dose steroids on prevention of neurosensory disturbances after bilateral sagittal split osteotomy—a randomized controlled trial,” *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 42, no. 10, 2013, doi: 10.1016/j.ijom.2013.07.594.
- [58] S. A. Hamad, K. A. K. Khrwatany, M. R. Mohammed, and S. H. Tutmayi, “Effect of betamethasone injection into the pterygomandibular space on the neurosensory disturbance after bilateral sagittal split ramus osteotomy: a

pilot study,” *Eur J Med Res*, vol. 29, no. 1, 2024, doi: 10.1186/s40001-023-01615-4.



BÖLÜM

5

ORAL MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE MEDİKASYONA BAĞLI OSTEONEKROZ

Atilla Bartu AYDOĞMUŞ¹

¹ Arş. Gör. Dt. Atilla Bartu AYDOĞMUŞ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim-
dalı

Orcid ID: 0009-0003-3000-3392

1. Giriş

Osteonekroz, kemik dokusuna ulaşan kan akımının çeşitli nedenlerle kesintiye uğraması sonucunda meydana gelen hücresel ölümle karakterize, ilerleyici bir patolojik süreçtir. Bu durum, kemiği besleyen damarların doğrudan ya da dolaylı zarar görmesi sonucu ortaya çıkar ve sonuçta kemik ile kemik iliğinde iskemik nekroza yol açar. Bu süreçte kemik matriksi—hem organik hem de inorganik bileşenler—genellikle korunur. İskemi; vasküler yapıların doğrudan travmaya uğraması, damarların trombotik tıkanıklığı ya da ekstrasvasküler bası (kemik içi basınç artışı, kemik iliği yağ dokusu miktarının artışı ya da hipertrofisi) gibi mekanizmalarla gelişebilir.

Kemik ve kemik iliğinde yer alan hücreler iskemiye karşı oldukça hassastır. Osteositlerin ölümü, histolojik olarak genellikle 24 ila 72 saat içerisinde belirgin hale gelir. Nekroza uğramış kemik dokusu, çevresini saran fibrovasküler doku ile izole edilir. Tamir süreci boyunca, ölü kemik dokusu osteoklastik rezorpsiyon aracılığıyla uzaklaştırılır ve yerine yeni kemik dokusu oluşur.

Oral ve maksillofasiyal bölgelerde, özellikle de çene kemiklerinde görülen osteonekroz, klinik uygulamaları önemli ölçüde etkileyen ciddi bir komplikasyondur. Son yıllarda bifosfonat ve denosumab gibi antirezorptif ajanların kullanımındaki artışla birlikte, osteonekroz insidansında da artış gözlenmiştir [60,79]. Maksillofasiyal osteonekrozlar, etiyolojik nedenlerine göre sınıflandırılmaktadır.

2. Sınıflama

Tablo 1
Osteonekroz sınıflaması

Tip	Açıklama
MRONJ	İlaç ilişkili osteonekroz (bifosfonat, denosumab, anti-anjiyojenikler)
ORN	Radyasyon ilişkili osteonekroz
Travmatik	Travmaya bağlı osteonekroz
Enfeksiyöz	Osteomiyelit kaynaklı osteonekroz

3. İlaç ilişkili osteonekroz (MRONJ)

Dental ya da sistemik tıbbi endikasyonlarla reçete edilen ilaçların, potansiyel faydalarının yanı sıra dikkatli şekilde değerlendirilmesi gereken advers etkileri de mevcuttur. Tedavi aralığının geniş ve komplikasyonların kolaylıkla yönetilebilir olduğu durumlarda, tedaviye yönelik karar süreçle-

ri genellikle daha nettir. Ancak, terapötik pencerenin geniş olmasına karşın olası komplikasyonların ciddi sonuçlar doğurabildiği klinik durumlarda, farmakolojik tedavinin sürdürülmesine karar vermek daha karmaşık hale gelebilir.

MRONJ, diğer osteonekroz tiplerinden ayırt edilmelidir ve bu ayırımı hasta öyküsü ile ayrıntılı klinik muayeneye dayanarak yapılmalıdır. MRONJ tanısının konulabilmesi için aşağıdaki üç kriterin eş zamanlı olarak sağlanması gerekmektedir:

- Antirezortif ilaçlar veya antirezortif ilaçlarla birlikte kullanılan antianjiyojenik ajanlara ilişkin mevcut veya geçmiş tedavi öyküsünün bulunması,
- Maksillofasiyal bölgede, intraoral veya ekstraoral fistül yolu ile proba tespit edilebilen ve sekiz haftadan uzun süredir iyileşmeyen kemik ekspozyonu,
- Hastanın çene bölgesinde radyoterapi öyküsünün ya da metastatik hastalık varlığının olmaması.

3.1 MRONJ' a Sebep Olan Medikasyonlar

Bisfosfonatlar (BP'ler), solid tümörlerde (meme, prostat ve akciğer kanserleri) ve multipl miyelomda görülen kemik metastazlarının yönetiminde, omurilik basısı ve patolojik kırıklar gibi iskeletle ilişkili olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan antirezortif ajanlardır [47,82]. BP'lerin genel sağkalımı artırma üzerindeki etkisi tartışmalı olsa da iskeletle ilişkili komplikasyonların sıklığını azaltarak hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde iyileştirdikleri bilinmektedir.

Denosumab (DMB), RANK ligandına karşı geliştirilmiş tam insan monoklonal antikor olup, osteoklastların işlevini ve buna bağlı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek etki gösteren bir antirezortif ajandır. Subkutan uygulanan denosumab (Prolia), osteoporotik hastalarda vertebral, nonvertebral ve kalça kırığı riskini anlamlı düzeyde azaltmaktadır [28-64]. BP'lerden farklı olarak DMB kemik dokusuna bağlanmaz ve etkisi tedavi kesildikten sonraki altı ay içerisinde büyük oranda kaybolur.

Romozosumab ise, osteoporotik kadınlarda kırık riskini azaltmak amacıyla kullanılan daha yeni bir monoklonal antikordur. Sklerostin proteinine bağlanarak Wnt sinyal yolunu aktive eden bu ilaç, kemik oluşumunu artırırken aynı zamanda kemik rezorpsiyonunu da azaltmaktadır [83].

3.2 MRONJ Evrelemesi

AAOMS (Amerikan Ağız, Diş ve Çene Cerrahları Birliği) evreleme sistemi, bu hastaları uygun şekilde sınıflandırmak için basit ve ilgili bir sistem olmaya devam etmiştir. Çeşitli profesyonel topluluklar ve araştırma kuruluşları tarafından benimsenmiştir. Evreleme sistemi, rasyonel tedavi kılavuzlarının oluşturulmasını kolaylaştırmakta ve MRONJ hastalarının prognoz ve sonuçlarını değerlendirmek için veri toplanmasına rehberlik etmektedir.

Risk Altında Olan Hastalar

IV veya oral antirezorptif (ARN) tedavi ile tedavi edilen; belirgin nekrotik kemik olmayan asemptomatik hastalar bu kategori altında sınıflandırılır.

Evre 0 (Ekspoz Olmamış Kemik Varyasyonu)

Klinik olarak nekrotik kemik bulgusu olmayan ancak spesifik olmayan semptomlar veya aşağıdaki gibi klinik ve radyografik bulgularla başvuran hastalar:

Semptomlar

- Odontojenik bir nedenle açıklanamayan odontalji.
- Çenede; temporomandibular eklem bölgesine yayılabilen künt, sızlayıcı kemik ağrısı.
- Maksiller sinüs duvarının iltihaplanması ve kalınlaşması ile ilişkili olabilen sinüs ağrısı.
- Değişmiş nörosensoriyel fonksiyon.

Klinik Bulgular

- Kronik periodontal hastalıkla açıklanamayan diş mobilite ve kayıpları.
- İntra oral veya ekstra oral şişlik.

Radyografik Bulgular

- Kronik periodontal hastalığa bağlı olmayan alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyonu.
- Trabeküler kemikten sklerotik kemiğe doğru değişiklikler ve çekim soketlerinde yeni kemik oluşumu gözlenmemesi
- Alveolar ve çevreleyen basiller kemikte osteoskleroz alanları

- Lamina duranın kalınlaşması ve periodontal ligament boşluğunun boyutunun azalması. [36]

Evre 0 hastalığı olan hastaların yüzde 50'sine kadarında Evre 1 hastalığa ilerleme bildirilmiştir [31] ve bu nedenle AAOMS, Evre 0 hastalığı MRONJ'nin potansiyel bir öncüsü olarak değerlendirmeyi ihtiyatlı bulmaktadır.

Evre 1

Asemptomatik olan ve enfeksiyon/inflamasyon kanıtı bulunmayan hastalarda ekspoz ve nekrotik kemik veya kemiğe sondalanan fistül. Bu hastalar ayrıca alveolar kemik bölgesine lokalize olan Evre 0 için belirtilen radyografik bulgularla da başvurabilirler.

Evre 2

Ekspoz olmuş ve nekrotik kemik veya enfeksiyon/inflamasyon kanıtı ile kemiğe sondalanan fistül. Bu hastalar semptomatiktir. Bu hastalar ayrıca alveolar kemik bölgesinde lokalize Evre 0 için belirtilen radyografik bulgularla başvurabilirler.

Evre 3

Ekspoz ve nekrotik kemik veya kemiğe sondalanan fistüller, enfeksiyon kanıtı ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:

- Alveolar kemik bölgesinin ötesine uzanan açık nekrotik kemik (yani, mandibulada inferior sınır ve ramus, maksillada maksiller sinüs ve zigoma)
- Patolojik fraktür.
- Ekstraoral fistül.
- Oral antral/oral-nazal ilişki.
- Mandibula veya maksiller sinüsün inferior sınırına uzanan osteoliz.

3.3 Patofizyoloji

Günümüzde, MRONJ yönetimi konusunda klinik uygulamalara yön veren farklı tedavi protokollerinin temelinde hâlâ bazı belirsizlikler bulunmakta ve bu durum araştırmacılar ile klinisyenler arasında tartışmaların sürmesine neden olmaktadır [20]. MRONJ'nin patogenezinin ilişkin öne sürülen başlıca hipotezler; kemik remodelleme sürecinin baskılanması,

inflamasyon veya enfeksiyon varlığı, anjiyogenezin inhibisyonu, doğuştan ya da sonradan gelişen bağışıklık sistemi bozuklukları ve genetik yatkınlık gibi çok çeşitli mekanizmaları içermektedir [2,20].

Hayvan ve insan çalışmalarında, MRONJ gelişimi için antirezorptif bir ajan varlığında inflamasyon veya enfeksiyonun eşlik etmesinin gerekli ve yeterli olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, elde edilen yeni veriler bu patolojinin çok faktörlü bir süreç olduğunu ve çeşitli hipotezlerin bir arada var olabileceğini göstermektedir [2,20].

Kemik remodelling inhibisyonu

MRONJ'nin temelinde yatan en güçlü hipotezlerden biri, antirezorptif ilaçların kemik metabolizması üzerindeki baskılayıcı etkisidir. BP'ler ve denosumab (DMB), osteoklastların farklılaşmasını, oluşumunu ve işlevselliğini doğrudan etkileyerek kemik rezorpsiyonunu azaltır. Osteoporoz tedavisinde ilk basamak ajan olarak kullanılan bu ilaçlar, kemik mineral yoğunluğunu artırır ve kırık riskini azaltır [50,15]. Daha yüksek dozlarda ise malign kemik hastalıklarında iskeletle ilişkili olayların sıklığını azaltmak, şiddetli kemik ağrısını kontrol altına almak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kullanılırlar [89,94].

Her ne kadar denosumab 2010 yılından itibaren kullanım onayı almış olsa da, son on yılda osteoporoz ve malignite tedavisinde yaygın biçimde tercih edilmektedir. DMB kullanan bireylerde MRONJ sıklığı, ilacın daha güçlü rezorpsiyon inhibisyonu nedeniyle BP kullananlardaki oranlarla benzer, hatta daha yüksek düzeyde bildirilmiştir [34,13,43].

DMB ile tedavi edilen fare modellerinde, alveolar kemik çevresinde osteoklastların kaybolduğu gösterilmiştir [92]. İnsan kemik örneklerinde ise, BP ile tedavi gören hastalarda nekrotik kemiğin çevresinde işlevsel olmayan osteoklast sayısında artış saptanmıştır [104]. Bu bulgular, kemik remodelleme inhibisyonunun MRONJ patofizyolojisindeki belirleyici rolünü pekiştirmektedir. Ayrıca, DMB ile tedavi edilen bireylerde MRONJ'nin ortaya çıkması, fonksiyon bozukluğu gösteren osteoklastların sürece önemli katkı sağladığını düşündürmektedir.

Hayvan deneylerinde, diş çekimi öncesi DMB'nin kesilmesi MRONJ gelişimini önlemede etkili olurken, BP'lerin kesilmesinin benzer bir koruyuculuğa sahip olmadığı görülmüştür [30,42]. Öte yandan, osteoblastları doğrudan etkileyerek kemik oluşumunu artıran ve dolaylı yoldan osteoklastik rezorpsiyonu modüle eden paratiroid hormonunun (PTH) MRONJ oluşumunu önlediği ve ekstraksiyon soketlerinde iyileşmeyi hızlandırdığı hem kemirgen hem de insan çalışmalarında bildirilmiştir [23,57]. Bu göz-

lemeler, MRONJ'nin gelişiminde osteoklast aktivitesinin baskılanmasının merkezi bir role sahip olduğuna dair güçlü kanıt sunmaktadır.

Enflamasyon veya Enfeksiyon

Pek çok çalışma, MRONJ gelişiminde diş çekiminin başlatıcı bir olay olarak rol oynadığını bildirirse de çekim yapılan dişlerin çoğunda önceden mevcut periodontal veya periapikal patolojilerin bulunduğu açıktır [2,61,32,95]. Bu gözlem, MRONJ'nin klinik, radyolojik ve histolojik özelliklerini taklit edebilecek hayvan modellerinde, inflamasyon ve enfeksiyonun hastalık gelişimine katkısını araştırma gerekliliğini doğurmuştur [3,5]. MRONJ lezyonlarında inflamatuvar sitokinlerin varlığı da inflamasyonun hastalık patogeneziindeki rolünü destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmektedir [91].

Sistemik inflamasyonun artmasının MRONJ oluşumunu nasıl etkileyebileceği, romatoid artrit oluşturulmuş fare modelleriyle gösterilmiştir. Bu modellerde oral kemik ekspozisyonu artmış, radyografik olarak daha belirgin bulgular elde edilmiş, yoğun lokal inflamatuvar hücre infiltrasyonları gözlenmiş ve daha geniş nekroz alanları saptanmıştır [29].

Açıktaki kalan nekrotik kemik dokusunda bakteriyel kolonizasyonun saptanması, hastalığın ciddiyetine doğrudan katkı sağlamaktadır. Özellikle Evre 2 MRONJ, ağrı ve enfeksiyonun klinik bulgularla belirlendiği bir evre olarak tanımlanmaktadır [2,44,63]. Ağız hijyeninin bozulmuş olması ve oral biyofilm varlığı MRONJ gelişimi ile doğrudan ilişkilidir [100,90]. Bu nedenle, antirezorptif tedaviye başlamadan önce ağız sağlığının iyileştirilmesi ve profilaktik dental işlemlerin uygulanması MRONJ insidansını anlamlı düzeyde azaltabilir [35,65].

Ek olarak, enfeksiyonu ortadan kaldırmaya ve biyofilm birikimini azaltmaya yönelik geliştirilen klinik protokoller, özellikle cerrahi girişim için uygun olmayan hastalarda etkili alternatifler olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşımlar, debridman ve sınırlı rezeksiyon gibi konservatif tedavi seçeneklerinin etkinliğini artırmaktadır [41].

Anjiyogenez İnhibisyonu

Zoledronik asit gibi bazı bifosfonatların hem in vitro hem de in vivo modellerde anjiyogenezi doğrudan baskıladığı gösterilmiştir [106,56]. Hayvan modelleri, MRONJ lezyonlarının geliştiği bölgelerde vaskülaritenin azaldığını ve özellikle kemik iyileşmesinin erken evrelerinde mikrodamar yoğunluğunun belirgin biçimde düştüğünü ortaya koymaktadır [38]. Ayrıca, diş çekimi sonrası oluşan çekim soketlerinde normal şartlarda görülen anjiyogenetik süreçlerin BP'ler tarafından inhibe edildiği bilin-

mektedir. Hem BP'lerin hem de denosumabın, MRONJ'nin erken ve geç evrelerinde periodontal dokulardaki arteriyel, venöz ve genel vasküler yapısını azalttığı da bildirilmiştir [14,39].

Daha da önemlisi, anti-VEGF ajanları, tirozin kinaz reseptör inhibitörleri ve bazı immünmodülatör ilaçların da antianjiyogenik etki göstermesi nedeniyle MRONJ gelişimiyle ilişkilendirilebileceği vurgulanmaktadır [99,7]. Bu bağlamda hem antirezorptif hem de antianjiyogenik tedavi protokollerinin birlikte uygulandığı multipl miyelom hastalarında MRONJ insidansının daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [79,33].

MRONJ tedavisinde temel yaklaşımlardan biri, hastalığın sınırlarının net şekilde belirlenmesidir. Ancak, açık MRONJ lezyonlarına komşu alanlarda mikrovasküler mukozal değişimlerin saptanması, sınırların tanımlanmasını güçleştirebilir [12]. Yine de antianjiyogenik ajan kullanan bireylerde MRONJ gelişme oranının, yalnızca antirezorptif ilaç alan hastalara göre belirgin şekilde daha düşük olduğu dikkate alınmalıdır.

Doğuştan veya Edinilmiş Bağışıklık Disfonksiyonu

Doğuştan gelen ya da sonradan edinilmiş bağışıklık sistemi bozuklukları, MRONJ gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Diyabet, romatoid artrit gibi sistemik komorbiditeleri bulunan ya da immün sistemi baskılanmış bireylerin MRONJ açısından daha yüksek risk altında olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur [2,61,33,109]. Özellikle primer ya da metastatik kemik malignitesi olan hastalarda bağışıklık sisteminin baskılanmış olması, bu riski daha da artırmaktadır [51].

Bu yüksek risk grubu hastalarda kullanılan kemoterapi, kortikosteroidler, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD), antianjiyogenik ajanlar ve antirezorptif ilaçlar MRONJ'nin hem sıklığını hem de şiddetini artırabilir. Bu durum, çeşitli hayvan çalışmalarıyla da doğrulanmıştır [45,4]. Özellikle birden fazla kemoterapötik ajanla tedavi edilen multipl miyelom hastalarında MRONJ insidansının belirgin şekilde yükseldiği bildirilmektedir [79,9].

Bağışıklık sistemindeki disfonksiyona karşı potansiyel bir tedavi yaklaşımı, iyileşmeyen MRONJ lezyonlarının mezenkimal kök hücrelerle (MSC) rejenerasyonudur. Klinik öncesi çalışmalar, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, adipoz ya da kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin sistemik infüzyonuyla MRONJ lezyonlarının gerilediğini veya gelişiminin önlendiğini göstermektedir [78,11].

Genetik Faktörler

2014 yılında yayımlanan bir çalışmada, MRONJ gelişimiyle ilişkili olabilecek çeşitli tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler, kemik döngüsü, kolajen sentezi ve belirli metabolik kemik hastalıklarıyla ilişkili gen bölgelerinde yoğunlaşmaktadır. MRONJ patogeneğinde bu genetik varyasyonların rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmakta ve genetik yatkınlığın, bireyler arasında gözlenen farklı klinik yanıtları açıklamada önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir [87,108].

3.4 MRONJ için Risk Faktörleri

Sistemik Risk Faktörleri

MRONJ gelişiminde sistemik ilaç maruziyeti temel belirleyici faktörlerden biridir. Bu bağlamda, tedavi endikasyonu—özellikle malignite ya da osteoporoz/osteopeni varlığı—riskin düzeyini belirlemede kritik rol oynamaktadır. Mevcut veriler, antirezorptif ajanlar (BP'ler ve DMB dahil) ile tedavi edilen bireylerde MRONJ riskinin anlamlı şekilde arttığını ortaya koymaktadır. Malignite tedavisi gören hastalarda MRONJ insidansı $<5\%$ iken, osteoporoz hastalarında bu oran $<0,05\%$ gibi oldukça düşük seviyededir.

Kanser hastaları arasında MRONJ riski

Antirezorptif ajanlarla tedavi edilen kanser hastalarında MRONJ gelişim riski, bu ilaçlara maruz kalmamış hastalarla kıyaslandığında belirgin olarak artmaktadır. Plasebo grubunda yer alan kanser hastalarında MRONJ insidansı 0% ile $0,7\%$ arasında değişirken [98,25], zoledronat kullanan hastalarda bu oran 0% ile 18% arasında değişkenlik göstermektedir ve çoğunlukla 5% 'in altında seyretmektedir [75,98,24,72,102].

Benzer şekilde, denosumab maruziyeti olan kanser hastalarında bildirilen MRONJ oranları 0% ile $6,9\%$ arasında değişmekte olup, çalışmaların çoğunda 5% 'in altında kalmaktadır [75,40,18,25,46,73,102,70]. Bu bulgular, zoledronat ve denosumab kullanan hastalarda MRONJ riskinin karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu göstermektedir [18,46,73,102,70].

2014 güncellemesinden itibaren yapılan araştırmalarda, MRONJ gelişimiyle ilişkili çeşitli ilaç grupları tanımlanmıştır. Bunlar arasında tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin sunitinib), monoklonal antikorlar (bevacizumab), füzyon proteinleri (aflibercept), mTOR inhibitörleri (everolimus), radyofarmasötikler (radyum 223), seçici östrojen reseptör modülatörleri

(raloksifen) ve immünosupresanlar (örneğin metotreksat, kortikosteroidler) yer almaktadır.

Bununla birlikte, antirezorptif ilaçlar dışındaki ajanların MRONJ için risk oluşturduğunu destekleyen kanıtlar çoğunlukla seviye 5 düzeyindedir; yani sadece vaka raporları ya da küçük vaka serileri (<5 olgu) ile sınırlıdır [37,86]. Bu nedenle, AAOMS, kanser hastalarında sıkça uygulanan çoklu ilaç rejimleri ve eşlik eden immünosupresyon nedeniyle MRONJ etiolojisinin yalnızca tek bir ilaca atfedilmesinin uygun olmadığını savunmaktadır.

Osteoporoz Hastaları Arasında MRONJ Riski

Osteoporoz tedavisi gören bireylerde MRONJ insidansı, kanser hastalarına kıyasla oldukça düşüktür. Plasebo grubuna randomize edilen osteoporoz hastalarında MRONJ oranı %0 ila %0,02 arasında bildirilmiştir [27]. Bifosfonat tedavisi alan bireylerde ise bu oran %0,02 ila %0,05 arasında değişmektedir [43,1].

İntravenöz zoledronat kullanan hastalarda MRONJ gelişme riski yaklaşık %0,02 olarak tahmin edilmekte olup, bu da 10.000 hastada 2 olguya karşılık gelmektedir. Oral bifosfonat maruziyeti olan bireylerde ise bu oran yaklaşık %0,05'tir (10.000 hastada 5 olgu).

RANK-L inhibitörleri ile tedavi edilen osteoporotik hastalarda, 10 yıllık takip sonucunda MRONJ insidansı %0,3 olarak bildirilmiştir. Bu oran, bifosfonatlarla karşılaştırıldığında bir derece daha yüksektir.

Romosozumab tedavisi gören bireylerde MRONJ oranı %0,03 ila %0,05 aralığında olup, bu oran alendronat kullanan hastalarda gözlenen oranla benzerdir (%0,05) [27]. Romosozumab tedavisi alan grupta MRONJ vakası görülmemiştir. Bu nedenle, romosozumabın MRONJ üzerindeki olası etkisini değerlendirmek amacıyla ileri düzeyde uzun süreli çalışmalarla izlem yapılması önem arz etmektedir.

RANK-L inhibitörlerine maruz kalan osteoporotik hastalar arasında MRONJ riski.

10 yıllık takip sonrasında, DMB' ye maruz kalan hastalar arasında MRONJ riskinin yüzde 0,3 olduğu bildirilmiştir; bu oran BP'lere kıyasla neredeyse bir kademe daha yüksektir.153

Romosozumaba maruz kalındığında MRONJ riski (yüzde 0,03 ila yüzde 0,05) alendronat (yüzde 0,05) ile karşılaştırılabilir. [27] Plasebo grubunda MRONJ vakası görülmemiştir. [27] MRONJ için bir risk faktö-

rü olarak rolünü değerlendirmek üzere romosozumabın izlenmeye devam edilmesi önemli olacaktır.

MRONJ için Bir Risk Faktörü Olarak İlaç Tedavisinin Süresi

Tedavi endikasyonu ne olursa olsun, antirezorptif ilaçların kullanım süresi, MRONJ gelişimi açısından önemli bir risk unsurudur. Zoledronat veya denosumab (DMB) ile tedavi edilen kanser hastalarına ait geniş kapsamlı bir kohort çalışmasında (n = 5.723), MRONJ insidansının tedavi süresiyle birlikte kademeli olarak arttığı gösterilmiştir: birinci yılda sırasıyla %0,5 ve %0,8; ikinci yılda %1,0 ve %1,8; üçüncü yılda ise %1,3 ve %1,8 oranında MRONJ gelişmiştir [46].

Osteoporoz yönetimi kapsamında bifosfonat tedavisi alan hastalarda süreye bağlı risk daha değişkendir. Başlangıçta oldukça düşük (%0'a yakın) olan MRONJ prevalansı, retrospektif analizlere göre bifosfonat maruziyeti dört yıl veya daha uzun süre devam ettiğinde %0,21'e kadar yükselmektedir [1,59].

Bu veriler, tedavi süresinin uzamasının, özellikle yüksek risk altındaki gruplarda MRONJ gelişme olasılığını artırdığını açıkça ortaya koymaktadır.

Lokal Faktörler

Dentoalveolar Operasyonlar

Dentoalveolar cerrahi işlemler, MRONJ gelişimi açısından en yaygın olarak tanımlanan predispozan faktörlerden biridir. Literatürde yer alan çok sayıda çalışmada, MRONJ tanısı almış hastaların %62 ila %82'sinde hastalık başlangıcını takip eden süreçte bir diş çekimi öyküsü bulunduğu bildirilmektedir [83,8].

Bu durum, çekim işlemlerinin yalnızca bir tetikleyici olarak değil, aynı zamanda önceden var olan lezyonları açığa çıkaran bir unsur olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, çekim endikasyonu konulmadan önce hastanın sistemik durumu ve MRONJ riski dikkatle değerlendirilmelidir.

Anatomik Faktörler

MRONJ'ye ilişkin anatomik yatkınlık faktörleri konusunda eldeki veriler sınırlı olmakla birlikte, çene kemikleri arasında tutulum sıklığı bakımından anlamlı farklar olduğu gösterilmiştir. MRONJ, en sık mandibulada görülmekte olup bu bölge toplam olguların yaklaşık %75'ini oluşturmak-

tadır. Maksilla ise %25 oranında etkilenmekte; iki çenenin birlikte tutulduğu olgular ise %4,5 gibi daha nadir bir oranda bildirilmektedir [83].

Bu dağılım, mandibulanın vaskülarizasyon açısından daha az zengin olması ve kompakt kemik içeriğinin daha fazla olması gibi anatomik özellikleriyle açıklanabilir. Ayrıca mandibula, travma ve protez kaynaklı mik-rotravmalar açısından da daha fazla maruz kalmaktadır.

Eşlik Eden Ağız Hastalıkları

Periodontal hastalıklar ve periapikal enfeksiyonlar gibi mevcut inflamatuvar dental patolojiler, MRONJ gelişiminde önemli bir predispozan faktör olarak değerlendirilmektedir [64]. MRONJ tanısı almış kanser hastalarının yaklaşık %50'sinde, lezyonun öncesinde bu tür inflamatuvar hastalıkların bulunduğu rapor edilmiştir [83,107].

Bu ilişki, özellikle diş çekiminin bu hastalıkların standart tedavi yaklaşımı olması nedeniyle klinik açıdan dikkat çekicidir. Önceden var olan dental enfeksiyonun kendisinin mi yoksa uygulanan cerrahi işlemin mi MRONJ'yi tetiklediğini ayırt etmek çoğu zaman güçtür. Dolayısıyla, bazı olgularda diş çekimi bir tetikleyici olmaktan çok, halihazırda gelişmekte olan MRONJ tablosunu klinik olarak görünür hâle getirebilir.

Demografik, Sistemik Faktörler ve Diğer İlaçlar

MRONJ gelişiminde yaş ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerin etkisi, çalışmalarda farklı şekillerde rapor edilmiştir [83,107,58,96]. Kadın bireylerde MRONJ prevalansının daha yüksek bulunması, büyük olasılıkla osteoporoz ve meme kanseri gibi antirezorptif ilaç kullanımını gerektiren hastalıkların bu popülasyonda daha yaygın olmasına bağlanmaktadır.

Kortikosteroid kullanımı da MRONJ riskini artıran önemli sistemik faktörlerden biridir [83,64,96]. Özellikle antirezorptif ajanlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında, kortikosteroidlerin MRONJ gelişme olasılığını anlamlı ölçüde artırabileceği düşünülmektedir.

Anemi (Hb <10 g/dL) ve diyabet gibi sistemik komorbid durumlar da MRONJ ile ilişkilendirilmiş, ancak bu ilişki literatürde tutarsız biçimde bildirilmiştir [83,96]. Kanser tipi de risk üzerinde etkili olabilir; bazı kanser türlerinde MRONJ gelişme eğilimi daha yüksek görülmektedir [97,74].

Tütün kullanımı da olası bir risk faktörü olarak tartışılmıştır. Bir vaka-kontrol çalışmasında, tütün kullanımının MRONJ açısından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılığa yakın bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (OR = 3,0; %95 CI = 0,8–10,4) [58].

3.5 Yönetim Stratejileri

MRONJ' nin Önlenmesi

Çeşitli çalışmalar, MRONJ gelişme riskini azaltmaya yönelik çok sayıda değiştirilebilir faktör ortaya koymuştur. Bunlar arasında yüksek riskli cerrahi işlemlerin tedavi öncesinde planlanması [100,76,10], preoperatif ve postoperatif antibiyotik profilaksisi ile antimikrobiyal gargara kullanımı [67,55,88], ekstraksiyon bölgelerinin primer kapatılması [55,68] ve iyi bir ağız hijyeninin sürdürülmesi [100,55,60,16] yer almaktadır.

Ek olarak, sigara kullanımının bırakılması ve diyabet gibi sistemik hastalıkların kontrol altına alınması gibi genel sağlık durumunun iyileştirilmesi de önerilmektedir. Her ne kadar bu stratejiler MRONJ riskini tamamen ortadan kaldırmasa da gelişme olasılığını anlamlı ölçüde azaltmaları nedeniyle uygulanmaları klinik açıdan önem taşımaktadır.

Ağız Sağlığının Optimizasyonu

Ağız sağlığının korunması ve iyileştirilmesi, MRONJ'nin önlenmesinde temel bir strateji olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşımın etkinliği, tedavi öncesi kapsamlı diş hekimi muayenesinin ve uygun ağız bakım protokollerinin önemini vurgulayan çok sayıda çalışmayla desteklenmiştir. Özellikle antirezorptif tedaviye başlanmadan önce ağız içi tarama ve gerekli dental müdahalelerin yapılması gerektiği güçlü biçimde önerilmektedir [52,69].

Bu önleyici yaklaşım yalnızca MRONJ riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda hastaların genel oral sağlığını da iyileştirerek yaşam kalitesine katkı sağlar [69]. Nitekim kemik metastazı bulunan prostat kanserli hastalar üzerinde yürütülen prospektif bir çalışmada, düzenli ağız-diş sağlığı izleminin, yalnızca semptom bazlı dental müdahaleye kıyasla MRONJ riskini 2,5 kat oranında azalttığı gösterilmiştir.

MRONJ açısından risk taşıyan bireyler için planlanan tedavi, mutlaka ayrıntılı bir klinik ve radyografik değerlendirmeyi içermelidir. Bu değerlendirme kapsamında; hastanın motivasyonu, ağız bakımına dair bilgi düzeyi, florür uygulamaları, klorheksidin içerikli gargaralar, diş mobilitesi, periodontal hastalık bulguları, kök kalıntılarının varlığı, çürükler, periapikal patolojiler, dişsizlik durumu ve protez stabilitesi gibi çok sayıda parametre göz önünde bulundurulmalıdır [47].

Diş Çekimi veya Osseöz Girişim İçeren Diğer Prosedürler (örn. Dental İmplant Yerleştirme, Periodontal veya Apikal Endodontik Tedavi) Öncesinde Risk Altındaki İlaç Tedavisinin Kesilmesi (İlaç Tatili)

Dentoalveolar cerrahi işlemlere tabi tutulacak hastalarda, antirezorptif tedavilerin geçici olarak kesilmesi (ilaç tatili) uygulaması, 2014 yılında yayımlanan AAOMS pozisyon bildirgesinde olduğu gibi 2022 güncelleme-sinde de tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bu yaklaşım, bazı uluslararası meslek örgütleri tarafından önerilmekteyse de [2,52,48,53], bu önerileri destekleyen yüksek kalitede bilimsel kanıtlar halen yetersizdir.

İlaç tatilinin etkinliğini değerlendirmeye yönelik güçlü sonuçlara ulaşılamamasının temel nedenlerinden biri, MRONJ'nin nadir görülen bir komplikasyon olmasıdır. Dolayısıyla, vaka sayılarının sınırlı olması nedeniyle randomize kontrollü çalışmaların güçlü tedavi protokolleri oluşturacak düzeyde veri sağlayamaması önemli bir kısıttır.

Bu belirsizliklere rağmen, klinik uygulamada ilaç tatili önerisi, hastanın risk profili, kullanılan ilacın tipi, tedavi süresi, planlanan cerrahi işlemin niteliği ve eşlik eden sistemik hastalıklar gibi birçok faktör göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş biçimde ele alınmalıdır.

Tablo 2
MRONJ ÖNLEME STRATEJİLERİ

Tedavi Öncesi (Malign Olmayan Hastalık)	- Hastayı uzun süreli ART ile ilişkili potansiyel riskler konusunda eğitin. * - Diş sağlığının optimizasyonu ART ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilebilir.
Tedavi öncesi (malign hastalık)	- Hastaları yüksek MRONJ riski ve düzenli diş bakımının önemi konusunda eğitin. - Sistemik koşullar izin veriyorsa, ART'ye başlamadan önce diş sağlığının optimize edilmesi (dayanamayan dişlerin veya kötü prognozlu dişlerin çekilmesi).
Antirezorptif tedavi sırasında (malign olmayan hastalık)	- Çoğu hasta için ameliyat planında değişiklik yapılmamıştır. - Dikkate alınacak hususlar arasında ilaç takvimi, tedavi süresi, eşlik eden hastalıklar, diğer ilaçlar (özellikle kemoterapi, steroidler veya antianjiyojenikler), altta yatan enfeksiyon/inflamasyonun derecesi ve uygulanacak cerrahinin kapsamı yer alır. İlaç tatilleri tartışmalıdır. - Kemik turnover markerları MRONJ riskini değerlendirmek için yararlı bir araç değildir.

Antirezorptif tedavi/ hedefe yönelik tedavi- ler sırasında (malign hastalık)	• Hastaları malign hastalık ortamında daha yüksek MRONJ riski konusunda eğitin. • Hastayı düzenli diş bakımı ve korunmanın önemi konusunda eğitin. • Mümkünse dentoalveolar cerrahiden kaçının. • Çekimlerden kaçınmak için kök tutma tekniklerini düşünün. • Dental implantlar kontrendikedir • İlaç tatilleri tartışmalı bir konudur.
---	--

3.6 Tedavi Stratejileri

AAOMS, MRONJ' li hastaların değerlendirilmesini (Şekil 1) ve yönetim stratejilerini (Şekil 2-4) kolaylaştırmak için bir dizi tedavi algoritması geliştirmiştir.

MRONJ' nin tedavi yaklaşımları, hastalığın evresine, hastanın sistemik durumuna, eşlik eden semptomlara ve lezyonun yaygınlığına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Literatürde önerilen tedavi protokolleri temelde konservatif (cerrahi dışı) ve cerrahi yöntemler olmak üzere iki ana gruba incelenmektedir.

Ameliyatsız Tedavi

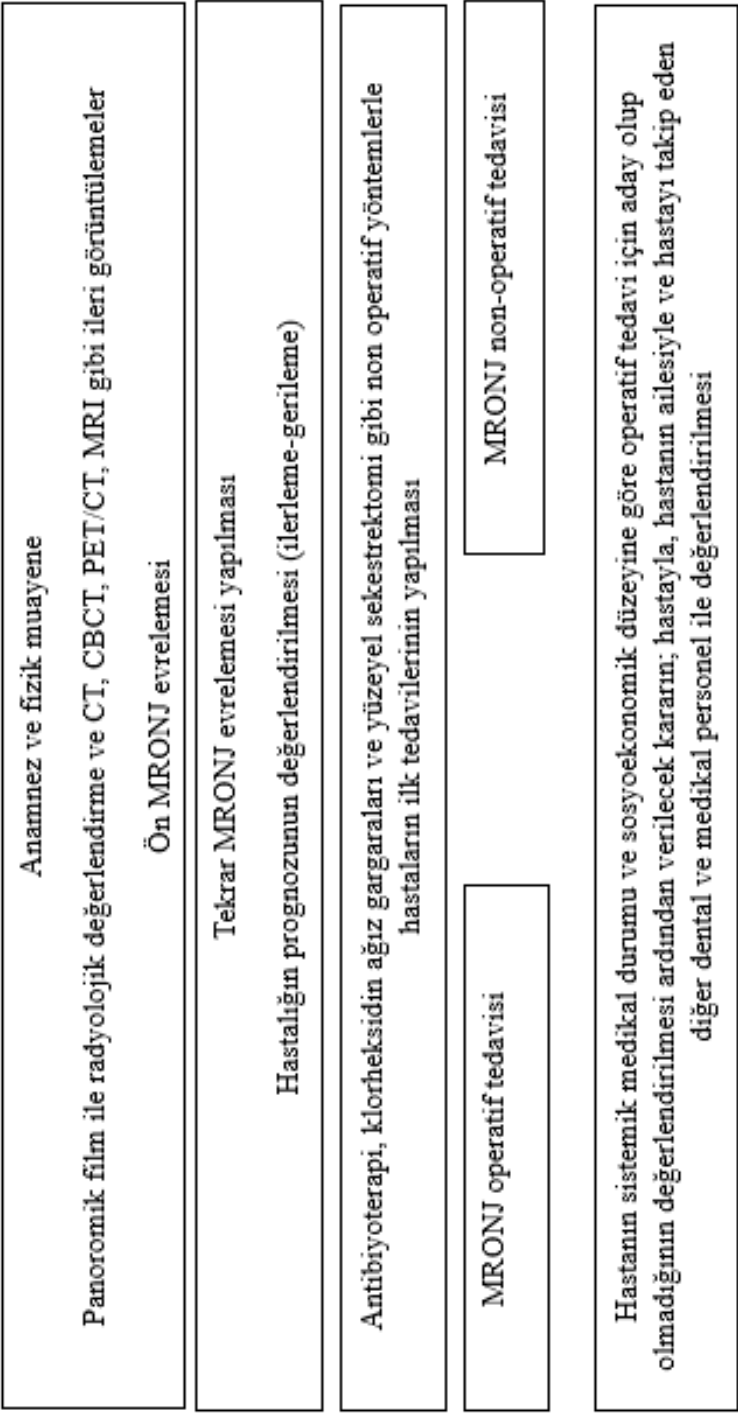
MRONJ tedavisinde nonoperatif tedavilerin etkinliği literatürde belgelenmiştir ve operatif tedaviyi de içeren yönetim stratejileri spektrumuna faydalı bir ek sağlar (Şekil 2). Ameliyatsız stratejiler, özellikle önemli komorbiditelerin operatif tedaviyi engellediği durumlarda, tüm aşamalarda yararlı olabilir. Ayrıca hastalığın stabilizasyonu veya erken evrelerde iyileşme ile sonuçlanabilirler. Hem operatif hem de nonoperatif tedavilerin amacı aynıdır: küratif tedavi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi. Ameliyatsız tedavi ağırlıklı olarak hasta eğitimi, güvence, ağrı kontrolü ve açıkta kalan nekrotik kemiğin sekestrasyonuna izin vermek için sekonder enfeksiyonun kontrolüne odaklanır. [2] Ameliyata karşı ameliyatsız tedavi kararları hastaya özgü olmalı ve bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır. Risk ve fayda oranı (mevcut semptomolojileri ile yaşam kalitesi dahil), enfeksiyon ve hastalığın yayılmasını önlemek için iyi yara bakımı yapabilme yeteneği, büyük bir cerrahi prosedürden kaynaklanan morbidite ve ayrıca marjinal veya segmental rezeksiyon sonrası oral fonksiyon veya dental rehabilitasyon dikkate alınmalıdır.

Evre 1 hastalar, biyofilmi nekrotik kemik yüzeyinden uzaklaştırmak için klorheksidin yara bakımı ve iyileştirilmiş ağız hijyeni ile yönetilebilir. Hastalığın ilerlemediği ve hastanın yeterli yaşam kalitesine sahip olduğu durumlarda cerrahi endike olmayabilir. [26]

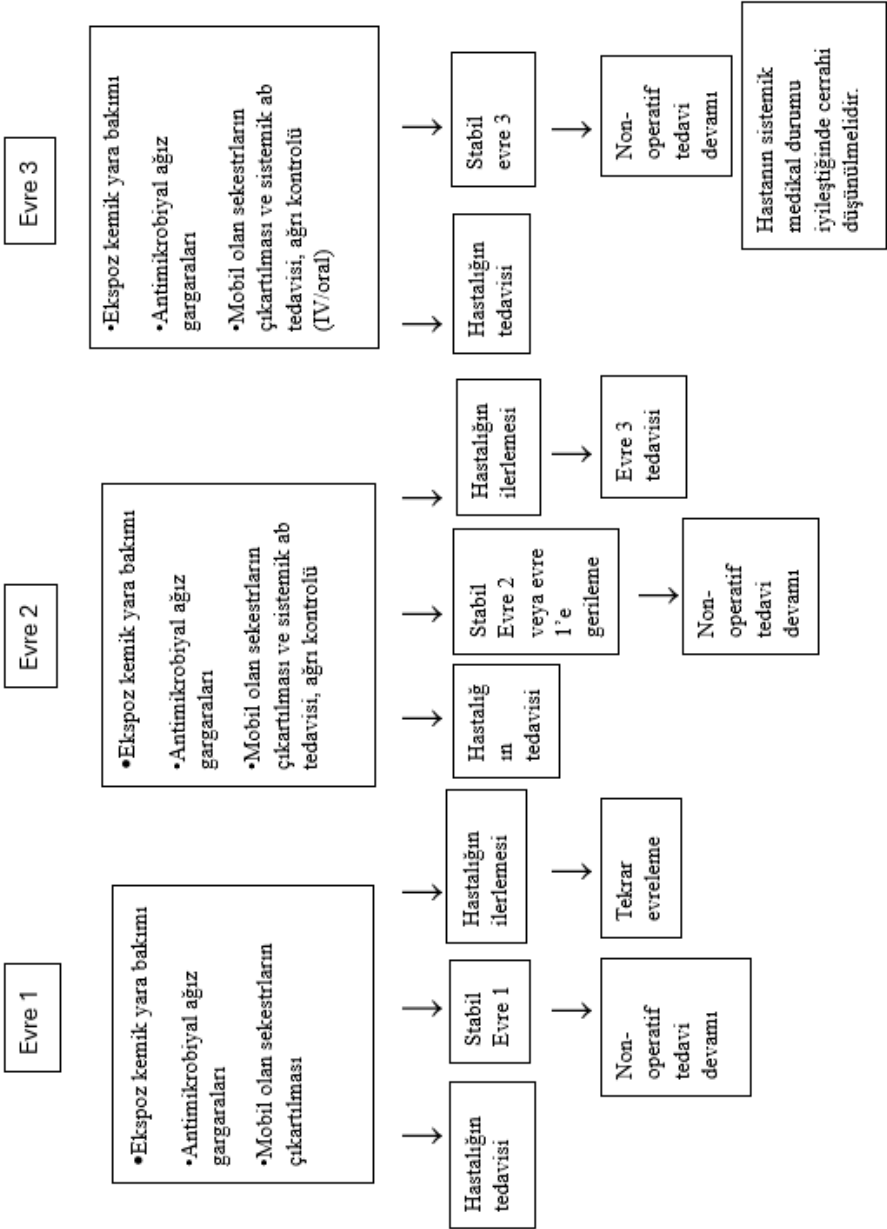
Evre 2 hastalar lokal yara bakımı ile mücadele edebilir ve semptom kontrolü için antibiyotik gerektirebilir. Ameliyatsız tedaviye dirençli olan veya yeterli hijyeni sağlayamayan hastalar ameliyat tedavisinden fayda görebilir.

Gelişmekte olan veya yerleşik kemik sekestralarının varlığında, nihai sekestrektomiye izin vermek için nonoperatif tedavi endike olabilir. Açıkta kalan nekrotik kemiğin eksfoliasyonu genellikle hastalığın rezolüsyonu ile sonuçlanacaktır. [93,101] Bu nedenle, cerrahi adayı olmayan Evre 2 veya 3 hastalığı olan hastalar için ameliyatsız tedaviler endike olabilir (Şekil 2).

Şekil 1

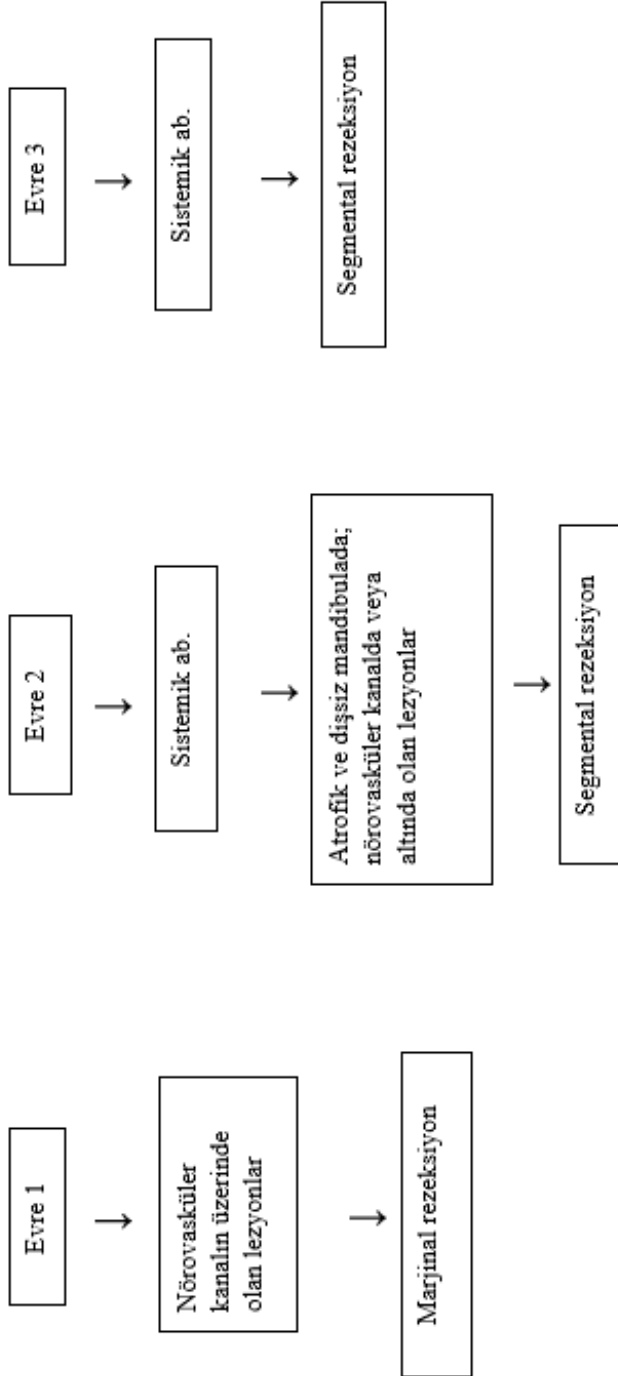


Şekil 2
Non operatif Tedaviler

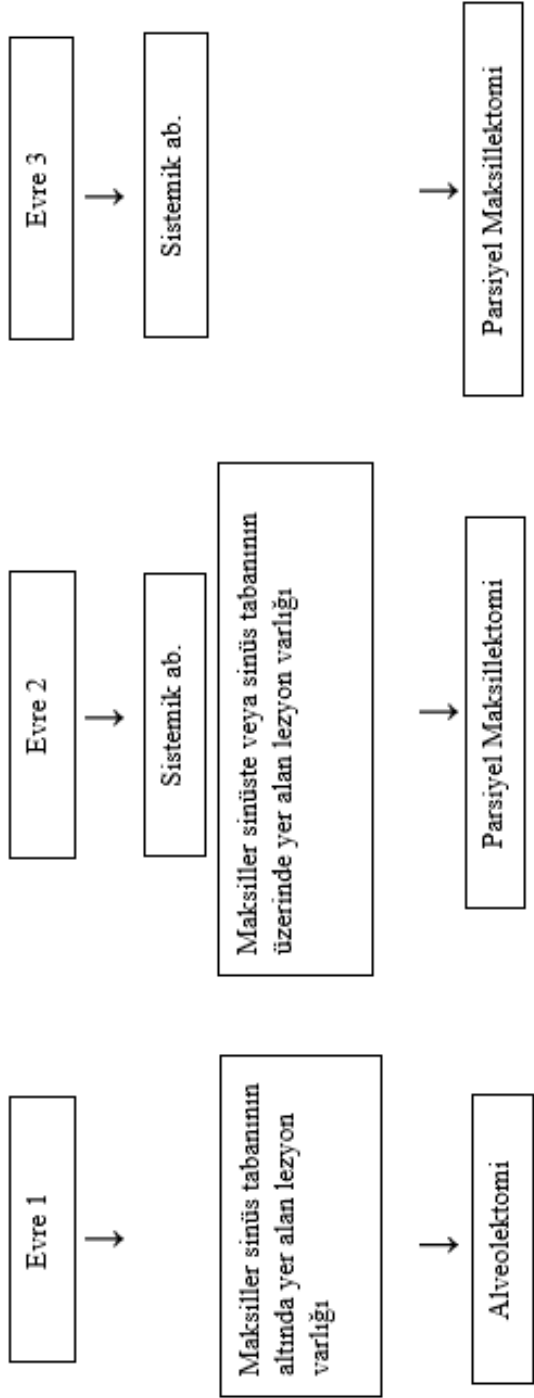


Şekil 3

Mandibula İçin Operatif Tedaviler



Şekil 4
Maksilla İçin Operatif Tedaviler



Not: Tüm evrelerde doğru iyileşmenin ve yeni hastalık oluşumunun değerlendirilebilmesi için klinik ve radyolojik değerlendirmeler gereklidir.

Operatif Tedavi

Ameliyatsız tedavi MRONJ için bir tedavi seçeneği olmaya devam ederken, operatif tedavi hastalığın tüm evreleri için yüksek başarı oranlarıyla giderek daha uygun bir seçenek olarak bildirilmektedir (Şekil 3 ve 4).

Çok sayıda rapor MRONJ lezyonlarının rezeksiyonu ile ilişkili yüksek başarı oranları tanımlamıştır. [105] Önemli olarak, MRONJ' nin öngörülemeyen bir şekilde de olsa zaman içinde ilerleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. [22] Ayrıca, MRONJ' i nonoperatif bir yaklaşım benimsemek, hastalığın rezolüsyonu ile açıkta kalan nekrotik kemiğin sekestrasyonu ile tek tip olarak sonuçlanmaz. [103] Bu nedenle, erken cerrahi müdahalenin faydalı hasta sonuçlarını öngörebileceği kabul edilerek, hastalığın ilerlemesini azaltmak amacıyla operatif müdahale araştırılmalı ve bir tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır. [77]

Mandibulanın segmental veya marjinal rezeksiyonu ve parsiyel maksillektomi, MRONJ' i kontrol altına almak için etkili yöntemlerdir. [22,21] Bu yaklaşım, Evre 1 hastalık da dahil olmak üzere MRONJ' nin tüm evrelere sahip hastalara uygulanabilir. [58] Bu rezeksiyonlar, nekrotik kemiğin sınırlarının ötesinde sağlıklı kemik alanına kadar sınır gerektirir. MRONJ' nin cerrahi rezeksiyonu deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında başarı elde edildiği başka raporlarda da belirtilmiştir. [54,71]

Ameliyatsız tedavinin başarısız olduğunu gösteren hastalarda erken cerrahi müdahale önerilir. İlerleyici klinik veya radyografik hastalığı olan veya başvuru sırasında daha ilerlemiş hastalığı olan hastalarda, MRONJ' nin cerrahi rezeksiyonu, önce uzun süreli nonoperatif önlemler alınmadan yapılmalıdır.

4. Sonuçlar

Medikasyona bağlı osteonekroz (MRONJ), antirezortif ve/veya antianjiyogenik ajan kullanan hastalarda görülen, çene kemiklerini etkileyen ciddi ve karmaşık bir klinik tablodur. MRONJ' nin gelişiminde; kullanılan ilaçların türü, dozu, uygulama süresi ve yolu kadar, hastanın sistemik durumu, ağız hijyeni, eşlik eden dental enfeksiyonlar ve uygulanan cerrahi işlemler gibi pek çok faktör etkili olmaktadır.

Bu komplikasyonun önlenmesi, tanınması ve tedavi edilmesi multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastaların kapsamlı bir ağız-diş muayenesinden geçirilmesi, yüksek riskli

cerrahi işlemlerin tedavi öncesi gerçekleştirilmesi, ağız hijyeninin optimize edilmesi ve hastaların düzenli aralıklarla takibi, MRONJ insidansını azaltmada temel stratejiler arasında yer almaktadır.

MRONJ'nin klinik evresine göre belirlenen bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri sayesinde, hastalığın kontrol altına alınması ve komplikasyonların en aza indirilmesi mümkündür. Gelecekte yapılacak olan yüksek kaliteli prospektif çalışmalar, hem patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlayacak hem de mevcut tedavi kılavuzlarının güncellenmesine katkı sunacaktır.

Kaynakça

1. Administration USFaD. Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Adelphi, MD, FDA, HHS, 2011
2. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S: Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27:489, 2015
3. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al: Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 26:1871, 2011
4. Aghaloo TL, Tetradis S: Osteonecrosis of the jaw in the absence of antiresorptive or antiangiogenic exposure: A series of 6 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 75:129, 2017
5. Aguirre JI, Akhter MP, Kimmel DB, et al: Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *J Bone Miner Res* 27:2130, 2012
6. Ahmet Turan Aydın, Haluk Özcanlı Osteonekroz: Tanımlamalar, sıklık, etyopatogenezi, patoloji *TOTBİD Dergisi* 2010;9(1):1-6
7. Akita Y, Kuroshima S, Nakajima K, et al: Effect of anti-angiogenesis induced by chemotherapeutic monotherapy, chemotherapeutic/bisphosphonate combination therapy and anti-VEGFA mAb therapy on tooth extraction socket healing in mice. *J Bone Miner Metab* 36:547, 2018
8. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, et al: What is the effect of antiresorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 45:1493, 2017
9. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580, 2005
10. Bantis A, Zissimopoulos A, Sountoulides P, et al: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies. *Tumori* 97:479, 2011
11. Barba-Recreo P, Del Castillo Pardo de Vera JL, GeorgievHristov T, et al: Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for preventive treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a murine model. *J Cranio-maxillofac Surg* 43:1161, 2015
12. Bastos P, Patel V, Festy F, et al: In-vivo imaging of the microvasculature of the soft tissue margins of osteonecrotic jaw lesions. *Br Dent J* 223:699, 2017
13. Benjamin B, Benjamin MA, Swe M, Sugathan S: Review on the comparison of effectiveness between denosumab and bisphosphonates in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia* 2:77, 2016

14. Bi Y, Gao Y, Ehrichtou D, et al: Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol* 177:280, 2010
15. Black DM, Rosen CJ: Clinical practice. Postmenopausal Osteoporosis *N Engl J Med* 374:254, 2016
16. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A: Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 77:b147, 2011
17. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al: 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:513, 2017
18. Boquete-Castro A, Gomez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, et al: Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 27: 367, 2016
19. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al: Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 17, 2020
20. Carlson ER, Fleisher KE, Ruggiero SL: Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. *J Oral Maxillofac Surg* 71:2077, 2013
21. 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
22. Carlson ER: Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 655, 2014
23. Chopra K, Malhan N: Teriparatide for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Am J Ther* 28:e469, 2021
24. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, et al: Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: Final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:997, 2014
25. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al: Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): An international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:60, 2020
26. Coropciuc RG, Grisar K, Aerden T, et al: Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: Conservative treatment is effective up to stage 2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 55:787, 2017
27. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al: Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 375:1532, 2016
28. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756, 2009

29. de Molon RS, Hsu C, Bezouglaia O, et al: Rheumatoid arthritis Exacerbates the severity of osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice. A randomized, prospective, controlled animal study. *J Bone Miner Res* 31:1596, 2016
30. de Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, et al: OPG-Fc but not zoledronic acid discontinuation reverses osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice. *J Bone Miner Res* 30:1627, 2015
31. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al: Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A case series. *Am J Med* 123:1060, 2010
32. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, et al: Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 32:1123, 2005
33. Filleul O, Crompton E, Saussez S: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 136:1117, 2010
34. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomized, doubleblind study. *Lancet* 377:813, 2011
35. Francini F, Pascucci A, Francini E, et al: Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab. *J Am Dent Assoc* 142:506, 2011
36. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, et al: Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus RUGGIERO ET AL 937 radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 110:509, 2010
37. Fusco V, Santini D, Armento G, et al: Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: New horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 15:925, 2016
38. Gao SY, Lin RB, Huang SH, et al: PDGF-BB exhibited therapeutic effects on rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw by enhancing angiogenesis and osteogenesis. *Bone* 144:115117, 2021
39. Gkouveris I, Hadaya D, Soundia A, et al: Vasculature submucosal changes at early stages of osteonecrosis of the jaw (ONJ). *Bone* 123:234, 2019
40. Gnani M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al: Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): A multicentre, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 386:433, 2015
41. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, et al: Nonsurgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws using local wound care. *J Oral Maxillofac Surg* 76: 2332, 2018
42. Hadaya D, Soundia A, Gkouveris I, et al: Antiresorptive-type and discontinuation-timing Affect ONJ burden. *J Dent Res* 100:746, 2021

43. Hallmer F, Andersson G, Gotrick B, et al: Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 126:477, 2018
44. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35:155, 2006
45. Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M, et al: Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptivesrelated osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone* 135:115308, 2020
46. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al: Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: An analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 22: 679, 2014
47. Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, et al: Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol* 49:878, 2013
48. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the JawYoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position paper 2017 of the Japanese Allied Committee on osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 35:6, 2017
49. Jeon HL, Oh IS, Baek YH, et al: Zoledronic acid and skeletalrelated events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab* 38:254, 2020
50. Johnston CB, Dagar M: Osteoporosis in older adults. *Med Clin North Am* 104:873, 2020
51. Kabilova TO, Kovtonyuk LV, Zonov EV, et al: Immunotherapy of hepatocellular carcinoma with small double-stranded RNA. *BMC Cancer* 14:338, 2014
52. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al: International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30:3, 2015
53. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al: International task Force on osteonecrosis of the Jaw: Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 20:8, 2017
54. Klingelhofer C, Zeman F, Meier J, et al: Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg* 44:1694, 2016
55. Kunchur R, Goss AN: The oral health status of patients on oral bisphosphonates for osteoporosis. *Aust Dent J* 53:354, 2008

56. Kun-Darbois JD, Libouban H, Mabileau G, et al: Bone mineralization and vascularization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: An experimental study in the rat. *Clin Oral Investig* 22:2997, 2018
57. Kuroshima S, Entezami P, McCauley LK, Yamashita J: Early effects of parathyroid hormone on bisphosphonate/steroid-associated compromised osseous wound healing. *Osteoporos Int* 25:1141, 2014
58. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 26:4634, 2008
59. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, et al: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68:243, 2010
60. Lodi G, Sardella A, Salis A, et al: Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: A preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg* 68:107, 2010
61. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567, 2005
62. 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.(1)
63. Mawardi H, Giro G, Kajiya M, et al: A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 90: 1339, 2011
64. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S: Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* 24:527, 2018
65. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 104:83, 2005
66. Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, et al: Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 31:181, 2020
67. Montefusco V, Gay F, Spina F, et al: Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 49:2156, 2008
68. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, et al: Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncol* 48:469, 2012
69. Mucke T, Deppe H, Hein J, et al: Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic

- acid - a prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 44:1689, 2016
70. Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, et al: Long-term impact of bonemodifying agents for the treatment of bone metastases: A systematic review. *Support Care Cancer* 29:925, 2021
71. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, et al: Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 54:930, 2016
72. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al: Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD003474, 2017
73. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME: Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 39:97, 2013
74. Qi WX, Tang LN, He AN, et al: Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 19:403, 2014
75. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al: Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: An international, double-blind, doubledummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 19:370, 2018
76. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 20:137, 2009
77. Ristow O, Ruckschloss T, Muller M, et al: Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 47:491, 2019
78. Rodriguez-Lozano FJ, Onate-Sanchez R, Gonzalez-Garcia M, et al: Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in tooth extractions sites Ameliorates the incidence of osteonecrotic jaw-like lesions in zoledronic acid-treated rats. *J Clin Med* 9:1649, 2020
79. Rugani P, Walter C, Kirnbauer B, et al: Prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma. *Dent J (Basel)* 4:32, 2016
80. Ruggiero et al. AAOMS' Position Paper on MRONJ—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022.
81. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2022 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(5):920–943.

82. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938, 2014
83. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 23: 1341, 2012
84. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al: Zoledronic acid prostate cancer study G. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458, 2002
85. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 377:1417, 2017
86. Sacco R, Shah S, Leeson R, et al: Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: A systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 58:25, 2020
87. Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: A genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood* 112:2709, 2008
88. Schubert M, Klatte I, Linek W, et al: The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* 48:349, 2012
89. Schwartz E, Reichert Z, Van Poznak C: Pharmacologic management of metastatic bone disease. *Bone* 115:735, 2020
90. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, et al: Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 140:1259, 2009
91. Soma T, Iwasaki R, Sato Y, et al: Tooth extraction in mice administered zoledronate increases inflammatory cytokine levels and promotes osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 39:372, 2021
92. Soundia A, Hadaya D, Esfandi N, et al: Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periradicular disease. *Bone* 90:133, 2016
93. 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. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 126(6), 2018
94. Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352:373, 2005
95. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, et al: Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol* 85:226, 2014

96. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 71:1360, 2013
97. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al: Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 27:5356, 2009
98. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, et al: Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 18:353, 2013
99. Vallina C, Ramirez L, Torres J, et al: Osteonecrosis of the jaws produced by sunitinib: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 24: e326, 2019
100. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al: Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. *Ann Oncol* 23:193, 2012
101. Varoni EM, Lombardi N, Villa G, et al: Conservative management of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): A retrospective cohort study. *Antibiotics (Basel)* 10, 2021
102. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH: Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 7:1997, 2014
103. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, et al: Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115:192, 2013
104. Wehrhan F, Gross C, Creutzburg K, et al: Osteoclastic expression of higher-level regulators NFATc1 and BCL6 in medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: A comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J Transl Med* 17:69, 2019
105. Williamson R: Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39:251, 2010
106. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302:1055, 2002
107. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al: Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:1397, 2012
108. Yang G, Hamadeh IS, Katz J, et al: SIRT1/HERC4 Locus associated with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: An Exome-wide association analysis. *J Bone Miner Res* 33:91, 2018
109. Zhang Q, Yu W, Lee S, et al: Bisphosphonate induces osteonecrosis of the jaw in diabetic mice via NLRP3/Caspase-1Dependent IL-1 beta mechanism. *J Bone Miner Res* 30:2300, 2015



BÖLÜM

6

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE BOTULİNUM TOKSİN UYGULAMALARI

Serra ACAR¹

Gizem ÇALIŞKAN²

Görkem TEKİN³

1 Arş. Gör. Serra ACAR, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü, Eskişehir/Türkiye, Orcid: 0009-0009-8508-0874, serraacar@outlook.com

2 Arş. Gör. Gizem ÇALIŞKAN, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü, Eskişehir/Türkiye, Orcid: 0000-0002-4944-0344, gizem-caliskan26@gmail.com

3 Dr. Öğr. Üyesi Görkem TEKİN, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü, Eskişehir/Türkiye, Orcid: 0000-0002-6572-2675, dt.gorkemtekin@gmail.com

Giriş

Botulinum toksini (BoNT), ismini Latince’de “sosis” anlamına gelen botulus kelimesinden almakta olup bu adlandırma ilk kez bozulmuş et ve sosis tüketimine bağlı zehirlenme vakalarıyla ilişkilendirilmesinden kaynaklanmaktadır.(Majid, 2010) BoNT; sporlu yapıya sahip, gram pozitif ve zorunlu anaerob özellikte bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından sentezlenen güçlü bir nörotoksindir.(Van Ermengem, 1979) Sinir-kas kavşağında asetilkolin (ACh) salınımını engelleyerek nöromüsküler iletimi durdurur ve bu etki sonucunda geçici kas felci meydana gelir.(Aoki, 1998) Bilinen en güçlü biyolojik toksinlerden biri olan BoNT, aynı zamanda tedavi amacıyla klinik kullanıma giren ilk bakteriyel toksin olma özelliğine sahiptir.(Majid, 2010)

BoNT’ne dair ilk sistematik klinik gözlemler, 19. yüzyılın başlarında Alman hekim ve aynı zamanda şair olan Justinus Kerner tarafından yapılmıştır. Kerner, bozulmuş et tüketimi sonrası gelişen kas felçlerini detaylı biçimde tanımlamış ve bu maddenin biyolojik bir toksin olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca istemsiz kas kasılmalarını baskılayıcı etkisini fark ederek bu toksinin olası terapötik faydalarına ilk kez dikkat çekmiştir.(Erbguth, 2008) 1895 yılında ise Belçikalı mikrobiyolog Emile Van Ermengem, bir jambon kaynaklı zehirlenme vakasında toksini üreten mikroorganizmayı izole etmiş ve başlangıçta Bacillus botulinus olarak adlandırmıştır.(Majid, 2010) Daha sonra bu bakteri, bugün bilinen adı olan Clostridium botulinum şeklinde sınıflandırılmıştır.(Kocaelli, Çakarar, & Yaltırık, 2004) 20. yüzyılın başlarında toksinin çeşitli serotipleri tanımlanmış ve immunolojik olarak sekiz farklı alt tip belirlenmiştir.(Aoki, 1998; Jankovic & Brin, 1991)

BoNT’nin tıbbi alanda ilk deneysel kullanımı, 1970’li yıllarda oftalmolog Alan B. Scott tarafından strabismus tedavisinde gerçekleştirilmiştir. Primatlarda yapılan uygulamalar sonucunda toksinin nöromüsküler iletim üzerindeki etkileri ortaya konmuş ve bu durum klinik kullanıma zemin hazırlamıştır.(Majid, 2010; Scott, 1981) 1989 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), BoNT’nin blefarospazm ve servikal distoni tedavisinde kullanılmasını onaylayarak tıbbi alanda resmi kullanımına izin vermiştir.(Tinastepe, Küçük, & Oral, 2015) Kozmetik alandaki potansiyeli ise sonraki yıllarda blefarospazm tedavisi sırasında göz çevresindeki kırışıklıkların azaldığının fark edilmesiyle gündeme gelmiş; bu gözlem estetik amaçlı kullanımın önünü açmıştır.(Kocaelli ve ark., 2004)

Günümüzde BoNT; kas hipertrofileri, temporomandibular eklem (TME) bozuklukları, bruksizm, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), tükürük bezi disfonksiyonları ve yüz asimetrisi gibi çok çeşitli klinik durumların yönetiminde hem terapötik hem de estetik amaçlarla yaygın şekilde

kullanılmaktadır. Özellikle dental alanda, masseter kası hipertrofileri ve çiğneme kaslarına bağlı ağrı gibi maksillofasiyal problemlerin tedavisinde önemli bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.(Jankovic & Brin, 1991) Bu bölümde; BoNT'nin yapısı ve türleri, kullanımına ilişkin kontrendikasyon ve komplikasyonlar, uygulama öncesi hazırlık ve saklama koşulları ile oral ve maksillofasiyal cerrahideki uygulamaları ele alınacaktır.

Yapısı ve Türleri

BoNT başlangıçta tek zincirli bir polipeptid şeklinde sentezlenir, bakteriyel proteazların etkisiyle bu yapı 100 kDa'lık ağır zincir ve 50 kDa'lık hafif zincir olmak üzere ikiye ayrılır. Disülfid bağları ve non-kovalent etkileşimlerle bir arada tutulan bu yapı toksinin biyolojik işlevselliği için kritik öneme sahiptir.(DURMAZLAR & ESKİOĞLU, 2009; Majid, 2010; Simpson, 1980, 1981) Ağır zincirin karboksi terminal bölgesi, toksinin presinaptik kolinerjik reseptörlere bağlanmasını sağlar ve endositoz yoluyla sinir hücresine alınmasında görev alır. Hücre içine girdikten sonra ağır zincir hücre zarında bir kanal oluşturarak hafif zincirin sitozole geçişine izin verir.(Simpson, 1980, 1981) Hafif zincir, çinko bağımlı bir endopeptidaz olarak görev yapar ve sinaptik vezikül membranlarının füzyonundan sorumlu olan SNARE kompleksinin bir bileşenini parçalayıp etkisiz hale getirerek ACh salınımını engeller. Bu mekanizma hedef kasta geçici ve geri dönüşümlü bir paralizi oluşturur.(Erdil, Farsiani, & Bağış, 2019; Majid, 2010) Klinik olarak BoNT uygulamasının etkileri genellikle 3 ila 7 gün içinde ortaya çıkar ve maksimum etki 1–2 hafta içerisinde gözlemlenir. Etkinin süresi ortalama 3–6 ay arasında değişir. Bu sürenin sonunda, motor uç plakalarında yeniden aksonal dallanmalar oluşur, böylece nöromüsküler iletim tekrar sağlanır ve kas fonksiyonu geri kazanılır.(Kao, Drachman, & Price, 1976; Sadick & Matarasso, 2004) BoNT'nin yalnızca motor nöronlardan ACh salınımını inhibe etmekle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda analjezik özellikler taşıdığı da ortaya konmuştur. Bu toksin, ağrı iletiminde görev alan bazı nöropeptidlerin –örneğin madde P, glutamat, kalsitonin genle ilişkili peptid (CGRP) ve vazopresin– salınımını azaltarak nosiseptif sinyallerin merkezi sinir sistemine iletilmesini engelleyici bir etki gösterir.(Brin, 1994; Ondo, Gollomp, & Galvez-Jimenez, 2005) Bu sayede kas kontraksiyonu başlamadan önce dahi analjezik etki oluşturabilir. İlk olarak estetik amaçla BoNT uygulanan bireylerde baş ağrılarının sıklığında ve şiddetinde azalma gözlenmesiyle fark edilen bu özellik, daha sonra çeşitli klinik çalışmalarla desteklenmiştir.(Brin, 1994) Takip eden süreçte BoNT'nin migren, MAS ve postherpetik nevralji gibi pek çok ağrılı durumda etkili bir tedavi seçeneği sunduğu ortaya konmuştur.(Aurora ve ark., 2014; Diener ve ark., 2010; Jackson, Kuriyama, & Hayashino, 2012; Ondo ve ark., 2005)

BoNT'nin immünolojik açıdan ayırt edilebilen sekiz farklı serotipi tanımlanmıştır: A, B, C1, C2, D, E, F ve G. Bu serotiplerin tümü, temel olarak benzer moleküler yapıya sahip olup ağır ve hafif zincirli iki alt birimden oluşur.(Majid, 2010) Bununla birlikte, her serotip sinir hücresinde nörotransmitter salınımını düzenleyen SNARE (Soluble N-Eethylmaleimide- sensitive factor Attachment Protein Receptor) protein kompleksinin farklı bileşenlerini hedef alarak etki gösterir. Tip A, SNAP-25 proteinini parçalarken Tip B sinaptobrevin proteinini hedef almaktadır.(BÜLBÜL BAŞKAN, 2019) Serotipler arasında en güçlü ve uzun etkili olan form BoNT-A'dır ve bu nedenle hem tedavi edici hem de estetik amaçlı uygulamalarda en sık tercih edilen serotiptir. BoNT-B ise özellikle BoNT-A'ya karşı bağışıklık geliştirmiş bireylerde alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.(Dertzbaugh & West, 1996)

Bu toksine ait çeşitli ticari preparatlar, üretim süreçleri, içerik proteinleri, stabilite profilleri ve biyolojik aktiviteleri bakımından önemli farklılıklar göstermektedir. 2009 yılında FDA, bu farklılıkların hasta güvenliği açısından karışıklığa yol açmaması amacıyla her bir formülasyona farklı isimler verilmesini önermiştir.(Majid, 2010)

BoNT-A preparatları arasında en yaygın kullanılan formülasyonlardan biri, *OnabotulinumtoxinA* içeren *Botox®*'tur. Clostridium botulinum'un Hall suşundan elde edilen bu preparat, Allergan Inc. tarafından geliştirilmiş olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1989 yılında FDA onayı alarak kullanımına başlanmıştır. Steril, liyofilize toz formundaki bu ürün, yaklaşık 900 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve hem medikal hem estetik uygulamalarda geniş bir endikasyon yelpazesi ile kullanılmaktadır.(Huang, Foster, & Rogachefsky, 2000; Majid, 2010; K.-S. Park, Lee, & Lee, 2016; Tinastepe ve ark., 2015) Bir diğer BoNT-A formülasyonu olan *AbobotulinumtoxinA*, *Dysport®* markasıyla Ipsen Ltd. tarafından üretilmektedir. Bu preparat, insan albümini ve laktoz çözeltisi içeren saflaştırılmış kompleks bir yapıya sahiptir. Vakumla kurutulmuş bu ürün, biyolojik aktivite, kimyasal özellikler ve difüzyon kapasitesi bakımından *Botox®*'tan farklılık göstermektedir. Bu nedenle, iki preparat arasında doğrudan doz dönüşümü yapılması önerilmemektedir.(Carruthers & Carruthers, 2017; Huang ve ark., 2000; Monheit & Pickett, 2017) Yeni nesil BoNT-A ürünlerinden biri olan *IncobotulinumtoxinA*, Merz Pharma tarafından *Xeomin®* ticari adıyla piyasaya sunulmuştur. Bu ürün, taşıyıcı protein içermeyen saf toksin yapısına sahip olup yaklaşık 150 kDa moleküler ağırlığındadır. Daha düşük immünojenite potansiyeli nedeniyle avantaj sağlayabileceği düşünülse de, klinik etkinliğiyle ilgili veriler sınırlıdır.(Pary & Pary, 2011)

BoNT-B serotipi içeren ticari preparatların başında *RimabotulinumtoxinB* içeren *Myobloc®* (veya Avrupa'daki adıyla *NeuroBloc®*) gelmektedir. Solstice Neurosciences tarafından geliştirilen bu ürün, Btx-A'dan

farklı olarak çözeltide formüle edilmiştir ve öncelikle nörolojik endikasyonlarda tercih edilmektedir. Yaklaşık 700 kDa moleküler ağırlığa sahip olan Myobloc®, BoNT-A preparatlarına karşı antikor gelişimi gösteren olgularda etkili bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. (Carruthers, Kie-ne, & Carruthers, 1996; Sloop, Cole, & Escutin, 1997a) Botulinum toksin preparatları arasında etkinlik açısından belirgin farklar mevcuttur. Örneğin, Botox®'un, eşdeğer Dysport® dozuna göre yaklaşık 3–6 kat ve Myobloc®'a göre 50–100 kat daha güçlü olduğu belirtilmektedir. Bu durum, her preparat için ayrı doz titrasyonu yapılması gerektiğini ve ürünler arasında birebir doz eşleştirmesinin klinik olarak uygun olmadığını göstermektedir. (Carruthers ve ark., 1996; Majid, 2010; K.-S. Park ve ark., 2016)

Kontrendikasyonlar ve Komplikasyonlar

BoNT geniş bir endikasyon yelpazesinde yüksek etkinlik gösteren bir ajan olmasına karşın bazı hasta gruplarında uygulanmadan önce dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle potansiyel kontrendikasyonlar ve olası komplikasyonlar göz önünde bulundurularak titiz bir hasta seçimi yapılmalıdır. Uygun teknik ve doz protokolü ile uygulandığında genellikle güvenli kabul edilse de enjeksiyona bağlı istenmeyen etkiler gelişebilir ve nadiren de olsa ciddi klinik sonuçlara neden olabilmektedir. (Dashtipour & Pedouim, 2016; Mostafa, 2018; Okeson, 1996)

BoNT uygulamalarında, nöromusküler iletimde bozulmalara yol açan hastalıklar başlıca kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır. Özellikle myastenia gravis, Lambert-Eaton sendromu, konjenital ve mitokondriyal miyopatiler ile kas distrofileri gibi durumlarda, toksine karşı artan duyarlılık nedeniyle belirgin kas güçsüzlüğü gelişme riski bulunmaktadır. (Bakheit, 2006; Barnes, 2003; Dashtipour & Pedouim, 2016; Huang ve ark., 2000; Majid, 2010; Mostafa, 2018; D. D. Truong, Stenner, & Reichel, 2009) Bu hastalıklarda halihazırda bozulmuş olan ACh salınımı veya reseptör işlevi, BoNT etkisiyle daha da baskılanarak ciddi kas fonksiyon kayıplarına neden olabilir. Ayrıca aminoglikozid antibiyotikler, kalsiyum kanal blokerleri, süksinilkolin, kinidin, siklosporin ve penisilamin gibi nöromusküler blokaj oluşturan ajanlarla eş zamanlı kullanımda, sinaptik iletimde bozulma riski artmaktadır. Bu nedenle söz konusu ilaçlarla birlikte BoNT uygulamasından kaçınılması önerilmektedir. (Bakheit, 2006; Dashtipour & Pedouim, 2016; Arnold William Klein, 2004; D. D. Truong ve ark., 2009) Enjeksiyon alanında aktif enfeksiyon bulunması, toksin ya da içerdiği yardımcı maddelere (örneğin albümin, laktoz, sodyum süksinat) karşı bilinen aşırı duyarlılık reaksiyonları önemli kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır. Ayrıca psikiyatrik açıdan stabil olmayan bireyler, vücut dismorfik bozukluğu tanısı alan hastalar ve gerçek dışı estetik beklentilere

sahip kişilerde de uygulamadan kaçınılmalıdır.(Chen, 2012; Dashtipour & Pedouim, 2016; Jankovic & Schwartz, 1995; Nayyar, Kumar, Nayyar, & Singh, 2014)

BoNT uygulamalarına bağlı gelişen komplikasyonlar lokal ve sistemik olmak üzere iki temel başlık altında sınıflandırılabilir. Lokal etkiler arasında enjeksiyon alanında ağrı, ödem, eritem, morarma, kanama, enfeksiyon, hipoestezi ve geçici kas güçsüzlüğü gibi reaksiyonlar sıklıkla bildirilmiştir.(Kassir ve ark., 2020) Uygulama tekniğindeki yetersizlikler veya anatomik varyasyonlar ise pitozis, yüz asimetrisi, disfoni, çiğneme ve yutma güçlüğü gibi fonksiyonel komplikasyonlara yol açabilir.(Bakheit, 2006; Mostafa, 2018; Small & Hoang, 2012)

Botulinum toksin uygulamalarına bağlı sistemik komplikasyonlar nadir görülmekle birlikte potansiyel olarak ciddi ve yaşamı tehdit edici sonuçlar doğurabilir. Bu komplikasyonlar arasında bulantı, baş dönmesi, yaygın halsizlik, sistemik kas zayıflığı, disfaji, senkop, kardiyak aritmiler, anafilaktik reaksiyonlar ve nadiren ölüm olguları yer almaktadır.(Bakheit, 2006; Barnes, 2003; Dashtipour & Pedouim, 2016; Okeson, 1996; Tinastepe ve ark., 2015) FDA tarafından bildirilen verilere göre, BoNT-A'nın terapötik dozlarda kullanımını kapsayan 13,5 yıllık süre içerisinde 28 ölüm ve 378 ciddi advers olay rapor edilmiştir. En sık bildirilen sistemik yan etkiler arasında disfaji, siyalore, baş ağrısı ve ağız kuruluğu öne çıkmaktadır.(Tinastepe ve ark., 2015) Daha nadir olmakla birlikte, ciddi komplikasyonlar arasında solunum kaslarında paralizye bağlı gelişen solunum yetmezliği, nekrotizan fasiit, psödoanevrizma, temporal arter tutulumu, servikal kifoza ve sistemik anafilaksi gibi tablolar yer almaktadır. (Bakheit, 2006; Tinastepe ve ark., 2015; Yiannakopoulou, 2015). BoNT'nin hücre içine girdikten sonra etkili bir antidotu bulunmadığından, toksinin sistemik etkilerinden şüphelenilen olgularda ilk 24 saat içerisinde botulinum anti-toksin uygulanması önerilmektedir.(Bakheit, 2006)

Uygulama Öncesi Hazırlık ve Saklama

Terapötik etkinliğin sağlanması ve komplikasyonların önlenmesi; endikasyona özgü dozaj protokollerine, uygun sulandırma yöntemlerine ve enjeksiyon tekniklerine bağlıdır. Clostridium botulinum'dan elde edilen bu nörotoksin, çeşitli işlemlerden geçirilerek saflaştırılır ve liyofilize toz formunda flakonlar halinde sunulur. Genellikle 50, 100 veya 200 ünite içeren bu preparatlar, uygulamadan hemen önce seyreltme işlemiyle enjeksiyona hazır hale getirilir. Klinik kullanımlarda, üç aylık bir süre içerisinde toplam dozun 360 üniteyi aşmaması önerilir.(Food & Administration) Ancak bazı durumlarda toplam doz 600 üniteye kadar çıkarılabilir. Dozaj belirlenirken hastanın vücut ağırlığı, hedef kasın hacmi, kasın lokalizasyonu

ve klinik tablonun şiddeti dikkate alınmalıdır. Tek bir kasta uygulanacak dozun 50 üniteyi geçmemesi, o kas için toplam enjeksiyon dozunun ise 10 U/kg sınırını aşmaması önemlidir.(Nixdorf, Heo, & Major, 2002) Enjeksiyon sırasında steriliteye azami dikkat gösterilmeli, her uygulama için yeni bir steril iğne ve şırınga kullanılmalıdır.(Atabey & Kılınç) En yaygın kullanılan enjektörler 30 gauge iğneye sahip 1 ml'lik insülin şırıngalarıdır. (C. Hexsel, Hexsel, Porto, Schilling, & Siega, 2011; Jaspers, Pijpe, & Jansma, 2011) Hedef dozdan biraz fazla solüsyon çekilerek hava kabarcıkları elimine edilir; çözelti berrak, partikülsüz ve renksiz olmalıdır.(Atabey & Kılınç) Enjeksiyon konforunu artırmak amacıyla, gerekli durumlarda topikal anestezi, sedasyon veya genel anestezi uygulanabilir.(Şenel, Deniz, & Bayram)

Sulandırma işlemi yalnızca koruyucu içermeyen %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile yapılmalı ve flakon içine sulandırıcı dikkatlice enjekte edilmelidir. Köpürme ve çalkalama, toksin proteinlerinin denatürasyonuna neden olabileceği için kesinlikle önlenmelidir. Sulandırma işlemi tamamlandıktan sonra çözelti hafifçe karıştırılmalı, etiketlenmeli ve tarih-saat kaydı yapılmalıdır. Hazırlanan çözelti 2–8°C arasında buzdolabında saklanmalı ve tercihen ilk 4 saat içinde kullanılmalıdır. Her ne kadar bazı veriler sulandırılmış toksinin 5 gün ila 10 ay arasında stabilitesini koruyabildiğini öne sürse de, etkinliğin korunması açısından bu sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması önerilir. Sulandırıldıktan sonra iki hafta içinde kullanılmasının etkili olduğu belirtilmiştir.(Alam, Yoo, Wrone, White, & Kim, 2006; C. Hexsel ve ark., 2011; D. Hexsel, Rutowitsch, de Castro, do Prado, & Lima, 2009; Jabor ve ark., 2003; Jaspers ve ark., 2011; Menon & Murray, 2007; Sloop, Cole, & Escutin, 1997b; Yang, Chiu, & Gillman, 2008)

Sulandırma hacmi, tedavi edilecek anatomik bölgeye göre değişkenlik gösterebilir. Örneğin hiperhidroz ya da baş-boyun bölgesine yönelik uygulamalarda daha yüksek sulandırma oranları tercih edilerek toksinin difüzyon kapasitesi artırılabilir.(Arnold W Klein, 1998) BoNT-A preparatları sulandırma gerektirirken, BoNT-B (rimabotulinumtoxinB) formu sıvı olarak sunulmakta ve doğrudan enjeksiyona hazır durumdadır.(T. Song & Marmur, 2024) Preparatların saklama koşulları stabilite ve etkinlik açısından son derece önemlidir. Flakonlar 2–8°C arasında, üretici firmanın önerilerine uygun şekilde saklanmalı; açılmamış formlar gerektiğinde -20°C'ye kadar dondurularak muhafaza edilebilmelidir.(Shakir & Wilton, 2000) Sulandırılmış çözeltiler ise tekrar dondurulmamalı, doğrudan güneş ışığından korunmalı ve mümkünse hazırlamadan kısa bir süre sonra uygulanmalıdır. Kısa süreli buzdolabı saklamalarında (24–48 saat) etkinliğin büyük ölçüde korunduğu bilinmektedir; ancak ideal olan, çözelti taze hazırlandıktan he-

men sonra kullanılmasıdır.(Elmas ve ark., 2007; Garcia & Fulton Jr, 1996; Shakir & Wilton, 2000)

Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Uygulamalar

Baş-Boyun Distonileri ve Baş Ağrıları

• Oromandibular Distoni (OMD)

OMD çene, alt yüz ve dil kaslarını etkileyen istemsiz, tekrarlayıcı ve genellikle ağrısız kas kasılmalarıyla karakterize nadir bir nöromüsküler bozukluktur. Bu durum çiğneme, konuşma, yutma ve mimik gibi temel motor fonksiyonlarda belirgin bozulmalara neden olarak yaşam kalitesini düşürmekte ve bireylerde sosyal izolasyona yol açabilmektedir.(Albanese ve ark., 2018; D. Truong, Dressler, Hallett, Zachary, & Pathak, 2014) Distonik kas spazmları süreklilik gösterebilir, aralıklı olarak ortaya çıkabilir ya da paroksizmal ataklar şeklinde seyredebilir. Bu kasılmalar; trismus, bruksizm, çene hareketlerinde kısıtlılık, mandibular deviasyon veya subluksasyon gibi motor komplikasyonlara, ayrıca intraoral yumuşak doku travmaları, kemik rezorpsiyonları ve protez hasarlarına neden olabilir.(D. Truong ve ark., 2014) OMD vakalarının büyük kısmı idiyopatik olmakla birlikte, genetik yatkınlık, santral sinir sistemi hasarları, periferel travmalar, nörodejeneratif hastalıklar ve haloperidol, tioridazin, metoklopramid gibi bazı ilaçlar etiyolojik faktörler arasında yer almaktadır.(Albanese ve ark., 2018; Bhidayasiri, Cardoso, & Truong, 2006) Klinik olarak en sık çene kapama distonisi görülürken, çene deviasyonu daha nadir izlenir.(Albanese ve ark., 2018)

OMD tedavisinde öncelikli yaklaşım farmakolojik ajanlardır. Anti-kolinergikler, dopaminerjik ajanlar, benzodiazepinler ve antikonvülsanlar sıklıkla kullanılmakla birlikte bu ilaçların çoğu zaman semptomların kontrolünde yetersiz kaldığı bildirilmektedir. Cerrahi yöntemler arasında yer alan rizotomi, radisektomi ve miyotomi gibi girişimler ise nadiren tercih edilmekte ve genellikle sınırlı klinik başarı sağlamaktadır.(Karp & Alter, 2016) Buna karşın BoNT enjeksiyonları kas hiperaktivitesini geçici olarak bloke ederek motor belirtilerin hafiflemesine katkı sağlamasıyla son yıllarda OMD'nin semptomatik tedavisinde etkili bir yöntem olarak öne çıkmıştır. Uygulama alanları distoni tipine göre değişiklik göstermekte olup çene kapama distonisinde masseter, temporalis ve medial pterygoid kaslara, çene açma distonisinde ise digastrik, mylohyoid ve lateral pterygoid kaslara enjeksiyon yapılmaktadır.(Münchau & Bhatia, 2000) Tedavi genellikle yılda 3-4 kez tekrarlanmakta; enjeksiyon dozları ve sıklığı hastanın klinik öyküsü, kas muayenesi ve elektromiyografi (EMG) eşliğinde belirlenmektedir.(Bakke, Baram, Dalager, Biernat, & Möller, 2019)

• Hemifasiyal Spazm

Hemifasiyal spazm (HFS), yedinci kraniyal sinirin (n. facialis) innerve ettiği yüz kaslarında tek taraflı olarak ortaya çıkan; istemsiz, düzensiz ve tonik-klonik karakterde kas kasılmalarıyla seyreden nadir bir hareket bozukluğudur. Klinik tablo genellikle perioküler kaslarda başlamakta, zamanla yanak ve perioral kaslara yayılmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmekte olup çoğunlukla beşinci dekat civarında başlamaktadır.(Girard, de Saint Sauveur, Tatry, Abdellaoui, & Tassart, 2021; D. Truong ve ark., 2014) HFS'nin en yaygın etiyolojik nedeni, fasiyal sinirin beyin sapından çıktığı bölgede vasküler bir yapı tarafından mekanik olarak basya uğramasıdır. Bununla birlikte intrakraniyal kitleler, geçirilmiş fasiyal paralizi, kafa travmaları ve psikolojik stres gibi çeşitli faktörler de hastalığın gelişiminde rol oynayabilmektedir.(Girard ve ark., 2021) Klinik olarak tek taraflı yüz seğirmeleri, tekrarlayıcı göz kırpma ve ağız köşesinde istemsiz çekilmelerle kendini gösterir; nadiren bilateral tutulum da gözlemlenebilir. (D. Truong ve ark., 2014)

HFS tedavisinde geçmişte antikonvülsanlar, benzodiazepinler ve gabapentin gibi farmakolojik ajanlar kullanılmış olsa da bu ilaçların sınırlı terapötik etkileri ve belirgin yan etkileri nedeniyle günümüzde kullanım sıklıkları azalmıştır.(Karp & Alter, 2016) Güncel klinik uygulamalarda mikrovasküler dekompresyon (MVD) ve BoNT enjeksiyonları öncelikli tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. MVD, fasiyal sinirin vasküler kompresyonunu ortadan kaldırmayı hedefleyen cerrahi bir yöntem olup, yaklaşık %90 başarı oranına sahiptir. Ancak işlem invaziv yapısı nedeniyle işitme kaybı, fasiyal paralizi ve intrakraniyal kanama gibi ciddi komplikasyon riskleri taşımaktadır.(Miller & Miller, 2012; Zalyalova, 2020) BoNT uygulamaları sıklıkla orbicularis oculi, corrugator, frontalis, buccinator ve depressor anguli oris kaslarına yapılmaktadır. Üst yüz kaslarına uygulanan enjeksiyonların, toksinin lokal yayılımı sayesinde alt yüz spazmlarında da azalma sağladığı bildirilmiştir.(Eleopra, Tugnoli, Caniatti, & De Grandis, 1996; K. Park & Park, 2020; D. Truong ve ark., 2014)

• Blefarospazm

Blefarospazm, genellikle bilateral orbicularis oculi kasını tutan ve göz kapaklarının istemsiz kapanmasıyla seyreden fokal bir kraniyal distoni türüdür. En sık 50–70 yaş arası kadınlarda görülmekte olup çoğu olgu idiopatikdir.(Hassell & Charles, 2020; Hellman & Torres-Russotto, 2015) Hastalığın ilerleyen evrelerinde fonksiyonel körlük gelişebilir. Farmakolojik tedavide benzodiazepinler, baklofen ve antikolinergikler kullanılsa da etkileri sınırlıdır. Göz sağlığını korumak amacıyla güneş gözlüğü ve topikal nemlendirici önerilir; dopamin antagonistlerinden ise kaçınılmalıdır.

(Bhidayasiri ve ark., 2006; Hellman & Torres-Russotto, 2015) En etkili tedavi, FDA onaylı BoNT-A enjeksiyonlarıdır. Genellikle orbicularis oculi kasına, her bir göze 12.5–20 ünite Botox® veya alternatif olarak 40 ünite Dysport® ya da 1250 ünite Myobloc® uygulanmaktadır. Enjeksiyonlar üst ve alt göz kapaklarında dört noktaya, 30 gauge'lık iğnelerle yapılır. Dysport® ile 80–120 ünite arası uygulamalarda semptomların yaklaşık 16 hafta süresince hafiflediği bildirilmiştir.(Bhidayasiri ve ark., 2006)

• Spazmodik Tortikolis

Spazmodik tortikolis (servikal distoni), boyun kaslarındaki istemsiz kasılmalar sonucu başın anormal pozisyonlarda sabitlenmesine neden olan bir nöromüsküler bozukluktur. Motor disfonksiyon ve fonksiyonel kısıtlılıklar nedeniyle hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. BoNT tedavisi, 1986 yılında bu endikasyonda ilk kez uygulanmış ve etkinliği kanıtlandıktan sonra standart tedavi yöntemlerinden biri haline gelmiştir. Hedef kaslara enjeksiyon yoluyla uygulanan toksin, aşırı kas aktivitesini geçici olarak baskılayarak semptomları belirgin şekilde hafifletir. Bu tedavi yalnızca servikal distonide değil; kronik kas spazmları, motor tikler, miyokimi ve diğer hiperkinezik bozukluklarda da etkili bulunmuştur. Ayrıca, paralitık ve sekonder şaşılık vakalarında cerrahi öncesi dönemde semptom kontrolü amacıyla da başarıyla kullanılmaktadır.(Majid, 2010)

• Gerilime Bağlı Baş Ağrıları ve Migren

BoNT-A, yalnızca kas-iskelet sistemi hastalıklarında değil aynı zamanda migren ve gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) gibi primer baş ağrısı sendromlarında da etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.(Matak, Bölcskei, Bach-Rojecky, & Helyes, 2019) Migren sıklıkla fotofobi, fonofobi ve bulantı eşliğinde ortaya çıkan; 4–72 saat süren zonklayıcı baş ağrılarıyla karakterizedir.(Yuan & Silberstein, 2021) Migren atakları sıklığına göre epizodik ya da kronik migren (KM) olarak sınıflandırılır; KM, üç ay boyunca ayda en az 15 gün süren atakların sekizinden fazlasının migren özellikleri taşıması durumunda tanımlanır.(Özge, Uludüz, Yalın, & Uygunoğlu, 2018) BoNT-A, 2010 yılında FDA tarafından KM tedavisi için onaylanmıştır.(Chen, 2012) BoNT-A uygulamaları, baş ağrısı sıklığını, analjezik ihtiyacını ve ağrı şiddetini anlamlı düzeyde azaltmaktadır.(Alpuente, Gallardo, Torres-Ferrus, Alvarez-Sabin, & Pozo-Rosich, 2019) Standart uygulamada, frontal, temporal, oksipital ve servikal bölgelere toplam 31 noktaya, her birine 5 ünite olacak şekilde 155 ünite BoNT-A enjekte edilir; gerekirse sekiz ek noktayla toplam doz 195 üniteye çıkarılabilir.(Silberstein, 2016; Yuan & Silberstein, 2020) Smuts ve ark.(Smuts, Schultz,

& Barnard, 2004), ise corrugator kası ve temporal sinir dallarına yapılan enjeksiyonların ağrıda %50'ye varan azalma sağladığını bildirmiştir.

GTBA ise genellikle bilateral, baskılayıcı özellikte ve orta şiddette seyretmektedir; fotofobi, fonofobi ve bulantı gibi semptomlar nadiren eşlik eder. BoNT-A'nın GTBA tedavisinde de terapötik etkiler gösterebileceği bildirilmiştir. (Ghadiri-Sani & Silver, 2016; Wieckiewicz, Grychowska, Zietek, Wieckiewicz, & Smardz, 2017)

• Trigeminal nevrali

Trigeminal nevralji (TN), trigeminal sinirin bir veya birden fazla dalının tutulumu sonucu ortaya çıkan, çığneme, konuşma ya da yüz yıkama gibi günlük uyananlarla tetiklenen, kısa süreli fakat şiddetli, elektrik şoku benzeri ağrılarla karakterize kronik bir nöropatik ağrı sendromudur. (Oh & Chung, 2015; Zakrzewska, 2010) En sık mandibular ve maksiller dallar etkilenir; hastalık genellikle 50–70 yaş arası bireylerde ve kadınlarda daha yaygındır. Etiyolojik nedenler arasında multipl skleroz, tümör, anevrizma gibi sekonder patolojiler ile diş çekimine bağlı periferik sinir hasarı ve idiopatik olgular yer almaktadır. (Zakrzewska, 2010) Tedavide ilk seçenek karbamazepin gibi antiepileptiklerdir. İlaç tedavisine dirençli durumlarda termo-koagülasyon, gliserol enjeksiyonu, balon kompresyonu gibi girişimsel yöntemler ile mikrovasküler dekompresyon gibi cerrahi teknikler uygulanmaktadır. (Zakrzewska, 2010) Bu yöntemlere yanıt vermeyen hastalarda ise BoNT-A, etkinliği ve güvenliği nedeniyle alternatif bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. (Li ve ark., 2014; Şenel ve ark.; Zhang ve ark., 2014) Türk Börü ve arkadaşları (Börü, Duman, Bölük, Duman, & Tasdemir, 2017) maksiller ve mandibular sinir tutulumlu 27 hastada BoNT-A uygulamasının ilk haftadan itibaren ağrıyı hafiflettiğini; altıncı ay sonunda %88,9'unun tedaviye yanıt verdiğini ve %44'ünün tamamen ağrısız hale geldiğini bildirmiştir.

İmplant öncesi uygulamalar, ortognatik cerrahi ve çene kırıkları

İmplant tedavisinin başarısını olumsuz etkileyen başlıca parafonksiyonel alışkanlıklar arasında bruksizm, patolojik diş kenetlenmesi ve dil itimi bulunmaktadır. Bu alışkanlıklar oklüzal yükü artırarak biyolojik ve mekanik komplikasyon riskini yükseltir. Masseter ve temporal kaslara uygulanan BoNT, bu kasların aktivitesini baskılayarak parafonksiyonel kuvvetleri azaltır ve osseointegrasyonu destekler. (K. H. Kwon, Shin, Yeon, & Kwon, 2019b; Daniele Manfredini, Poggio, & Lobbezoo, 2014) Bruksizm öyküsü bulunan 26 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada, BoNT-A uygulanan grupta implant kaybı görülmemiş; kontrol grubunda ise implant

kaybı ve peri-implant rezorpsiyon saptanmıştır. Ortalama 32,5 aylık takip süresine dayanan bu sonuçlar, BoNT'nin implant sağkalımını artırabileceğini göstermiştir.(Mijiritsky ve ark., 2016) Ayrıca patolojik diş kenetlenmesinde farmakolojik splint etkisi göstererek kas kasılmalarını baskılar ve periodontal iyileşmeye katkıda bulunur.(Glaros, Tabacchi, & Glass, 1998)

Ortognatik cerrahi sonrası relaps, artan çiğneme kası tonusu ile ilişkilidir. Postoperatif dönemde masseter, temporal ve pterygoid kaslara uygulanan BoNT, kas gücünü azaltarak iskelet stabilitesini korur ve segment relapsını önleyebilir.(Seok & Kim, 2018; Shin, Kang, & Kim, 2018) Özellikle sagittal split ramus osteotomisi sonrası segment yer değiştirmesini sınırlamada etkili olabilir. Ayrıca yara iyileşmesini hızlandırarak skar oluşumunu azaltabilir.(Gassner ve ark., 2006) Maksillofasiyal kırıklarda ise kas çekme kuvvetleri segment stabilitesini bozabilir. Özellikle mandibula kırıklarında BoNT, kas aktivitesini geçici olarak baskılayarak cerrahi redüksiyonun başarısını artırabilir. Rijid fiksasyonun yeterli olmadığı durumlarda ya da konservatif yaklaşımlarda, bu yöntem iyileşmeyi destekleyici bir araç olarak kullanılabilir .(Akbay, Cevik, Damlar, & Altan, 2014; Canter, Kayikcioglu, Aksu, & Mavili, 2007) EMG ile yapılan değerlendirmelerde, masseter kasına uygulanan 100 U BoNT'nin 12–48 saat içinde etkili denervasyon sağladığı ve kırık yönetimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. (Rao, Sangur, & Pradeep, 2011)

Fasiyal paralizi

Fasiyal paralizi, yüz kaslarının motor innervasyonunun bozulması sonucu gelişen; estetik bozulma, fonksiyon kaybı ve psikososyal etkilerle seyreden kompleks bir klinik durumdur. Yüzde belirgin asimetri, göz kapığının tam kapanamaması, zayıf gülümseme, hiperlakrimasyon ve senkinezi gibi semptomlarla kendini gösterir.(Owusu, Stewart, & Boahene, 2018) BoNT-A, nöromüsküler iletimi bloke ederek hiperaktif kasları baskılar, böylece hem fonksiyonel düzelme sağlar hem de fasiyal simetriyi artırır. Örneğin, levator palpebrae superioris kasına yapılan enjeksiyonla geçici ptozis sağlanarak kornea kuruluğu önlenabilir; bu yöntem yoğun bakım hastalarında koruyucu amaçla da uygulanmaktadır.(K.-S. Park ve ark., 2016) Karşı yüz yarımında gelişen kompensatuar hiperkineziler BoNT-A ile kontrol altına alınabilirken alt yüz asimetrisinde levator labii alaeque nasi ve depressor labii inferioris gibi kaslara yönelik enjeksiyonlar tercih edilir. Alın ve göz çevresi simetrisi için orbicularis oculi ve frontalis kaslarına uygulama yapılmaktadır. Psödoptozis olgularında orbicularis oculi'nin palpebral segmentine düşük doz (5–15 U) enjeksiyonun etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir.(Cabin, Massry, & Azizzadeh, 2015) Ayrıca “timsah gözyaşı” olarak bilinen anormal lakrimasyon da lakrimal beze ya-

pılan BoNT-A enjeksiyonlarıyla başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. (Majid, 2010; Montoya, Riddell, Caesar, & Hague, 2002)

Tükürük Bezleri ile İlişkili Uygulamalar

BoNT, tükürük bezi kökenli bozuklukların yönetiminde invaziv olmayan ve geri dönüşlü etkisi sayesinde giderek daha fazla tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Hipersalivasyon, gustatuvar terleme ve cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlarda BoNT'nin etkinliği yüksektir. (Balaji & Balaji, 2018; Ellies, Gottstein, Rohrbach-Volland, Arglebe, & Laskawi, 2004; Guidubaldi ve ark., 2011; Ron ve ark., 2012) Hipersalivasyon; Parkinson hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS) ve serebral palsi gibi nörolojik rahatsızlıklarda sık görülmekte ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. (Abboud ve ark., 2019; Xu ve ark., 2015) Antikolinergik ilaçların sistemik yan etkileri ve cerrahinin geri dönüşsüz yapısı göz önüne alındığında BoNT daha güvenli bir alternatif sunmaktadır. (Arnaud, Batifol, Goudot, & Yachouh, 2006; J.-S. Kwon, Kim, Jeon, & Choi, 2009) BoNT-A, parotis ve submandibular bezlere uygulandığında parasempatik uyarıyı geçici olarak bloke ederek salivasyonu azaltır. 30–70 ünite aralığında yapılan enjeksiyonlarla yaklaşık 4 hafta içinde belirgin tükürük azalması sağlandığı bildirilmiştir. (Glickman & Deane, 2001)

Ağız kanseri sonrası görülen orokütanöz fistül gibi komplikasyonlarda, cerrahi öncesi BoNT uygulamaları salivasyonun kontrolünü sağlayarak yara iyileşmesini destekleyebilir. Bir çalışmada, enjeksiyondan sonraki 3. günde %50, 8. günde %70 oranında tükürük azalması gözlenmiş; bu etkinin yaklaşık iki ay sürdüğü bildirilmiştir. (Bartolo, Sara, & Francesco, 2012) Yine tükürük bezi cerrahileri sonrası sık görülen bir komplikasyon olan Frey sendromu da BoNT ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Bu sendromda yemek yeme sırasında preauriküler bölgede terleme ve kızarma meydana gelir. BoNT-A, intradermal olarak preauriküler ve temporal alanlara uygulanmakta ve 25–40 ünite arasında değişen dozlarla 12 aya kadar etkili olabilmektedir. (Chen, 2012)

Enjeksiyon işleminin etkinliği ve güvenliği, doğru anatomik bilgiye dayalı teknik uygulama ile sağlanır. Parotis bezine enjeksiyon sırasında iğnenin, tragusun altından girilerek masseter kasının ön yüzüne yönlendirilmesi ve yüzeysel ile derin loblara ulaştırılması gereklidir; bu sırada sinir ve damar yapılarına zarar verilmemesi önem taşır. (Jabbari, 2020) Ultrasonografi ya da EMG desteği ile yapılan uygulamalarda işlem güvenliğini artmaktadır. (Majid, 2010)

Kozmetik Uygulamalar

BoNT-A estetik uygulamalarda sıklıkla alın, glabella, göz çevresi, perioral bölge ve mentalis kası gibi mimik kaslarına enjekte edilmektedir. Alın çizgilerinin tedavisinde, pitoz riskini önlemek amacıyla enjeksiyonlar orbital kenarın 1 cm üzerine ve toplam 10–20 ünite dozda yapılmalıdır. Glabellar çizgiler için procerus ve corrugator supercilii kaslarına toplam 20–40 ünite doz, beş noktadan uygulanarak etkili sonuçlar elde edilmektedir. Lateral periorbital kırışıklıklar için orbicularis oculi kasına üç noktadan toplam 12 ünite, perioral çizgiler için ise düşük dozlarda (1–2 ünite) enjeksiyonlar önerilmektedir.(Jaspers ve ark., 2011; Srivastava, Kharbanda, Pal, & Shah, 2015)

BoNT-A, aynı zamanda gülümseme sırasında 3 mm’den fazla diş eti görünürlüğüyle tanımlanan “gummy smile” tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu durum, sıklıkla levator labii superioris alaeque nasi (LLSAN) ve zygomaticus minor (ZMi) kaslarının aşırı aktivitesiyle ilişkilidir.(Dym & Pierre, 2020) LLSAN kasına, burun kanadının yaklaşık 1 cm üstüne uygulanan 1–2,5 ünite dozundaki enjeksiyonlar, üst dudak elevasyonunu sınırlandırarak diş eti görünürlüğünü azaltır. Alternatif olarak önerilen “Yonseı noktası” enjeksiyon tekniğı ise LLSAN, ZMi ve levator labii superioris kaslarını aynı anda hedef alarak daha geniş bir etki sağlamaktadır.(Carruthers & Carruthers, 2017; Hwang ve ark., 2009; H.-J. Kim ve ark., 2016) Klinik çalışmalarda, BoNT-A uygulamasının gummy smile şiddetinde %75–99 arasında düzelme sağladığı bildirilmiştir.(Al-Fouzan ve ark., 2017; Mazzuco & Hexsel, 2010)

Benign masseter hipertrofisi ise alt yüz genişliğı ve asimetrisine neden olan estetik bir sorundur. BoNT-A bu kasın hacmini azaltarak yüz konturunu düzeltmekte etkili olmaktadır. Genellikle her iki masseter kasına 25–40 ünite uygulanmakta, enjeksiyonlar mandibula alt kenarı ile kasın ön-arka sınırları arasında tanımlanan anatomik güvenli bölgeye yapılmaktadır.(Fedorowicz, van Zuuren, & Schoones, 2013; H.-J. Kim, Seo, Lee, Kim, & Youn, 2024; H.-J. Kim ve ark., 2016) Çalışmalarda 12 haftada %12, 36 haftada %42,5’e varan hacim azalması bildirilmiş; enjeksiyon sıklığı ile hacim azalması arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir.(N.-H. Kim, Park, & Park, 2010; Shome, Khare, & Kapoor, 2019) Cerrahi seçeneklere kıyasla BoNT-A uygulamaları, daha az invaziv oluşu, düşük komplikasyon oranı ve yüksek hasta memnuniyeti ile avantajlı bir yöntemdir.(Fedorowicz ve ark., 2013; N.-H. Kim ve ark., 2010)

Bruksizm

Bruksizm, çiğneme kaslarında bilinç dışı ve istemsiz kas kasılmalarıyla karakterize, genellikle diş sıkma ve gıcırdatma gibi parafonksiyonel aktivitelerle seyreden bir motor bozukluktur. Kökeni Yunanca “brychein” (diş gıcırdatmak) kelimesine dayanan bu durum, hem uykuda hem de uyanıklıkta gözlenebilir.(Özgür, Arıfağaoğlu, & Karabekmez, 2019; SC & JM, 1947) Uyanıklık bruksizmi daha çok diş sıkma şeklinde iken, uyku bruksizmi hem sıkma hem de gıcırdatma hareketlerini içerir.(Özgür ve ark., 2019) Toplumda görülme sıklığı %8–31 arasında değişmekte olup yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir.(Daniele Manfredini, Winocur, Guarda-Nardini, Paesani, & Lobbezoo, 2013) Bruksizmin etiyojisi multifaktöriyeldir; psikolojik stres, uyku bozuklukları, bazı nörolojik hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi faktörlerle ilişkilidir.(Lobbezoo ve ark., 2013; Özgür ve ark., 2019) Klinik bulgular arasında diş aşınmaları, restoratif materyallerin kırılması, masseter kasında hipertrofi ve TME ağrısı yer alır.(Fernández-Núñez, Amghar-Maach, & Gay-Escoda, 2019)

Tedavide geleneksel olarak oklüzal splintler, medikal ajanlar ve davranışsal yaklaşımlar kullanılsa da bu yöntemler çoğunlukla semptomatik rahatlama sağlar.(K. H. Kwon, Shin, Yeon, & Kwon, 2019a; Okeson, 1996; Saletu ve ark., 2005) Son yıllarda BoNT-A, çiğneme kaslarının aşırı aktivitesini azaltarak TME fonksiyonunu iyileştirmede ve ağrıyı kontrol altına almada etkili bir alternatif olarak öne çıkmıştır.(K. H. Kwon ve ark., 2019a; Özgür ve ark., 2019) Masseter ve temporal kaslara yapılan enjeksiyonların ağrı ve kas aktivitesinde belirgin azalma sağladığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.(Lee, McCall Jr, Kim, Chung, & Chung, 2010; Ondo ve ark., 2018; Shim ve ark., 2020) Ancak BoNT-A, özellikle geleneksel tedavilere dirençli, kronik olgularda önerilmektedir.(Kerner, 1822; Özgür ve ark., 2019) Ayrıca dopaminerjik mekanizmaların rol oynadığı, örneğin amfetamin kullanımına bağlı gelişen bruksizmde de olumlu sonuçlar bildirilmiştir.(See & Tan, 2003)

Temporomandibular Eklem Bozuklukları

Temporomandibular bozukluklar (TMB); TME ve/veya çiğneme kaslarını etkileyen heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. TME; mandibulayı temporal kemik aracılığıyla kraniyuma bağlayan, dönme ve translasyonel hareketlere izin veren sinovyal yapıda bir eklemdir.(Buescher, 2007) TMB; preauriküler ağrı, çiğneme kaslarında hassasiyet, mandibular hareketlerde kısıtlılık ve klik ya da kreptus sesleriyle karakterizedir. Genellikle 20–40 yaş arası kadınlarda daha sık görülür.(D Manfredini, Chiappe, & Bosco, 2006) TMB’nin etiyojisi multifaktöriyel olup bruksizm, parafonksiyonel alışkanlıklar, maloklüzyon, emosyonel stres ve eklem yapı-

sındaki bozukluklarla ilişkilidir.(Buescher, 2007) Klinik olarak miyojenik ve artrojenik olmak üzere iki ana alt tipe ayrılır.(Chaurand, Pacheco-Ruiz, Orozco-Saldívar, & López-Valdés, 2017)

Tedavide öncelikle semptom kontrolü, kas gevşemesi ve eklem hareket açıklığının sağlanması hedeflenir. İlk basamakta stres yönetimi, yumuşak diyet, termoterapi, fizik tedavi, oklüzal splintler ve farmakolojik ajanlar (nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, kas gevşeticiler, antidepresanlar) uygulanır.(Calis, Colakoglu, & Gunbay, 2019; Thambar, Kulkarni, Armstrong, & Nikolarakos, 2020) Dirençli olgularda ise artrosentez, artroskop, intraartiküler enjeksiyonlar ve nadiren cerrahi müdahale gerekebilir. (Abouelhuda, Khalifa, Kim, & Hegazy, 2018) Son yıllarda BoNT-A enjeksiyonları, TMB tedavisinde tamamlayıcı bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Hem hayvan hem insan modellerinde yapılan çalışmalarda BoNT-A'nın ağrıyı belirgin şekilde azalttığı ve bu etkinin yalnızca kas gevşetici etkiden değil; substans P, CGRP ve interlökin-1 beta (IL-1 β) gibi nöropeptid düzeylerinin düşürülmesi yoluyla gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu bulgular, BoNT-A'nın TMB tedavisindeki analjezik etkisinin nörokimyasal mekanizmalarla da ilişkili olduğunu desteklemektedir.(Jabbari, 2020; Lacković, Filipović, Matak, & Helyes, 2016; Lora ve ark., 2017)

Miyofasyal Ağrı Sendromu (MAS)

MAS; kas ve fasyal dokularda yer alan tetik noktaların neden olduğu, lokal ya da yansıyan ağrıyla karakterize kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Klinik bulgular arasında kas spazmları, palpasyonla hassasiyet, hareket kısıtlılığı, yorgunluk ve zaman zaman otonomik disfonksiyonlar yer alır. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, ani kas zorlanmaları, tekrarlayan mikrotravmalar, stres, fiziksel yorgunluk ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.(Cheshire, Abashian, & Mann, 1994; Yüce & Şener, 2020) Tedavi süreci genellikle multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Fizik tedavi uygulamaları, analjezik ve antidepresan ilaçlar sık başvurulan yöntemler arasında yer alırken son yıllarda tetik noktalara BoNT-A enjeksiyonları da önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. BoNT-A, sinaptik boşlukta ACh salınımını inhibe ederek kas gevşemesine neden olur; bu sayede gergin bantların çözülmesi ve tetik nokta kaynaklı ağrının azalması sağlanır.(Göbel ve ark., 2006; Zhou & Wang, 2014)

Porta (Porta, 2000), BoNT-A'nın kronik MAS tedavisinde özellikle steroid enjeksiyonlarına kıyasla daha etkili sonuçlar verdiğini belirtmiştir. Randomize, çift kör bir çalışmada; BoNT-A uygulanan grupta miyofasiyal ağrı düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (151). Ayrıca, konservatif yaklaşımlara dirençli MAS hastalarının değerlendirildiği başka bir

çalışmada BoNT-A enjeksiyonu sonrasında hastaların %79'unda ağrı şikâyetlerinin gerilediği rapor edilmiştir. Bu bulgular, BTX-A'nın özellikle tedaviye yanıt vermeyen olgularda güvenilir ve etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir.(Göbel ve ark., 2006; Sidebottom, Patel, & Amin, 2013)

Rekürrent Temporomandibular Eklem Dislokasyonu

Rekürrent TME dislokasyonu, hastaların günlük yaşamını ciddi ölçüde etkileyen ve genellikle lateral pterygoid kasın aşırı aktivitesine bağlı gelişen, tekrarlayıcı bir eklem bozukluğudur. Bu durum, mandibular kondilin glenoid fossadan çıkıp artiküler eminensin ön kısmına ilerlemesi ve spontan olarak eski pozisyonuna dönememesiyle tanımlanır. Dislokasyon olguları; akut, kronik ya da rekürrent formlarda görülebilir. Rekürrent dislokasyonlar esneme, kahkaha, uzun süreli ağız açıklığı gerektiren dental işlemler veya genel anestezi gibi durumlar tarafından tetiklenmektedir. (Bakke ve ark., 2005; Koparal, 2016; Prechel, Ottl, Ahlers, & Neff, 2018; Ziegler, Haag, & Mühling, 2003) Konservatif tedavi seçenekleri arasında fizik tedavi protokolleri, kas gevşetici ilaçlar, oklüzal splint kullanımı ve mandibular hareketin sınırlandırılması yer almaktadır; ancak bu yaklaşımların rekürrensi önlemede yeterince başarılı olmadığı bildirilmektedir. Cerrahi müdahaleler ise invaziv doğaları, komplikasyon riskleri ve çoğu zaman genel anestezi gerektirmeleri nedeniyle her hasta için uygun bir seçenek oluşturmamaktadır. BoNT-A enjeksiyonları, özellikle lateral pterygoid kasın aşırı kasılmasına bağlı gelişen olgularda etkili ve minimal invaziv bir tedavi yöntemidir.(Bakke ve ark., 2005; Ziegler ve ark., 2003) Ziegler ve ark.(Ziegler ve ark., 2003), rekürrent dislokasyon tanılı 21 hastaya EMG rehberliğinde 50–100 ünite Dysport enjeksiyonu yapmış; üç aylık aralıklarla tekrar edilen uygulamalar sonucunda üç yıllık takipte yalnızca iki hastada dislokasyon devam etmiş, hastaların çoğunda altı ayı aşan semptomsuz dönemler sağlanmıştır.

Uygulama sırasında karşılaşılan zorluklar arasında lateral pterygoid kasa erişimin anatomik olarak karmaşık olması ve çevredeki vasküler yapılara bağlı kanama riski yer alır. Ayrıca, nadiren enjeksiyon sonrası velofaringeal yetmezlik, disfaji ve dizartri gibi geçici yan etkiler bildirilmiş, bu etkiler genellikle 2–4 hafta içinde gerilemiştir. Enjeksiyonun güvenli ve etkin bir şekilde uygulanabilmesi için EMG rehberliğinde yapılmalıdır. Ekstraoral teknikte, iğne kondiler boynun ön yüzüne yaklaşık 45° açıyla ilerletilerek hedef kasa ulaşılrken; intraoral teknikte uygulama, tüber maksillanın posterior yüzeyi referans alınarak gerçekleştirilmektedir. Literatürde bildirilen enjeksiyon dozları geniş bir aralık göstermekte olup lateral pterygoid kas başına 12,5 ila 200 ünite arasında BoNT kullanımına rastlanmaktadır.(Arıncı, Güven, Yazar, Başaran, & Keklik, 2009; Ataran

ve ark., 2017; Bhargava & Sivakumar, 2021; Emara, Faramawey, Hassaan, & Hakam, 2013; Karacalar, Yilmaz, Bilgici, Bas, & Akan, 2005)

TME Düzensizliklerinde BoNT Enjeksiyon Teknikleri

Yüzeyel yerleşimi ve geniş anatomik yapısı nedeniyle temporalis kası, enjeksiyon uygulamalarında ideal bir hedeftir. Kas aktivitesi, hastanın çenesini sıkması istenerek palpe edilebilir. Genellikle her iki temporalis kasında 3 ila 5 enjeksiyon noktası belirlenir ve her bir noktaya 5–25 ünite arasında BoNT-A uygulanır. Uygulama, zigomatik arkın yaklaşık 1.5 cm üzerinden gerçekleştirilir ve kasın derin fasyasına ulaşılması hedeflenir. Bu bölgede bulunan a. temporalis gibi önemli vasküler yapılara zarar verilmesini önlemek amacıyla enjeksiyon öncesinde aspirasyon yapılmalıdır.(Orlova, Dressler, Altenmüller, & Krauss, 2018; Sunil Dutt, Ramnani, Thakur, & Pandit, 2015) Masseter kası, TME'ye bağlı ağrı ve disfonksiyonların tedavisinde en sık hedeflenen kas gruplarından. Dişlerin sıkılması sırasında kolaylıkla palpe edilebilen bu kasa uygulanan enjeksiyonlar genellikle 25–50 ünite arasında olmakla birlikte şiddetli vakalarda dozlar erkek hastalarda 100–150 üniteye, kadınlarda ise 80–100 üniteye kadar çıkabilmektedir. Beş ana enjeksiyon noktasına uygulama yapılmakta olup EMG rehberliğinde derin kas liflerinin hedeflenmesiyle tedavi etkinliği artırılabilir.(Orlova ve ark., 2018; Sunil Dutt ve ark., 2015)

Lateral pterygoid kas ise klik sesi, anterior disk dislokasyonu, rekürrent TME dislokasyonu ve MAS gibi durumlarda hedeflenmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi kasın derin ve anatomik olarak kompleks bir bölgede yer alması nedeniyle enjeksiyon mutlaka EMG rehberliğinde gerçekleştirilmelidir. Ekstraoral teknikte iğne, kondil başı esas alınarak yaklaşık 45° açıyla 2–2.5 cm ilerletilirken; intraoral yaklaşımla enjeksiyon, maksiller tüber bölgesi referans alınarak yönlendirilir. A. maxillaris gibi büyük vasküler yapılara zarar gelmemesi için aspirasyon bu bölgede kritik öneme sahiptir.(Altaweel, Elsayed, Baiomy, Abdelsadek, & Hyder, 2019; Orlova ve ark., 2018) Medial pterygoid kas, özellikle çene kenetleme davranışı gösteren ve geleneksel tedavilere yanıt alınamayan hastalarda hedeflenmektedir. EMG eşliğinde gerçekleştirilen enjeksiyonlar, ekstraoral ya da intraoral tekniklerle yapılabilir. Uygulanan dozlar genellikle 7.5–10 ünite arasında değişmekte olup, enjeksiyon sırasında facial arter ve trigeminal sinirin dallarına zarar verilmemesine özen gösterilmelidir.(Orlova ve ark., 2018; Skármeta, Espinoza-Mellado, & Chana, 2018; Yoshida, 2018)

Baş, boyun ve sırt ağrısı şikâyetlerinin eşlik ettiği olgularda destekleyici kas gruplarının da değerlendirilmesi önemlidir. Bu bağlamda trapezius, splenius capitis ve semispinalis kaslarına, maksimum hassasiyetin saptandığı noktalara 5–15 ünite arasında BoNT-A enjeksiyonu yapılabilir.

Uygulamanın etkinliği, doğru tetik noktalarının belirlenmesine bağlıdır. (P. Song, Schwartz, & Blitzer, 2007) BoNT-A tedavisinden optimal sonuç alınabilmesi için bazı klinik kriterlerin sağlanması gerekmektedir. Bunlar arasında ağırlı kasların doğru şekilde tanımlanması, yaygın kas hiperaktivitesinin bulunmaması, eklem kaynaklı patolojilerin dışlanması, üç aydan uzun süredir konservatif tedavilere yanıt alınamaması ve BoNT-A kullanımına kontrendikasyon oluşturan bir durumun olmaması yer almaktadır. (Calis ve ark., 2019)

Sonuç

BoNT; günümüzde yalnızca estetik amaçlarla değil, fonksiyonel bozuklukların yönetiminde de vazgeçilmez bir tedavi aracı haline gelmiştir. Oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde BoNT'nin kullanımı, hem nöromusküler hem de kas-iskelet sistemi kaynaklı patolojilerde elde edilen başarılı sonuçlarla giderek yaygınlaşmaktadır. Bu toksin, nöromusküler kavşakta ACh salınımını bloke ederek geçici paralizi oluşturur; bu özelliğiyle distonik kas aktivitesinin modülasyonunda, kas kökenli ağrıların azaltılmasında ve parafonksiyonel kuvvetlerin kontrol altına alınmasında etkili bir çözüm sunar. OMD, blefarospazm, hemifasiyal spazm ve servikal distoni gibi kraniyofasiyal distonilerde; trigeminal nevralji, migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi kronik ağrı sendromlarında BoNT uygulamaları, farmakolojik ve cerrahi yaklaşımlara göre daha az invaziv, daha güvenli ve çoğu zaman daha tolere edilebilir bir alternatif sunmaktadır. Bu durum, tedaviye dirençli veya kronikleşmiş olguların yönetiminde BoNT'ni öncelikli tedavi seçeneği haline getirmektedir. Ayrıca dental implant cerrahisi, çene-yüz kırıkları ve ortognatik cerrahi gibi cerrahi prosedürlerde, kas aktivitesinin geçici olarak sınırlandırılması yoluyla postoperatif stabiliteyi artırmak, relaps riskini azaltmak ve iyileşmeyi desteklemek amacıyla BoNT kullanımı dikkat çekici klinik avantajlar sağlamaktadır. TMB, MAS ve rekürrent dislokasyon gibi multifaktöriyel etiolojiye sahip durumlarda ise, BoNT kas kökenli komponentin baskılanmasında etkili olup multidisipliner tedavi yaklaşımlarına entegre edilebilecek değerli bir seçenektir. Kozmetik uygulamalarda ise BoNT düşük dozlarda kullanılarak yüz konturunun yeniden şekillendirilmesi, kırışıklıkların giderilmesi, masseter hipertrofinin azaltılması ve “gummy smile” gibi estetik deformitelerin düzeltilmesi gibi pek çok alanda tatmin edici sonuçlar vermektedir. Bu uygulamalarda estetik hedeflerin yanı sıra fonksiyonel iyileşmenin de sağlanması, BoNT'nin bütüncül bir tedavi ajanı olarak konumunu güçlendirmektedir.

BoNT; doğru endikasyon, uygun hasta seçimi, anatomik bilgiye dayalı enjeksiyon teknikleri ve bilimsel protokollere uyum sağlandığında, oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında hem semptomatik kontrol hem de tedavi başarısı açısından önemli katkılar sunmaktadır. Gelecekte yapıla-

cak randomize kontrollü çalışmalar ve uzun dönemli klinik takip verileri, BoNT'nin bu alandaki yerini daha da netleştirecek ve uygulama protokollerinin standardizasyonuna katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Abboud, W. A., Nadel, S., Hassin-Baer, S., Arad, A., Dobriyan, A., & Yahalom, R. (2019). Ultrasound-guided botulinum toxin injections into the salivary glands for the treatment of drooling. *Isr Med Assoc J*, 21(2), 116-119.
- Abouelhuda, A. M., Khalifa, A. K., Kim, Y.-K., & Hegazy, S. A. (2018). Non-invasive different modalities of treatment for temporomandibular disorders: review of literature. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(2), 43.
- Akbay, E., Cevik, C., Damlar, I., & Altan, A. (2014). Treatment of displaced mandibular condylar fracture with botulinum toxin A. *Auris Nasus Larynx*, 41(2), 219-221.
- Al-Fouzan, A. F., Mokeem, L. S., Al-Saqat, R. T., Alfalah, M. A., Alharbi, M. A., & Al-Samary, A. E. (2017). Botulinum Toxin for the Treatment of Gummy Smile. *The journal of contemporary dental practice*, 18(6), 474-478.
- Alam, M., Yoo, S. S., Wrone, D. A., White, L. E., & Kim, J. Y. (2006). Sterility assessment of multiple use botulinum A exotoxin vials: a prospective simulation. *Journal of the American academy of dermatology*, 55(2), 272-275.
- Albanese, A., Cardoso, F., Fujinaga, Y., Jankovic, J., Rummel, A., & Schiavo, G. (2018). Basic science and clinical aspects of botulinum and other toxins. *Toxicon*, 1-140
- doi:10.1016/j.toxicon.2018.03.010
- Alpuente, A., Gallardo, V., Torres-Ferrus, M., Alvarez-Sabin, J., & Pozo-Rosich, P. (2019). Early efficacy and late gain in chronic and high-frequency episodic migraine with onabotulinumtoxinA. *European journal of neurology*, 26(12), 1464-1470.
- Altaweel, A. A., Elsayed, S. A.-H., Baiomy, A. A. B. A., Abdelsadek, S. E., & Hyder, A. A. (2019). Extraoral versus intraoral botulinum toxin type A injection for management of temporomandibular joint disc displacement with reduction. *Journal of Craniofacial Surgery*, 30(7), 2149-2153.
- Aoki, R. (1998). The Development of BOTOX [R]-Its History and Pharmacology. *Pain Digest*, 8, 337-341.
- Arıncı, A., Güven, E., Yazar, M., Başaran, K., & Keklik, B. (2009). Effect of injection of botulinum toxin on lateral pterygoid muscle used together with the arthroscopy in patients with anterior disk displacement of the temporomandibular joint. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*, 19(3), 122-129.
- Arnaud, S., Batifol, D., Goudot, P., & Yachouh, J. (2006). Nonsurgical management of traumatic injuries of the parotid gland and duct using type A botulinum toxin. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7), 2426-2430.
- Atabey, B. E., & Kılınc, Y. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *Dental and Medical Journal-Review*, 6(3), 153-166.

- Ataran, R., Bahramian, A., Jamali, Z., Pishahang, V., Barzegani, H. S., Sarbakhsh, P., & Yazdani, J. (2017). The role of botulinum toxin A in treatment of temporomandibular joint disorders: a review. *Journal of Dentistry*, 18(3), 157.
- Aurora, S., Dodick, D., Diener, H. C., DeGryse, R., Turkel, C., Lipton, R., & Silberstein, S. (2014). OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(1), 61-70.
- Bakheit, A. M. O. (2006). The possible adverse effects of intramuscular botulinum toxin injections and their management. *Current drug safety*, 1(3), 271-279.
- Bakke, M., Baram, S., Dalager, T., Biernat, H. B., & Møller, E. (2019). Oromandibular dystonia, mental distress and oro-facial dysfunction—A follow-up 8-10 years after start of treatment with botulinum toxin. *Journal of oral rehabilitation*, 46(5), 441-449.
- Bakke, M., Møller, E., Werdelin, L. M., Dalager, T., Kitai, N., & Kreiborg, S. (2005). Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid muscle in two cases of anterior disc displacement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 100(6), 693-700.
- Balaji, S., & Balaji, P. P. (2018). *Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery-E-Book: Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery-E-Book* (3rd ed.): Elsevier Health Sciences.
- Barnes, M. (2003). Botulinum toxin-mechanisms of action and clinical use in spasticity. *Journal of Rehabilitation Medicine-Supplements*, 41, 56-59.
- Bartolo, C., Sara, D. L., & Francesco, M. (2012). Botulinum toxin A for oral cavity cancer patients: in microsurgical patients BTX injections in major salivary glands temporarily reduce salivary production and the risk of local complications related to saliva stagnation. *Toxins*, 4(11), 956-961.
- Bhargava, D., & Sivakumar, B. (2021). Temporomandibular joint hypermobility disorders. *Temporomandibular Joint Disorders: Principles and Current Practice*, 237-252.
- Bhidayasiri, R., Cardoso, F., & Truong, D. (2006). Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. *European journal of neurology*, 13, 21-29.
- Börü, Ü. T., Duman, A., Bölük, C., Duman, S. C., & Tasdemir, M. (2017). Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. *Medicine (Baltimore)*, 96(39), e8133.
- Brin, M. F. (1994). Oromandibular dystonia: treatment of 96 patients with botulinum toxin type A. *Therapy with botulinum toxin*, 429-435.
- Buescher, J. J. (2007). Temporomandibular joint disorders. *Am Fam Physician*, 76(10), 1477-1482.

- BÜLBÜL BAŞKAN, E. (2019). Botulinum Toksin Nedir? Etki Mekanizması ve Çeşitleri. *Türkiye Klinikleri Kozmetik Dermatoloji Özel Dergisi*, 12(4).
- Cabin, J. A., Massry, G. G., & Azizzadeh, B. (2015). Botulinum toxin in the management of facial paralysis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 23(4), 272-280.
- Calis, A. S., Colakoglu, Z., & Gunbay, S. (2019). The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 120(4), 322-325.
- Canter, H. I., Kayikcioglu, A., Aksu, M., & Mavili, M. E. (2007). Botulinum toxin in closed treatment of mandibular condylar fracture. *Annals of plastic surgery*, 58(5), 474-478.
- Carruthers, A., & Carruthers, J. (2017). *Botulinum Toxin E-Book: Procedures in Cosmetic Dermatology Series*: Elsevier Health Sciences.
- Carruthers, A., Kiene, K., & Carruthers, J. (1996). Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *Journal of the American academy of dermatology*, 34(5), 788-797.
- Chaurand, J., Pacheco-Ruiz, L., Orozco-Saldívar, H., & López-Valdés, J. (2017). Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain. *Journal of oral science*, 59(3), 351-356.
- Chen, S. (2012). Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins*, 4(10), 913-939.
- Cheshire, W. P., Abashian, S. W., & Mann, D. J. (1994). Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain*, 59(1), 65-69.
- Dashtipour, K., & Pedouim, F. (2016). *Botulinum toxin: preparations for clinical use, immunogenicity, side effects, and safety profile*. Paper presented at the Seminars in Neurology.
- Dertzbaugh, M. T., & West, M. W. (1996). Mapping of protective and cross-reactive domains of the type A neurotoxin of Clostridium botulinum. *Vaccine*, 14(16), 1538-1544.
- Diener, H., Dodick, D., Aurora, S., Turkel, C., DeGryse, R., Lipton, R., . . . Brin, M. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PRE-EMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 804-814.
- DURMAZLAR, S. P. K., & ESKİOĞLU, F. (2009). Botulinum toksini (Uygulamaya geçmeden bilinmesi gerekenler). *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 29(3), 702-707.
- Dym, H., & Pierre, R. (2020). Diagnosis and Treatment Approaches to a. *Dental Clinics Of North America*, [SL], 64(2), 341-349.
- Eleopra, R., Tugnoli, V., Caniatti, L., & De Grandis, D. (1996). Botulinum toxin treatment in the facial muscles of humans: evidence of an action in untre-

- ated near muscles by peripheral local diffusion. *Neurology*, 46(4), 1158-1160.
- Ellies, M., Gottstein, U., Rohrbach-Volland, S., Arglebe, C., & Laskawi, R. (2004). Reduction of salivary flow with botulinum toxin: extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas, and sialadenitis. *The Laryngoscope*, 114(10), 1856-1860.
- Elmas, C., Ayhan, S., Tuncer, S., Erdogan, D., Calguner, E., Basterzi, Y., . . . Bahcelioglu, M. (2007). Effect of fresh and stored botulinum toxin on muscle and nerve ultrastructure: an electron microscopic study. *Annals of plastic surgery*, 59(3), 316-322.
- Emara, A., Faramawey, M., Hassaan, M., & Hakam, M. (2013). Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 42(6), 759-764.
- Erbguth, F. (2008). From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *Journal of neural transmission*, 115, 559-565.
- Erdil, D., Farsiani, H., & Bağış, N. (2019). DENTAL BOTOKS UYGULAMALARI. *Dental and Medical Journal-Review*, 1(3), 89-102.
- Fedorowicz, Z., van Zuuren, E. J., & Schoones, J. (2013). Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
- Fernández-Núñez, T., Amghar-Maach, S., & Gay-Escoda, C. (2019). Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 24(4), e416.
- Food, U., & Administration, D. BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular, intradetrusor, or intradermal use.
- Garcia, A., & Fulton Jr, J. E. (1996). Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin A dose-response study. *Dermatologic surgery*, 22(1), 39-43.
- Gassner, H. G., Brissett, A. E., Otley, C. C., Boahene, D. K., Boggust, A. J., Weaver, A. L., & Sherris, D. A. (2006). *Botulinum toxin to improve facial wound healing: a prospective, blinded, placebo-controlled study*. Paper presented at the Mayo clinic proceedings.
- Ghadiri-Sani, M., & Silver, N. (2016). Headache (chronic tension-type). *BMJ clinical evidence*, 2016, 1205.
- Girard, B., de Saint Sauveur, G., Tatry, M., Abdellaoui, M., & Tassart, M. (2021). [Hemifacial spasm. Etiology and management]. *J Fr Ophthalmol*, 44(3), 382-390. doi:10.1016/j.jfo.2020.08.004
- Glaros, A. C., Tabacchi, K. N., & Glass, E. G. (1998). Effect of parafunctional clenching on TMD pain. *J Orofac Pain*, 12(2).
- Glickman, S., & Deaney, C. (2001). Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type A: description and rationale for an injection procedure with case report. *European journal of neurology*, 8(6), 567-571.

- Göbel, H., Heinze, A., Reichel, G., Hefter, H., Benecke, R., & Group, D. M. P. S. (2006). Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport®) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: Results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*, 125(1), 82-88.
- Guidubaldi, A., Fasano, A., Ialongo, T., Piano, C., Pompili, M., Mascianà, R., . . . Bentivoglio, A. R. (2011). Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Movement disorders*, 26(2), 313-319.
- Hassell, T. J., & Charles, D. (2020). Treatment of blepharospasm and oromandibular dystonia with botulinum toxins. *Toxins*, 12(4), 269.
- Hellman, A., & Torres-Russotto, D. (2015). Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 8(2), 82-91.
- Hexsel, C., Hexsel, D., Porto, M. D., Schilling, J., & Siega, C. (2011). Botulinum toxin type A for aging face and aesthetic uses. *Dermatologic therapy*, 24(1), 54-61.
- Hexsel, D., Rutowitsch, M. S., de Castro, L. C. M., do Prado, D. Z., & Lima, M. M. (2009). Blind multicenter study of the efficacy and safety of injections of a commercial preparation of botulinum toxin type A reconstituted up to 15 days before injection. *Dermatologic surgery*, 35(6), 933-940.
- Huang, W., Foster, J. A., & Rogachefsky, A. S. (2000). Pharmacology of botulinum toxin. *Journal of the American academy of dermatology*, 43(2), 249-259.
- Hwang, W.-S., Hur, M.-S., Hu, K.-S., Song, W.-C., Koh, K.-S., Baik, H.-S., . . . Lee, K.-J. (2009). Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *The Angle Orthodontist*, 79(1), 70-77.
- Jabbari, B. (2020). *Botulinum toxin treatment in surgery, dentistry, and veterinary medicine*: Springer.
- Jabor, M. A., Kaushik, R., Shayani, P., Ruiz-Razura, A., Smith, B. K., Morimoto, K. W., & Cohen, B. E. (2003). Efficacy of reconstituted and stored botulinum toxin type A: an electrophysiologic and visual study in the auricular muscle of the rabbit. *Plast Reconstr Surg*, 111(7), 2419-2426; discussion 2427-2431. doi:10.1097/01.prs.0000061003.68203.56
- Jackson, J. L., Kuriyama, A., & Hayashino, Y. (2012). Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *Jama*, 307(16), 1736-1745.
- Jankovic, J., & Brin, M. F. (1991). Therapeutic uses of botulinum toxin. *New England Journal of Medicine*, 324(17), 1186-1194.

- Jankovic, J., & Schwartz, K. (1995). Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology*, 45(9), 1743-1746.
- Jaspers, G., Pijpe, J., & Jansma, J. (2011). The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40(2), 127-133.
- Kao, I., Drachman, D. B., & Price, D. L. (1976). Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science*, 193(4259), 1256-1258.
- Karacalar, A., Yilmaz, N., Bilgici, A., Bas, B., & Akan, H. (2005). Botulinum toxin for the treatment of temporomandibular joint disk disfigurement: clinical experience. *Journal of Craniofacial Surgery*, 16(3), 476-481.
- Karp, B. I., & Alter, K. (2016). *Botulinum toxin treatment of blepharospasm, oro-facial/oromandibular dystonia, and hemifacial spasm*. Paper presented at the Seminars in neurology.
- Kassir, M., Gupta, M., Galadari, H., Kroumpouzos, G., Katsambas, A., Lotti, T., . . . Goldust, M. (2020). Complications of botulinum toxin and fillers: A narrative review. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(3), 570-573.
- Kerner, J. (1822). *Das Fettgift, oder die Fettsäure, und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus: Ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes*: Cotta.
- Kim, H.-J., Seo, K. K., Lee, H.-K., Kim, J.-S., & Youn, K.-H. (2024). Clinical anatomy of the midface for filler injection *Clinical Anatomy of the Face for Filler and Botulinum Toxin Injection* (pp. 123-156): Springer.
- Kim, H.-J., Seo, K. K., Lee, H.-K., Kim, J., Kim, H.-J., Seo, K. K., . . . Kim, J. (2016). *Clinical anatomy for botulinum toxin injection*: Springer.
- Kim, N.-H., Park, R.-H., & Park, J.-B. (2010). Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. *Plastic and reconstructive surgery*, 125(6), 1693-1705.
- Klein, A. W. (1998). Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatologic surgery*, 24(11), 1179-1180.
- Klein, A. W. (2004). Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clinics in dermatology*, 22(1), 66-75.
- Kocaelli, H., Çakarar, S., & Yaltrırık, M. (2004). Botulinum Toksin (Btx) Ve Klinik Kullanımı/Botulinum Toksin (Btx) And Clinical Usage. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 38(3-4), 37-43.
- Koparal, M. (2016). Conservative treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with autologous blood injection. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 23(3).
- Kwon, J.-S., Kim, S., Jeon, Y., & Choi, J. (2009). Effect of botulinum toxin type A injection into human masseter muscle on stimulated parotid saliva flow rate. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 38(4), 316-320.

- Kwon, K. H., Shin, K. S., Yeon, S. H., & Kwon, D. G. (2019a). Application of botulinum toxin in maxillofacial field: part I. Bruxism and square jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*, 41(1), 38. doi:10.1186/s40902-019-0218-0
- Kwon, K. H., Shin, K. S., Yeon, S. H., & Kwon, D. G. (2019b). Application of botulinum toxin in maxillofacial field: Part III. Ancillary treatment for maxillofacial surgery and summary. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*, 41(1), 45. doi:10.1186/s40902-019-0226-0
- Lacković, Z., Filipović, B., Matak, I., & Helyes, Z. (2016). Activity of botulinum toxin type A in cranial dura: implications for treatment of migraine and other headaches. *Br J Pharmacol*, 173(2), 279-291.
- Lee, S. J., McCall Jr, W. D., Kim, Y. K., Chung, S. C., & Chung, J. W. (2010). Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 89(1), 16-23.
- Li, S., Lian, Y.-J., Chen, Y., Zhang, H.-F., Ma, Y.-Q., He, C.-H., . . . Zhang, Y. (2014). Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *The journal of headache and pain*, 15, 1-6.
- Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Glaros, A., Kato, T., Koyano, K., Lavigne, G., . . . Winocur, E. (2013). Bruxism defined and graded: an international consensus. *Journal of oral rehabilitation*, 40(1), 2-4.
- Lora, V. R. M. M., Clemente-Napimoga, J. T., Abdalla, H. B., Macedo, C. G., de la Torre Canales, G., & Barbosa, C. M. R. (2017). Botulinum toxin type A reduces inflammatory hypernociception induced by arthritis in the temporomandibular joint of rats. *Toxicon*, 129, 52-57.
- Majid, O. W. (2010). Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39(3), 197-207. doi:10.1016/j.ijom.2009.10.022
- Manfredini, D., Chiappe, G., & Bosco, M. (2006). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population. *Journal of oral rehabilitation*, 33(8), 551-558.
- Manfredini, D., Poggio, C. E., & Lobbezoo, F. (2014). Is bruxism a risk factor for dental implants? A systematic review of the literature. *Clinical implant dentistry and related research*, 16(3), 460-469.
- Manfredini, D., Winocur, E., Guarda-Nardini, L., Paesani, D., & Lobbezoo, F. (2013). Epidemiology of bruxism in adults: a systematic review of the literature. *J Orofac Pain*, 27(2), 99-110.
- Matak, I., Bölskei, K., Bach-Rojecky, L., & Helyes, Z. (2019). Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain. *Toxins*, 11(8), 459.
- Mazzuco, R., & Hexsel, D. (2010). Gummy smile and botulinum toxin: a new approach based on the gingival exposure area. *Journal of the American academy of dermatology*, 63(6), 1042-1051.

- Menon, J., & Murray, A. (2007). Microbial growth in vials of Botulinum toxin following use in clinic. *Eye*, 21(7), 995-997.
- Mijiritsky, E., Mortellaro, C., Rudberg, O., Fahn, M., Basegmez, C., & Levin, L. (2016). Botulinum toxin type A as preoperative treatment for immediately loaded dental implants placed in fresh extraction sockets for full-arch restoration of patients with bruxism. *Journal of Craniofacial Surgery*, 27(3), 668-670.
- Miller, L. E., & Miller, V. M. (2012). Safety and effectiveness of microvascular decompression for treatment of hemifacial spasm: a systematic review. *British journal of neurosurgery*, 26(4), 438-444.
- Monheit, G. D., & Pickett, A. (2017). AbobotulinumtoxinA: a 25-year history. *Aesthetic surgery journal*, 37(suppl_1), S4-S11.
- Montoya, F., Riddell, C., Caesar, R., & Hague, S. (2002). Treatment of gustatory hyperlacrimation (crocodile tears) with injection of botulinum toxin into the lacrimal gland. *Eye*, 16(6), 705-709.
- Mostafa, D. (2018). A successful management of sever gummy smile using gingivectomy and botulinum toxin injection: A case report. *International journal of surgery case reports*, 42, 169-174.
- Münchau, A., & Bhatia, K. (2000). Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *Bmj*, 320(7228), 161-165.
- Nayyar, P., Kumar, P., Nayyar, P. V., & Singh, A. (2014). Botox: broadening the horizon of dentistry. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(12), ZE25.
- Nixdorf, D. R., Heo, G., & Major, P. W. (2002). Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*, 99(3), 465-473.
- Oh, H.-M., & Chung, M. E. (2015). Botulinum toxin for neuropathic pain: a review of the literature. *Toxins*, 7(8), 3127-3154.
- Okeson, J. P. (1996). Orofacial pain guidelines for assessment, diagnosis and management. *Management of temporomandibular disorders*, 1465.
- Ondo, W. G., Gollomp, S., & Galvez-Jimenez, N. (2005). A pilot study of botulinum toxin A for headache in cervical dystonia. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45(8), 1073-1077.
- Ondo, W. G., Simmons, J. H., Shahid, M. H., Hashem, V., Hunter, C., & Jankovic, J. (2018). Onabotulinum toxin-A injections for sleep bruxism: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 90(7), e559-e564.
- Orlova, O., Dressler, D., Altenmüller, E., & Krauss, J. (2018). Botulinum Toxin Therapy for Bruxism (pp. 182-184).
- Owusu, J. A., Stewart, C. M., & Boahene, K. (2018). Facial Nerve Paralysis. *Med Clin North Am*, 102(6), 1135-1143.

- Özge, A., Uludüz, D., Yalın, O. Ö., & Uygunoğlu, U. (2018). Kronik migren: hastalık yükü, komorbidite ve tedavi. *Türk Noroloji Dergisi*, 24(2), 117.
- Özgür, M. E., Arifağaoğlu, Ö., & Karabekmez, D. (2019). Bruksizm teşhis ve tedavisi üzerine güncel yaklaşımlar: Derleme. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 10(2), 251-258.
- Park, K.-S., Lee, C.-H., & Lee, J.-W. (2016). Use of a botulinum toxin A in dentistry and oral and maxillofacial surgery. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*, 16(3), 151-157.
- Park, K., & Park, J. S. (2020). *Hemifacial spasm: A comprehensive guide*: Springer Nature.
- Pary, A., & Pary, K. (2011). Masseteric hypertrophy: considerations regarding treatment planning decisions and introduction of a novel surgical technique. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 69(3), 944-949.
- Porta, M. (2000). A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain*, 85(1-2), 101-105.
- Prechel, U., Ottl, P., Ahlers, O. M., & Neff, A. (2018). The treatment of temporomandibular joint dislocation: A systematic review. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(5), 59.
- Rao, L. B., Sangur, R., & Pradeep, S. (2011). Application of Botulinum toxin Type A: An arsenal in dentistry. *Indian Journal of Dental Research*, 22(3), 440-445.
- Ron, A. G., Miranda, M., Braun, C. G., Verón, J. J., Martinez, J. T., & Hanbino, M. D. (2012). *Efficacy and safety of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in children with neurological disorders*. Paper presented at the Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003).
- Sadick, N. S., & Matarasso, S. L. (2004). Comparison of botulinum toxins A and B in the treatment of facial rhytides. *Dermatologic clinics*, 22(2), 221-226.
- Saletu, A., Parapatics, S., Saletu, B., Anderer, P., Prause, W., Putz, H., . . . Saletu-Zyhlarz, G. M. (2005). On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam. *Neuropsychobiology*, 51(4), 214-225.
- SC, M., & JM, F. (1947). Psychosomatic factors in the etiology of periodontal disease. *J Dent Res*, 26(2), 173-173.
- Scott, A. B. (1981). Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 79, 734.
- See, S. J., & Tan, E. K. (2003). Severe amphetamine-induced bruxism: treatment with botulinum toxin. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107(2), 161-163.
- Seok, H., & Kim, S.-G. (2018). Correction of malocclusion by botulinum neurotoxin injection into masticatory muscles. *Toxins*, 10(1), 27.

- Shakir, S., & Wilton, L. (2000). BOOK REVIEW: Detection of New Adverse Drug Reactions, 4th edition. Edited by M. D. B. Stephens, J. C. C. Talbot and P. A. Routledge. Macmillan Reference Ltd, Basingstoke. *Pharmacoe-pidemiology and Drug Safety - PHARMACOEPIDEMIOL DRUG SAF*, 9, 435-435. doi:10.1002/1099-1557(200009/10)9:53.3.CO;2-H
- Shim, Y. J., Lee, H. J., Park, K. J., Kim, H. T., Hong, I. H., & Kim, S. T. (2020). Botulinum toxin therapy for managing sleep bruxism: A randomized and placebo—controlled trial. *Toxins*, 12(3), 168.
- Shin, S.-H., Kang, Y.-J., & Kim, S.-G. (2018). The effect of botulinum toxin-A injection into the masseter muscles on prevention of plate fracture and post-operative relapse in patients receiving orthognathic surgery. *Maxillo-fac Plast Reconstr Surg*, 40, 1-5.
- Shome, D., Khare, S., & Kapoor, R. (2019). Efficacy of botulinum toxin in treating Asian Indian patients with masseter hypertrophy: a 4-year follow-up study. *Plastic and reconstructive surgery*, 144(3), 390e-396e.
- Sidebottom, A. J., Patel, A. A., & Amin, J. (2013). Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(3), 199-205.
- Silberstein, S. D. (2016). *The use of botulinum toxin in the management of heada-che disorders*. Paper presented at the Seminars in Neurology.
- Simpson, L. L. (1980). Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *The Journal of phar-macology and experimental therapeutics*, 212(1), 16-21.
- Simpson, L. L. (1981). The origin, structure and pharmacological activity of botu-linum toxin. *Pharmacol Rev*, 33, 155-188.
- Skármeta, N. P., Espinoza-Mellado, P., & Chana, P. (2018). Orofacial dystonia and other oromandibular movement disorders *Dystonia-Different Prospe-cts*: IntechOpen.
- Sloop, R. R., Cole, B. A., & Escutin, R. O. (1997a). Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology*, 49(1), 189-194.
- Sloop, R. R., Cole, B. A., & Escutin, R. O. (1997b). Reconstituted botulinum toxin type A does not lose potency in humans if it is refrozen or refrigerated for 2 weeks before use. *Neurology*, 48(1), 249-253.
- Small, R., & Hoang, D. (2012). *A practical guide to botulinum toxin procedures*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Smuts, J. A., Schultz, D., & Barnard, A. (2004). Mechanism of action of botu-linum toxin type A in migraine prevention: a pilot study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 44(8), 801-805.

- Song, P., Schwartz, J., & Blitzler, A. (2007). The emerging role of botulinum toxin in the treatment of temporomandibular disorders. *Oral diseases*, 13(3), 253-260.
- Song, T., & Marmur, E. S. (2024). RimabotulinumtoxinB: An Update. *Dermatologic surgery*, 50(9S), S52-S57. doi:10.1097/dss.0000000000004253
- Srivastava, S., Kharbanda, S., Pal, U., & Shah, V. (2015). Applications of botulinum toxin in dentistry: A comprehensive review. *Natl J Maxillofac Surg*, 6(2), 152-159.
- Sunil Dutt, C., Ramnani, P., Thakur, D., & Pandit, M. (2015). Botulinum toxin in the treatment of muscle specific Oro-facial pain: a literature review. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 14, 171-175.
- Şenel, F. V., Deniz, K., & Bayram, B. Maksillofasial Cerrahinde botulinum TOK-ŞİN-A uygulamaları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 3(1), 300-305.
- Thambar, S., Kulkarni, S., Armstrong, S., & Nikolarakos, D. (2020). Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(5), 508-519.
- Tinastepe, N., Küçük, B. B., & Oral, K. (2015). Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *CRANIO®*, 33(4), 292-299.
- Truong, D., Dressler, D., Hallett, M., Zachary, C., & Pathak, M. (2014). *Manual of botulinum toxin therapy*: Cambridge University Press.
- Truong, D. D., Stenner, A., & Reichel, G. (2009). Current clinical applications of botulinum toxin. *Current pharmaceutical design*, 15(31), 3671-3680.
- Van Ermengem, E. (1979). A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. *Reviews of infectious diseases*, 701-719.
- Wieckiewicz, M., Grychowska, N., Zietek, M., Wieckiewicz, G., & Smardz, J. (2017). Evidence to use botulinum toxin injections in tension-type headache management: a systematic review. *Toxins*, 9(11), 370.
- Xu, H., Shan, X., Cong, X., Yang, N., Wu, L., Yu, G., . . . Cai, Z. (2015). Pre-and post-synaptic effects of botulinum toxin A on submandibular glands. *J Dent Res*, 94(10), 1454-1462.
- Yang, G., Chiu, R., & Gillman, G. (2008). Questioning the Need to Use Botox Within 4 Hours of Reconstitution. *Archives of facial plastic surgery*, 10, 273-279. doi:10.1001/archfaci.10.4.273
- Yiannakopoulou, E. (2015). Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology*, 95(1-2), 65-69.
- Yoshida, K. (2018). Botulinum neurotoxin injection for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with and without neurogenic muscular hyperactivity. *Toxins*, 10(5), 174.

- Yuan, H., & Silberstein, S. (2020). The Use of Botulinum Toxin in the Management of Headache Disorders (Vol. 263).
- Yuan, H., & Silberstein, S. D. (2021). The use of botulinum toxin in the management of headache disorders. *Botulinum Toxin Therapy*, 227-249.
- Yüce, E., & Şener, I. (2020). Miyofasiyal Ağrılı Hastalarda Botulinum Toksin-A Enjeksiyonunun Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 322-329.
- Zakrzewska, J. M. (2010). Assessment and treatment of trigeminal neuralgia. *British Journal of Hospital Medicine* (2005), 71(9), 490-494.
- Zalyalova, Z. A. (2020). [Hemifacial spasm]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 120(8), 140-147. doi:10.17116/jnevro2020120081140
- Zhang, H., Lian, Y., Ma, Y., Chen, Y., He, C., Xie, N., & Wu, C. (2014). Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The journal of headache and pain*, 15, 1-6.
- Zhou, J. Y., & Wang, D. (2014). An update on botulinum toxin A injections of trigger points for myofascial pain. *Curr Pain Headache Rep*, 18, 1-5.
- Ziegler, C. M., Haag, C., & Mühling, J. (2003). Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection. *Clinical oral investigations*, 7, 52-55.