



TÜRK DİŞHEKİMLERİ BİRLİĞİ
İZMİR
DİŞHEKİMLERİ ODASI

İZMİR DİŞHEKİMLERİ ODASI BİLİMSEL DERGİSİ

YIL (Year): 2021 CİLT (Volume): 1 SAYI (Number): 3



İZMİR DİŞHEKİMLERİ ODASI BİLİMSEL DERGİSİ

Yayın Kurulu
SAHİBİ
Yaman YAMANGİL
İzmir Dişhekimleri Odası
Başkanı

EDİTÖR

Doç.Dr.Mehmet EMİN KAVAL

GRAFİK TASARIM
Sevilen ACAR
Meliha UNUTMAZ

YAZIŞMA ADRESİ

İZMİR DİŞHEKİMLERİ ODASI
Anadolu Caddesi No:40 Tepekule
İş Merkezi D:209/ Bayraklı/İzmir

İzmir Dişhekimleri Odası Bilimsel
Dergisinde yayımlanan tüm yayın-
ların yayım hakkı İzmir Dişhekim-
leri Odası Yayın Kuruluna aittir.

ISSN: 2791-6642

Dört ayda bir yayımlanır.

İzmir Dişhekimleri Odası Bilimsel Dergisi Bilimsel Danışma Kurulu

Prof. Dr. Bora Bağış, İzmir Demokrasi Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Candan Efeoğlu, Dokuz Eylül Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Doç. Dr. Ender Akan, İzmir Katip Çelebi
Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Dr. Mehmet İrfan Karadede, İzmir Katip Çelebi
Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Mehmet Kemal Çalışkan, Ege Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Mine Dünder Çömlekoğlu, Ege Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Murat Türkün, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Nazan Ersin, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr.Nurcan Buduneli, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Pelin Güneri, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Servet Doğan, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

İzmir Diş Hekimleri Odası Bilimsel Dergisi 2021;1(3)

İÇİNDEKİLER (CONTENTS)

Dental İmplant Yerleştirilmesi Sonrası İmplant Çevresi Yara İyileşmesi Süreci <i>Wound Healing Process Following Implant Placement</i> Gözde PEKER TEKDAL, Ali GÜRKAN	77
Bifosfonatlar ve Bifosfonat Kullanan Hastalarda Dental Yaklaşımlar <i>Bisphosphonates and Dental Approaches in Patients Using Bisphosphonates</i> Begüm ÜNLÜ KURŞUN, Ender AKAN	83
3. Boyutta Ortodonti: Görüntülemeye Tedaviye Dijital Dönüşüm <i>3D In Orthodontics: Digital Transformation From Diagnosis To Treatment</i> Elif YALÇINKAYA, Furkan DİNDAROĞLU	89
Ağrılı Deneyimlere Bağlı Gelişen Dental Fobi ve Dental Fobi Gelişiminde İlgili Beyin Bölgeleri <i>Dental Phobia Developing Due to Painful Experiences and Related Brain Regions in the Development of Dental Phobia</i> Asuman KABADAĞ MERMERCİ, Hicran DÖNMEZ ÖZKAN	97

Dental İmplant Yerleştirilmesi Sonrası İmplant Çevresi Yara İyileşmesi Süreci

Peri-implant Wound Healing Process Following Implant Placement

Gözde PEKER TEKDAL¹
Ali GÜRKAN²

 <https://orcid.org/0000-0001-5405-5689>

¹ Serbest Diş Hekimi, İzmir

² Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

İmplant çevresi yara iyileşmesi ve osseoentegrasyon immünolojik ve enflamatuvar olaylarca yönlendirilen mekanizmalar temelinde gerçekleştiğinden yumuşak ve sert doku biyolojisinin etrafıca anlaşılması oldukça önemlidir. İmplant çevresindeki mukoza iyileşmesi implantın yerleştirilme protokolüne göre değişiklik gösterecek şekilde iyileşme başlığı/abutment-mukoza ara yüzünde implant-kemik ara yüzündeki osseoentegrasyon ile eş zamanlı veya osseoentegrasyondan sonra gerçekleşir. Kemikte iyileşme implant osteotomisinin hazırlanmasını takiben mukozada ise iyileşme başlığının/dayanağın takılmasını takiben başlar. İmplant yerleştirilmesinden sonraki dönemde iyileşme sorunsuz gerçekleştiği takdirde ise 12. haftada iyileşme başlığı/abutment çevresindeki epitel ve bağ dokusu atışmanı olgun ve organize hale gelir ve osseoentegrasyon da büyük ölçüde tamamlanır. İmplant çevresi kemik ve mukoza iyileşmesi olgunlaşma ve remodelasyon süreçleri ile yaklaşık 24. haftaya kadar sürmektedir.

Anahtar sözcükler: Osseoentegrasyon, yara iyileşmesi, implant çevresi kemik, implant çevresi mukoza

ABSTRACT

It is pivotal to understand the biology of soft and hard tissues since peri-implant wound healing and osseointegration is strongly associated with and mediated by immune-inflammatory mechanisms. Peri-implant mucosa healing either takes place at healing abutment/abutment interface simultaneously with osseointegration at implant-bone interface or following osseointegration depending on the implant placement protocol. Bony healing is initiated immediately following implant osteotomy whereas mucosal healing is initiated with the connection of healing abutment/abutment. In case the healing period is uneventful osseointegration is predominantly concluded and peri-implant epithelial and connective tissue attachment around healing abutment/abutment is developed and organized at 12 weeks postoperatively. Further maturation and remodeling of peri-implant bone and mucosa is extended up to 24 weeks.

Keywords: Osseointegration, wound healing, peri-implant bone, peri-implant mucosa

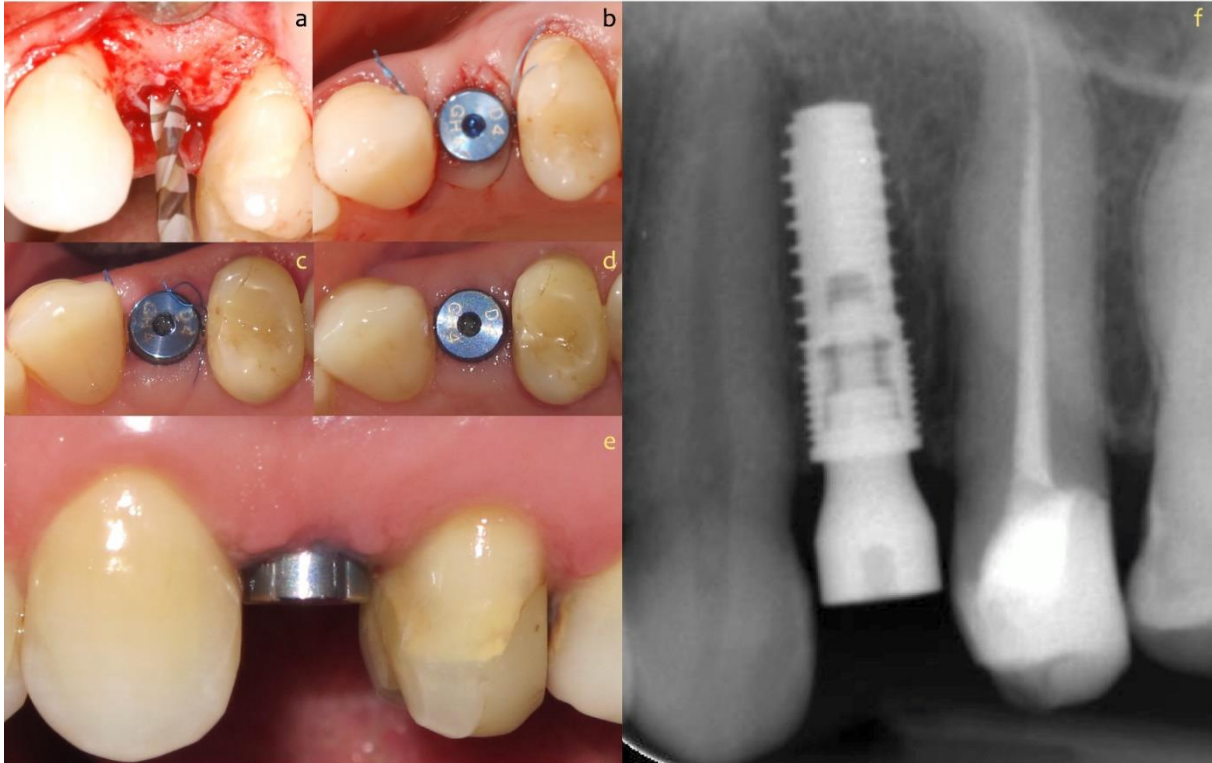
Osseoentegrasyonun Temelleri

Modern dental implantolojinin temelleri 1952 yılında Lund ve Göteborg Üniversitelerindeki araştırmacıların Per-Ingvar Branemark önderliğinde yürüttükleri çalışmalarla atılmıştır. 1960'ların başında osseoentegrasyon ile ilgili ilk bulgular deneysel araştırmalarda kemik ve titanyumun çok sıkı olarak bağlandıklarının gözlemlenmesi ile elde edilmiş ve 1969 yılında yayımlanmıştır (Branemark ve ark. 1969). Buna rağmen 1970'lerde doğrudan metal-kemik bağlantısının olamayacağı ve bir miktar fibröz bağlantı oluşmasının kaçınılmaz olduğu düşüncesi implantolojide halen hakimdir (Albrektsson ve Albrektsson 1987). Branemark ve ekibinin araştırma bulgularını destekleyici klinik bulgulara ulaşan Dr. Zarb öncülüğünde 9-11 Mayıs 1982'de düzenlenen "Klinik Diş Hekimliğinde Osseoentegrasyon Toronto Kongresi" sonucunda da osseoentegrasyon terimi ile birlikte titanyum temelli yeni implant teknolojisi önce Kuzey Amerika'da sonra da uluslararası alanda tanınırlığa ulaşmış ve dental implant uygulamalarında yerini alarak bir dönüm noktası yaratmıştır (Zarb 1983, Coli ve Jemt 2021). Bunun, o tarihlerde titanyum kemik içi implantlarla ilgili çeşitli makaleler yayımlanmış olmasına karşın 1978'de düzenlenen Harvard Konferansında titanyumun implant materyali olarak değerlendirilmemesinden sadece birkaç yıl sonra gerçekleşmesi oldukça ilginçtir.

"Osseoentegrasyon" terimi, titanyum ile kemik arasındaki sıkı bağlanmayı ifade etmektedir. Branemark ve arkadaşları 1977'de osseoentegrasyonu, "canlı kemik ve titanyum implant

yüzeyi arasında ışık mikroskobu düzeyindeki bağlantı" olarak tanımlamıştır. (Branemark ve ark. 1977) 1985'de yapılan tanımlama ise osseoentegrasyonu "canlı kemik ile kuvvet yüklenen implant yüzeyi arasındaki direkt, yapısal ve fonksiyonel bağlantıyı" ifade etmektedir (Branemark ve ark. 1985). Zarb ve Albrektsson osseoentegrasyonun tanımını "alloplastik materyalin fonksiyonel yükleme sırasında kemikte klinik olarak asemptomatik rijid bağlantının sağlandığı ve korunduğu durum" şeklinde belirtmişlerdir (Zarb ve Albrektsson 1998)

İmplant yerleştirilmesi cerrahi travmaya bağlı olarak hem kemik hem de mukozada yaralanmaya neden olmaktadır. Tek aşamada iyileşme başlığı/dayanak takılarak yerleştirilen iki parçalı implantlarda veya transmukozal parçası bulunan doku seviyesi implantlarda mukoza iyileşmesi ve kemik iyileşmesi eş zamanlı olurken; iki aşamalı uygulanan implant cerrahilerinin ilkinde mukoza iyileşmesi kemik iyileşmesi sürecine paralel bir iyileşme seyri izlemekte, ancak ikinci cerrahi aşamada iyileşme başlıklarının/dayanakların takılması ile yeni bir mukozal iyileşme gerçekleşmektedir. Bu süreçlerin sonucunda kemik ve mukoza entegrasyonu oluşur. Dokudaki yerleşik veya bölgeye göç eden hücrelerin aktive edilmesiyle yönlendirilen bu olaylar zinciri kemik-implant ara yüzünde osseoentegrasyon, mukoza-implant ara yüzünde ise mukozal doku ataşmanı oluşması ile sonuçlanır. Bu dinamik süreç enflamatuvar yanıtın başlaması ve sonrasında çözülmesi, kemik apozisyonu ve rezorbsiyonu, matris oluşumu, nörogenез ve anjiogenezi kapsar (Resim 1).



Resim 1: Kemik seviyesi bir titanyum implantta kemik ve mukoza iyileşmesinin aşamaları. Tek aşamalı cerrahi ile yerleştirilen implantlarda iyileşme hem implant-kemik arayüzünde hem de iyileşme başlığı-mukoza arayüzünde gerçekleşir. Kemikte implant osteotomisinin hazırlanması ile tetiklenen kemik iyileşmesi (a), insizyon ile başlayarak iyileşme başlığının takılması (b) ile devam eden mukozal iyileşmesi ile eş zamanlı olarak gerçekleşir. İmplant yerleştirilmesini takip eden 2. haftada (c), mukozada bariyer epiteli, kemikte de örgü kemik oluşmaya başlamıştır. 4. haftada (d) bariyer epiteli apikale hareket etmeye, örgü kemiği ise yerini lameller kemiğe bırakmaya başlamıştır. 12. haftada ise iyileşme başlığı çevresindeki bağ dokusu olgun ve organize hale gelmiş (e) ve osseoentegrasyon da büyük ölçüde tamamlanmıştır (f). İmplant çevresi yumuşak ve sert doku iyileşmesinin olgunlaşma ve remodelasyon süreci yaklaşık 12 hafta daha sürecektir.

Dental İmplant Uygulamalarından Sonra İmplant Çevresi Kemiğin İyileşmesi

İmplantın yerleştirileceği kemik yuvasının hazırlanması ile birlikte kemik dokusu ve kemik içindeki damarların bütünlüğü bozulmakta ve zarar gören damarlardan kaynaklanan kanama ile iyileşme mekanizmaları başlamaktadır. Bu biyolojik olayların sonunda ise osseointegrasyon oluşmaktadır. Bazı araştırmacılar doğrudan titanyum ve kemiğin sıkıca bağlanarak bütünleştiği bu durumun, vücudun yabancı ancak biyouyumlu bir cismi çevresinde kemik oluşturarak vücuttan ayırmaya yönelik bir yabancı cisim reaksiyonu olabileceğini ileri sürmüşler ve oluşan kemik-implant ilişkisini “*yabancı cisim dengesi*” olarak tanımlamışlardır (Trindade ve ark. 2016, Albrektsson ve ark. 2017, 2019). Kemik ile implant arasında biyolojik bir bağlantının oluşmasına yönelik olan kemik iyileşmesi; hemostaz, enflamatuvar, proliferasyon ve remodelasyon fazları olmak üzere 4 ana basamakta meydana gelir (Sculean ve ark. 2014).

Hemostaz fazı implant yerleştirilmesini takiben dakikalar içinde başlar. Hasarlanan kan damarlarından damar dışına çıkan iyonlar ve albumin, fibrinojen, fibronektin gibi serum proteinleri implant yüzeyine adezyon göstermeye başlar (Davies 2003). Bundan sonra hasarlı damarlardan kaynaklı kanama, pıhtılaşma mekanizmalarının aktive olması ile durdurulur. Damarsal yapının zedelenmesiyle açığa çıkan trombositler, hasarlanan dokuların kollagen ve diğer proteinleri ile temasa ederek pıhtı oluşumunda görev alır. Trombositler aynı zamanda, pıhtılaşmayı uyaran tromboksan, fibroblastların hücre bölünmesini uyaran trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi hücreler arası sinyal iletimi yapan çok sayıda medyatör salar. Eş zamanlı olarak fibrin monomerleri çapraz bağlar oluşturarak geçici matris görevi görecektir bir fibrin ağı yaratır (Davies 2003, Berglundh ve ark. 2003).

Hemostaz fazı implant yerleştirildikten birkaç saat sonra sona ererek enflamatuvar faz başlatılır. Bu fazın ilk moleküler olayı bradikininin damar geçirgenliğini artırmasıdır. Geçirgenliğin artması sonucunda, damar iç yüzeyindeki yeni damar oluşumunun yönetilmesinde, perivasküler hücrelerin uyarılmasında ve PDGF, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TGF- β gibi moleküllerin salınmasında görevli endotel hücreleri aralanarak polimorf nüveli lökositlerin (PNL) diapedezis ile damar dışına geçmesini kolaylaştırır. PNL'ler, lobüllü nükleusları olan, serbest oksijen radikalleri ile bakterileri elimine eden, TNF- α , interleükin (IL)-1 gibi moleküller salan temel savunma hücreleridir. PNL'ler mikroorganizma kaynaklı ajanlara ve doku yıkım ürünleri gibi kemotaktik moleküllere doğru hareketle yara bölgesine göç ederler. Yara bölgesinde serbest oksijen radikalleri ile bakterileri ortadan kaldırırlar. PNL'ler kollagenaz, elastaz gibi konak dokusuna da zarar verme potansiyelleri olan yıkıcı enzimler içerdiklerinden konak dokusuna da zararlı olacak bir mikro ortam oluşmasına neden olurlar. PNL aktivitesinin gereğinden fazla olması istenmeyen seviyede kemik kayıplarına hatta implant kayıplarına yol

açabilir (Davies 2003, Franchi ve ark. 2004). Ek olarak PNL'ler kemoatraktanlar salarak monositlerin yara bölgesine hareket etmesine ve makrofajlara dönüşmesine yol açarlar. Makrofajlar bakterileri, doku yıkım ürünlerini, implanta komşu yüzeyde oluşan nekrotik kemiği fagositozla ortadan kaldırırlar. enflamatuvar fazın geç döneminin ana savunma hücreleri olan makrofajlar, proenflamatuvar sitokinler, proteazlar ve TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6 gibi molekülleri üreterek mikro ortama salar. Eş zamanlı olarak inhibitör moleküller, proteazlar ve matris metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) ile PNL'lerce başlatılan doku yıkımını kontrol altına alarak yara bölgesinde PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), VEGF gibi büyüme faktörlerini uyarak matris proteinleri ve proteoglikanların artmasını sağlarlar. Bunu takiben makrofajlar fibrin üretimi ve yeni damar oluşumunu tetikleyerek proliferatif fazın başlamasında rol oynarlar.

İmplant yerleştirilmesinden 3-4 gün sonra başlayan proliferatif fazda, yara bölgesinde fibroblastlar tarafından kollagen, elastin ve proteoglikan sentezi ile ekstrasellüler matris oluşturulmaya başlanır. Oksijen konsantrasyonunun az olduğu bölgelerde makrofajlar ve endotel hücreleri VEGF aracılığı ile perivasküler hücreleri uyarır. Perivasküler hücreler bu bölgelere göç ederek, hasar görmüş damarsal yapıları tamir etmeye başlarlar. Düz kas hücreleri ile ilişkili olan perivasküler hücreler anjiogenezisi düzenler. Anjiogenezis ile bölgede yeniden oksijen desteği sağlanmaya başlar.

İmplant çevresi doku iyileşmesinin 7. gününün sonunda osteoklastlar, kemikteki hasarlı bölgelerde yeni kemik oluşumuna yer sağlamak için nekrotik kemik ve yakın komşuluğundaki kemiğin bir kısmını rezorbe etmeye başlamışlardır. İmplant çevresindeki kemik osteoklastik aktivite ile rezorbe edildiğinde, implantın primer stabilitesi azalmaya başlar (Coelho ve ark. 2014). Rezorbsiyon sürecinde, kemik yüzeyinden kemik morfojenik proteinleri (BMPler), TGF- β , PDGF gibi büyüme faktörleri salınır ve perivasküler hücrelerden kaynaklanan moleküler sinyaller ile yeni kemik oluşumu uyarılır. İhtiyaç durumunda osteoblast ve fibroblastlara farklılaşabilen öncü hücreler olan perivasküler hücreler kemik trabeküllerine ve fibronektin gibi proteinler ile implant yüzeyine birikerek osteoblastlara farklılaşırlar (Davies ve ark. 2003, Franchi ve ark. 2004). Osteoblastlarca salınan organik kemik matrisi kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat birikimi ile mineralize hale gelir. Mineralizasyon sırasında osteoblastlar kalsifiye olan kemik yapı içinde hapsolarak osteositlere dönüşür. mineralize doku içinde gömülü bu hücreler komşu hücreler ile iletişimlerini kanalikuli adı verilen ince bağlantılardaki dentritik uzantıları ile gerçekleştirirler. İmplant çevresi kemik oluşumunun ilk evresinde oluşan bu kemiğe, “*örgü kemik*” denir. Kemik oluşumuyla birlikte implant ve çevre kemik arasında biyolojik bir bağlantı ve yeni bir stabilite durumu oluşmaya başlar. Bu stabilite “*sekonder stabilite*” adını alır (Capelli ve ark. 2013). İmplant yerleştirilmesinden sonraki 3. ve 4. haftalar, implant yerleştirildiğinde oluşan primer stabilitenin en az düzeye indiği, sekonder stabilitenin ise henüz artmaya başladığı, implant stabilitesinin en düşük olduğu evredir (Davies ve ark. 2003).

Bunu izleyen süreçte yeni kemik yapımı sonucunda implant-kemik bağlantısının artması ile implantın stabilitesi artar.

Remodelasyon fazında, örgü kemik şekillenerek daha organize bir kemiksel yapı olan lameller kemiğe dönüşür (Coelho ve ark. 2014, Rossi ve ark. 2014). İmplant çevresi kemiğin remodelasyon ve maturasyon safhaları osteoblast ve osteoklast hücrelerinin birlikte fonksiyon görmesi ile karakterizedir. Süregelen kemik apozisyonu ve remodelasyonu sonucunda osseointegrasyon süreci üst çenede 4-6, alt çenede 2-3 aylık sürede tamamlanarak implant yüzeyi ile kemiğin sıkı bağlanması gerçekleşir (Branemark 1985, Raghavendra ve ark. 2005). Kemik dokusunun remodelasyonunun ve olgunlaşmasının osseointegrasyon sürecinden sonra da devam ettiği implant çevresi dokuların biyokimyasal analizlerinin yapıldığı klinik araştırmalar ile de gösterilmiştir (Peker Tekdal ve ark. 2016, Gürkan ve ark. 2019).

Kemik ve mukozanın titanyum implant ile entegrasyonunda yüzey mikrotopografisinden çok yüzey hidrofilitesinin önemli olduğu ileri sürülmüştür (Schwarz ve ark. 2007). Günümüzde daha hızlı ve öngörülebilir bir osseointegrasyon elde edilmesine ve uzun dönem implant başarısına ulaşılmasına yönelik olarak yeni implant yüzeyleri ve farklı yüzey uygulamaları geliştirilmekte ve kullanıma sunulmaktadır (Dini ve ark. 2020) (Resim 2).



Resim 2: Osteoblast aktivasyonu elde etmek ve osseointegrasyonu hızlandırmak amacıyla hidro-termal yöntem ile kalsiyum iyonu emdirilmiş yeni nesil bir implant yüzeyi. Yüzey renginin mavi renkte olması asit artışı olmadığının bir göstergesidir.

Günümüzde implant çevresi kemik iyileşmesine ait detaylı bilgiler, köpeklerde diş çekiminden 3 ay sonra implant yerleştirilerek yara iyileşmesinin 12 hafta boyunca izlendiği bir dizi araştırmadan kaynaklanmaktadır (Berglundh ve ark. 2003, Abrahamsson ve ark. 2004). Tablo 1'de bu araştırmalardan elde edilen histolojik bulgular özetlenmiştir.

Tablo 1: 12 haftalık implant çevresi kemik iyileşmesi aşamaları ve histolojik bulguları. (Berglundh ve ark. 2003, Abrahamsson ve ark. 2004'den özetlenmiştir.)

Zaman	Histolojik bulgular
2 saat	Kemik-implant ara yüzünde fibrin ağına gömülü kemik artıkları, çok sayıda eritrosit ile birlikte nötrofil ve makrofaj hücreleri bulunur.
4 gün	Damarsal yapıların komşuluğundaki pıhtının yerini fibroblast benzeri mezenşimal hücrelerin bulunduğu doku alır. Zengin damarsal yapılar, enflamatuvar hücreler ve osteoklastlar ile birlikte erken dönem granülasyon dokusu görülür.
1 hafta	Geçici matris içerisinde ve damarsal yapıların çevresinde örgü kemik oluşumu başlar. Trabeküllerde osteoblastlar ve osteositler saptanır. Geçici matris ve primer osteonlar oluşmaya başlar.
2 hafta	Yeni kemik oluşumu devam eder. İmplant yivlerine yakın bölgelerde remodelasyon, rezorbsiyon ve apozisyon görülür.
4 hafta	Örgü kemiğin yerini paralel fibrilli ve lameller kemikle kombine örgü kemik almaya başlar. İmplant yivlerine yakın bölgelerde daha yoğun olmak üzere remodelasyon görülür. Trabeküler örgü kemik, primer kemik iliğine dönüşerek sekonder osteonlar oluşur.
6-8 hafta	Mineralize dokular artış gösterir, primer ve sekonder osteonlar oluşmaya devam eder.
8-12 hafta	İmplant yüzeyi ile mineralize dokular arasında osseointegrasyon büyük oranda gerçekleşmiştir. İmplant yüzeyine komşu sert dokuların etrafı adipositler, kan damarları, kollagen fibriller ve lökositler içeren kemik iliği ile çevrilirken remodelasyon bu dönemde de devam eder.

Dental İmplant Uygulamalarından Sonra İmplant Çevresi Mukozanın İyileşmesi

İmplantların transmukozal parçalarını çevreleyen mukoza implant çevresindeki kemiği ağız boşluğundan ayıran bir bariyerdir (Moon ve ark. 1999, Sculean ve ark. 2014). Böylece periimplant hastalıkların oluşmasına sebep olabilecek mikroorganizmaların, dokunun derinliklerine ilerlemesini engelleyen biyolojik bir engel olarak fonksiyon görür. Diş çevresindeki dentogingival ataşman dişin sürmesi sırasında oluşurken, implant çevresindeki mukozal ataşman, implantın transmukozal bölümü etrafında meydana gelen yara yüzeyinin iyileşmesi sonucu oluşur (Sculean ve ark. 2014).

İmplantın yerleştirilmesinden sonra yumuşak dokuların iyileşme basamakları Berglundh ve arkadaşlarının (2007) deneysel, Tomasi ve arkadaşlarının klinik histolojik araştırmaları (2014, 2016) ile açıklanmıştır (Tablo 2). Berglundh ve arkadaşlarının deneysel köpek modelinde (2007) tek aşamalı cerrahi ile uygulanan titanyum implantlar çevresindeki mukozanın 6. haftada büyük ölçüde tamamlandığı ve 8-12 haftalarda önemli bir değişikliğe uğramadığı belirlenmiştir. Benzer olarak Tomasi ve arkadaşları (2014) da insanlarda tek aşamalı cerrahi ile uygulanan titanyum implantlar çevresindeki mukozanın 8. haftada oluşumunun tamamlandığını ancak epitel ve bağ dokusunun 12. haftaya kadar olgunlaşmaya ve boyutsal değişikliğe uğramaya devam

Tablo 2: 12 haftalık implant çevresi mukoza iyileşmesi aşamaları ve histolojik bulguları. (Berglundh ve ark. 2007 ve Sculean ve ark. 2014'den özetlenmiştir.)

Zaman	Histolojik bulgular
2 saat	Dayanak-mukoza ara yüzünde pıhtı tabakası oluşur. Oluşan pıhtı tabakasına lökosit ve daha sonra lenfosit infiltrasyonu gerçekleşir.
4 gün	Dayanak çevresinde öncü bir mukozal bağlantı oluşur. Mukoza-implant ara yüzünün apikalinde, fibroblastlar ve kollagen fibriller birikmiştir.
1 ve 2 hafta	Epitel hücre proliferasyonu artar. Mukoza kenarının apikalinde yaklaşık 0,5 mm'lik bir bariyer epiteli oluşmaya başlar. 2. haftada implant çevresindeki bağ dokusunda fibroblastlar baskın haldedir. 2. haftanın sonunda bariyer epiteli apikal yönde proliferasyon olurken, implant çevresindeki bağ dokusu, hücrelerden ve kan damarlarından zengindir.
4 hafta	Bariyer epiteli apikal yönde hareket ederken, implant yumuşak doku ara yüzünün %40'ını kapsar duruma gelir. Dayanak çevresindeki bağ dokusunda kollagen ve fibroblast artar. Kemik-mukoza kenarı arası mesafe yaklaşık 3 mm'dir.
4-6 hafta	Kollagen fibriller organize olur. Bariyer epitelinin apikale göçünün tamamlanması ise 6-8 haftayı bulur. Bu sürede dayanak yüzeyinde yoğun bir fibroblast tabakası birikmiştir.
6-12 hafta	Dayanak çevresindeki bağ dokusu olgunlaşır ve organize hale gelir. Dayanak-yumuşak doku ara yüzünün %60'ı bariyer epiteli ile kaplanır. İmplanttan uzaktaki dokuda kan damarları azalır ve ince kollagen fibrillerin arasına yerleşmiş fibroblastlar dayanak yüzeyine paralel bir yerleşim gösterir.

ettiğini belirtmişlerdir. İmplant çevresi mukozanın iyileşmesinin her evresinde enflamatuvar hücrelerin saptanması enflamatuvar yanıtın implant çevresi mukozal iyileşmenin ana belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir. Bu enflamatuvar yanıtın plağa bağlı enflamatuvar yanıtın farklı olduğu ileri sürülmüş ve enflamasyonun 12. haftada tamamen çözülmediği histolojik olarak da gösterilmiştir (Toması ve ark. 2016). Araştırma ekibimizce yürütülen bir dizi çalışmada da (Peker Tekdal ve ark. 2016, Gürkan ve ark. 2019) enflamatuvar hücre ve iyileşmenin biyolojik mekanizmalarından kaynaklı sitokin, kemokin ve

büyüme faktörü seviyelerinin tek aşamalı cerrahi ile uygulanan iki parçalı titanyum implantlar çevresindeki mukoza iyileşmesinin 2. haftasından 24. haftasına kadar saptanabilir düzeylerin üzerinde kaldığı belirlenmiştir. Bu bulgularımız erken mukozal iyileşmeyi takip eden olgunlaşma ve remodelasyon evresinin en az 24 hafta sürdüğünü düşündürmektedir ve biyokimyasal veriler önceki histolojik araştırmaların bulgularını da destekler niteliktedir (Berglundh ve ark. 2007, Schwarz ve ark. 2007).

KAYNAKLAR

- Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2004; 15:381-92.
- Albrektsson T, Chrcanovic B, Östman PO, Sennerby L. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants. *Periodontol* 2000. 2017; 73:41-50.
- Albrektsson T, Becker W, Coli P, Jemt T, Mölne J, Sennerby L. Bone loss around oral and orthopedic implants: An immunologically based condition. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019;21:786-795.
- Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. A model study in the dog. *Clin Oral Impl Res.* 2003; 14: 251-262.
- Berglundh T, Abrahamsson I, Welander M, Lang NP, Lindhe J. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental study in dogs. *Clin. Oral Impl. Res.* 2007; 18: 1-8
- Branemark P, Zarb I, Albrektsson GA, Eds T. *Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry.* Chicago: Quintessence Publ. Co.; 1985. ISBN: 0-86715-129-3
- Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1977; 16: 1-132.
- Capelli M. Surgical, biologic and implant related factors affecting bone remodeling around implants. *Eur J Esthet Dent.* 2013; 8:279-313.
- Coelho PG, Jimbo Ryo. Osseointegration of metallic devices: current trends based on implant hardware design. *Arch Biochem Biophys.* 2014; 561:99-108
- Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 2003; 67: 932-949.
- Dini C, Nagay BE, Magno MB, Maia LC, Barão VAR. Photofunctionalization as a suitable approach to improve the osseointegration of implants in animal models- A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2020 Sep;31(9):785-802.
- Franchi M, Orsini E, Trirè A, Quaranta M, Martini D, Piccari GG, Ruggeri A, Ottani V. Osteogenesis and morphology of the peri-implant bone facing dental implants. *Scientific World J.* 2004; 4:1083-1095.
- Gürkan A, Tekdal GP, Bostancı N, Belibasakis GN. Cytokine, chemokine, and growth factor levels in peri-implant sulcus during wound healing and osseointegration after piezosurgical versus conventional implant site preparation: Randomized, controlled, split-mouth trial. *J Periodontol.* 2019 90:616-626
- Moon I-S, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J: The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 1999; 26: 658-663
- Peker Tekdal G, Bostancı N, Belibasakis GN, Gürkan A. The effect of piezoelectric surgery implant osteotomy on radiological and molecular parameters of peri-implant crestal bone loss: a randomized, controlled, split-mouth trial. *Clin Oral Implants Res.* 2016; 27:535-544.
- Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: A review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005; 20:425-431.

- Rossi F, Lang NP, De Santis E, Morelli F, Favero G, Botticelli D. Bone-healing pattern at the surface of titanium implants: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25:124-31.
- Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol* 2014; 41:6–22.
- Tomasi C, Tessorolo F, Caola I, Piccoli F, Wennström JL, Nollo G, Berglundh T. Early healing of peri-implant mucosa in man. *J Clin Periodontol.* 2016; 43:816-824.
- Tomasi C, Tessorolo F, Caola I, Wennström J, Nollo G, Berglundh T. Morphogenesis of peri-implant mucosa revisited: an experimental study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25:997-1003.
- Trindade R, Albrektsson T, Tengvall P, Wennerberg A. Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016; 18:192-203.
- Zarb GA, Albrektsson T. Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants, *J Prosthet Dent*, 1998; 80: 641-649.
- Zarb GA. A status report on dental implants, *J Can Dent Assoc*, 1983; 49:841-843.

Bifosfonatlar ve Bifosfonat Kullanan Hastalarda Dental Yaklaşımlar

Bisphosphonates and Dental Approaches in Patients Using Bisphosphonates

Begüm ÜNLÜ KURŞUN
Ender AKAN

 <https://orcid.org/0000-0002-5761-050X>

 <https://orcid.org/0000-0002-4596-2612>

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

ÖZET

Bifosfonatlar, en yaygın olarak kullanılan antirezorptif ilaçlardır ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bifosfonatların sistematik kullanımı sonucu, kemik çevriminin aşırı baskılanması ve anjiyogenezin inhibisyonu nedeniyle ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (İÇKON) (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-MRONJ) oluşumu meydana gelebilmektedir. Dental tedaviler ise İÇKON oluşumu açısından önemli bir lokal risk faktörüdür. Bu sebeple bifosfonat kullanan hastalarda uygulanacak olan dental tedavilerde dikkatli olunmalıdır. Bu derlemede bifosfonatlar ve bifosfonat kullanan hastalarda uygulanacak olan dental tedavi yaklaşımlardan bahsedilmektedir.

Anahtar sözcükler: Bifosfonat, ilaca bağlı çene osteonekrozu (İÇKON), dental tedavi

ABSTRACT

Bisphosphonates are the most commonly used antiresorptive drugs and act by inhibiting osteoclastic bone resorption. As a result of the systematic use of bisphosphonates, MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw) may occur due to excessive suppression of bone turnover and inhibition of angiogenesis. Dental treatments are an important local risk factor for MRONJ formation. For this reason, care should be taken in dental treatments to be applied in patients using bisphosphonates. In this review, bisphosphonates and dental treatment approaches to be applied in patients using bisphosphonates are mentioned.

Keywords: Bisphosphonates, medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), dental treatment

Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eden, osteoporoz, osteogenezis imperfekta, Paget hastalığı, fibröz displazi gibi metabolik kemik hastalıkları, metastatik kemik hastalıkları, multipl myeloma, meme kanseri, prostat kanseri gibi durumlarda iskelet morbiditelerinin önlenmesi gibi durumlarda kullanılan pirofosfat analoğu ilaçlardır (Fleisch 1991, Reyes ve ark. 2016, Reid 2003, Tanvetyanon ve Stiff 2006). İlk olarak 19. yüzyıl başlarında endüstri alanında korozyon önleyici maddeler olarak kullanılırken, 1960'larda ise klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır (Watts 1998). Hidroksiapatite olan yüksek afiniteleri nedeniyle kemik remodeling alanları ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun gerçekleştiği bölgeleri hedef alırlar (Rogers ve ark. 2000).

Bifosfonatların oral ve intravenöz (IV) olmak üzere iki kullanım şekli bulunmaktadır. Oral bifosfonatlar çoğunlukla osteoporoz, Paget hastalığı gibi durumların tedavisinde kullanılır (Kühl ve ark. 2012). Oral bifosfonat uygulaması sonucu daha düşük miktarda biyoyararlanım meydana gelmektedir (<5%) (Conte ve Guarneri 2004). IV bifosfonatlar ise multipl myeloma, meme ve akciğer gibi solid tümörler ve Paget hastalığı olan hastalarda kemik ağrısı, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve iskelet komplikasyonlarını azaltmak için kullanılır (American Dental Association Council 2006). Bifosfonatlar, kullanımına ara verilse bile uzun süre kemik metabolizmasını etkilemeye devam eden ilaçlardır (Jobke ve ark. 2014).

Bifosfonatların Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Bifosfonatlar kimyasal olarak ortak bir karbon atomunu (P-C-P) paylaşan iki fosfat grubundan meydana gelmektedir (Lawson ve ark. 2010). Bu bağ molekülün hidroksiapatite bağlanmasını sağlar. Moleküle yer alan iki yan zincirin yapısı (R1 ve R2), bifosfonatların gücünü belirler ve nitrojen varlığında ilacın etki gücü artar (Lambrinoudaki ve ark. 2006).

Bifosfonatlar kimyasal yapılarına ve moleküler etki mekanizmalarına göre nitrojen içeren (N-BP) ve nitrojen içermeyen (non-N-BP) olmak üzere iki genel sınıfa ayrılabilir (Roelofs ve ark. 2006). N-BP'ler pamidronat, alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronattan oluşur ve daha güçlü bir etkiye sahiptir. Etidronat, tiludronat, klodronattan oluşan non-N-BP'ler ise genellikle osteoporozlu hastalara reçete edilen, oral olarak kullanılan ajanlardır ve potens değerleri daha düşüktür (Tablo 1) (Tanvetyanon ve Stiff 2006, Pozzi ve ark. 2014).

Tablo 1. Jenerasyon ve nitrojen içeriklerine göre bifosfonat türleri

Jenerasyon	Bifosfonat Türü	Nitrojen İçeriği
1. Jenerasyon	Etidronat Klodronat Tiludronat	non-N-BP
2. Jenerasyon	Alendronat Pamidronat Ibandronat	N-BP
3. Jenerasyon	Zoledronat Risedronat	

Etidronat, klodronat, tiludronat nitrojen içermeyen birinci jenerasyon bifosfonatlarıdır ve kemik üzerindeki etkileri daha zayıftır. Alendronat, pamidronat, ibandronat ikinci jenerasyon bifosfonatlarıdır ve tek bir nitrojen atomu içeren bir alifatik yan zincir ile karakterize edilirler. Üçüncü jenerasyon bifosfonatlar ise heterosiklik N-BP'ler olan zoledronat ve risedronattır (Tablo 1) (Reyes ve ark. 2016, Conte ve Guarneri 2004, Heymann ve ark. 2004).

Bifosfonatlar kalsiyuma karşı olan yüksek afiniteleri nedeniyle dolaşımdan hızla çıkarak kemik mineral alanlarında osteoklastların bulunduğu bölgelere bağlanır. Anti-proliferatif etki göstererek osteoklast inhibisyonuna neden olurken aynı zamanda osteoklast apoptozunu indükleyerek ve osteoblastlardan osteoklastik inhibe edici faktör salınımını uyarak kemik metabolizmasını etkiler ve rezorpsiyonu azaltırlar (Tanvetyanon ve Stiff 2006, Heymann ve ark. 2004, Rogers ve ark. 1997).

Bu etkilerinin yanı sıra ayrıca ekstrasellüler kemik matrisine tümör hücre adezyonunu azaltarak tümör hücrelerinin invazyonunu inhibe eder ve antitümör etki gösterirler. Aynı zamanda antianjiyojenik ve immünomodülatör aktivite gibi etkilere de sahiptir (Green 2004).

Nitrojen içeren bifosfonatlar metabolize edilmezler ve izoprenoid difosfatların geçiş durumu analogları olarak işlev görürler, böylelikle izopentenil difosfat (IPP), farnesil difosfat (FPP) gibi kolesterol ve izoprenoid lipidlerin üretiminden sorumlu olan mevalonat yolu enzimlerinden farnesildifosfat (FPP) sentazı inhibe ederek etki gösterirler. Nitrojen içermeyen daha basit yapıları bifosfonatlar ise metabolik olarak osteoklastlarda hücre içinde biriken ve osteoklast apoptozunun indüksiyonu ile sonuçlanan hidrolize olmayan ATP analoglarına dahil edilirler (Tanvetyanon ve Stiff 2006, Rogers ve ark. 2000, Roelofs ve ark. 2006).

Bifosfonatların Yan Etkileri ve Risk Faktörleri

Bifosfonatların kullanımına bağlı olarak özofajit, akut faz reaksiyonları, kemik, kas ve eklem ağrıları, atipik kırıklar, deri reaksiyonları, oküler yan etkiler ve oral bifosfonat kullanımına bağlı olarak yaygın olarak gastrointestinal sistem yan etkileri görülebilmektedir (Tanvetyanon ve Stiff 2006, Watts 1998, Abrahamsen 2010). Bifosfonat kullanımına bağlı olarak meydana gelen en ciddi ve yıkıcı yan etki ise ağrı, şişlik ve pürülan akıntının eşlik ettiği açığa çıkan ekspoze nekrotik kemik ile karakterize olan ilaca bağlı çene osteonekrozudur (İÇKON) (Yarom ve ark. 2007).

İÇKON oluşumuna etki eden risk faktörleri Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği (AAOMS) tarafından sınıflandırılmıştır (Ruggiero ve ark. 2014). Risk faktörleri dört ana kategoriye ayrılmaktadır. İlaça bağlı faktörler; uygulanan ilaç dozu, uygulanan tedavinin süresi, kullanılan bifosfonat türüdür. Lokal faktörler; diş çekimi, dentolalveoler cerrahi, periodontal hastalıklar, uygun olmayan hareketli protezler, kötü oral hijyen gibi faktörlerdir. Demografik ve sistemik faktörler; yaş, cinsiyet, kortikosteroid kullanımı, diyabet, sigara ve alkol kullanımı, immunsupresyon gibi faktörlerdir. Kemik döngüsü,

kollajen oluşumu gibi kemik ile ilgili gen bölgelerinde yer alan tek nükleotid polimorfizmi ise genetik faktörler olarak

sınıflandırılmaktadır (Tablo 2) (Ruggiero ve ark. 2014, Campisi ve ark. 2007, Siebert 2016).

Tablo 2. İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozu (İÇKON) oluşumuna neden olan risk faktörleri

Lokal Faktörler	*Diş çekimi *Dentoalveoler cerrahi *Periodontal hastalıklar *Uygun olmayan hareketli protezler *Kötü oral hijyen	Demografik ve sistemik faktörler	*Yaş *Cinsiyet *Kortikosteroid kullanımı *Diabet *Sigara ve alkol kullanımı *İmmünyüpresyon
İlaça Bağlı Faktörler	*İlaç dozu *Tedavi süresi *Bifosfonat türü	Genetik Faktörler	*Kemik döngüsü, kollajen oluşumu gibi kemik ile ilgili gen bölgelerinde yer alan tek nükleotid polimorfizmi

İlacın oral veya IV olarak kullanım şekli İÇKON gelişimi açısından önemli risk faktörlerinden biridir. Oral bifosfonatlar sonucu meydana gelebilecek İÇKON riski IV bifosfonat kullanımına göre daha düşüktür. Aynı zamanda ilacın kullanım süresi de önemli bir etkidir. Oral bifosfonat tedavisinin üç yıldan fazla olduğu durumlarda risk daha yüksektir. Kullanılan bifosfonat türü de önemli bir risk faktörüdür. Zoledronik asit kullanımının komplikasyon oluşumunda diğer bifosfonat türlerine göre daha yüksek bir insidansa sahip olduğu belirtilmiştir (Siebert 2016).

İÇKON oluşumu hipodinamik ve hipovasküler kemiğin diş çekimi veya uygun olmayan protez kullanımı gibi lokal travmalar sonucu onarım ve yeniden şekillenme sürecini sağlayamaması sonucu meydana gelmektedir. Diabet, çene kemiğine radyoterapi uygulanması, antianjiyogenik özelliklere sahip ilaçların kullanımı gibi durumlarında bu süreci olumsuz olarak etkilemesinden dolayı İÇKON oluşumunda risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Khamaisi ve ark. 2007).

İÇKON tanısı, tedavisi ve İÇKON 'a sebep olan diğer ilaçlar

Bifosfonata bağlı çene osteonekrozu (BRONJ) oluşumu bifosfonatların sistematik kullanımı sonucu kemik çevriminin aşırı baskılanması ve anjiyogenezin inhibisyonu sonucu meydana gelmektedir (Soydan ve Uckan 2014). Çenelerde görülen ilk BRONJ vakası 2003 yılında Marx ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Marx 2003).

Bifosfontalar en yaygın olarak kullanılan antirezortif ajanlardır (Lawson ve ark. 2010). Ancak selektör resöptör modölatörleri (SERMs), denosumab, tirozin kinaz inhibitörleri, rapamisin inhibitörleri gibi ilaçlar da bifosfonatlar gibi kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ilaçlardır (Abrahamsen 2010, Chen ve Sambrook 2012, King ve ark. 2019). Bu nedenle Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği bifosfonat harici antirezortif ve antianjiyogenik ilaç tedavileri sonucu meydana gelebilen osteonekroz vakalarına bağlı olarak BRONJ terimi yerine, ilaca bağlı çene osteonekrozu (İÇKON) teriminin kullanılmasını önermiştir. Aynı zamanda İÇKON tanısı için gerekli olan kriterleri belirtmişlerdir. Bu üç kriter; (1) Antirezortif veya antianjiyogenik ilaç kullanmış veya kullanıyor olmak, (2) Maksillofasiyal bölgede sekiz haftadan uzun süredir var olan

ekspoze nekrotik kemik varlığı, (3) Çenelerde herhangi bir metastatik hastalık olmaması ve bu bölgeye herhangi bir radyoterapi tedavisi almamış olmaktır (Ruggiero ve ark. 2014).

BRONJ oluşumuna bağlı olarak çenelerde genellikle şişlik, ağrı, parestezi, yumuşak doku ülseri, süpürasyon ve açığa çıkmış nekrotik kemik gibi durumlar görülebilmektedir (Soydan ve Uckan 2014). İÇKON'un erken evrelerinde radyografiler yeterli bilgi verme açısından yararlı değildir ve spesifik radyolojik özellikleri bulunmamaktadır. Ancak ileri aşamalarda osteoskleroz, lamina dura kalınlaşması gibi bulgular, ekspoze nekrotik kemik bölgelerini belirlemekte yardımcı olabilir. İÇKON'un tanı ve takibi için panoramik ve periapikal radyografiler kullanılabilir. Daha detaylı bir değerlendirme için ise kemikteki değişikliklere önemli ölçüde daha duyarlı olan bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır (Yarom ve ark. 2007, Ruggiero 2015).

İÇKON oluşumu ilaç tipi, uygulanan ilaç dozu, tedavi süresi, yaş, başka sistemik hastalıkların bulunması gibi durumlardan etkilenebilir. Genel olarak, oral bifosfonatlarda görülen İÇKON insidansı intravenöz bifosfonat uygulamasına göre daha düşüktür (Kühl ve ark. 2012, Yarom ve ark. 2007). Oral bifosfonatlara bağlı görülen İÇKON olgularının daha az görülmesinin nedeni oral bifosfonatların düşük dozda kullanımına ve biyoyararlanımlarının daha az olmasına bağlıdır (Yarom ve ark. 2007). Aynı zamanda oral bifosfonata bağlı olarak meydana gelen osteonekroz intravenöz bifosfonata göre tedaviye daha duyarlıdır (Marx ve ark. 2007). İÇKON'un mandibulada görülme insidansı maksillaya göre iki kat daha fazladır. Mandibulada BRONJ'dan en sık etkilenen bölge genellikle posterior mandibulada yer alan mylohyoid sırtır (Tanvetyanon ve Stiff 2006).

İÇKON gözlenen belirtilere göre evrelere ayrılmıştır ve tedavisi de yer aldığı evreye göre yapılmaktadır. Antirezortif veya antianjiyogenik ilaç kullanmış olan hastalar risk grubundadır. Ancak bu hastalara herhangi bir tedavi uygulanmasına gerek yoktur (Rosella ve ark. 2016). Non-spesifik klinik bulgu ve semptomlar görülürken ekspoze nekrotik kemiğin gözlenmediği durum evre 0 olarak ifade edilirken, ekspoze nekrotik kemiğin yer aldığı ancak hiçbir enfeksiyon belirtisi olmaması evre 1, ağrı, enfeksiyon, eritem gibi bulguların eşlik ettiği ekspoze nekrotik kemiğin görülmesi

evre 2, ağrı, enfeksiyon bulgularının eşlik ettiği alveoler kemik bölgesinin sınırını aşan ekspoze nekrotik kemik varlığı ve patolojik kırık, ekstraoral fistül, oral antral açıklık, inferior sınıra veya sinüs tabanına uzanan osteoliz gibi durumlardan en az birinin görülmesi evre 3 olarak belirtilmiştir (Ruggiero 2015, Ruggiero ve ark. 2006).

İÇKON tedavisinde ilk yaklaşım daha konservatif tedavi seçenekleri olmalıdır. İleri evrelerdeki İÇKON hastaları için tedavide öncelikle enfeksiyon ve ağrı kontrolü sağlanmalı ve kemikte meydana gelen nekrozun ilerlemesi önlenmeye çalışılmalıdır. Evre 0 ve evre 1'in tedavisinde konservatif yaklaşımlar tercih edilirken, evre 2 için ağrı ve enfeksiyon kontrolü yanı sıra yüzeysel debridman, daha ileri bir evre olan evre 3 için ise cerrahi debridman ve rezeksiyon gibi tedavi protokolleri uygulanmaktadır (Ruggiero ve ark. 2014, Rosella ve ark. 2016).

Bu tedavi yaklaşımlarının yanı sıra destekleyici tedavi yaklaşımı olarak hiperbarik oksijen tedavisi, düşük dozlu lazer terapisi, cerrahi kemik greftleme, trombositten zengin plazma (PRP), büyüme faktörü gibi tedavi yöntemleri de uygulanabilmektedir (Carey ve Palomo 2008, Michael ve James 2007). Genel bir görüş olarak PRP uygulamasının kemik iyileşmesinde yararlı olduğu düşünülmekle birlikte hiperbarik oksijen tedavisi İÇKON olgularında kesin bir tedavi yöntemi olarak görülmemektedir (Slater ve ark. 1995, Marx 2006).

Bifosfonat Kullanan Hastalarda Dental Tedavi

Dental tedaviler İÇKON oluşumu açısından önemli bir lokal risk faktörüdür. İÇKON oluşumu baş ve boyun bölgesine radyasyon almış olan kanser hastaları gibi bazı bireylerde ve durumlarda spontan olarak meydana gelebilse de, genellikle diş çekimi gibi dental tedavilerden sonra meydana gelmektedir. Bu sebeple bifosfonat kullanan hastalarda uygulanacak olan dental tedavilerde dikkatli olunmalıdır (Tanvetyanon ve Stiff 2006, American Dental Association Council 2006).

Bu hastalarda mümkün olduğunca diş çekimi yerine endodontik tedaviler tercih edilmelidir. Rutin endodontik tedaviler uygulanabilir ancak apeks dışına çıkmamaya dikkat edilmelidir. Tüm rutin restoratif tedaviler uygulanabilir (American Dental Association Council, 2006).

Bifosfonat kullanan hastalarda yapılacak olan periodontal tedavilerde öncelikle cerrahisiz periodontal tedaviler tercih edilmelidir. Flep operasyonu gibi cerrahi işlemler uygulanacaksa hastanın hekimi ile yapılan konsültasyon sonucu ilaç tatili uygulanmalıdır. Elektif cerrahi işlemler olabildiğince elimine edilmelidir. Rutin restoratif tedaviler ve

sabit protetik tedaviler uygulanabilmektedir (Vani 2019, Migliorati ve ark. 2006).

Bifosfonat Kullanan Hastada İmplant ve Protetik Tedavi

Bifosfonat kullanan hastalarda hareketli ve tam protezlerin İÇKON oluşumu için bir risk faktörü olması nedeniyle uygulanacak olan protetik tedavilerde dokuya uygun olmayan ve baskı yapan protez sınırlarından kaçınılmalıdır. Uygun olmayan protezlerin dokuya uyguladığı baskı sonucu mukozal bariyerde bozulma ve İÇKON oluşumu meydana gelebilmektedir (Vani 2019, Migliorati ve ark. 2006, Patel ve ark. 2011, Göllner ve ark. 2010). Protetik tedavinin en önemli amacı, oluşabilecek kronik travmaları önleyebilmek için protezin mukoza üzerindeki baskısını en aza indirmek ve proteze iyi bir stabilite sağlamaktır (Di Fede ve ark. 2018). Sabit protez uygulamalarında ise biyolojik genişliğin korunmasına dikkat edilmeli ve hastanın oral hijyenini daha iyi ve kolay bir şekilde yapabilmesi için protez marjinleri supragingival olarak hazırlanmalıdır (Stewart 2011).

Eğer mümkünse hareketli protezler yerine sabit veya teleskobik overdenture protezler tercih edilebilir. Lokal stresleri önlemek, aynı zamanda çiğneme etkinliği sonucu proteze gelen kuvvetlerin eşit dağılmasını sağlamak amacıyla protez tabanına yumuşak astar uygulanması önerilmiştir (Göllner ve ark. 2010).

Bifosfonat tedavisi altındaki hastalara implant uygulanması osteonekroz oluşumu için bir predispozan faktör olması nedeniyle hastalara bifosfonat kullanımı şekli tedaviden önce mutlaka sorulmalıdır. Oral bifosfonat kullanımı sonucu osteonekroz oluşumu genellikle ilaç kullanımı süresi ile ilişkilendirilir (Kalra ve Jain 2013). İntravenöz bifosfonat tedavisi alan kanser hastaları için implant tedavisi kontraendikedir (Madrid ve Sanz 2009).

Oral bifosfonat kullanımının 3 yıldan az olduğu durumlarda osteonekroz gelişime olasılığının daha az olduğu belirtilmiştir. Ancak 3 yıldan fazla oral bifosfonat kullanımı ya da 3 yıldan az ancak eşlik eden kortikosteroid kullanımı veya kemoterapi tedavisi olduğu durumlarda dental tedavi öncesi C-terminal telopeptid (CTX) serum testinin incelenmesi gerekir. Serum CTX testinin 150 pg/mL veya daha yüksek bir değerde olması sonucu invazif oral cerrahi işlemler ve dental tedaviler gerçekleştirilebilir. CTX değeri 150 pg/mL'nin altında olduğu durumlarda ise cerrahi tedavi yapılmamalı, hastanın hekimiyle konsültasyon gerçekleştirilmeli ve yapılacak olan cerrahi tedavi ertelenmelidir (Marx ve ark. 2007, Thirunavukarasu ve ark. 2015).

KAYNAKLAR

- Abrahamsen B. Bisphosphonate adverse effects, lessons from large databases. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):404-9.
- American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(8):1144-50.
- Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfarò F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol*. 2007;18(6):168-72.
- Chen JS, Sambrook PN. Antiresorptive therapies for osteoporosis: a clinical overview. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(2):81-91.
- Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist*. 2004;9(4):28-37.
- Carey JJ, Palomo L. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: innocent association or significant risk? *Cleve Clin J Med*. 2008;75(12): 871-9.

- Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2684924.
- Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs*. 1991;42(6):919-44.
- Göllner M, Holst S, Fenner M, Schmitt J. Prosthodontic treatment of a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw using a removable dental prosthesis with a heat-polymerized resilient liner: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 2010;103(4):196-201.
- Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *The oncologist*. 2004;9:3-13.
- Heymann D, Ory B, Gouin F, Green JR, Rédini F. Bisphosphonates: new therapeutic agents for the treatment of bone tumors. *Trends Mol Med*. 2004;10(7):337-43.
- Jobke B, Milovanovic P, Amling M, Busse B. Bisphosphonate-osteoclasts: changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. *Bone*. 2014;59:37-43.
- Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2013;3(1):25-30.
- Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3):1172-5.
- King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(4):289-299.
- Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—a review. *Oral Oncol*. 2012;48(10):938-947.
- Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Botsis D. Bisphosphonates. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1092:397-402.
- Lawson MA, Xia Z, Barnett BL, Triffitt JT, Phipps RJ, Dunford JE, Locklin RM, Ebetino FH, Russell RG. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010;92(1):149-55.
- Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(4):87-95.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115–7.
- Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonates-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, etiology, prevention and treatment. Hanover Park: Quintessence Books. 2006.
- Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2397-410.
- Michael A, James R. The treatment of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *JADA*. 2007;138:971-7.
- Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):508-14.
- Patel V, McLeod NM, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw—a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(4):251-7.
- Pozzi S, Anesi A, Generali L, Bari A, Consolo U, Chiarini L. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). In: Tsesis I. (eds) *Complications in Endodontic Surgery*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2014.
- Reid IR. Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(4):458-63.
- Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *J Cell Biochem*. 2016;117(1):20-8.
- Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates: Current Status. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(20), 6222–6230.
- Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer*. 1997;15;80(8):1652-60.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000;88:2961–2978.
- Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016;6(2):97-104.
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(4):433-41.
- 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. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014;72(10),1938-1956.
- Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27(4):479-87.
- Siebert T. *Dental Treatment of a Patient with Osteoporosis*. Nova Science Publishers, Inc. 1st ed. 2016;73-95.
- Slater M, Patava J, Kingham K, et al. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res*. 1995;13:655-63.
- Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(2):322-6.
- Stewart DL. Prosthodontic treatment of a patient taking nitrogen-containing bisphosphonates to preserve the integrity of the epithelial attachment: A clinical report. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2011;106(6):350–354.
- Tanvetayanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*. 2006;17(6):897-907.
- Thirunavukarasu A, Pinto HG, Seymour KG. Bisphosphonate and Implant Dentistry – is it Safe? *Primary Dental Journal*. 2015;4(3):30-33.
- Vani C. Dental Consider in Patients on Bisphosphonates-A Review. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2019;6(2),588-593.
- Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1998;27(2):419-439.
- Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1363-70.

3. Boyutta Ortodonti: Görüntülemeden Tedaviye Dijital Dönüşüm

3D In Orthodontics: Digital Transformation From Diagnosis To Treatment

Elif YALÇINKAYA
Furkan DİNDAROĞLU

 <https://orcid.org/0000-0000-0003-4456-3115>

Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Ortodontik tedaviler için gerekli kayıtların niteliği teşhis ve tedavi planlamadaki başarı için çok önemlidir. Tedavi planlamada geçmişten beri karşılaşılan zorluk; tanı araçlarının çoğu 2 boyutlu bilgi verirken, estetik ve fonksiyon gibi özelliklerin 3 boyutlu değerlendirmeye ihtiyaç duymasıdır.

Geçmişte ortodontik tedavilerin öncelikli hedefi alt ve üst dental ilişkilerin düzenlenmesiyken, günümüzde yumuşak dokuların genel yüz estetiğindeki etkileri daha iyi kavranmaya başlamıştır. Tedavi başarısının doğru ve güvenilir şekilde değerlendirilmesi ve tedavi sonuçlarının karşılaştırmalı bir şekilde incelenebilmesi için fasiyel yapıların objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

1990'lı yıllardan itibaren bilgisayar teknolojisindeki ve bununla birlikte 3 boyutlu görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde bilgisayarlı tomografiler, konik ışın huzmeli bilgisayarlı tomografiler(KİBT) ile yumuşak doku görüntülemeleri gerçekleştirilebilmektedir. Ancak radyasyon etkileri nedeniyle bu görüntüleme yöntemleri yerini yüzey tarama sistemlerine (Moire topografi, lazer yüzey tarama sistemleri, üç boyutlu stereofotogrametri) bırakmıştır.

Teknolojik ilerlemeler tanı aygıtlarının yanı sıra tedavide kullanılan aygıtların üretilmesinde de etkisini göstermiş, hasta başında geçirilen zaman, hasta konforu, tedavi süresi ve başarısı gibi unsurlarca avantaj sağlamıştır. Bu derlemede günümüzde kullanılan 3 boyutlu ortodontik tanı ve tedavi araçlarına ışık tutmak amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Dijital ortodonti, 3 boyutlu ortodonti, ortodontide tanı

ABSTRACT

The quality of the records required for orthodontic treatments is very important for success in diagnosis and treatment planning. Difficulty encountered in treatment planning from the past; while most of the items provide 2D information, features such as aesthetics and function need 3D evaluation.

In the past, the primary goal of orthodontic treatments was to regulate the lower and upper dental relations, but today the effects of soft tissues on general facial aesthetics have begun to be better understood. Objective and quantitative evaluation of facial structures is required in order to evaluate the success of the treatment accurately and reliably and to examine the treatment results in a comparative way.

Since the 1990s, computerized tomography, cone beam computed tomography (CBCT) and soft tissue imaging can be performed as a result of improvements in computer technology and 3D imaging technologies. However, due to radiation effects, these imaging methods have been replaced by surface scanning systems (Moire topography, laser surface scanning systems, three-dimensional stereophotogrammetry).

Technological advances have had an impact on the production of devices used in treatment as well as diagnostic devices, providing advantages in terms of time spent at the chairside, patient comfort, treatment duration and success. In this review, it is aimed to shed light on the 3D orthodontic diagnosis and treatment tools used today.

Keywords: Digital orthodontics, 3D orthodontics, diagnosis in orthodontics

Bilgisayarlı Tomografi

1970'lerde bilgisayarlı tomografinin gelişimi, pek çok alan için olduğu gibi ortodontik tanı alanında da devrim niteliğinde olmuştur. Bu yöntem, görüntüyü kesitlere ayıran ve dijital olarak görüntüleme ve arşivleme imkanı sunan ilk teknik olmuştur. Teknolojinin ilerlemesiyle tarama zamanı ve kesit kalınlığı azaltılmıştır. (Kalender 2006)

Yüksek radyasyon dozu nedeniyle ilerleyen dönemlerde dental uygulamalarda ihtiyacı karşılamak için yerini konik ışınli bilgisayarlı tomografiye bırakmıştır.

Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)

Geleneksel BT cihazı ile karşılaştırıldığında temel farkı, bilgisayarlı tomografide görüntülenmek istenen alan çevresinde cihazın çok sayıda rotasyonunun gerekmesinin aksine, konik ışınli bilgisayarlı tomografide tam bir görüntü elde etmek için 360 derecelik tek bir rotasyonun yeterli olmasıdır. Bu sayede X ışınlarının etkin kullanımı ile daha az elektrik enerjisi, daha az maliyet ve daha az radyasyonla görüntü elde edilir. Maruz kalınan radyasyon miktarının geleneksel BT'nin %20'sine veya tam ağız periapikal radyografik görüntülemeye eşdeğer olduğu gösterilmektedir. (Halazonetis 2005)

BT'nin sunduğu avantajların yanı sıra; maliyetinin yüksek olması, erişimin kolay olmaması, hastaların aldığı radyasyon dozunun azaltılmak istenmesi gibi nedenlerle diş hekimliği pratiğinde kullanılabilecek, az yer kaplayan ve daha az radyasyonla 3 boyutlu görüntülerin elde edilebileceği yeni sistemler üretilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla bu cihaz geliştirmiştir.

KIBT'ın, başlangıçta tüm ortodonti hastalarında rutinde kullanımı önerildiyse de daha sonra kullanımları guidelineler ile belirli vakalar ile sınırlandırılmıştır. 2010 yılında Amerikan Ortodonti Birliği "KIBT'nin değerli olduğu vakalar vardır; ancak ortodontide her vaka için rutin kullanımı uygun değildir." (American Association of Orthodontists Resolution 26–10H, 2010) şeklinde bildiri yayınlamıştır.

Ortodontide Klinik Uygulamaları

- ¥ Gömülü maksiller kanin dişleri ve kök rezorpsiyonlarının görüntülenmesi,
- ¥ Kranofasiyel anomaliler
- ¥ Dudak-damak yarıkları
- ¥ Ektodermal Displaziler
- ¥ Down, Gorlin-Goltz sendromu gibi sendromların kranofasiyel alandaki etkilerinin analizleri
- ¥ Büyüme ve gelişimin değerlendirilmesi
- ¥ Hava yolu ölçümleri
- ¥ Maksiller genişletme
- ¥ Alveolar kemik yüksekliği, hacminin değerlendirilmesi

¥ TME morfolojisi

- ¥ Mini-vida uygulamaları için 3 boyutlu rehber plakların hazırlanması

yer alır.

Bunların yanı sıra konik ışınli bilgisayarlı tomografiden sefolametik ölçümler elde edilebilmektedir. Bu ölçümlerle lineer veya açısal geleneksel sefalometrik değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. (Brooks 2009; Farman ve ark. 2006)

Konik ışınli bilgisayarlı tomografinin avantajları; geleneksel tomografi yöntemlerine göre farklı fiziksel densitelere sahip dokuların birbirinden ayırt edilmesini sağlayan kontrast çözünürlüğü, aksiyel, koronal ve sagittal olarak görüntüleme imkanı sunması (Ariji ve ark. 1994), görüntünün distorsiyon veya magnifikasyona uğramaması, kist, tümör varlığında bu lezyonların katı mı sıvı mı bir yapıya sahip olduğunun değerlendirilme imkanı sunması, radyasyon dozunun düşük olmasıdır. (White 2008)

Dezavantajları arasında ise; radyasyon dozu daha düşük olsa da çözünürlüğünün BT'ye göre daha az olması (Farman ve ark. 2006), yumuşak dokunun görüntülenmesinde kontrast maddeye ihtiyaç duyulması, metalik objelerin görüntüde saçılma oluşturmaları, maliyetinin yüksek olması sayılabilir.

Bunun yanı sıra KIBT'ın değerlendirilmesinde yetkinlik önemli bir kriterdir. Deneyimsiz klinisyenlerce değerlendirmede yüksek oranda yanlış ve yetersiz tanı ile karşılaşmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, diş hekimliğinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntemde radyofrekans dalgaları kullanımı ile kontrollü manyetik alanlar oluşturarak yüksek kaliteli kesitsel görüntüler elde edilir. Hasta, güçlü bir dış manyetik alanın içine yerleştirilerek vücuttaki hidrojen atomlarının çekirdeklerindeki protonların uyarılması sağlanır. (Katti ve ark. 2011) Alıcılara ulaşan sinyaller bilgisayar analizleriyle siyah beyaz görüntülere dönüştürülür.

Dentofasiyel bölgede;

- ¥ Tükürük bezlerinin incelenmesi
- ¥ TME disk ve yapısının izlenmesi
- ¥ Kaslarda meydana gelen değişikliklerin takibi
- ¥ Yumuşak doku lezyonları, yağ dokuları, tümörlerin görüntülenmesi
- ¥ Kistlerin değerlendirilmesinde

kullanılır.

Avantajları arasında; invaziv olmaması; temporomandibuler diskin konumu ve morfolojisi konusunda çok iyi bilgi vermesi(Karataş ve ark. 2014), iyonize radyasyon etkisi olmaması nedeniyle çocuklarda kullanılabilmesi, kontrast madde enjeksiyonuna gerek kalmadan damarların

izlenebilmesi, yumuşak doku kontrastının yüksek olması, pek çok açıdan (direkt, sagittal, koronal ve oblik) görüntü elde edilebilmesi, dental restorasyonların artefakta neden olmaması (Katti ve ark. 2010), oluşan sinyallerin sadece dokunun fiziksel özelliklerini değil aynı zamanda biyokimyasal yapısını da yansıtmaması, kan akış yönü ve hızının gözlenebilmesi yer alır.

Yüksek çözünürlüklü izotropik MRG görüntülerinin lateral sefalometriye çevrilerek kullanılabileceğini gösterilmiştir. Radyasyon alımının minimize edilmesi önceliklenen durumlarda bu yöntemin avantajından faydalanılabilir. (Heil ve ark. 2017) Ortodontik tedavi gören hastalar genellikle genç yaşta ve radyasyonun olumsuz etkilerine karşı daha duyarlı bireylerdir. Dolayısıyla hastayı en az radyasyona maruz bırakarak en fazla veriyi elde etmek için MRG cihazlarının kullanımı yaygınlaştırılabilir.

Dezavantajları; ekipmanın pahalı olması, görüntüleme süresinin uzunluğu nedeniyle artefakt oluşma potansiyeli, uygulanma şeklinin özellikle klostrofobik hastalar için konforlu olmamasıdır. Paslanmaz çelik ve ortodontik braketlerde kullanılan diğer metaller MRG görüntüsünde artefakta neden olabilir (McKee ve ark. 2002). Dolayısıyla ortodontik tedavi görecektir olan hastalar MRG ihtiyaçları açısından iyi değerlendirilerek tedaviye başlanmalıdır.

Dijital Sefalometri

Sefalometri, ortodontik tanı, tedavi planlama, tedavi sonuçlarını değerlendirme ve büyüme tahmininde kullanılan önemli bir araçtır. Dijital radyografi yöntemleri diş hekimliği alanında kabul görse de yüksek maliyetleri nedeniyle yaygın kullanıma geçilememiştir. Bilgisayar teknolojilerindeki gelişmeler etkisini sefalometri uygulamalarında da göstermiştir. Geleneksel sefalometrik analizlerde karşılaşılan büyütme, ölçüm, kayıt alma, sefalometrik noktaların işaretlenmesi gibi aşamalarda hatalarla karşılaşılabilir. (Houston ve ark. 1986) Bilgisayar destekli sefalometrik analiz, veri toplama ve analizinde geleneksel yöntemlere göre daha hızlıdır. Ancak, dijitalleştirme, dijitalleştirilen noktaların yanlış belirlenmesi gibi hatalara yol açabilir. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda, dijital sefalometrik analizlerin manuel yöntemle göre daha fazla hataya neden olmadığı (Gravely ve Benzie 1974) sefalometrik noktaların işaretlenmesinde klinik olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. (Visser ve ark. 2001)

Dijital Sefalometri analizinde kullanılabilecek bazı yazılımlar şu şekilde sıralanabilir:

- Vistadent
- Dolphin
- Quick cep
- Dentofacial Planner
- Vixwin software
- Dr cep
- Ortho plan
- Cep x
- Orthoview cep

Dijital Çalışma Modelleri

Çalışma modelleri ortodontik tanı ve tedavi planlamada kullanılan önemli elemanlardır.

Tedavinin herhangi bir aşamasında maloklüzyonun 3 boyutlu kaydını sağlar. (Joffe 2004)

Ancak geleneksel çalışma modellerinde yaşanan; depolanma, dayanıklılık, gerektiğinde farklı ortamlardaki laboratuvar veya konsültan hekimlerle paylaşımının zaman alıcı olması gibi zorlukları dezavantajlardır. Dijital çalışma modelleri bu dezavantajların çoğunu ortadan kaldırmakla birlikte, dijital fotografi ve dijital radyografi ile birlikte hastanın verilerinin dijital olarak belgelenmesinde kullanılabilmektedir.

Dijital çalışma modellerinin üretimi ve kullanımı

Dijital çalışma modellerinin oluşturulmasında yüksek kalitede ölçü ve ısıma kayıtları almak şarttır. Ölçüler kaliteli aljinat, polivinil silikon ya da polietilen materyali ile veya direkt hasta başında, ağız içi tarayıcılarla elde edilir. Elde edilen ölçüler taranır ve yazılımlara aktarılır. Dijital modellerin detaylı analizini sağlayan yazılımlarla (örn; orthoCAD)

- Modeller 3 boyutlu olarak incelenir,
- Herhangi bir perspektif statik olarak görüntülenebilir,
- Herhangi bir düzlemde transvers ve vertikal kesme yapılabilir,
- Oklüzogram görünümü ile oklüzal kontaklar incelenebilir,
- Diş genişlikleri ölçümleri, yer darlığı analizi, Moyers ve Tanaka-Johnston analizleri, Bolton analizi, overbite ve overjet ölçümleri yapılabilir
- Tedavi sonrası 'American Board of Orthodontics' kriterlerine uygunluğu değerlendirilebilir,
- Çene ilişkileri analiz edilebilir.

Bunlarla birlikte tanı ya da tedavi ile ilgili notlar alınabilir, görüntülerin çıktısı elde edilebilir ya da e-mail olarak hastaya veya konsültan hekime aktarılabilir.

Dijital model yazılımları ile yapılabilecek uygulamalar

Sanal Set-up

Bu düz tel tekniğinden yola çıkılarak hazırlanmış bir tahmin sistemidir. Sistem, tellerin dişlere bağlanmış halinin simülasyonunu ilerleterek sanal diş hareketlerini gerçekleştirir. Bu şekilde klinisyenin ortodontik diş çekiminin tedaviye olan olası etkilerini değerlendirmesini, farklı tellerin ve braket tiplerinin tedavi sonucuna olan etkisini tedavi öncesinde görmesini sağlar.

Braket pozisyonlandırılması

Dijital modeller kullanılarak braketlerin ideal konumlarının belirlenmesi ve ağız içinde indirekt olarak yapıştırılması

mümkündür. Klinisyen braketlerin dişler üzerindeki konumuna dijital model üzerinde karar verir. Bilgisayara bağlanan braket pozisyonlandırma cihazı vasıtasıyla, cihazda bulunan küçük kamera kullanılarak hastanın ağız içi görüntüleri eş zamanlı olarak ekrana aktarılır. Dijital model planlama yazılımında yansıtılan görüntü ile klinisyenin hazırladığı braket pozisyonu denk geldiğinde sistem, görsel ve işitsel uyarı vererek braketin doğru pozisyonunda olduğunu ve yapıştırlabileceğini belirtir.

İndirekt bonding

Dijital model yazılımları ile birlikte braket pozisyonlanması yapıldıktan sonra indirekt bonding ölçü kaşıkları üretilerek ağız içinde uygulanabilir.

İndirekt bonding kaşıkları çeşitli şekillerde üretilmektedir(Christensen ve Cope 2018). Braket transfer kaşığı, evde veya ofiste transparan veya non-transparan PVS materyalleri kullanılarak üretilir. Bunun yanı sıra bu kaşığın yapımında piyasadaki ısıyla şekillenen essix plaklar kullanılabilir. Kaşık arka uyumlu hale getirilecek şekilde aşındırıldıktan sonra braketler istenen şekilde yerleştirilir. Kaşıkların, 3 boyutlu yazıcılar vasıtasıyla rezin materyalleri kullanılarak üretimi ise diğer bir yöntemdir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi, yüksek frekanslı ses dalgaları yardımıyla vücudun görüntülenmesi işlemidir. Bu yöntemde, diğer birçok görüntüleme yönteminden farklı olarak X ışınları kullanılmaz. Bu da radyasyon yönünden güvenilir bir yöntem olmasını sağlar.

Diş hekimliğinde de pek çok amaçla kullanılabildiği gibi ortodonti alanında da birçok konuda faydalanılabilen bir tekniktir.

Ortodontide ultrasonografi kullanım alanları;

Çiğneme kaslarının değerlendirilmesi

Kranofasiyal kasların tedavi aşamalarında önemli etkisi vardır. Maloklüzyon etiolojisindeki etkilerinin belirlenmesi, oklüzal problemlerin ve çenelerdeki deformitelerin aktif tedavisinde büyük önem taşımaktadır. (Pepicelli ve ark. 2005)

Ultrason görüntüleri genellikle maksillofasiyal alandaki yüzeysel dokularda kullanılır. Sert dokular ses dalgalarını absorbe ettiği için derin dokulara ilerleyemez. Ultrasonografi; çiğneme kaslarının kalınlıklarının ölçülmesinde, bölgesel olarak kranofasiyal kas gruplarının kesitsel incelenmesinde güvenilir bir metottur. (Ariji ve ark. 1994)

Bebeklik yutkunması ve erişkin yutkunmasının karşılaştırılması

Erişkin yutkunmasının sağlanması ortodontik tedavilerin başarısında önemli bir yer tutar. Dil hareketlerinin analizinde pek çok metod kullanılmaktadır; radyo-sinematografi,

elektromyograf ve elektromanyetik artikülografi bu hareketlerin analizinde kullanılan yöntemlerdendir.

Elektropalatografi ve elektromanyetik artikülografi, normal dil fonksiyonunu incelemek için uygun değildir, çünkü bu cihazlarda kullanılan sistemlerle bireylerin normal şekilde yutması zordur. X-ışını sinematografisinde ve bilgisayarlı tomografide hastaya radyasyon verilmesi en önemli dezavantajlarıdır. Manyetik rezonans görüntüleme ise, yüksek maliyetli bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca görüntünün uzun sürede elde edilmesi nedeniyle yutkunma hareketlerini incelemek için uygun değildir. Yutkunma analizinde ultrasonografi kullanmanın avantajları; non-invaziv olması, kolaylıkla tekrar edilebilmesi, diğer yöntemlere göre daha düşük maliyetli olması olarak sayılabilmektedir.

Kondil hareketlerinin görüntülenmesi

Temporomandibüler eklemin normal ve anormal fonksiyonun görüntülenmesi klinisyen için zorlayıcı olabilir. Sagittal açıdan incelemede x ışınları, manyetik rezonans (MR) cihazları ve artroskopi yöntemleri kullanılmaktadır. X ışınları ile görüntülenmenin dezavantajı statik görüntü hakkında bilgi vermesidir. Manyetik rezonans (MR) görüntülemeye ise hastanın baş pozisyonunun yanıltıcı olması en önemli dezavantajıdır. Artroskopi ise cerrahi girişim gerektiren bir teknik olması nedeniyle klinisyenler tarafından daha az tercih edilmektedir

Ultrasonla kondil hareketlerinin gözlenmesinin avantajları şunlardır;

- Özel imkanlara sahip ortam gerektirmez, klinikte bulundurulabilir.
- Cerrahi girişim gerekmeden eklemi görüntülemeyi sağlar.
- Hasta normal baş pozisyonunda veya kondil hareketi pozisyonundan etkilenmeyecek şekilde konumlandırılabilir.

Baş ve boyun bölgesindeki diğer ultrasonografi uygulamaları;

- Lenf bezlerinin görüntülenmesi,
- Cerrahi sonrası ödem, hematomların incelenmesi,
- Göz, troid bezi ve paratroid bezi incelenmesi,
- Dil altı tükürük bezlerinin görüntülenmesi,
- Yapışık dişeti ve sert damak mukozalarının analizi,
- Oklüzal kuvvetler altında yumuşak dokulardaki yer değişikliklerinin incelenmesi

3 Boyutlu Stereofotogrametri

Stereofotogrametri, Yunanca stereos(katı), photos(ışık), grama(çizim) ve metron(ölçme) kelimelerinin birleşmesinden oluşmaktadır. Sistemin çalışma prensibi, insan gözüne benzerlik göstermektedir. Nesnenin derinliğinin kavranması için farklı açılardan en az 2 görüntüye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu teknikte, çeşitli açılardan elde edilmiş fotoğraflar birleştirilerek 3

boyutlu görüntüler elde edilir.

2 boyutlu görüntüleme yöntemlerinin dezavantajları bilgisayarlı tomografi ve lazer tarayıcılar kullanılarak giderilmeye çalışılsa, bilgisayarlı tomografide verilen yüksek doz radyasyon ve tomografi cihazının pahalı olması (Littlefield ve ark. 2003), lazer tarayıcılarda ise uzun tarama zamanı nedeniyle baş hareketine bağlı görüntüde distorsiyon ve artefakt meydana gelebilmesi (Hajeer ve ark. 2004) 3 boyutlu stereofotogrametri cihazının geliştirilmesini hızlandırmıştır.

Bu yöntemin avantajları arasında; doğruluk, kesinlik, görüntüleme süresinin kısa olması nedeniyle harekete bağlı artefakt oluşmaması, yüksek renk çözünürlüğü, tekrarlanan analizler için hastaya zarar vermeden uygulanabilme ve tekrarlanabilme imkanı, arşivleme kolaylığı, gelişmiş yazılımlar aracılığıyla görüntüleme imkanı ve hasta görüntülerinin 3 boyutlu olarak depolanabilme olanağını sunması yer alır.

Yöntemin dezavantajları; cihazlarının diğer basit antropometrik ölçüm yöntemlerine kıyasla pahalı olması, ergonomik kullanım için geniş yere ihtiyaç duyulması, kamera senkronizasyonunun önemi nedeniyle özellikle sık çekim yapılan yerlerde kısa aralıklarla kalibrasyon gerektirmesi gölgeli, parlak, ve transparan yüzeylerin görüntülenmesinde zorlukla karşılaşılabilmesidir.

Kullanım alanları;

- Tedavi hedeflerinin belirlenmesi
- 2 ve 3 boyutlu fotoğrafların arşiv olarak saklanması
- Ortodontik tedavi öncesi ve sonrası görüntülerin değerlendirilmesi
- Büyüme ve gelişimin incelenmesi
- Dudak damak yarıklı bireylerde yumuşak doku değişikliklerinin izlenmesi
- Kranofasiyel sendromların incelenmesi
- Fasiyel asimetrielerin değerlendirilmesi
- Gülümseme estetiğinin değerlendirilmesi (Görgülü ve ark. 2015)

4 Boyutlu Stereofotogrametri

4 boyutlu stereofotogrametri, yalnızca statik yüz görünümü yerine yüz hareketlerinin ve mimiklerin kayıt edilemesi prensibine dayalı bir görüntüleme yöntemidir.

Dudak damak yarıklı hastaların ve ortognatik cerrahi gereken hastaların teşhis ve tedavi planlamalarında yüz hareketlerinin değerlendirilmesi farklı mimik ve fonksiyonlarda sert yumuşak doku ilişkilerinin incelenmesinde kullanılan çalışmalar bulunmaktadır. (Hallac ve ark. 2017)

Sanal Artikülörler

Günümüzde, sanal artikülörler CAD sistemlerle entegre şekilde kullanılabilir. Sanal artikülör parametreleri, gerçek bir artikülöre benzer şekilde ayarlanabilir. Seçilen

artikülöre bağlı olarak, ayarlanabilir parametreler arasında Bennett açısı, kondil açıları, oklüzyonun dikey boyutu, kesici tabla eğimleri gibi parametreler bulunur. Dijital tanı modelleri sanal artikülöre aktarıldıktan sonra protruziv, retruziv ve diğer lateral hareketler simüle edebilir. Bu hareketler sırasında oluşan oklüzal kontaklar izlenebilir (Lepidi ve ark. 2021). Hastanın 3 ve 4 boyutlu spee, Bennet açıları, kondil eğimleri gibi özellikleri bir arada değerlendirilerek oklüzyon parametrelerinin dinamik kaydı sağlanır.

Ortodontik tedavi planlamada TME görüntülemesinin doğru yapılması önem taşır. Sanal artikülörler, mandibula hareketlerinin BT'ye ihtiyaç duyulmadan incelenmesini sağlar.

Ağız içi Tarayıcılar

Ağız içi tarayıcı ile alınan alt ve üst çeneye ait kayıtlar klinik kullanımda sağladıkları avantajlarla geleneksel ölçülerin yerini almaya başlamıştır. Dijital ölçüler kolaylıkla elde edilip, depolama sorunu olmadan istenen herhangi bir yerdeki laboratuvarla paylaşım imkanı sunar. Model analizleri çok daha hızlı ve doğru şekilde yapılabilir. Aynı zamanda farklı uzmanlıklarla konsültasyon ve veri paylaşımında kolaylık sağlar.

Ağız içi tarayıcı ile ölçü almanın avantajları

- ¥ Ölçü detaylı bir şekilde incelenerek, gerekirse ölçü alım sonrası hatalar hemen düzeltilebilir.
- ¥ Bulantı refleksi olan hastalarda ve uyumu düşük olan çocuklarda sürenin kısılmasıyla ve materyalin tadı olmamasıyla avantaj sağlar.
- ¥ Geleneksel ölçüler için depolanması gereken materyal ihtiyacını ortadan kaldırır.
- ¥ Çapraz enfeksiyon riski minimize edilir.
- ¥ Geleneksel ölçülerin depolanma sorunu ortadan kalkar, kırılma ya da hasar gibi sorunlarla karşılaşmaz.
- ¥ Dünyanın herhangi bir yerine anında gönderilebilir.

Aparey Üretiminde Dijitalleşme

CAD/CAM teknolojileri 30 yılı aşkın süredir diş hekimliğinde kullanılmaktadır. Ortodontide kullanımı ise aligner tedavileri, diş morfolojisine özel lingual braket üretim sistemleri (Incognito, 3M-Unitek, Monrovia, Calif.) ve robotik tel bükümü sağlayan (Suresmile, Orametrix, Richardson, TX) sistemlerle yaygınlaşmıştır.

Dijital tedaviler öncelikle sabit mekanikler üzerinde etkisini göstermiştir. 15 yıldan uzun süre önce görsel set-upların hazırlanması, hastaya özel braketlerin üretilmesi ve robotik tel bükümlerinin yapılması için kullanılmıştır. Bu yöntemle konforlu ve etkinliği yüksek sistemler üretilmiştir.

Bu sistem daha sonra labial braketlerde de Insignia (Ormco, Glendora, CA, USA) tarafından kullanılarak bireye özgü indirekt yapılandırılabilen labial braket sistemleri üretilmiştir.

Align Teknoloji tarafından öne sürülen Invisalign sistem ile

dijital model üzerinden tedavi planlama yapılmakta ve tedavi sonuçları bu modeller üzerinden hazırlanmaktadır. Bu teknik, diş hareketlerinin görselleşmesini sağlamakta, hasta ile planlanan tedavi sürecini paylaşmayı kolaylaştırmaktadır.

Pek çok ortodontist tedavinin finishing aşamalarında tel bükümlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu ise tedavi süresini ve hasta başında geçen süreyi uzatmaktadır. Suresmile sistemi, istenen diş pozisyonları elde edilmesinde sabit mekaniklerle ağız içi tarayıcıların kullanılması sonucu en ideal tel bükümlerinin robotik sistemlerle yapılması avantajını sağlar. Bu sistemin diğer bir avantajı herhangi bir sabit mekanik sistem veya marka kullanılabilir olmasıdır. Diş kök pozisyonunun ideal şekilde düzenlenmesinde dijital tomografi kayıtlarının sisteme eklenmesi opsiyonu mevcuttur. Sisteme yüz fotoğraflarının da eklenmesiyle 3 boyutlu planlamanın yapılması sağlanır. Çalışmalarda sabit mekaniklerle teknolojinin birlikte kullanımının tedavi süresini %35'e kadar kısaltabildiği gösterilmiştir. (Sachdeva ve ark. 2012; Tarraf ve Darendeliler 2018)

Tamamen dijital teknoloji kullanılarak üretilen sistemlerden INBRACE (Swift Health Systems, IN., Irvine, CA) teknolojisi, yuvarlak ark telleri ile tamamen hastaya özgü şekilde üretilen lingual sistemlerdir. İnproksimal alanda teller, gingivale kadar uzanarak diş ipi uygulamasını mümkün kılar.

Ortodontik Aygıtların Üretimi

Pek çok ortodontik aygıtın direkt üretimi 3 boyutlu yazıcılar sayesinde olanaklı hale gelmiştir.

Günümüzde en yaygın 3 boyutlu yazılım teknolojileri stereolithografi ve digital light processing (DLP) sistemleridir. Plastik, kobalt, çelik, alüminyum, titanyum, nikel bu yazıcılarda kullanılabilen materyallerden bazılarıdır.

Ortodontik aygıtların üretimi için hastadan geleneksel yöntemle veya dijital yöntemle ölçü alınabilir. Elde edilen geleneksel ölçü taranarak dijital yazılımlara aktarılabilir.

Ortodontik aygıtların dijital olarak üretimi, hasta için konforlu bir deneyim sunmanın yanı sıra hasta başında geçen sürenin kısalmasını sağlar. Bu sistem, ağız tasarımı ve ağız içi istenilen şekilde ağız içinde uyumlanma başarısını artırır. Lazer teknolojisinin de kullanılmaya başlanmasıyla; hyrax, lingual ark, transpalatal ark, herbst gibi metal elemanlar içeren aygıtlar da üretilmektedir.

Hareketli ve fonksiyonel ağız tasarımı; genellikle akrilikten yapılan ağız tasarımı, polimetil metakrilattan millenebilir ya da biouyumlu rezin materyalinden 3 boyutlu yazıcı ile üretilir. Gerekirse ağız tasarımlarına ball ataşmanlar, tutucu elemanlar eklenebilir.

Fonksiyonel ağız tasarımı üretiminde ise, ağız içi tarama mevcut pozisyonunda ve istenilen pozisyonunda olacak şekilde 2 ayrı durumda taranır. Bu iki kayıt doğrultusunda fonksiyonel aygıtlar üretilir.

Sabit retainer üretimi; pek çok klinisyen tarafından tercih edilen bu retansiyon elemanları CAD/CAM teknolojisi ile braketler çıkarılmadan önce ya da sonra ağız içi tarayıcılar ile

taranarak üretilir. Lingual braketlerin veya lingual yüzeylerde yardımcı elemanların varlığında dahi yazılımlar vesilesiyle lingual yüzeylerde bulunan kısımlar kaldırarak uygun retaineri tasarlamak mümkündür.

Bu yöntemle tasarlanan retainerlerden biri olan MEMOTAIN; şekil hafızalı nitinol tellerden üretilir. Geleneksel retainerlere göre daha ince ve diş yüzeyine daha adaptiftir. Hastaya yüksek konfor ve retansiyon başarısı sunması tercih edilme nedenlerindendir.

Dijital teknolojinin kullanıldığı alanlardan biri de indirekt bondingdir. Bu yöntem, ortodontik tedavinin başarısını arttıran ve tedavi sürecini hızlandıran bir yöntem olsa da az sayıda ortodontist tarafından kullanılmaktadır. Bunun nedeni, klinik ve laboratuvar sürecinin yüksek hassasiyet gerektirmesi ve yüksek maliyetidir. Ağız içi tarama ve 3 boyutlu yazıcılar ile üretim sistemleri sayesinde indirekt bonding çok daha kolay uygulanabilir bir prosedür haline gelmiştir.

Tüm avantajlarının yanı sıra dijital teknolojinin tehlikeli yanları da bulunmaktadır. 3 boyutlu yazıcı kullanımının artmasıyla "Evde kendin yap" gibi uygulamalarla hastalar, hekim muayenesi olmaksızın internet üzerinden siparişlerle tedavi olmaya çalışmaktadır. Bu ise yanlış tedavi uygulamaları sonucu yan etki görülme sıklığını arttırmaktadır. (Tarraf ve Darendeliler 2018)

Dijital İş Akışı

Geleneksel ölçü alma yöntemlerinin ortadan kalkışı, dijitalleşmenin yaygınlaşması, klinisyene ve hastaya pek çok avantaj sağlar. Hasta konforu artar, hazırlanan ağız tasarımlarının oturmaması gibi klinik problemlerle nadiren karşılaşılır, kargolama maliyetleri azaltılır, ulaşım süreleri kısalır, işin laboratuardan dönüşü çok daha çabuk olur, ofis hijyeni artar, dünyanın farklı yerlerindeki teknisyen, hasta ve konsültan hekimlerle iletişim üst düzeyde olur.

Bu avantajların yanında dezavantajları; uygulama için gereken cihazların ve yazılımların yüksek maliyetleri, konuya özelleşmiş eğitimli eleman ihtiyacına gereksinim olmasıdır.

Tele-Ortodonti

Tele-ortodonti, uzaktan ortodontik tedavi hizmeti sunmaya verilen isimdir. Bu şekilde birebir temas yerine sanal olarak paylaşımlarla tedavi sürecinde iletişim sağlanmaktadır. Bu yöntem, hizmet vermek açısından dezavantajlı olan bölgelerde yaşayan ya da sık sık seyahat eden bireylere uygulama açısından avantaj sağlar. Hasta takip randevuları için ofise gelmez, sadece uygulama yapılması gereken aşamalarda fiziksel randevu oluşturulur.

Bu yanı sıra bu yöntem erken tanı açısından avantaj sağlar. Kopan braket, kırılan ağız tasarımı, oturmamış aligner gibi durumların erken tanısına yardımcı olur.

KAYNAKLAR

- Ariji E, Ariji Y, Yoshiura K, Kimura S, Horinouchi Y, Kanda S. Ultrasonographic evaluation of inflammatory changes in the masseter muscle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:797-801.
- Brooks SL. CBCT dosimetry: orthodontic considerations. *Semin Orthod* 2009; 15: 14–18.
- Christensen LR, Cope JB. Digital technology for indirect bonding. *Semin Orthod* 2018; 24: 451–60.
- Farman AG, Scarfe WC. Development of imaging selection criteria and procedures should precede cephalometric assessment with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130:257-65.
- Görgülü S, Duran GS, Dindaroğlu F. Güncel bilgiler ışığında ortodonti. 1.baskı. Gümüş Kitabevi, Ankara, 2015; 367-379.
- Gravely JF, Benzie LDS, Benzie PM. The clinical significance of tracing error in cephalometry. *Br J Orthod* 1974;1: 95–101.
- Hajeer MY, Millett DT, Ayoub AF, Siebert JP. Current products and practices: applications of 3D imaging in orthodontics: Part I. *J Orthod* 2004; 31: 62–70.
- Halazonetis DJ. From 2-dimensional cephalograms to 3-dimensional computed tomography scans. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005; 127: 627–37.
- Hallac RR, Jennifer F, Kane AA, Seaward JR. Dynamic facial asymmetry in patients with repaired cleft lip using 4D imaging (Video Stereophotogrammetry). *J Craniofac Surg* 2017; 45: 8–12.
- Heil A, Gonzalez EL, Hilgenfeld T, Kickingeder P, Bendszus M, Heiland S, Ozga AK, Sommer A, Lux CJ, Zingler S. Lateral cephalometric analysis for treatment planning in orthodontics based on MRI compared with radiographs: a feasibility study in children and adolescents. *Plos one* 2017.12.
- Houston WJB, Maher RE, McElroy D, Sherriff M. Sources of error in measurements from cephalometric radiographs. *Eur J Orthod* 1986; 8:149-151.
- Joffe L. Current products and practices orthocad™: digital models for a digital era. *J Orthod* 2004; 31: 344–47.
- Kalender WA. Review x-ray computed tomography. *Phys Med Biol* 2006; 51: 29–43.
- Karatas OH, Toy E. Three-dimensional imaging techniques: a literature review. *Eur J Dent* 2014 Jan; 8: 132-140.
- Katti G, Ara SA, Shireen A. Magnetic resonance imaging (MRI)-a review. *Int J Dent Clin* 2011: 65–70.
- Lepidi L, Galli M, Mastrengelo F, Venezia P, Joda T, Wang HL, Li J. Virtual articulators and virtual mounting procedures: where do we stand? *J Prosthodont* 2021; 30: 24–35.
- Littlefield TR, Kelly KM, Cherney JC, Beals S, Pomatto JK. Technical strategies development of a new three-dimensional cranial imaging system. *J Craniofac Surg* 2004 Jan;15: 175-81
- Mckee IW, Williamson PC, Lam EW, Heo G, Glover KE, Major PW. The accuracy of 4 panoramic units in the projection of mesiodistal tooth angulations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002; 121: 166–75.
- Pepicelli A, Woods M, Briggs C. The mandibular muscles and their importance in orthodontics: a contemporary review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005; 128: 774–80.
- Sachdeva RCL, Aranha SLT, Egan ME, Gross HT, Sachdeva NS, Currier GF, Kadioglu O. Treatment time: suresmile vs conventional. *Orthodontics(chic)* 2012; 13:72–85.
- Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130: 257-265.
- Tarraf NE, Darendeliler MA. Present and the future of digital orthodontics. *Semin Orthod* 2018; 24: 376–85.
- Visser H, Rödig T, Hermann KP, Nat R. Dose reduction by direct-digital cephalometric radiography. *Angle Orthod* 2001; 71:159-163.
- White SC. Cone-beam imaging in dentistry. *Health Phys.* 2008; 95: 628-637.

Ağrılı Deneyimlere Bağlı Gelişen Dental Fobi ve Dental Fobi Gelişiminde İlgili Beyin Bölgeleri

Dental Phobia Developing Due to Painful Experiences and Related Brain Regions in the Development of Dental Phobia

Asuman KABADAĞ MERMERCİ ‡
Hicran DÖNMEZ ÖZKAN*



<https://orcid.org/0000-0002-5024-2361>

<https://orcid.org/0000-0002-4495-2756>

‡ MDS, PhD-Etimesgut Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Ankara, Türkiye

* DDS, PhD-Aydın Adnan Menderes University, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı Efeler/Aydın, Türkiye

ÖZET

Öğrenme çeşitli modellere sahip olan, pek çok beyin bölgesinin eş zamanlı katılımını gerektiren, nöronların uyarılmasının ve buna bağlı olarak çok çeşit ve miktarda nörotransmitter salımının gerçekleştiği, ilgili gen bölgesinde aktif protein sentezini içeren karmaşık bir süreçtir. Öğrenme; edinilen bilgilere ve yaşanan deneyimlere göre kişinin davranışlarını değiştirebilme yeteneğini tanımlarken, bellek; bilgiyi koruma, depolama ve geri çağırma işlevlerini ifade eder. Dünya genelinde yaklaşık olarak her 6 kişiden birinde görülen dental korku, çoğunlukla tedavilerde yaşanan olumsuz ve ağrılı deneyimlere bağlı olarak gelişmektedir. Bu durum kişilerde tedavilere gitmeyi engellemekte veya tedavilerini geciktirmelerine neden olmaktadır. Bu derlemede, öğrenme çeşitleri, yaşanan anıların, özellikle acı ve ağrı hissinin geliştiği buna bağlı gelişen korku gibi güçlü duyguların eşlik ettiği anıların öğrenme modeli ele alınmıştır. Ağrılı dental deneyimlere bağlı gelişen korkunun neden hayat boyu unutulmadığı, neden diğer anılara göre daha etkili şekilde uzun süreli belleğe depolandığı ve diş hekimi korkusunun oluştuğu ilgili beyin bölgelerinin öğrenmeye katkıları anlatılmıştır.

Anahtar sözcükler: cAMP, emosyonel hafıza, öğrenme protein kinaz

ABSTRACT

Learning is a complex process with various patterns that requires the simultaneous involvement of many brain regions, stimulation of neurons, and thus the release of a wide variety and amount of neurotransmitters, and active protein synthesis in the relevant gene region. Learning refers to the ability to change behaviors based on the knowledge acquired and experiences, and memory refers to the functions of preserving, storing and recalling this information. Due to the negative and painful experiences experienced in dental treatments, the fear that develops in people against treatment prevents them from going to dental treatments or causes them to delay their treatment. Dental fear and anxiety, which is common among people, is seen in approximately one in 6 people worldwide. In this review, the learning model of learning types, memories experienced, especially those accompanied by strong emotions such as fear that developed pain and pain, were discussed. It is explained why the fear that develops due to painful dental experiences is not forgotten for life, why it is stored in long-term memory more effectively than other memories, and the contribution of the related brain regions to learning, where dental fear occurs.

Keywords: cAMP, emotional memory, learning, protein kinase

GİRİŞ

Anılar ve düşünceler, sinirsel iletinin sonucu nöronlar arası sinaptik iletideki duyarlılığın değişimi ve nöronlar arası salgılanan nörotransmitter miktarının artışı, nöronlardaki dentritik yapıların değişimi ve protein sentezindeki miktarın artışı sayesinde beyinde depolanırlar (Roozendaal & McGaugh, 2011). Hafızamızda her bilgi her zaman eşit düzeyde saklanamaz, kimi hatıraları daha güçlü hatırlayabiliyorken bazılarını çok iyi hatırlayamayız. Hafıza modülasyonlarına ilişkin yapılan çalışmalarda hafızanın gücünün her bölgede ve her durumda aynı olmadığı, duygusal anlamda önemli olan deneyimlerin hormonal ve beyin sistemlerini aktive ettiği ve hafızada daha etkin biçimde saklandığı görülmüştür (Barret ve ark, 2018). Bu derlemede diş hekimi muayenesi ve tedavi sırasında yaşanan ağrı ve korkulu deneyimlerin beyinde nasıl daha etkin bir biçimde depolandığı ve bu bellek kayıtlarına bağlı olarak gelişen dental fobi anlatılmıştır. Günümüzde toplumda dental sağlığın geliştirilmesi için, kişilerde var olan dental anksiyete ve korkuların da tedavisinin gerekli olduğu bilinmektedir. Bu konuda kişilere psikolojik destek ve tedaviler, hipnoterapi, regresyon gibi çeşitli terapiler uygulanmaktadır. Bu terapilerin yanı sıra hastalarda dental fobiye yol açmayacak şekilde muayene ve işlemlerin yapılması da özellikle önem arz etmektedir. Hastalarda ağrı ve acılı deneyimlere bağlı gelişen dental korku ve anksiyete olabileceği gibi, yapılan ağrısız ve acısız işlemlerle de hastada yeni bir öğrenme modeli gelişebilir.

Öğrenme; nöral sistemde medial temporal lob (özellikle hipocampus), neokortikal beyin bölgeleri (duysal alan, prefrontal korteks, parietal ve motor korteks), bazal nükleuslar ve orta beyin dopaminerjik sisteminin görev aldığı ve birlikte çalıştığı, bilinç ve düşünce süreçlerinden oluşan bir işlevdir. Öğrenme süreçlerindeki en önemli anahtar, öğrenme sürecine etki eden güçlü duygular ve edinilen bilginin pekiştirilmesidir. Bu anlamda dental tedaviler sırasında da yaşanan ağrı deneyimlerin ileri dönemlerde korku, kaygı ve anksiyeteye dönüşebildiğini görebilmekteyiz. Dental korku ve anksiyete dünya genelinde yaklaşık olarak her 6 kişiden birinde yaygın şekilde görülmektedir. Diş hekimi korkusunun gençlerde yaşlılara göre yüksek olduğu bilinmekle birlikte, kadınların erkeklere göre dental tedavilerde daha yüksek endişe yaşadıklarını bildiren çalışmalarda mevcuttur (Enkling ve ark. 2006).

Bir bilginin kalıcı hale gelebilmesi için, santral sinir sisteminde bilgiyi kodlayan nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların artışı ile ortaya çıkan, uyarı eşiği düşürülmüş nöral yolların oluşması gereklidir. (Alvarez & Squire 1994, McClelland ve ark. 1995). Sinaptaki bir deşarj öyküsü sonucunda sinaptik işlevlerde kısa ve uzun süreli değişiklikler oluşabilir, yani yaşanan deneyime bağlı olarak sinaptik ileti güçlenip zayıflayabilir. Öğrenmenin ve belleğin çeşitlerini ortaya koydukları için bu değişiklikler lokalizasyon açısından presinaptik veya postsinaptik olarak sınıflandırılabilir (Alvarez & Squire, 1994, McClelland ve ark. 1995). Nöronlar arası sinaptik bağlantıların artışı (sinaptik güçlenme) her nörona bağlantı yapan presinaptik uç sayısı ve bunların postsinaptik nöronda

oluşturduğu eksitator post sinaptik potansiyellerin (EPSP)'lerin artması demektir. EPSP'lerin sumasyonu ile postsinaptik nöronun uyarılma eşiği düşer (eksitabilite artışı) ve eşik altı uyarılarla bile kolayca uyarılabilir hale gelir. Bu mekanizmanın ortaya çıkabilmesi için o bölgeye ait tüm nöronlarda; uyarıyı alacak dentrit, dentritik spina ve reseptörlerin, uyarıyı taşıyan presinaptik akson terminallerinin; sinaptik nörotransmitter veziküllerin sayıca artması gerekir. Bu artış bu yapılara ait ilgili bölgelerde protein sentezi ile gerçekleşir (Alvarez & Squire 1994, McClelland ve ark. 1995).

Öğrenmenin çeşitli modelleri incelenmiş ve öncelikle 2 alt başlık altında toplanmıştır.

1. Assosiyatif Olmayan Öğrenme

Genel anlamda bilinç farkındalığı olmadan gelişen öğrenme süreçlerini kapsar. Asosiyatif olmayan öğrenmede habitüasyon ve sensitizasyon olarak 2 form görülmektedir.

1.1 Alışma (habitüasyon)

Bilinç farkındalığı olmadan gelişen öğrenme modeline en iyi örnek alışmadır. Nötral bir uyarı sürekli tekrarlanırsa, bir süre sonra habitüasyon gelişir. İlk uyarıldığında tepki verilen ve refleks geliştiren bir uyarı bir süre sonra, eğer canlıya zarar vermiyorsa veya ilgisini çekmiyorsa, beyin tarafından önemsiz olarak algılanır ve herhangi bir tepki oluşturmaz. Daha sonra uyarı tekrarlanırsa da durum değişmez. Uyarana karşı ya düşük elektriksel yanıt oluşturulur ya da hiç elektriksel yanıt oluşturulmaz. Bu mekanizmada, azalan hücre içi Ca ve presinaptik uçtan azalan nörotransmitter salımı ve giderek Ca kanallarının aktivitelerini kaybetmeleri etkilidir (Péran ve ark. 2010). Beynimizin sinaptik yolları baskılama yeteneği sayesinde gerekli görülmeyen bilgiler baskılanır ve habitüasyon gelişir. Habitüasyon, beyin kapasitesinin ayarlanmasında gerekli ve önemli bir mekanizmadır (Péran ve ark. 2010).

Dişhekimi muayenesi öncesi korkulu ve kaygılı bekleyiş süreci, ağrısız ve sorunsuz bir tedavi seansları ile tamamlandığında kişilerde habitüasyon gelişmesine neden olur. Ağrısız ve rahat tedavi deneyimleri kişilerin diş hekimi korkusunu azaltarak tedavilerini erteleme ve tedaviden kaçışı azaltır (Enkling N ve ark 2006).

1.2 Duyarlaşma (sensitizasyon)

Habitüasyonun tersi olarak kabul edilen ve en basit organizmalardan en karmaşık olanlarına kadar tüm canlılarda mevcut olan öğrenme şeklidir. Canlıların zararlı bir uyarı ile bir kez veya çok sayıda karşılaştıktan sonra, uzun süre güçlü elektriksel yanıt oluşturmaya karakterize durumdur. Örneğin ağrılı bir uyarı ile ilk karşılaşıldığında duyulan acı, aynı uyarı ile tekrar karşılaşıldığında, ağrılı uyarı ile canlı arasında herhangi bir temas olmasa bile canlıda uyarıdan kaçma yönünde tepkiye yol açar. Tedavi sırasında ağrılı uyarıya maruz kalan kişinin sonrasında, daha az ağrılı ya da ağrı duymayacağı bir işlemde de ağrılı uyarıya verdiği tepkinin aynısını göstermesi diş hekimliği alanında sensitizasyona örnek olarak verilebilir. Sensitizasyonun biyokimyasal mekanizmasında, ağrılı uyarının canlının nöronlarındaki

presinaptik sinir uçlarında sonlanan serotonerjik sinirlerde deşarja neden olduğu görülmüştür. Bu yüzden duyarlaşmanın aslında bir çeşit presinaptik kolaylaşma olduğu da söylenebilir (Ostroff ve ark,2010).

2. Assosiyatif Öğrenme: Bir uyarıcı ile diğer uyarıcılar arasında ilişki kurarak öğrenme esasına dayanan bu öğrenme modeline en tipik örnek; canlının acı duyacağı veya ağrılı bir uyarıcıyla temas etmesi sonrasında, ağrılı uyarıcıyla temas etmemeyi öğrenmesidir. Canlılar olasılık ve bağlantıları değerlendirip uyarıcıların birbirleriyle ilişkisini bir araya getirerek öğrenmeyi gerçekleştirirler. Öğrenmenin gerçekleşebilmesi için tüm uyarıcı ve uyarıcıların bir anlamlılık oluşturması şarttır. Pek çok farklı modeli olan asosiyatif öğrenmenin en klasik örneği koşullu refleksdir. Koşullu refleks, önceden yanıt oluşturmayan veya çok hafif yanıt oluşturan bir uyarıcıya karşı normalde bu yanıtı uyandıran bir diğer uyarıcının sürekli eşleştirilmesiyle kazanılan bir refleks yanıtıdır. Pavlov'un köpeklerle yaptığı klasik deneyi en bilinen örnektir.

Assosiyatif öğrenme bilinçli öğrenmedir. Diş hekimisi tedavi öncesi, hastaya yapacağı her işlem hakkında detaylı bilgi vermeli ve hastayı önceden hazırlamalıdır. Diş hekimliği açısından, anestezi yapılmadan önce ağrılı uyarıcıya cevap veren kişinin anestezi yapıldıktan sonra ağrı duymaması, 'anestezi yapılmıca ağrı duymayacağım' durumu asosiyatif öğrenme modeline örnek oluşturur. İlk deneyiminde anestezi sonrası ağrı duymayan kişi, gelecek deneyimlerinde de anestezi sonrası ağrı duymayacağını bilir.

Beynin en önemli işlevlerinden biri de öğrenilen bilgilerin kaydedilmesi, bellek oluşturulması ve oluşan bu belleğin geri çağırılması (hatırlama) dır. Bellek sınıflandırılması beyinde kaydedildiği yere ve kaydediliş şekline göre, açık (eksplisit) veya örtük (implisit) olarak sınıflandırılır. Süreye göre de bellek sınıflandırılması yapılabilmekle birlikte sürelerine göre bellek; kısa, orta ve uzun olarak 3 bölümde incelenir (Barret ve ark, 2018).

1. Kısa Süreli Bellek

Nöronlar arası sinapslarda meydana gelen sürekli turların kısa süreli belleği oluşturduğu düşünülmektedir. Bilgi tekrarlanarak işleyen bellekte tutulur (Barret ve ark, 2018). Bir telefon numarasının arama yapmadan önce tekrarlanması gibi kısa sürelidir. Birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar sürelidir.

2. Orta Süreli Bellek

Bu tür belleğin süresi, dakikalarla bazen haftalarla ölçülebilir. Daha kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirilmedikçe, bu anılar giderek kaybolur. Kalıcı biçime dönüşmek üzere pekiştirildiklerinde ise, uzun süreli bellek olarak sınıflandırılır.

3. Uzun Süreli Bellek:

Hayat boyu hatırlanmak üzere depolanan anıların oluşturduğu bellek türüdür. Kısa süreli belleğin haftalar veya yıllar sonra anımsanabilmek üzere uzun süreli belleğe dönüştürülebilmesi için pekiştirilmesi gerekir. Kısa süreli bellek

eğer yinelenerek etkinleştirilirse uzun süreli bellekten sorumlu sinapslarda kimyasal, fiziksel ve anatomik değişikliklere yol açacaktır. Bu süreç en düşük düzeyde pekiştirme için 5 ile 10 dakika, güçlü pekiştirme için ise 1 saat ve üzerinde süre gerektirmektedir.

Beyinde uzun süreli belleğin oluşumunda bilginin pekiştirilmesi yanında, anı ya da deneyimin güçlü bir duyguyla (korku, acı, ağrı, üzüntü vs) birlikte yaşanması etkilidir. Eğer duygusal, ağrılı, acılı bir deneyim yaşandı ancak sonraki ilk dakikalar içinde, elektriksel uyarı ile konvülsiyon oluşturulursa bu duysal deneyim anımsanmayacaktır. Beyin sarsıntısı, birden uygulanan derin anestezi veya beyin dinamik işlevini geçici olarak engelleyen herhangi bir etki, uzun süreli bellek sürecini engelleyebilir (Abel ve ark.1997, Frey ve ark.1993).

Uzun süreli bellek gelişiminde en önemli beyin bölgesini oluşturan hipokampusta erken ve geç dönemli aktivasyonlar meydana gelir. Erken dönemde 1-3 saat arasında herhangi bir protein sentezi görülmezken, 4 saat ve daha sonrasında, 24 saate kadar protein kinaz A tarafından aktive edilen protein sentezi görülmektedir. Değişiklikler hem presinaptik hem de postsinaptik uçlarda gerçekleşir (Abel ve ark.1997, Frey ve ark.1993). Yapılan çalışmalarda uzun süreli bellek gelişimi sürecinde sinapsların çoğunda çok çeşitli fiziksel ve yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Protein transkripsiyonunu uyarıcı, DNA etkisini engelleyen ilaçlarla çalışıldığında presinaptik nöronda yapısal değişiklikler ortaya çıkmamakta ve kalıcı bellek izi oluşmamaktadır. Bu nedenle, gerçek uzun süreli belleğin gelişebilmesi, sinapsların sinirsel sinyalleri iletebilmek için kendi duyarlılıklarını değiştirecek olan fiziksel yeniden yapılanmalarına bağlıdır (Bailey ve ark.2008, Lunch Ma ve ark.2004, Kandel ve ark. 2000).

Nöronlarda bir bilgi ya da deneyimin uzun süreli bellekte saklanması meydana gelen en önemli fiziksel değişiklikler; nörotransmitter salgısını artırmak üzere vezikül sertleşme bölgelerinin artması, serbestlenen nörotransmitter vezikül sayısının artması, presinaptik sonlanma sayısının artması, dendrit spinaların yapısında, daha güçlü sinyal iletimini sağlayacak yapısal değişikliklerin oluşması, nöron sayıları, sinaps sayıları ve sinapslardaki, yapısal değişiklikler olarak sayılabilir. Gerçek uzun süreli bellek izlerinin oluşması sırasında; sinapslarda sinyal iletimi kapasitesini artırmak üzere, yapısal kapasite de farklı biçimlerde gelişmektedir (Bailey ve ark.2008, Lunch Ma ve ark.2004, Kandel ve ark. 2000).

Bellek oluşumunda etkili olan beyin bölgelerine bakacak olursak, ilk olarak karşımıza hipokampus çıkmaktadır. Beynin medial temporal lobunda yer alan, hafıza oluşumu ve yön bulmada önemli rolü olan hipokampusla ilgili yapılan çalışmalar, öğrenmede ilk bilgilerin beyin bu bölgesine geldiğini buradan bellek oluşumunun sağlandığını göstermiştir. 1969 yılında Brenda Milner'in öcölük ettiği çalışmalar sonucunda hipokampus ve medial temporal loba ait hafıza ve öğrenme modellerinin açıklanmasına başlanmıştır. (Schacher&Tulung,1994). Amigdalanın da hafıza oluşumu üzerine nöromodülatör etkili olduğu, hafıza ve öğrenme üzerine yapılan ilk çalışmalardan beri bilinmektedir. Hipokampusa bağımlı olmakla birlikte yüksek seviyede emosyonel ve

motivasyonel aktivitelerin oluşumunda önemlidir. Diş hekimi korkusu ve bu duruma bağlı gelişen reaksiyonların yönetildiği merkezlerden biri de amigdaladır. Kişisel ve emosyonel anılar çağrıldığında amigdala aktif hale geçer. Amigdalada koşullu refleks şeklinde emosyonel öğrenme oluşur ve refleks tetikleyebilecek herhangi bir ipucu anksiyete ve korkulu beklentiye yol açar. Yaşanan daha önceki deneyimlere bağlı olarak, uzun süreli potansiyelizasyon (LTP) geliştirilerek saklanmış anıları geri çağırarak herhangi bir durum, amigdala aktivasyonunu sağlar. Amigdalanın emosyonel aktivite oluşumunda direk vücut bölgelerine gönderdiği uyarılar da kişide gelişebilecek hormonal değişimleri tetikler. Hormonal değişimlere bağlı gelişen taşikardik reaksiyonlar, titreme, terleme, kan basıncının artışı amigdaladan vücuda gönderilen uyarılara bağlı olarak gelişir (Ellis & Kesner, 1981).

Korku temelli öğrenme modelinde uyarıların özellikle lateral amigdaladan başladığı ve amigdalanın merkezi nukleuslarına doğru aktığı görülmüş olup, lateral amigdalanın, bazal amigdala ile de doğrudan ve dolaylı olarak ilişki halinde olduğu belirtilmiştir. Merkezi amigdala nukleuslarına doğru olan ileti yolu, otonomik ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesini sağlar. Amigdalanın lateral nukleusundaki sinaptik plastisite, korku temelli asosiyatif öğrenme formunu oluşturur. Daha önceki çalışmalarda prelimbik korteksin de korku ile öğrenmede bazal ve merkezi amigdala çekirdekleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Blair ve ark. 2001, LeDoux ve ark. 2000, Paré ve ark. 2002).

Özellikle lateral amigdala (LA), korkuyla öğrenme durumunda LTP oluşturulması, belleğin korunması ve saklanması için gerekli protein transkripsiyonunun yapıldığı bölgedir. LA'ya protein sentezini inhibe edici ilaç verilirse kısa süreli bellekte bozulma görülmez ama kısa dönemden uzun döneme geçişte hasar meydana gelir (Schafe ve ark.2005). Hem nöron gövdesi hem de dendritlerde protein sentezi korku temelli öğrenmede sinaptik plastisite için önemlidir. Yapılan çalışmalarda korku temelli öğrenme sonrası, lateral amigdalada poliribozomların ve dendritlerde protein sentezinin arttığı gösterilmiştir (Ostroff ve ark.2010). LA'da korku temelli öğrenme sonrası sinapslarda translasyonu düzenleyen protein olan Cytoskeletal Associated protein (Arc/Arg3.1)'in de artışı görülmüştür (Guzowski ve ark, 2002). Yapılan diğer çalışmalar da amigdalanın adrenerjik aktivasyonu yöneten kritik bir bölge olduğunu düşündürmektedir. Adrenomeduller ya da duygusal deneyim sonrası epinefrinin, hafıza ve öğrenmede amigdalanın elektriksel simülasyonunu artırarak etki ettiği düşünülmektedir (Liang ve ark, 1985).

Duygusal durum değişikliklerinin, stres hormonlarının amigdala üzerine dolayısıyla da hafıza ve öğrenme üzerine etkili oldukları bilinmektedir. Amfetaminin öğrenme öncesinde ya da sonrasında infüzyonu uzun dönemli hafızayı artırmaktadır (Soetens ve ark, 1995). Bunun yanı sıra duygusal uyarılmadan önce propanolol infüzyonunun duygusal uyarılmaya bağlı gelişen uzun süreli belleği bloke ettiği görülmüştür. Amigdala aktivasyonunun duygusal uyarılara bağlı olarak geliştiği yapılan deneylerle gösterilmiştir. Amigdalanın bilateral lezyonlarında duygusal hafızanın

gelişmediği de bilinmektedir. (Hurlemann ve ark.2008, Van Stegeren.2008) Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) kullanılarak yapılan çalışmalarda da duygudurum değişikliklerine bağlı gelişen hafıza gelişiminde etkilenen bölgenin de yine amigdala olduğu kanıtlanmıştır. PET ve fMRI çalışmalarında ayrıca sağ amigdalanın erkeklerde, sol amigdalanın kadınlarda hafızanın artışına bağlı aktivite artışı gösterdiği de görülmüştür (Cahill ve ark.2001, Cahill ve ark.2004). Bu bilgilerin yanı sıra, duygusal hafızada amigdala tek başına rol oynamaz. PET ve fMRI çalışmalarında amigdala aktivasyonunun hipokampal ve parahipokampal alanlarda da etkileşim içinde olduğu görülmüştür. Duygusal hafızada yapılan yol analizinde de ipsilateral parahipokampal gyrus ve ventrolateral prefrontal korteksten geçtiği görülmüştür. (Hamann ve ark.1999, Kilpatrick & Cahill, 2003)

Korku ile Öğrenme Modelinde Moleküler Mekanizmalar

Gerçek öğrenme hem voltaj kapılı hem de N Methiyil D Aspartic acid (NMDA) kapılı kanallara bağımlı olarak gerçekleşir (Bauer ve ark. 2002). NMDA reseptörleri hem presinaptik hem de postsinaptik aktivitede önemli olan Ca geçişini düzenlerler. Presinaptik NMDA içeren reseptörler transmitter olarak glutamati kullanırlar ve lateral amigdalada postsinaptik NMDA reseptörleri, uzun süreli bellek oluşumuna Ca akışını artırarak katkıda bulunurlar. Lateral amigdalanın hem koşulsuz uyarıların hem de işitsel uyarıların ulaştığı bölge olduğu ve bu bölgeye NMDA antagonistleri verildiğinde korku temelli öğrenme hasarlarının olduğu görülmüştür (Rodrigues ve ark.2001). Yapılan çalışmalarda NMDA antagonistlerinin LA'da sinaptik transmisyonu da bozduğu, bunu da sinaptik sekonder mesajcıların yollarını hasarlayarak yaptıkları görülmüştür (Fourcaudot ve ark.2009)

Sinaptik plastisitenin açıklanması için tüm dünyada kullanılan moleküler biyolojik markerlar cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2 ve CREB'dir. Hem kısa dönemli hem uzun dönemli, implisit ve ekspisit belleğin açıklanmasında anahtar rolü üstlenirler. Davranışsal öğrenmenin değişik nörotransmitterlerin artışına bağlı gelişen presinaptik kolaylaştırmaya bağlı olduğu bunun yanı sıra postsinaptik etkileşimin de önemli olduğu gösterilmiştir. Korku temelli öğrenme modellerinde duyarlılığı artıran ara nöronlarda da serotonin salımının aktivasyonu görülmektedir. Serotonin de etkilerini cAMP aracılığıyla gösterdiği bilinmektedir. Kısa süreli bellekle başlayan ve dakikalar süren öğrenmenin uzun süreli olmasında ve günler, haftalar sürmesinde etkili olan nörotransmitterin serotonin olduğu görülmüştür. Davranışsal öğrenme modelinde özellikle de korku ile öğrenme modellerinde, deney hayvanlarına verilen elektrik şoku da eklendiğinde serotonin salımının arttığı görülmüştür (Montrolo ve ark.1986, Eliot ve ark,1994).

cAMP, 1958 de Sutherland tarafından sekonder mesajcı olarak keşfedilmiş olup belli bazı hormonların aktivasyonunu sağlar. Epinefrin gibi hücre membranını doğrudan geçemeyen hormonların etkilerini gösterebilmeleri için bu sekonder mesajcılara ihtiyacı vardır. Serotonin salımı cAMP seviyesini artırmakla birlikte, duysal nöron içine direkt cAMP enjeksiyonu

da total cAMP seviyesinde artışa neden olur (Sutherland,1992). cAMP ile ilgili deneyler yapılırken, cAMP'nin bir kinazı aktiflediği keşfedilmiş ve protein fosforilasyonunu sağlayan cAMP'nin etkilerinin bir protein kinaza bağlı olarak gerçekleştiği görülmüştür. Protein kinaz A (PKA) olarak isimlendirilen ve Sutherland, Edwin Krebs ve Edmond Fisher tarafından keşfedilen bu protein 1968'de genel sekonder mesajcılarının fonksiyonlarının öğrenilmesi açısından öncülük etmiştir (Corbin & Krebs,1969).

PKA, ikisi düzenleyici, ikisi de katalize edici olmak üzere dört alt gruptan oluşur. Katalizör olan alt gruplar, enzim fosforilasyonunda görevlidirler. Hücrede cAMP düzeyindeki artışlar, cAMP'nin PKA'nın düzenleyici alt ünitesine bağlanmasını ve katalitik subünitte konformasyonel değişikliklere yol açmasını ve substratların fosforilasyonunu sağlar. Katalitik subünite direk verilen PKA'nın da duysal ve motor nöronlar arasında transmitter salımında artışa yol açtığı da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Castellucci ve ark.1980). Duysal nöronlarındaki serotonin aktivasyonu sonucu lokal cAMP aktivasyonu PKA katalitik ve düzenleyici subunitleri birbirinden ayırır. Katalitik ünite sinaptik terminalde farklı substratların fosforilasyonunu sağlar. Potasyum kanallarının ve proteinlerin serbestlenmesine yol açar ve transmitter akışını artırır. Sonuçta kısa süreli bellek gelişir. Serotonin stimülasyonu çok kez tekrarlanır ve cAMP seviyeleri çok artarsa sinaptik plastisite gelişir ve daha fazla stimülasyon PKA'nın subuniti olan p42 Mitogen activated protein kinase (MAPK) hücre çekirdeğine doğru hareket eder. Burada transkripsiyon faktörleri fosforillenir ve uzun süreli hafıza için gerekli genler üretilir. PKA'nın aktivasyonu, nuklear sinyal ve korku temelli öğrenme gelişimi için gerekli diğer proteinlerin (örneğin CREB ve diğer kinazlar) fosforilasyonunu aktive eder. Protein sentezi transkripsiyona faktörlerine bağlıdır. Hafıza ve öğrenmede en önemli transkripsiyon faktörlerinden biri olan CREB, korku temelli hafıza ve öğrenmede de önemlidir. Korku temelli öğrenmede de LA'da CREB artışı gösterilmiştir (Han ve ark. 2007). PKA aynı zamanda kendisi nukleus translokasyonunu ve RNA sentezinin düzenlenmesini sağlar. PKA, Norepinefrinle de aktive olabilmekte ve Guanilat Siklaz (Gs) ve cAMP ile stimülasyonu sağlanmakta ve intrasellüler Ca miktarını artırmaktadır (Moita ve ark, 2002).

Uzun süreli bellek, spesifik sinaptik proteinlerin aktivasyonuna ve gen ekspresyonuna bağlıdır. Gen ekspresyonunda inhibitör rol oynayan proteinler uzun süreli hafızayı etkileyebilir fakat kısa süreli bellekte etkileri yoktur. cAMP ve PKA yolunun incelenmesiyle sinaptik kolaylaştırma ve sensitizasyon hakkında daha ayrıntılı bilgi elde etmemiz mümkün olmuştur. Marc Montminy ve R.H. Goodman DNA içinde cAMP tarafından aktive olan organizatör elemanları keşfetmiş ve cAMP'ye yanıt veren element CRE (cAMP Response Element) olarak isimlendirmiştir (Montminy M. 1997, Dash ve ark.1990). CRE, DNA'nın gen kontrol bölgesinde bulunan bir elementtir. Değişik transkripsiyon faktörlerinin bu elementlere bağlanması RNA polimeraz aktivasyonunu düzenlemektedir ve ne zaman ne seviyede genin ifade olacağını belirleyen faktördür. Daha sonra, CRE üzerine bağlanarak etki eden bir hücrel transkripsiyon faktörü

keşfedilmiş ve cAMP ye bağlanarak yanıt veren protein anlamına gelen CREB (cAMP Response Element Binding Protein) ismi verilmiştir. CREB bir transkripsiyon aktivatörü olarak görev yapar ve PKA, MAPK veya cAMP tarafından fosforile edilebilir (Montminy M. 1997, Dash ve ark.1990). Bu transkripsiyon faktörlerinin nöron çekirdeğinde yaşanan anı ya da deneyime ait bilgiyi kaydetmesiyle uzun süreli belleğe aktarım gerçekleşir. Tüm bu bilgilerin ışığında yaşanan deneyimlerin beyinde protein olarak saklandığını söylemek mümkündür.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşanan ağırlı deneyimlere bağlı olarak gelişen ve sonrasında dış hekim korkusu meydana getiren öğrenme ve bu tip emosyonel anıların geri çağırılması durumunda aktif olan merkezlerden biri de beyinde amigdala bölgesidir. Emosyonel aktivite oluşumunda direkt vücut bölgelerine gönderdiği uyarılarla da kişide gelişebilecek hormonal değişimleri tetikleyen bölge yine amigdaladır. Uzun süreli belleği kısa süreliden ayıran en önemli faktör, yeni sinaptik yolların gelişimidir. Öğrenmedeki sinaptik gelişim sadece duysal nöronlarla sınırlı olmayıp postsinaptik nöronlardaki dendritler de büyümekte ve ek duysal uyarıları karşılamak için yeniden şekillenmektedir. Uzun süreli bellek, sinaptik etkileşimin son halini yansıtmaktadır. Sinaptik değişiklikler sadece duysal nöronlar arası etkileşimde olmayıp bunun yanı sıra internöronlar ve motor nöronlarda da olmaktadır. Değişik form ve değişik periyotlarda öğrenme modelleri sinaptik değişimleri dakikalardan haftalara, aylara kadar uzatabilmektedir (Bailey ve ark.1988, Marin ve ark. 1997).

Sinaptik iletide moleküler mekanizmaya da bakacak olursak; LTP oluşumu için hücre çekirdeğinde CRE odaklı gen üretiminin gerekli olduğunu ve bu proteinlerin sentezi için de PKA aracılı kovalent sinyallere ihtiyaç olduğunu görmekteyiz. Fosforile edilmiş CREB-1'in hücre gövdesine enjekte edilmesi CRE tarafından yönlendirilen protein sentezine yol açar ve sonuçta LTP görülür. Bu deney sonuçları da CREB ve CRE'nin LTP'da görev yaptığını destekler niteliktedir (Casadio ve ark.1999).

Sinaptik yapıların işaretlenmesiyle, sinapslarda LTP gelişimi ve stabilizasyonu için PKA, fonksiyonel ve yapısal değişimler için de lokal protein sentez faktörlerinin gerekli olduğu görülmüştür. Öğrenme sonrası beynin ilgili bölgelerinde gelişen depolarizasyon ve artan nörotransmitter salımı, cAMP'yi artırmakta ve hücre içi protein kinazları aktiflemektedir. Protein kinazların aktiflenmesi de CREB gibi transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu sağlamakta ve DNA'nın ilgili bölgelerinde protein sentezini uyarmakta ve nörona ait değişimleri başlatmasıyla sonuçta da yaşanan anı ve deneyimler uzun süreli belleğe aktarılmaktadır. Burada en önemli olan noktalardan bir tanesi, emosyonel anıların uzun süreli belleğe aktarılmasının diğer anılara göre daha etkin biçimde olduğudur. Özellikle LA'da meydana gelen aktivasyonlar etkin bir uzun süreli belleği meydana getirmektedir. Korkulu ağırlı ve acılı deneyimlerin beyinde

LA'da aktivasyon meydana getirerek dental anksiyeteyi oluşturabileceğini düşünmekteyiz. Yaşanan bu kötü deneyimlerin beyinde silinmesinin mümkün olmadığı da bilindiğinden burada yapılabilecek en iyi tedavi kişinin bundan sonraki deneyimlerinin ağrısız ve acısız, rahat bir şekilde tamamlanabilmesidir.

Daha önce yaşamış oldukları acılı ve ağrılı dental deneyimlere bağlı gelişen dental anksiyete ile gelen hastalarda,

diş hekimi hastanın yaşadığı deneyimi kabul etmeli ve kişiyi retrainmatize etmeden dental tedaviye hazırlamalıdır. Hastaya tedavi öncesi yapılacak tüm işlemler ayrıntılı anlatılmalı, oluşabilecek ağrılı işlemler ve komplikasyonlara karşı hazırlanmalıdır. Dental anksiyetede psikoterapiler ve hipnoterapiler yüksek düzeyde etkili olsa da dental fobisi olan hastalarda en önemlisi hastaya uygulanacak olan dental tedavinin ağrısız ve acısız tamamlanabilmesidir.

KAYNAKLAR

- Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER, Bourtochouladze R. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*. 1997;88(5):615-626. doi:10.1016/s0092-8674(00)81904-2
- Alvarez P, Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(15):7041-7045. doi:10.1073/pnas.91.15.7041
- Bailey CH, Chen M. Long-term memory in Aplysia modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(7):2373-2377. doi:10.1073/pnas.85.7.2373
- Bailey CH, Kandel ER. Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in Aplysia. *Prog Brain Res*. 2008;169:179-198. doi:10.1016/S0079-6123(07)00010-6
- Barret K.E, Barman S.M, Boitano S, Brooks H.L. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi Kitabı. Göksel H. Nobel Tıp Kitabevi 2018; 289-301
- Bauer EP, Schafe GE, LeDoux JE. NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels contribute to long-term potentiation and different components of fear memory formation in the lateral amygdala. *J Neurosci*. 2002;22(12):5239-5249. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-12-05239.2002
- Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learn Mem*. 2001;8(5):229-242. doi:10.1101/lm.30901
- Cahill L, Haier RJ, White NS, et al. Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem*. 2001;75(1):1-9. doi:10.1006/nlme.2000.3999
- Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT, Turner J. Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn Mem*. 2004;11(3):261-266. doi:10.1101/lm.70504
- Casadio A, Martin KC, Giustetto M, et al. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell*. 1999;99(2):221-237. doi:10.1016/s0092-8674(00)81653-0
- Castellucci VF, Kandel ER, Schwartz JH, Wilson FD, Nairn AC, Greengard P. Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in Aplysia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(12):7492-7496. doi:10.1073/pnas.77.12.7492
- Corbin JD, Krebs EG. A cyclic AMP-stimulated protein kinase in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969;36(2):328-336. doi:10.1016/0006-291x(69)90334-9
- Dash PK, Hochner B, Kandel ER. Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of Aplysia sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature*. 1990;345(6277):718-721. doi:10.1038/345718a0
- Eliot LS, Hawkins RD, Kandel ER, Schacher S. Pairing-specific, activity-dependent presynaptic facilitation at Aplysia sensory-motor neuron synapses in isolated cell culture. *J Neurosci*. 1994;14(1):368-383. doi:10.1523/JNEUROSCI.14-01-00368.1994
- Ellis ME, Kesner RP. Physostigmine and norepinephrine: effects of injection into the amygdala on taste associations. *Physiol Behav*. 1981;27(2):203-209. doi:10.1016/0031-9384(81)90258-4
- Enkling N, Marwinski G, Jöhren P. Dental anxiety in a representative sample of residents of a large German city. *Clin Oral Investig*. 2006;10(1):84-91. doi:10.1007/s00784-006-0035-6
- Fourcaudot E, Gambino F, Casassus G, Poulain B, Humeau Y, Lüthi A. L-type voltage-dependent Ca(2+) channels mediate expression of presynaptic LTP in amygdala. *Nat Neurosci*. 2009;12(9):1093-1095. doi:10.1038/nn.2378
- Frey U, Huang YY, Kandel ER. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science*. 1993; 260(5114): 1661-1664. doi:10.1126/science.8389057
- Guzowski JF, Lyford GL, Stevenson GD, et al. Inhibition of activity-dependent arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. *J Neurosci*. 2000; 20(11): 3993-4001. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-11-03993.2000
- Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci*. 1999;2(3):289-293. doi:10.1038/6404
- Han JH, Kushner SA, Yiu AP, et al. Neuronal competition and selection during memory formation. *Science*. 2007;316(5823):457-460. doi:10.1126/science.1139438
- Hurlemann R, Rehme AK, Diessel M, et al. Segregating intra-amygdalar responses to dynamic facial emotion with cytoarchitectonic maximum probability maps. *J Neurosci Methods*. 2008;172(1):13-20. doi:10.1016/j.jneumeth.2008.04.004
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science, ed 4 New York. McGraw-Hill.2000
- Kilpatrick L, Cahill L. Modulation of memory consolidation for olfactory learning by reversible inactivation of the basolateral amygdala. *Behav Neurosci*. 2003;117(1):184-188. doi:10.1037//0735-7044.117.1.184
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:155-184. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.155
- Liang KC, Bennett C, McGaugh JL. Peripheral epinephrine modulates the effects of post-training amygdala stimulation on memory. *Behav Brain Res*. 1985;15(2):93-100. doi:10.1016/0166-4328(85)90056-7
- Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*. 2004;84(1):87-136. doi:10.1152/physrev.00014.2003

- Martin KC, Casadio A, Zhu H, et al. Synapse-specific, long-term facilitation of aplysia sensory to motor synapses: a function for local protein synthesis in memory storage. *Cell*. 1997;91(7):927-938. doi:10.1016/s0092-8674(00)80484-5
- Martin KC, Michael D, Rose JC, et al. MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in Aplysia. *Neuron*. 1997;18(6):899-912. doi:10.1016/s0896-6273(00)80330-x
- McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*. 1995;102(3):419-457. doi:10.1037/0033-295X.102.3.419
- Moita MA, Lamprecht R, Nader K, LeDoux JE. A-kinase anchoring proteins in amygdala are involved in auditory fear memory [published correction appears in *Nat Neurosci* 2002 Oct;5(10):1017]. *Nat Neurosci*. 2002;5(9):837-838. doi:10.1038/nn901
- Montarolo PG, Goelet P, Castellucci VF, Morgan J, Kandel ER, Schacher S. A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia. *Science*. 1986;234(4781):1249-1254. doi:10.1126/science.3775383
- Montminy M. Transcriptional regulation by cyclic AMP. *Annu Rev Biochem*. 1997;66:807-822. doi:10.1146/annurev.biochem.66.1.807
- Ostroff LE, Cain CK, Bedont J, Monfils MH, Ledoux JE. Fear and safety learning differentially affect synapse size and dendritic translation in the lateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(20):9418-9423. doi:10.1073/pnas.0913384107
- Paré D. Mechanisms of Pavlovian fear conditioning: has the engram been located?. *Trends Neurosci*. 2002;25(9):436-438. doi:10.1016/s0166-2236(02)02243-9
- Péran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*. 2010;133(11):3423-3433. doi:10.1093/brain/awq212
- Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Intra-amygdala blockade of the NR2B subunit of the NMDA receptor disrupts the acquisition but not the expression of fear conditioning [published correction appears in *J Neurosci* 2002 Nov 15;22(22):1A]. *J Neurosci*. 2001;21(17):6889-6896. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-17-06889.2001
- Roozendaal B, McGaugh JL. Memory modulation. *Behav Neurosci*. 2011;125(6):797-824. doi:10.1037/a0026187
- Schacher D.L, Tulving E. In: memory systems. Schacher DL, Tulving E, editor. MIT Press, Cambridge, MA. What are the memory systems of 1994? 1994 ; p. 38.
- Schafe GE, Bauer EP, Rosis S, Farb CR, Rodrigues SM, LeDoux JE. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *Eur J Neurosci*. 2005;22(1):201-211. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04209.x
- Soetens E, Casaer S, D'Hooge R, Huetting JE. Effect of amphetamine on long-term retention of verbal material. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;119(2):155-162. doi:10.1007/BF02246156
- Sutherland EW. In: Nobel Lectures in Physiology or Medicine (1971–1980) Lindsten Jan, editor. World Scientific Publishing Co, Singapore; Studies on the mechanism of hormone action; 1992; 1–22.
- van Stegeren AH. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychol (Amst)*. 2008;127(3):532-541. doi:10.1016/j.actpsy.2007.10.004