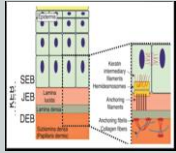
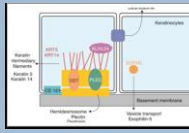


2021

HRU INTERNATIONAL JOURNAL OF DENTISTRY AND ORAL RESEARCH (IJDOR) - HRÜ ULUSLARARASI DIŞ HEKİMLİĞİ VE ORAL ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

HRU IJDOR 2021; 1(1)



Derginin Sahibi / Owner
İzzet YAVUZ
Baş Editör / Editor-in-Chief and General Director
Mehmet Sinan DOĞAN
Editör Yardımcısı / Associate Editor
Sedef KOTANLI
Muhammed Mustahsen Rahman
UAE
Basma Ezzat Mustafa
Alahmad
Malaysia
Makedonova Yuliya Alekseevna
Russia
Michele Callea
Italy
Lindawati S. Kusdhany
Indonesia
Hakim Zulkarnain
Indonesia
Gajanan Kiran Kulkarni
Canada
Vorobev Aleksandr
Aleksandrovich
Russia
Myroslav Goncharuk-Khomyn
Ukraine
Engin
Deveci





Table of Contents 2021 Vol.1–No.1

1. Büyük Azı ve Küçük Azı Dişlerindeki Sınıf II Kavitelere Uygulanan Bulk Fill Materyalinin Klinik Değerlendirmesi

Özlem Akyüz BEGEÇ, Emrullah BAHŞI, Hatice Kübra BAŞKAN

Pages 1-6 CLINICAL ARTICLE

2. Self- Reported Case of Ptosis as a Complication of an Inferior Alveolar Nerve Block

Tetiana Marusich, Iuliia Solodovnikova, Alina Ivaniuk, Anatoliy Son, Tetiana Muratova

Pages 7-9 CASE REPORT

3. Adrenal Insufficiency: Review and Case Reports

Betül Yazmaci, M.Sinan Doğan, M.Veysel Kotanlı, İzzet Yavuz

Pages 10-13 CASE REPORT

4. Amelogenesis Imperfekta: Review and Case Report

Zelal Almak, Yasemin Yavuz

Pages 14-18 CASE REPORT

5. Epidermolizis Bülloza

Emine Gülşen, İzzet Yavuz

Pages 19-30 REVIEW

Büyük Azı ve Küçük Azı Dişlerindeki Sınıf II Kavitelere Uygulanan Bulk Fill Materyalinin Klinik Değerlendirmesi Clinical Evaluation of Bulk Fill Material Applied to Class II Cavities in Molar and Premolar Teeth

Özlem Akyüz BEGEÇ*¹, Emrullah BAHŞİ¹, H. Kübra BAŞKAN²

1. Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Hekimliği A.D. Diyarbakır/Türkiye.
2. Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A.D. Diyarbakır/Türkiye.

*Corresponding author: Yazmacı B, MSc, PhD, Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, Harran University Sanlıurfa, Turkey.
E-mail : bilyzmc.63@gmail.com

Özet

Amaç: Ivocerin başlatıcılı bulk fill kompozit materyalinin 12 aylık süreyle FDI Değerlendirme kriterlerinin estetik özellikleri içerisinde olan; renk ve translüsenesi, yüzey parlaklığı, yüzey ve marjin renklenmesi ile estetik anatomik form kriterlerinin premolar ve molar dişlerde karşılıklı olarak değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Arayüz çürüğüne sahip premolar ve molar dişlere aynı şartlarda ve aynı hekim tarafından Sınıf II bulk fill restorasyonlar uygulandı ve 12 aylık takipleri yapıldı. Restorasyonlar FDI kriterlerinin estetik kriterleri ile değerlendirmeye tabi tutuldu. Premolar ve molar dişlere yapışmış olan restorasyonlar bu kriterlere dayanarak değerlendirildi.

Bulgular: İncelenmiş olan restorasyonların hiçbirinde değiştirilmesine gerek duyulacak skorlamalar yoktu. Premolar ve molar dişler olarak gruplandırılan iki grupta da 12 ay sonra skor değişimi gösteren restorasyonlar vardı fakat istatistiksel olarak premolar ve molar dişler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Bu sonuçlar ve değerlendirmeler ışığında molar ve premolar dişlerin estetik klinik özellikleri arasında anlamlı farklar bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Bulk Fill, Sınıf II kaviteler, Klinik araştırmalar.

Clinical article (Int J Dent Oral Res 2021; 1(1): 1-6)

Abstract

Aim: The purpose of this study is to evaluate the Ivocerin starter bulk fill composite material in terms of aesthetic properties of FDI Evaluation criteria for 12 months. Evaluated criteria is color match and translucency, surface luster, surface and margin staining and aesthetic anatomical form criteria. Restorations applied to premolar and molar teeth were evaluated by comparing them with each other.

Material and Method: Class II bulk fill restorations were applied to premolar and molar teeth with caries under the same conditions and by the same physician. 12-month follow-up was done. Restorations were evaluated according to the aesthetic criteria of the FDI criteria. Restorations applied to premolar and molar teeth were evaluated with these criteria.

Results: None of the restorations had scores that would need changing. There were restorations showing a change in score after 12 months in both groups, which were grouped as premolar and molar teeth, but there was no statistically significant difference between premolar and molar teeth ($p>0.05$).

Conclusion: As a result of these results and evaluations, no significant differences were found between the esthetic clinical features of molar and premolar teeth.

Key Words: Bulk Fill, class II cavity, clinical research.

Giriş

Diş çürüğü; bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Güncel olarak, dental biyofilm içerisinde, sınırlı miktarda asit üreten ve aside tolerans gösterebilen bakteri topluluğunu içeren dengeli bir mikroorganizma topluluğunun sebep olduğu, diş sert dokularından mineral kaybı ile başlayıp geri dönüşümsüz bir sert doku kaybına kadar süregelen bir süreç olarak tanımlanabilir (1). Çürük riski kişiden kişiye ve aynı bireyde de zamanla farklılık gösterip koşullara göre değişken olabilir. Aynı zamanda farklı fiziksel ve biyolojik risk faktörlerini de içerir. Bu faktörlerin birkaçı; karjojenik bakteri miktarının yüksek olması, tükürük akışındaki yetersizlik, florid yetersizliği, immünolojik komponentler ve genetik faktörlerdir (2). Diş çürüğü hastalığının oluşması bireyin ağız hijyenini sağlama ve diyet alışkanlıkları ile yakından ilgilidir. Oral hijyenin yeterli ve etkin bir şekilde sağlanamaması, bireyin günlük tükettiği diyet içeriğinin karbonhidrat ve şeker ağırlıklı olması, bebeklerde ek gıda alışkanlıklarının yüksek şeker içerikli olması gibi kişinin kontrolü altında bulunan davranış alışkanlıkları da çürük oluşumunda yüksek derecede etkiye sahiptir (3). Diğer etken faktörler ise; yoksulluk, sosyal statü, eğitim durumu, diş macununa, ortodontik tedaviye ve yeterli protetik yaklaşımlara ulaşamama gibi durumlardır. Ek olarak bireyin çürüğe dair öyküsü, bakımını üstlenen bireyler ve kardeşlerindeki yüksek çürük insidansının varlığı da risk faktörleri içerisinde (4).

Diş çürüğünü hastalığını tedavi etmek amacı ile non-invaziv, mikro-invaziv ve invaziv(restoratif) tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır (5). Restoratif tedavi uygulamaları, kaybolan diş yapısını farklı materyallerin yardımı ile idame ettirmeyi amaçlar. Diş hekimliği alanında farklı türde materyaller olsa da sıklıkla kullanılan kompozit materyallerdeki gelişmeler ile kullanım alanını genişlemiştir (6). Çürük lezyonlarının tedavisi amacıyla restore edilmesi için sıklıkla ışıkla sertleşen kompozitler kullanılmaktadır. Kompozit restorasyonların kullanımları esnasında üreticisinin talimatı doğrultusunda belirli dalga boylarındaki ışıklar ile polimerizasyonu sağlanır. Bu durumda kompozitin tamamen polimerizasyonun sağlanması için belirli bir kalınlıkta olması gereklidir ve yapılan çalışmalar sonucunda bu kalınlığın maksimum 2 mm olduğu tespit edilmiştir (7). Son dönemlerde konvansiyonel rezin bazlı kompozitlere alternatiff olarak bulk fill kompozitler klinik kullanımda yerini almıştır. Bu kompozitler, 4 veya 5 mm kalınlıktaki materyalin polimerize edilebilmesini sağlamaktadır (8, 9). Kaviteye yerleştirme kolaylığı

tedavi süresinin daha kontrollü olmasına ve tedavi süresinin azalmasına bağlı olarak hastaların daha konforlu bir tedavi süreci geçirmesine yardımcı olur (10).

Bulk fill kompozitlerin tek seferde ışınlanarak polimerizasyonunun sağlanması yeterli polimerizasyon sağlanamaması ve artmış polimerizasyon büzülme stresi gibi bazı sonuçları akıllara getirebilmektedir. Bu kompozitler için oluşabilecek problemlerin önüne geçmek için üreticiler farklı yöntemler uygulamışlardır. Bunlardan birkaçı; organik matriksin modifiye edilmesi, monomer büyüklüğü artırılması ve üreticiler arasında farklılık göstermekle birlikte farklı inorganik doldurucular ilave edilmesidir. Kompozit materyalin organik kısmına yüksek dallı metakrilat, aromatik UDMA ve hidroksil serbest BisGMA, inorganik doldurucu olarak da ytterbium triflorid, baryum camı ve zirkonyum partikülleri eklenmiştir (8). Fakat esas itibari ile organik yapıları BisGMA, UDMA, TEGDMA ve EBPDM gibi monomerleri gibi temel kompozit bileşenlerini içerir. Polimerizasyon derinliğini arttırmak için bütün üreticilerin kullandığı basit bir yöntem de doldurucu miktarının ve translüsensinin azaltılmasıdır (11).

Bulk fill kompozitler viskozitelerine göre düşük ve yüksek viskoziteli olarak sınıflandırılabilirler. Düşük viskoziteye sahip olan materyaller daha düşük mekanik özelliklere sahip oldukları için en üst tabakasında posterior bir kompozit kullanılarak restorasyon bitirilmelidir. Yüksek viskoziteye sahip materyaller ise son tabakada farklı bir kompozite ihtiyaç duyulmadan polimerize edilebilirler (8, 12).

Bu çalışmanın amacı; Ivocerin başlatıcılı bulk fill kompozit materyali ile yapılan restorasyonların 12 aylık süre sonrasında FDI Değerlendirme kriterlerinin estetik özellikleri içerisinde olan; renk uyumu ve translüsensi, yüzey parlaklığı, yüzey ve marjin renklenmesi ile estetik anatomik form kriterlerinin premolar ve molar dişlerde karşılıklı olarak değerlendirmektir.

MATERYAL VE METHOD

Çalışma posterior dişlerinde çürük şikayeti olan rastgele belirlenmiş hastalar üzerinde planlandı. Bu hastalara çalışma öncesinde işlemler ve takipler hakkında bilgi verildi, sonrasında onam formlarının okunması ve imzalanması istenildi. Bunu takiben de tedavi süreçleri her işlem aynı hekim tarafından yapılacak biçimde başlandı.

Toplamda belirlenmiş olan 30 arayüz çürüğüne sahip molar ve premolar diş rastgele belirlenmiştir. Bütün

dişlerin tedavi öncesi klinik ve radyolojik değerlendirmeleri yapıldı ve dahil edilme kriterleri içerisinde bulunan dişler tedaviye alındı. Kamforokinona ilave Ivocerin başlatıcısı bulunan bulk fill kompozit (Tetric Evo Ceram Bulk Fill (TEC Bulk Fill) /Ivoclar Vivadent), restorasyon yapılmak üzere açılan kavitelere uygulandı. Hastalara işlemleri takiben oral hijyen sağlığının dental restorasyonların ağızda kalma süreleri ile ilişkisi anlatılarak oral hijyeni eğitimi verildi ve hastalarda farkındalık oluşturulması amaçlandı.

Uygulanan restoratif materyalin premolar ve molar dişlere göre dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

	Sağ Üst Dişler		Sol Üst Dişler		Sağ Alt Dişler		Sol Alt Dişler	
	Premolar	Molar	Premolar	Molar	Premolar	Molar	Premolar	Molar
TEC Bulk Fill	7	3	2	1	5	5	2	5

Tablo 1. Restoratif materyalin uygulama sonrası premolar ve molar dişlere göre dağılımı.

Restorasyonları takiben hastaların değerlendirmeleri için kliniğe gelmeleri istendi. Restorasyon uygulanan dişler FDI kriterlerinin estetik kriterleri başlığı altındaki yüzey parlaklığı, marjin ve yüzey renklenmesi, renk uyumu ve translüsenesi ile estetik anatomik form kriterleri açısından değerlendirildi. Restorasyon mükemmel ya da klinik olarak hiçbir eksiği yoksa 1, yeterli özellikleri sağlayabiliyor ufak bir değişiklikten sonra mükemmel olacaksa 2, klinik açıdan kullanılabilir ancak bir ya da birden fazla yetersiz özellikleri mevcutsa 3, yeterli olmayan özelliklere sahip ancak tamirle klinik açıdan kullanılabilir bir restorasyon yapılabilirse 4, tamamen yetersiz klinik özellikleri mevcutsa değişim endikasyonu verilmesi gerekiyorsa 5 ile skorlanmıştır. 4 ile skorlanan restorasyonlar mevcut ise tamiri yapıldıktan sonra sonraki aylarda değerlendirmeye tabi tutulmayıp sonlandırılmıştır. 1,2 ve 3 skorları klinik olarak yeterli bir restorasyonu tanımlarken, 4 skoru kısmi başarısız, 5 skoru ise tamamen başarısız olarak değerlendirilir.

Bu çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 26 paket programı ile analiz edildi. Shapiro Wilks ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan TEC uygulanan hastaların %21,4’nü erkekler, %78,6’nkadınlar oluşturdu. Hastaların yaş ortalamaları 28,21 olarak hesaplandı. Çalışmada Tetric Evo Ceram Bulk Fill dolgu materyali toplamda 30 adet Sınıf II kavitenin restorasyonu amacıyla kullanıldı. Hastalar başlangıçta ve 12. ayda FDI kriterlerinin estetik kriterlerine göre değerlendirildi. Hastaların hepsi kontrol randevularına geldi ve hiçbir hastada şiddetli gece ağrısı gibi hastanın günlük yaşamını idame ettirmesine engel teşkil edecek şikayetler gözlenmedi.

Hastaların değerlendirmeleri sonucunda klinik olarak yetersiz ve klinik olarak kısmi yetersiz olarak değerlendirilen herhangi bir restorasyon bulunmamıştır. 30 restorasyonun hepsinin 12. ay sonunda yeterli estetik kriterlerde olduğunu gösteren skorları sağladığı gözlenmiştir. Fakat başlangıç değerlendirmeye göre 12. ay sonunda bazı restorasyonların skorlarında artış gözlenmiştir. Değişiklik gösteren restorasyon sayıları premolar ve molar dişlerin ayırımı tespit edilerek Tablo 2’de gösterilmiştir.

	Dişler (premolar/molar)	Skorlar (başlangıç/12. ay)	Yüzey parlaklığı	Renk Uyumu ve Translüsenesi	Yüzey renklenmesi	Marjin renklenmesi	Estetik anatomik form
TEC Bulk Fill	Premolar	1/2	--	--	1	--	--
		1/3	1	--	1	1	--
	Molar	1/2	1	--	--	--	--
		1/3	--	1	1	1	1

Tablo 2. Başlangıç skorlarına göre değişiklik gösteren dişlerin molar ve premolar dişlerdeki dağılımları.

	p değerleri	Yüzey parlaklığı	Renk Uyumu ve Translüsenesi	Yüzey Renklenmesi	Marjin Renklenmesi	Estetik Anatomik Form
Premolar ve molar dişlerdeki skorların karşılaştırılması		0.984	0.759	0.790	0.984	0.759
		(p>0.05)	(p>0.05)	(p>0.05)	(p>0.05)	(p>0.05)

Tablo 3. Restorasyonların 12 ay sonraki skorlarının premolar ve molar dişlere göre dağılımlarının istatistiksel olarak birbirleriyle karşılaştırılması.

TEC bulk fill uygulanmış dişlerdeki restorasyonlar içerisinde toplamda 16 premolar ve 14 molar diş tedavi yapılmıştır. 12 ay sonra restorasyonlar değerlendirildiğinde hiçbir kriter için anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

Restorasyon yapılan 16 premolar ve 14 molar dişin 1’er restorasyonunda yüzey parlaklığında kompozitin başarısını etkilemeyecek biçimde azalma gözlenmiştir. Renk uyumu ve translüsenesi skorları değerlendirildiğinde premolar restorasyonlardan 1, molar restorasyonlardan 1 adet restorasyonda klinik başarıyı etkilemeyecek biçimde renk uyumunda bozulma gözlenmiştir. Yüzey renklenmesi skorları

değerlendirildiğinde premolar restorasyonlardan 2, molar restorasyonlardan 1 adet restorasyonda klinik başarıyı etkilemeyecek biçimde renklenme gözlenmiştir. Marjin renklenmesi skorları değerlendirildiğinde premolar restorasyonlardan 1, molar restorasyonlardan da 1 adet restorasyonda klinik başarıyı etkilemeyecek biçimde renklenme gözlenmiştir. Estetik anatomik form skorlarında premolar restorasyonlarda değişiklik gözlenmezken, molar restorasyonlarda 1 adet restorasyonun skorlanmasında farklılık bulunmuştur.

TARTIŞMA

Mevcut durumda kullanılan rezin kompozit materyallerinin çoğunluğu metakrilat esaslıdır ve serbest radikallerin polimer zincirlerinin çapraz bağlanması neticesinde meydana gelen bir sertleşme reaksiyonu gerçekleştirirler. Polimerizasyon sırasında oluşması istenirse de farklı miktarlarda polimerizasyon büzülmesi meydana gelir ve bu durumun sonucunda kavite duvarlarından ayrılma, mine kırıkları, kasp hareketleri ve çatlaklar oluşabilir. Gap formasyonu sonucu da birbirini takip eden postoperatif hassasiyet, mikroaralık ve sekonder çürükler meydana gelebilir. Bu olumsuz durumlar ile birlikte kompozitlerde renk değişimi, sitotoksikite ve radyoopasitenin de dahil olduğu fiziksel ve mekanik özellikler in vitro çalışmalar ile değerlendirmeye tabi tutulur (13). İn vitro çalışmalar, klinikte kullanıma sunulmuş ya da sunulacak olan materyallerin özelliklerini, diğer özelliklerin ve ortam koşullarının sabit tutulması ile belirleyebilirler. Şu gerçek unutulmamalıdır ki, ağız ortamı sabit ve stabik koşulların bulunduğu bir ortam değildir; tükürük ve nem, farklı ısı değerleri ve değişimleri, farklı yönde ve ağırlıkta kuvvetler, yaşayan bir mikroorganizma ortamı, oral hijyen farklılıkları gibi birçok faktörün mevcut olarak bulunur. Bu faktörler de kullandığımız restorasyonların başarısında büyük bir rol oynamaktadır. Yeterli in vitro çalışmalar yapılması sonrasında materyaller in vivo çalışmalara da tabi tutulmalıdırlar (14).

Van Dijken ve ark., bulk fill kompozitleri klinik açıdan değerlendirdiği çalışmasını 6 yıllık, Heck ise piyasaya ilk sürülen bulk fill kompozit olan Quixfil (Dentsplay) ile 10 yıllık uzun dönemli bir klinik çalışma yapmıştır (15, 16). Son yıllarda, posterior kompozitlerin uzun dönem klinik performansını erken dönemde yorumlayabilmek için nispeten daha kısa süreli çalışmalar yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (17). Biz de piyasada sıklıkla kullanılmaya başlayan Tetric Evo Ceram bulk fill kompozitin 12 aylık takibi

sonrasında FDI kriterlerinin estetik kriterlerine göre molar ve premolar dişlerin takibini yaptık.

Restorasyonları uygulamak amacı ile hazırlanmış kavitelere kontaminasyonun önlenmesi amacıyla tükürük emiciler, rubber dam ve pamuk rulolar gibi farklı yöntemler tek başına ya da kombine olarak kullanılmaktadır. Van Dijken ve ark., rubber dam ve pamuk ruloların marjinal adaptasyona etkisini karşılaştırdığı bir çalışmada ikisi arasında anlamlı bir farklılığa rastlamamıştır (18). Cochran ve ark., çalışmasında rubber damın mikrobiyal kontaminasyonu önlemek için yararlanılması gereken birinci kaynak olması gerektiğini söylemiştir (19). Farklı klinik çalışmalarında Huth ve ark. ile Rask in ve ark., rubber dam izolasyonunu tercih ederken, Ermiş ve ark. ile Albuquerque ve ark., pamuk ruloları tercih etmiştir (20-21). Biz çalışmamızda nem kontrolü için pamuk rulolar ve tükürük emiciden yararlandık.

Kompozit restorasyonların polimerize edilmesi amacıyla farklı ışık kaynakları kullanılmaktadır, kliniklerde sıklıkla kullanılan LED ışık kaynakları 450-490 nm gibi dar bir spektruma sahiptirler. Ömürleri yaklaşık 100 000 saat kadardır, ürettikleri ışığın gücü yaklaşık olarak aynı seviyededir ve daha az ısı oluşturmaları nedeniyle kliniklerde efektif olarak kullanılırlar (22). Cihaz türleri hakkındaki bu bilgileri de göz önünde bulundurarak çalışmamızda 420-480 nm dalga boyunda 1000- 1200 mW /c m2 yoğunluğunda ışık üreten bir LED ışık cihazı kullanılmıştır.

Polimerizasyonu tamamlanmış restorasyonların bitirme ve polisaj işlemleri de restorasyonun diğer aşamaları kadar önem arz etmektedir. Polisaj işlemine yeterli özen gösterilmemiş bir restorasyonda sırasıyla plak tutulumu, sekonder çürük oluşumu, yüzey renklenmesi ve çevre yumuşak dokularda enflamasyon gelişmesi kaçınılmazdır (23). Yaptığımız restorasyonların kaba bitirmesi ve ince bitirmesini elmas frezler ve ara yüz zımparalarıyla, polisaj işlemi ise polisaj lastikleri ve aliminyum oksit emdirilmiş keçeler ile tamamladık.

Köhler B ve arkadaşlarının sınıf II premolar ve molar restorasyonların 5 yıllık takibini yaptığı çalışmada molar ve premolar dişler arasında klinik olarak anlamlı bir fark bulamamıştır (24). Brunthaler A ve arkadaşları posterior dişlere uygulanan rezin kompozitlerinin ömürlerinin takibinin yapıldığı bir çalışmada Sınıf II restorasyonlarda Sınıf I rezin restorasyonlardan önemli ölçüde daha fazla başarısızlık bulmasına rağmen, premolar ve molar restorasyonların başarısı değerlendirildiğinde aralarında herhangi bir fark bulamamıştır (25). PA da Rosa Rodolpho ve arkadaşlarının kompozit restorasyonları

değerlendirdiği 17 yıllık çalışmasında sadece alt küçük azı dişleri ve alt büyük azı dişleri arasında anlamlı bir fark bulmuştur (26).

Yüzey parlaklığı, restorasyonun estetik özelliklerini değerlendirmede kullanılan bir kriterdir. Bizim çalışmamızda TEC Bulk Fill kompozit ile yapılmış 1 adet premolar restorasyonda 12. ayda, önceki aylara göre kurutulduğunda gözlenebilen mat bir yüzey gözlenmiştir, fakat tükürük ile kaplandığında tolere edilebilmektedir. Bir molar restorasyonda ise konuşma hizasından farkedilmeyen fakat mineden daha mat gözlene bir restorasyon gözlendi. Bu iki restorasyon da restorasyonun değişimini gerektirecek kabul edilemeyen kriterlere sahip olmadıklarından değiştirilmemiş ve ağızda bırakılmasına karar verilmiştir. Yapılmış büyük azı ve küçük azı dişlerdeki farklılıklar; premolar restorasyonların %6,25'ni ve molar restorasyonların da %7,14'ü ile birbirine yakın değerlerde bulunmuştur. Yüzey parlaklığı açısından molar ve premolar dişler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Yüzey renklenmesi ve marjin renklenmesi, hekimin yaptığı restorasyonun yüzey ile bağlantısı, polimerizasyon derecesi ve yeterliliği, polisaj işleminin yeterli ve uygun materyallerle yapılıp yapılmaması gibi hekim ile ilişkili faktörlerden etkilendiği kadar hastanın oral hijyeni, diyet içeriği ve tükürük akış hızı gibi birçok faktörün de etkisi altındadır. Canali ve ark., çürüksüz servikal lezyonların nanofil ve bulk fill kompozitlerle yapılan restorasyonları takip ettiği 1 yıllık klinik çalışmasının sonucunda hiçbir restorasyonda kenar renklenmesine rastlanmamıştır (27). Benzer şekilde Talukder ve ark.'nın, mikrohibrit ve bulk fill kompozitlerle restore edilen sınıf I kaviteilerin 1 yıllık takibi sonucunda kenar renklenmesi açısından anlamlı bir sonuca ulaşamadıkları görülmüştür (28). Atabek ve ark. ise 1. ve 2. molarlarda sınıf I kaviteelerde konvansiyonel ve sonic fill kompozitlerle yaptıkları restorasyonların 2 yıllık değerlendirmesinde marjinal renklenme bulgusunun her iki grupta da yalnızca 1'er alfa değeri azaldığını görmüştür ki bu da istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir (29). Yaptığımız çalışmada premolar restorasyonun 1'nde orta derecede ve polisajla giderilemeyen yüzey renklenmesi mevcuttur. Bunun yanında 1'er premolar ve molar restorasyonda da küçük ve polisajla giderilebilen yüzey ve marjin renklenmeleri gözlenmiştir. Bu renklenmeler hastaların oral hijyen alışkanlıkları ile ilgili olabileceği gibi, polisaj işlemindeki bir yetersizlik sonucu da gerçekleşmiş olabilir. Sonuç olarak renklenme, polimerizasyon bütülmesi, kavite geometrisinin restorasyon bağlantısına etkisi ve hatalı

adaptasyonlar sonucu oluşabileceği gibi su ve kimyasal materyallerin adezivin içeriğindeki monomerler tarafından absorbe edilmesi ve bağlantının kopmasıyla sonuçlanabilen fiziksel ve kimyasal değişimler sonucu da oluşabileceği düşünülmektedir (30, 31). Bunların yanındananofil kompozitlerin içerdikleri doldurucuların birim başına yüzey alanlarının toplamı daha fazla olduğu için polimerize olmadan kalan doldurucular varlığında renklenmeye daha açık hale gelebilecekleri de bilinmektedir (32).

Renk uyumu ve translüsensi kriteri değerlendirildiğinde molar dişlere yapılan restorasyonların 1'nde restorasyon ve diş yüzeyi arasında belirgin bir fark mevcuttur fakat değiştirilmesine gerek görülmemiş ve ağızda kalmasına karar verilmiştir. Geliştirilen bulk fill kompozitlerin içeriklerindeki değişimlerin yanı sıra yüksek kalınlıklarda polimerizasyonlarının sağlanması amacı ile translüsensilerinin artırılmış olduğu görülmektedir. Bu nedenle artmış bir translüsensi bu kompozitlerin bir çoğu için normal kabul edilmelidir.

Estetik anatomik form kriteri ile yeni yapılmış olan kompozitin normal diş formuna uyumluluğu, restorasyonun taşkınlık, aşınma gibi fiziksel değişimleriyle birlikte sınırlarının devamlılığı ve dişin anatomisine uygunluğunu değerlendirir. Heck ve ark., Tetric Ceram ve Quixfill Bulk Fill kompoziti ile yaptığı restorasyonları değerlendirdiği 10 yıllık çalışmasının sonucunda sınıf I restorasyonlarda kayda değer bir farklılığa rastlamazken, sınıf II restorasyonlarda anatomik form bozunmaları gözlemiştir (16). Çalışmamızda 1 molar diş restorasyonunda molar formundan bir miktar sapma olduğunu fakat fonksiyonel ve estetik olarak sıkıntı görülmediği için değiştirilmesinin gerekli olmadığı gözlenmiştir.

Bu sonuçlar ve değerlendirmeler ışığında molar ve premolar dişlerin estetik klinik özellikleri arasında anlamlı farklar bulunamamıştır. Daha hassas ve daha güçlü sonuçların elde edilebilmesi için uzun süreli ve daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik kurul onayı: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yerel Etik Kurulundan klinik çalışmalar için gerekli görülen etik kurul onayı alındı (Karar No: 2017/8).

Kaynakça

1. MARSH, Philip D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community—implications for health and disease. In: BMC Oral health. BioMed Central, 2006. p. 1-7.

2. Young DA, Featherstone J, Roth JR, Anderson M, Autio-Gold J, Christensen GJ, et al. Caries Management By Risk Assessment: Implementation Guidelines. *J Calif Dent Assoc* 2007;35(11):799-805.
3. Touger-Decker R, Van Loveren C. Sugars and Dental Caries. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):881-892.
4. Ramos-Gomez F, Weintraub J, Gansky S, Hoover C, Featherstone J. Bacterial, Behavioral and Environmental Factors Associated with Early Childhood Caries. *J Clin Pediatr Dent* 2003;26(2):165-173.
5. Schwendicke F. Management of Deep Carious Lesions. Ch1; Removing or Controlling? Springer International Publishing, 1.ed. 2018.
6. Hickel R, Dasch W, Janda R, Tyas M, Anusavice K. New Direct Restorative Materials. *Int Dent J* 1998;48(1):3-16.
7. Sakaguchi R, Doguglas W, Peters M. Curing Light Performance and Polymerization of Composite Restorative Materials. *J Dent* 1992;20(3):183-188.
8. Ilie N, Bucuta S, Draenert M. Bulk-Fill Resin-Based Composites: An In Vitro Assessment of Their Mechanical Performance. *Oper Dent* 2013;38(6):618-625.
9. Park J, Chang J, Ferracane J, Lee IB. How Should Composite Be Layered to Reduce Shrinkage Stress: Incremental or Bulk Filling? *Dent Mater* 2008;24(11):1501-1505.
10. Bucuta S, Ilie N. Light Transmittance and Micro-Mechanical Properties of Bulk Fill vs. Conventional Resin Based Composites. *Clin Oral Investig* 2014;18(8):1991-2000.
11. YK L. Influence Of Filler On The Difference Between the Transmitted and Reflected Colors of Experimental Resin Composites. *Dent Mat* 2008;24(9):1243-1247.
12. N Ilie KS. Curing Behaviour of High-Viscosity Bulk-Fill Composites. *J Dent* 2014;42(8):977-985.
13. Feilzer A, De Gee A, Davidson C. Setting Stress In Composite Resin in Relation To Configuration Of The Restoration. *J Dent Res* 1987;66(11):1636-1639.
14. Efes BG, Dörter C, Göméc Y, Koray F. Two-Year Clinical Evaluation of Ormocer And Nanofill Composite with and without a Flowable Liner. *J Adhes Dent* 8(2):119-26.
15. van Dijken JW, Pallesen U. Bulk-Filled Posterior Resin Restorations Based on Stress-Decreasing Resin Technology: A Randomized, Controlled 6-Year Evaluation. *Eur J Oral Sci* 2017;125(4):303-309.
16. Heck K, Manhart J, Hickel R, Diegritz C. Clinical Evaluation Of The Bulk Fill Composite Quixfil In Molar Class I And II Cavities: 10-Year Results Of A Rct. *Dent Mater*. 2018;34(6):e138-e147.
17. Wilson M, Cowan A, Randall R, Crisp R, Wilson N. A Practice-Based, Randomized, Controlled Clinical Trial of a New Resin Composite Restorative: One- Year Results. *Operative Dentistry* 2002;27(5):423-429.
18. Van Dijken JW, Hörstedt P. Effect of the Use of Rubber Dam Versus Cotton Rolls On Marginal Adaptation of Composite Resin Fillings to Acid-Etched Enamel. *Acta Odontol Scand* 1987;45(5):303-308.
19. Cochran MA, Miller CH, Sheldrake MA. The Efficacy of the Rubber Dam as a Barrier to the Spread of Microorganisms During Dental Treatment. *J Am Dent Assoc* 1989;119(1):141-144.
20. Huth K, Manhart J, Selbertinger A, Paschos E, Kaaden C, Kunzelmann K, et al. 4-Year Clinical Performance and Survival Analysis of Class I and II Compomer Restorations in Permanent Teeth. *Am J Dent* 2004;17(1):51-55.
21. A lb uq uerq ue N LG, de Souza AM B, de Moraes MD R, Me ndo nça JS, Rodrigues LKA, Santiago SL. Four-Year Randomized Clinical Trial of Oxalic Acid Pretreatment in Restorations of Non-Carious Cervical Lesions. *Clin Oral Investig* 2016;20(2):199-205.
22. Jandt K, Mills R, Blackwell G, Ashworth S. Depth of Cure and Compressive Strength of Dental Composites Cured with Blue Light Emitting Diodes (LEDs). *Dent Mater* 2000;16(1):41-47.
23. Ölmez A, Kisbet S. Kompozit Rezin Restorasyonlarda Bitirme ve Polisağ İşlemlerindeki Yeni Gelişmeler. *Acta Odontol Turc* 2013;30(2):115-122.
24. Köhler, B., Rasmusson, C. G., & Ödman, P. A five-year clinical evaluation of Class II composite resin restorations. *Journal of dentistry* 2000;28(2):11-116.
25. Brunthaler A, König F, Lucas T, Sperr W, Schedle A. Longevity of direct resin composite restorations in posterior teeth. *Clin Oral Investig* 2003;7:63-70.
26. da Rosa Rodolpho, P. A., Cenci, M. S., Donassollo, T. A., Loguercio, A. D., & Demarco, F. F. A clinical evaluation of posterior composite restorations: 17-year findings. *Journal of dentistry* 2006;34(7):427-435.
27. Cana li GD, Ignác io SA, Rac hed RN, Souza EM. One-Yea r Clinic a l Evaluation of Bulk-Fill Flowable vs. Regular Nanofilled Composite in Non-Carious Cervical Lesions. *Clin Oral Investig* 2018:1-9.
28. Talukder MFH, Hossain M, Moral MAA. Clinical Evaluation of Bulk-Fill Composite Resin and Layered Composite Resin Restoration in Class I Cavity of Permanent Molar Teeth. *BSMMU J*;11(1):29-33.
29. Atabek D, Aktaş N, Sakaryali D, Bani M. Two-Year Clinical Performance of Sonic-Resin Placement System in Posterior Restorations. *Quintessence Int* 2017;48(9):743-751.
30. Frankenberger R, Kramer N, Petschelt A. Technique Sensitivity of Dentin Bonding: Effect of Application Mistakes on Bond Strength and Marginal Adaptation. *Oper Dent* 2000;25(4):324-330.
31. Palaniappan S, Bharadwaj D, Mattar DL, Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Three-Year Randomized Clinical Trial to Evaluate the Clinical Performance and Wear of a Nanocomposite Versus a Hybrid Composite. *Dent Mater* 2009;25(11):1302-1314.
32. Chen M-H. Update on Dental Nanocomposites. *J Dent Res* 2010;89(6):549-560.

Self- Reported Case of Ptosis as a Complication of an Inferior Alveolar Nerve Block

Tetiana Marusich*¹, Iuliia Solodovnikova*, Alina Ivaniuk*, Anatoliy Son*, Tetiana Muratova*

1. Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Valikhovsky Lane 2, Odessa, Ukraine, 65000

*Corresponding author: Marusich T. MSc. PhD, Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Valikhovsky Lane 2, Odessa, Ukraine, 65000
E-mail : tutvamasiv8@ukr.net

Abstract

An alveolar nerve block is one of the safest dental procedures nowadays. Nevertheless, it can be rarely followed by ophthalmic complications. The pathogenic mechanism of their emergence is not clear. Here is described a self-experienced case of ptosis after inferior alveolar nerve block. I visited the dentist with the painful inferior second premolar. After the examination, the dentist decided to perform the root canal treatment of the painful tooth. In 10 minutes after anaesthesia, I had blurred vision in my right eye, which was caused by partial ptosis. Despite these disturbances lasted for 5-7 minutes before complete resolution, they made me feel distressed.

Key words: Ptosis, conduction anesthesia, ocular complication

Case Report (HRU IJDOR 2021; 1(1): 7-9)

Introduction

Being one of the most frequent and safe dental procedures, the inferior alveolar nerve block is sometimes accompanied by such complications as allergies, local post-injection and, more rarely, ophthalmic ones. The first report of ophthalmic complication after dental anesthesia was described by Brain in 1936[1]. Steenen SA et al outline that in the period from 1936-2011, only 131 cases of ophthalmic manifestations were described after anesthesia of the inferior alveolar nerve [2]. Kavitha Patil et al. report that over the past several decades, ophthalmic complications after anesthesia of the posterior and middle alveolar nerves were observed twice as often as after the inferior alveolar nerve [3]. Among them, the most frequently reported were diplopia and amaurosis; however, complications such as blurred vision, mydriasis, retroorbital pain, miosis, enophthalmos, ophthalmoplegia, ptosis were also reported. The

occurrence of ptosis as an ophthalmic complication was 16.7%. Ophthalmic manifestations, in almost all of the cases, were observed on the ipsilateral side of the anaesthetic injection and were transient, resolving after the termination of the anesthesia[4]. The aim of this article is to increase awareness among dentists about these rare complications after conduction anesthesia, which would make visits to the dentists less exciting for both patients and doctors.

Case Presentation:

Being a 32-year-old woman neurologist, I visited outpatient dental clinic, complaining of the pain in the inferior second premolar on the right. The pain was acute with pressure, temperature changes, and radiated along the right branch of mandible. After reviewing the medical history, examining the oral cavity, the dentist decided to perform a root canal treatment. The dentist performed an inferior alveolar nerve block on the right by injecting 1,8 ml of 2% lidocaine and epinephrine 1: 100,000.

Aspiration performed prior to the injection revealed absence of blood. There was no electric type of pain felt during the injection. In 10 minutes, I felt an increasing anesthesia in the right half of the mandible, the floor of the mouth and the front of the half of the tongue, also on the right. Chin and the lower lip were spared. A few minutes later, I had blurred vision, a feeling of a foreign body in my right eye. I was conscious; there were no other focal neurological symptoms, except for partial ptosis of the right (Fig. 1.).

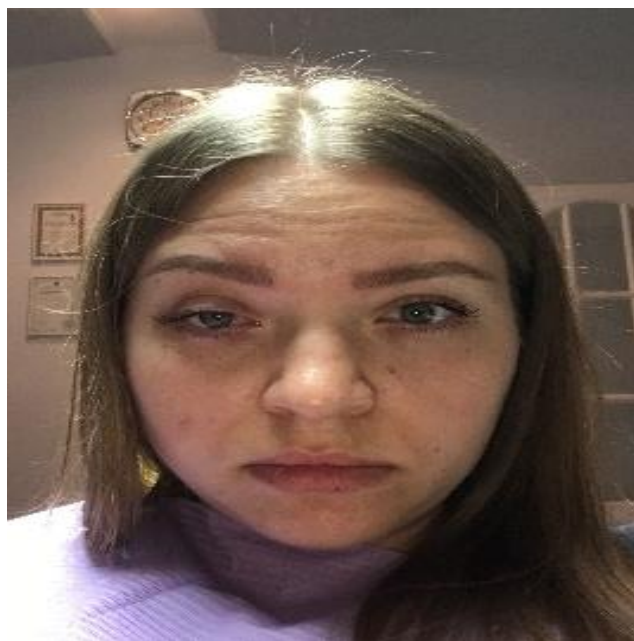


Figure 1.

Clinical image of the author with a right side ptosis, 10-12 minutes after intraoral conduction anesthesia of the inferior alveolar nerve

In seven minutes, this condition gradually regressed, while the feeling of anesthesia along V3 on the right still remained. The dentist performed the planned dental manipulation and removed the dental nerve. The aetiological factor for the pain was pulpal calcification.

Discussion

The inferior alveolar nerve is the largest branch of the mandibular trunk of the trigeminal nerve. It passes downwards along the lateral pterygoid muscle, outward and posterior to the lingual nerve and exits to the surface of the face through mental foramen, where it gives off its terminal branches: the incisal and mental nerves. Alongside, inferior alveolar nerve is accompanied by the inferior alveolar artery (a branch of the internal maxillary artery) and inferior alveolar vein.

Up to now, the exact mechanism of ophthalmic complications after the inferior alveolar nerve block is not well understood. However, the following ones are considered: intravascular administration of local anaesthetic, direct diffusion of local anaesthetic into the orbital fissure, cervical sympathetic blockade, reflex vasospasm [5]. Inadvertent intravascular injection of anaesthetic, sometimes because of anatomical peculiarities, may lead to its reaching the orbit and causing ophthalmic complications. Direct diffusion of the anaesthetic into the orbital area is often observed after local anesthesia of the maxillary branch of the trigeminal nerve.

Some authors believe that there is a relationship between the pterygo-palatine fossa and the pterygoid venous plexus, which leads to the ingress of anaesthetic into the orbital vein and orbital fissure. Indirect entry of anaesthetic into the cavernous sinus area through the pterygopalatine plexus and, as a result, anesthesia of the III, IV and VI cranial nerves.

A cervical sympathetic block may cause ptosis as well as pupillary constriction, enophthalmos and increased temperature of the skin in the head-neck area (Horner's syndrome).

A needle trauma to the alveolar arterial wall can activate sympathetic fibers. This leads to the formation of a vasospastic impulse, which passes through the internal carotid plexus and reaches the orbit through the ophthalmic artery [6].

Conclusion

The most relevant pathogenic mechanism, in this case, is inadvertent intravascular administration of the anaesthetic, with its reaching of the orbit and causing ptosis. The symptoms were transient and their regression was not associated with the termination of anaesthetic. However, despite the short-term transient character, the situation was quite stressful. This could be avoided by increasing awareness about ophthalmic complications after intraoral anesthesia among doctors and patients.

Data Availability

The data that support the findings of this study are available upon reasonable request.

Consent

Informed consent was obtained from the patient. Written informed consent was obtained from the patient before the study.

Conflicts of Interest

No conflicts of interest related to this paper

Contributions of the authors:

Study conception and design: TM, IS

Analysis and interpretation of the data: AI, AS

Draft manuscript preparation: TM, AI, IS

Critical revision of the work: TM, AS

All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript

References:

1. Brain WR. "Third Nerve Palsy Following Dental Extraction". Proceedings Of The Royal Society Of Medicine 1936;29 (8): 959-959. doi:10.1177/003591573602900828.
2. Steenen SA, Dubois L, Saeed P, de Lange J. Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia: case report and review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(6):1-5.doi:10.1016/j.tripleo.2011.07.032.
3. Patil K, Munoli K, Kumar V, Venkataraghavan K. Intraoral local anesthesia and ocular complications. World J Dent 2013;4:108-12.doi:10.5005/jp-journals-10015-1214.
4. von Arx T, Lozanoff S, Zinkernagel M. Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia. Swiss Dent J. 2014;124(7-8):784-806
5. Ravi P, Gopi G, Shanmugasundaram S, Raja KK. Ocular complications with dental local anaesthesia - a systematic review of literature and case report. SADJ 2015; 70(8).
6. You TM. Diplopia after inferior alveolar nerve block: case report and related physiology. J Dent Anesth Pain Med. 2015 Jun;15(2):93-96. doi: 10.17245/jdpm.2015.15.2.93.

Adrenal Insufficiency: Review and Case Reports

Betül Yazmaci^{1*}, M.Sinan Doğan¹, M.Veysel Kotanlı¹, İzzet Yavuz¹

1.Harran University , Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Sanliurfa, Turkey

*Corresponding author: Yazmaci B, MSc., Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Harran University Sanliurfa, Turkey.
E-mail : btlyzmc.63@gmail.com

Abstract

Adrenal insufficiency; It is a condition in which glucocorticoids, mineralocorticoids and adrenal androgens are not secreted in sufficient quantities in the adrenal glands due to any disorder in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The incidence of adrenal insufficiency is 39-144 per 1000000. Adrenal insufficiency is an important life-threatening disease. Primary adrenal insufficiency due to damage to the adrenal glands and secondary-tertiary adrenal insufficiency due to damage to the hypothalamo-pituitary axis may occur. Acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) is a pathology with a sudden onset and a mortal course. Adrenal crisis is a medical emergency with acute symptoms. Nausea, vomiting, abdominal pain, fever, hypoglycemia, seizures, hypovolemic shock, and cardiovascular failure. It occurs in patients with chronic adrenal insufficiency who are exposed to additional stress, such as infection, trauma, or surgical procedures. Dental infection is a possible cause of adrenal crisis in patients with chronic adrenal insufficiency, therefore pediatric endocrinologists and pediatric dentists should be aware of this risk.

Case Report (HRU IJDOR 2021; 1(1): 10-13)

Keywords: Adrenal insufficiency, adrenal crisis, steroid therapy, tooth infection

Introduction

Adrenal insufficiency disease is a very rare disease, 70-90% of which occur as a result of autoimmune adrenalitis. The remaining cases develop due to other infections, cancer metastasis, adrenal hemorrhage / infarction or drug effects.(1) Adrenal insufficiency is a condition in which the adrenal glands do not secrete sufficient amounts of mineralocorticoids and adrenal androgens, especially glucocorticoids.(2) Thomas Addison identified a condition that resulted in fatigue, hyperpigmentation and death, and he described for the first time in 1855 that this condition was due to the destruction of the adrenal gland.(3,4) Although it was a disease that was defined many years ago, cortisone to be used in the treatment could only be synthesized in 1949. Although its treatment is possible approximately 100 years after its definition, patients with adrenocortical insufficiency can be diagnosed and treated very successfully today.(5) This life-threatening disease can result from disorders affecting the adrenal cortex

(Primary Adrenal Insufficiency/Addison's Disease), anterior pituitary gland (Secondary Adrenal Insufficiency) or hypothalamus (Tertiary Adrenal Insufficiency). Secondary and tertiary adrenal insufficiency is also called central adrenal insufficiency.(2)Acute adrenal insufficiency (Adrenal Crisis) is a disease with high mortality and morbidity when not noticed. Acute adrenal insufficiency may develop as a result of an intervening medical event in a patient with chronic adrenal insufficiency, or not taking the medicine, acute infection, or not increasing the patient's medicine at the stress dose.(6)These patients are very important in dentistry. It is stated that possible infection in the mouth and teeth causes adrenal crises.

Primary Adrenal Insufficiency: Primary adrenal insufficiency (PAI) is defined as the inability to produce enough glucocorticoids and/or mineralocorticoids from the adrenal cortex.(7) The most common cause of primary adrenal insufficiency is autoimmune adrenal disease, but tuberculosis is still an important cause in

underdeveloped and developing countries. Tuberculosis is one of the important causes of primary adrenal insufficiency in Turkey.(4)

In his findings; weight loss, orthostatic hypotension due to dehydration, hyponatremia, hyperkalemia, disturbances in blood count (anemia, eosinophilia, lymphocytosis) and hypoglycemia are seen.(7)

Secondary Adrenal Insufficiency: The most common cause of secondary adrenal insufficiency is tumors of the hypothalamic-pituitary region.(4) Any condition that affects the pituitary gland and hence ACTH secretion can cause secondary adrenal insufficiency. ACTH deficiency may be isolated or co-occur with other pituitary hormone deficiencies (panhypopituitarism). Any disease affecting the pituitary gland can result in decreased secretion of one or more pituitary hormones. Pituitary gland damage and hormone secretion may decrease as a result of factors such as large pituitary tumors, tuberculosis, histoplasmosis, and head trauma.(2)

Adrenal crisis: Adrenal crisis can be defined as an acute illness that occurs under severe stress in a patient with adrenal insufficiency.(8) In adrenal crisis, glucocorticoid and mineralocorticoid deficiency are seen together. It is a life-threatening emergency that contributes significantly to mortality.(2) Findings: Severe weakness, syncope, abdominal pain, nausea, vomiting, back pain, confusion, hypotension, abdominal tenderness, confusion and delirium.(7) Adrenal crisis is more common in primary adrenal insufficiency, but can also be seen in secondary or tertiary adrenal insufficiency.(2)

In this case report, intraoral findings of two siblings with adrenal insufficiency were discussed. It is aimed to emphasize the general and oral (oral) symptoms of adrenal insufficiency, and the treatment approach and their evaluation.

Case Report

Case 1: 16-year-old male patient; He applied to our Harran University Faculty of Dentistry Pediatric Dentistry Clinic due to oral and dental problems. In his anamnesis, it was determined that the patient had adrenal insufficiency and was receiving genkort treatment. At the same time, it was learned that the patient had three siblings and three siblings had the same disease and that the patient's parents were consanguineous. In the clinical examination, developmental delay was found according to his age. In the radiographic examination and intraoral examination, it was determined that many teeth of the patient had been extracted and more than one tooth had to be treated. (Figure1-4)



Figure 1. Front profile view.



Figure 2. Intraoral view.



Figure 3. Intraoral view.



Figure 4. Panoramic radiographic image.

Treatment was started in the patient and root canal treatment was performed on the necessary teeth. Surgery was consulted for the teeth that needed to be extracted. After tooth extraction, prosthetic treatment was planned.

Case 2: A 14-year-old male patient was found to have developmental delay in his clinical examination. In the intraoral examination and radiographic examination, it was determined that the patient had extensive dental caries. (Figure 5-7)

Treatment was planned in order to regain the patient's aesthetic, function and phonation loss.



Figure 5. Front profile view.



Figure 6. Intraoral view.

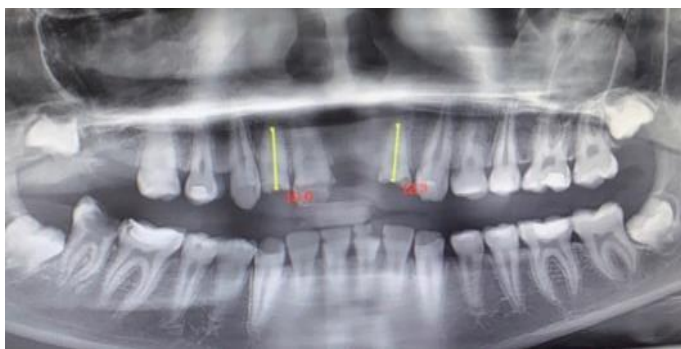


Figure7. Panoramic radiographic image.

Discussion

Adrenal crisis is a medical emergency.(9) Differential diagnoses include severe acute infections, various disorders of the central nervous system, and acute poisoning.(10) Some situations that cause stress can increase the secretion of ACTH through certain neural pathways in the brain and increase the secretion of cortisol up to 10 times.(11) Infection, trauma, surgical stimulation, anesthesia, mental and emotional stresses, hypothermia, hypoxemia, hypercarbia and the use of sympathomimetic agents such as epinephrine or norepinephrine increase cortisol secretion.(12)

The greatest risk for the patient with primary adrenal insufficiency is the detection of the absence of a normal serum cortisol response to stress. The precise mechanism of the cortisol response to stress is not fully understood.(9) Glucocorticoids are of vital importance and affect the production of sugar (gluconeogenesis), the response of the vessels to catecholamines, the suppression of the immune system and the regulation of the central nervous system.(12) It has been observed that, without higher cortisol serum levels during stress, vascular smooth muscle becomes less sensitive to circulating epinephrine, causing capillaries to dilate and become more permeable. Compared with adults, children are more susceptible to organ hypoperfusion due to increased resting metabolic rate and increased insensible water loss, placing them at greater risk for the serious outcome and complications of acute adrenocortical insufficiency.(10) Acute adrenal crisis has been found to be precipitated by stress, such as dental treatment or dental infection. In children with adrenal insufficiency who do not treat the infected tooth, pre-existing symptoms will intensify. In a patient with primary adrenal insufficiency, additional steroid administration should be established to prevent stress symptoms and adrenal crisis.(13)

Primary adrenal insufficiency has many symptoms such as weakness, fatigue, loss of strength, decreased

appetite, dizziness, salty food cravings, weight loss, nausea, vomiting, and muscle aches. Children with primary adrenal insufficiency are very often nauseous and vomit.(5) It is stated that these patients are high-risk dental patients.(14) Where a diagnosis of primary adrenal insufficiency is made, the dentist should take a comprehensive medical history and discuss the type and extent of dental treatment required with the endocrinologist for necessary premedication.(15) The recommended stress dose regimen in adult patients with chronic adrenal insufficiency undergoing major oral surgery consists of hydrocortisone 50-100 mg/d before surgery and during the first day after surgery. The recommended steroid supplementation for adult patients in the intermediate risk category (minor oral and periodontal surgery) is a single 25 mg dose of hydrocortisone prior to surgery, and it has been stated that no increase in steroid dose is necessary for patients undergoing routine nonsurgical dental treatment.(16)

In our case, the amount of cortisone used by both siblings the day before and on the day of the procedure was doubled.

Conclusion

Pediatricians and dentists should be aware of possible adrenal crises due to dental infection. Further efforts should be made to continually improve oral health in children with adrenal insufficiency. In these patients, infection originating from the mouth and teeth may cause adrenal crisis. Therefore, families of children with adrenal insufficiency should be informed about oral and dental health. These patients have a high risk of caries due to their frequent vomiting. Regular dental examinations, preventive fluoride applications, fissure sealants allow for the improvement of both oral and general health and therefore better quality of life for these high-risk children. Therefore, it is necessary for patients with adrenal insufficiency to eliminate underlying dental conditions that may cause a crisis. They should work in a multidisciplinary approach and cooperation between pediatric endocrinology and pediatric dentistry.

References

1. Gökdemir Ö.,Dalkıran H.,Şimşir Y.,Kartal M.,Saygılı F., Halsızlıkla gelen 19 yaşında erkek hastada adrenal yetmezlik Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine 2016;55(1):38-40.
2. Odluyurt H, Aydın Tİ, Akbaş N, Akbaş EM. Adrenal insufficiency. Arch Basic Clin Res. 2021; 3(3): 120–127.
3. Bancos I, Hahner S.,Tomlinson j.,Arlt W., Diagnosis and management of adrenal insufficiency Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 216–26.
4. Varan Ö., Gürlek A. Adrenal Yetmezlik: Tanı ve Tedavi Algoritması Yoğun Bakım Dergisi 2010;9(4):200-207.

5. Ertürk E., Subklinik adrenal yetmezlik, 26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, (2003): 97-100.
6. Tanakol R. Akut Adrenal Yetersizlik Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006, 2(7):31-38.
7. Şişman P., Cander S. Primer Adrenal Yetmezliğin Tanı ve Tedavisi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 42 (2-3) 111-119, 2016
8. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. Pediatrics 2007;119:e484-94.
9. Loriaux D, Fleseriu M. Relative adrenal insufficiency. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009;16:392-400.
10. Milenkovic A., Markovic D., Zdravkovic D., Peric T., Milenkovic T., Vukovic R., Adrenal crisis provoked by dental infection: case report and review of the literature (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;110:325-329).
11. Kılıç R., Yaşar M.A., Avcı L., Demirel İ., Yaşar D. (2005). Alt başın cerrahisi olgularında genel anesteziye eklenen epidural anestezinin plazma sitokinleri ve kortizol seviyelerine etkisi, Fırat Tıp Dergisi, 10 (2): 59- 63.
12. Civan A., Özdemir İ., Gencer YG., Durmaz M. Egzersiz ve Stres Hormonları ISSN: 2618-5911 Türkiye Spor Bilimleri Dergisi 2018; 2(1):1-14.
13. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101: 364-389.
14. Gibson N, Ferguson J. Steroid cover for dental patients on long-term steroid medication: proposed clinical guidelines based upon a critical review of the literature. Br Dent J 2004;197:681-5.
15. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on use of antibiotic therapy for pediatric dental patients; c2002-10.
16. Miller SC, Little WJ, Falace AD. Supplemental corticosteroids for dental patients with adrenal insufficiency: reconsideration of the problem. J Am Dent Assoc 2001;132:1570-9.

Amelogenesis Imperfekta: Review and Case Report

Zelal Almak*¹, Yasemin Yavuz²

1. Harran University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Sanliurfa / TURKEY.
2. Harran University, Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, Sanliurfa / TURKEY

*Corresponding author: Almak Z, MSc, PhD, Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, Harran University Sanliurfa, Turkey.
E-mail : zelalaimak@harran.edu.tr

Abstract

Amelogenesis imperfecta is a hereditary anomaly that affects enamel formation and is observed in primary and permanent dentition. Amelogenesis imperfecta (AI) is an inherited disease characterized by a marked defect in the enamel structure of primary and permanent teeth without any systemic disease. In many cases, it shows an autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked genetic transmission. Developmental enamel defects; they are defects that can be hereditary or acquired as a result of the cessation of development during the development of enamel tissue. Defects can cause problems such as sensitivity, aesthetic problems and caries susceptibility. Therefore, it has been stated that defects can negatively affect the quality of life. Developmental enamel defects, early diagnosis and preventive treatments are primarily conditions that require a multidisciplinary approach. The main concerns of patients with AI are caries tendency, poor aesthetics and widespread sensitivity. Treatment of these defects is extremely important in terms of aesthetics, function and phonation, as well as the correction of psychosocial problems associated with them. Many factors such as age, socioeconomic status, type and severity of the disease, and oral condition at the time of treatment are effective in the treatment planning of AI patients. In this study, information about AI was given by reviewing the literature, and a patient with amelogenesis imperfecta who applied to our clinic in adulthood was followed up by performing treatment procedures aimed at eliminating aesthetic, function, phonation and psychosocial problems, as well as increasing the psychosocial quality of life of the case.

Case Report (HRU IJDOR 2021; 1(1):14-18)

Keywords: Amelogenesis imperfecta, Enamel defects, Loss of vertical dimension

Introduction

Amelogenesis Imperfecta (AI); it is a rare hereditary developmental anomaly that shows genetic inheritance, affects the enamel structure, quantity and composition of primary and permanent teeth, with or without systemic diseases (1). Anomaly is seen in the ectodermal structures forming the tooth, whereas the mesodermal structure is completely normal (2). It was first described as hereditary brown tooth in 1890. It was later named brown hypoplasia of enamel by Finn. from 1890 to 1938, it was not considered clinically independent of dentinogenesis imperfecta (3-5).

In the epidemiological study, its incidence was reported to vary between 1/718 and 1/14000 (6). Its prevalence was reported as 1/700 in Northern Sweden, 1/14000 in America, 43/10.000 in Turkey, 10/10.000 in Argentina and 1.25/10000 in Israel, depending on the populations studied (5). Depending of these data, its prevalence in the world is 0.5% on average. However, a racial tendency of AI has not yet been reported (7). In AI, in addition to the irregular structure of the enamel, the primary clinical problem is sensitivity to thermal stimulus (8). In addition, congenital tooth deficiencies, loss of vertical dimension, anterior region open bite, pulpal calcifications, dentin dysplasia, root and crown resorption, hypercementosis, root malformations, anomalies in eruption of teeth, taurodontism can be seen (9). In addition, these teeth are

extremely resistant to caries (7). It can be seen as autosomal dominant, autosomal recessive or rarely linked to X chromosome (10).

In the current classification, AI is divided into four types according to the anatomical and histological features of enamel: hypoplastic, hypomatured, hypocalcified, and hypomatured-hypoplastic observed with taurodontism; although these four groups are divided into many subgroups according to their clinical, histological, radiological and genetic characteristics, similar symptoms such as tooth sensitivity, aesthetic and functional insufficiency are observed in patients (11).

Among the AI types, the most common hypoplastic type is thought to occur with insufficient deposition of the enamel matrix (12). Pits or grooves are observed on the shiny, yellow, hard enamel surface (11). Conical or cylindrical dental crowns have diastema (13).

The formation of hypomature organic matrix is normal, but the maturation of the enamel crystal structure is defective. Normal-thickness enamel is stained opaque white, yellow-brown or red-brown in color and slightly softer than normal. It is difficult to distinguish between enamel and dentin on the radiogram (14-16).

In the hypocalcified type, enamel is relatively normally formed, but mineralization is weak. Shortly after the teeth erupt, the enamel is separated from the dentin. Hypocalcified enamel and exposed dentin are easily stained by environmental factors; teeth appear yellow-brown. Patients have complaints of tooth sensitivity. In the last group, it is seen as a combination of hypomaturity-hypoplasia types. Numerous white-yellow mottled spots or brown small teeth can be seen on the vestibule surfaces of the teeth. Proximal contacts may not be present (11).

The diagnosis of AI is made by clinical anamnesis, radiographic evaluation and genetic studies. Although clinical and radiographic diagnostic methods are frequently used, the definitive diagnosis should be made by genetic studies, since these diagnostic criteria are not objective (17).

The negative effects of AI on aesthetic appearance, function, occlusion, phonation, gingival health and psychological health also negatively affect the quality of life of patients (18). The aim of the treatment of AI patients is to eliminate the aesthetic function and phonation problems that the patient has lost, to solve the problems associated with morphological structure disorder and tooth sensitivity and to take them under control. A multidisciplinary treatment approach with a combination of periodontal, prosthetic and restorative treatments is

required for the evaluation, diagnosis, treatment and long-term maintenance of oral health (11). Treatment planning should be shaped according to the patient's age, socioeconomic status, type and severity of AI, and the intraoral situation at the time of treatment planning. In line with this information, although different approaches than routine dental treatments were considered, a standard procedure for successful treatment could not be established due to the lack of long follow-up periods (17).

In patients with AI, loss of vertical dimensional is seen, which increases with age due to the wear of the teeth. Treatments such as overdenture prostheses, crown veneers, stainless steel crowns and onlay restorations can be applied to regulate the occlusion of the patients (19-23). In full crown applications, difficulties are encountered such as the age of the patient, the short crown and root length of the teeth, and the excess number of teeth to be restored (24). On the other hand, overdenture prosthesis treatments supported by soft tissues, tooth roots or modified teeth prevent loss of vertical dimension, especially in AI cases in children and young patients, and lay a suitable basis for treatments that can be applied in older ages. In addition to these, it contributes to the aesthetics of the individual, providing the chewing function and bringing them to a psychologically healthier state. The fact that overdenture prostheses can be applied in a short time and is a non-invasive method can also be counted among its advantages. The most preferred restorative material due to aesthetic concerns is composite resins. However, this method fails in some patients due to structural defects in enamel and dentin (17,24).

Case Report

Thirty-two-year-old female patient applied to the Faculty of Dentistry of Harran University with widespread tooth sensitivity and aesthetic complaints due to the appearance of her teeth, and she hesitated to talk (Figure 1-2). In the clinical examination, it was determined that the enamel layer in all teeth was very thin, rough and eroded, and the teeth were yellow-brown in color and opaque. The patient's posterior group teeth were worn and the teeth were yellow. Although the teeth were in preparation tooth form, they were in contact in the occlusion. It was determined that the loss of vertical dimension of the occlusion decreased and the lower face height decreased due to the crown of the patient's teeth. Gingivitis, the presence of bleeding gingiva on probing and the presence of supragingival calculus on the lingual surfaces of the lower incisors were detected due to the patient's lack of tooth brushing habit and the presence of hypocalcified teeth. It was observed that the parts of the enamel defects under the

gingiva facilitate plaque accumulation and make cleaning difficult.

When the patient smiles, in addition to these images, an appearance in which the gingiva is visible between the cervicals of the teeth and the upper lip border was determined (Gummy smile). After the Informed Consent Form was obtained from the patient, periodontal treatment was performed in the first appointment and oral hygiene training was given. Treatment was given an appointment for two weeks later. Restorative treatments were completed in the second appointment. Prosthetic treatment was planned for the loss of vertical dimension.

Figure 1A,B. Clinical intraoral view of the patient.



1A.



1B.

Figure 2. Radiological panoramic view.



AI is a rare disease that affects the quality and quantity of tooth enamel, negatively affecting aesthetic appearance, function, occlusion, phonation and gingival health. AI causes psychological and physiological problems that seriously decrease the quality of life in many patients. Therefore, these patients should be treated with a comprehensive and multidisciplinary approach (11).

In patients with AI, gingival inflammation and related soft tissue deformities are seen as a result of tooth sensitivity, difficulty in brushing, inability to achieve physiological lubricity, deterioration of food distribution and increased plaque retention, which are seen due to the defected morphological structure (25).

There are many treatment options available to rehabilitate the dentition with amelogenesis imperfecta (22). However, the factors to be considered while making a decision on this issue are; patient's age, socioeconomic status, condition of teeth, periodontal health, condition of impacted teeth, occlusion and psychosocial status of the patient (24). While planning the treatment for our patient, treatment was planned with a multidisciplinary approach in line with the patient's complaints.

In our case, the amount of bacterial plaque was reduced by giving oral hygiene training at the beginning. In a study on AI, prosthetic rehabilitation of patients; metal-ceramic crowns, composite restorations, stainless steel crowns, laminate applications, onlay applications, overdenture applications (5).

Today, a treatment plan with full porcelain restorations is preferred for patients with AI. In the field of aesthetic dentistry of full porcelain restorations; it has advantages such as bonding to dentin, restoring function and acceptable aesthetic appearance. However, marginal compatibility and bonding problems have been reported as disadvantages for laminate veneer restorations (7). Sari and Uşmez applied two treatment plans together in a study they conducted. Anterior teeth were restored with porcelain laminate veneers and maxillary and mandibular

posterior teeth with full porcelain crowns (26). Çakmak et al. reported that by using overlay prostheses, which are a kind of overdenture, in pediatric patients with AI, chewing habits were restored, aesthetic expectations were met, and the patient's speech improved (27). They also reported that the construction of this type of prosthesis was completed in a short time and the cost was low (5). In a study related to AI, they stated that they observed that patients adapt better to their friend circles in the post-treatment follow-up and that their school success and self-confidence level increased due to the increase in school attendance at school age (28). Similarly, the fact that our patient started the treatment increased her self-confidence and the desire to come to her appointments on time and complete the treatment as soon as possible.

Conclusion

AI is the change in quality and quantity of tooth enamel. When deciding on the treatment of the patient with AI, factors such as the type of anomaly, the patient's age, socioeconomic status, the extent of eruption, and periodontal health should be taken into account. It should be known that clinical changes can be seen depending on the classification. In AI cases, early treatment can prevent loss of aesthetics, function, loss of vertical dimension and sensitivity, and the patient's rate of being psychologically affected by this situation can be reduced. The long-term maintenance of the treatment results is acceptable for the physician and the patient if the applied prosthetic restorations are paid attention to the marginal harmony, occlusal and interface relations and regular periodontal prophylaxis is performed. Since primary teeth and permanent teeth are affected together in AI patients, preventive measurements before eruption of permanent teeth. In such patients, it is important to start treatment as early as possible in order to increase tissue destruction over time and to prevent early tooth loss.

Data Availability

The data that support the findings of this study are available upon reasonable request.

Consent

Informed consent was obtained from the patient. Written informed consent was obtained from the patient before the study.

Conflicts of Interest

No conflicts of interest related to this paper.

Contributions of the authors:

Study conception and design: YY, ZA

Analysis and interpretation of the data: YY, ZA

Draft manuscript preparation: YY, ZA

Critical revision of the work: YY, ZA

All authors reviewed the results and approved the final

version of the manuscript.

References

1. Toupenay S, Fournier BP, Manière MC, Ifi-Naulin C, Berdal A., & de La Dure-Molla, M. Amelogenesis imperfecta: therapeutic strategy from primary to permanent dentition across case reports. *BMC oral health*, 2018, 18.1: 1-8.
2. Shetty YB, Shetty A. Oral rehabilitation of a young adult with amelogenesis imperfecta: a clinical report. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 2010; 10.4: 240-245.
3. Robinson FG, Haubenreich JE. Oral rehabilitation of a young adult with hypoplastic amelogenesis imperfecta: A clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 2006; 95: 10-13
4. Encinas RP, Espona IG, Montela JM. Amelogenesis imperfecta, diagnosis and resolution of a case with hypoplasia and hypocalcification of enamel, dentalagenesis, and skeletal open bite. *QuintessenceInt.* 2001; 32: 183-189
5. Akay C, Çukurluöz B, Yaluğ S. Hastanın Protetik Rehabilitasyonu. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 2012; 6.2: 1181-1186.
6. Rajendran R. Develop mental disturbances of oral and paraoral structures. 7th ed. In: Rajendran R, Sivapathasundharam B, editors. *Shafer's textbook of oral pathology*. India, 2012;
7. Canger EM, Çelenk P, Yenisey M, Odyakmaz S.Z. Amelogenesis imperfecta, hypoplastic type associated with some dental abnormalities: A case report. *Braz. Dent.* 2010; J. 21: 170-174.
8. Gisler V, Enkling N, Zix J, et al. A multidisciplinary approach to the functional and esthetic rehabilitation of amelogenesis imperfecta and open bite deformity: a case report. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2010; 22: 282-296,
9. Ayers KM, Drummond BK, Harding WJ, et al. Amelogenesis imperfecta-multidisciplinary management from eruption to adulthood. Review and case report. *NZ Dent. J.* 2004; 100:101-104
10. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. part 1: clinical and molecular aspects of nonsyndromic dental disorders. *Eur J Med Genet*, 2008; 51(4):273-91
11. Özener HÖ, Gemalmaz D, Kuru B. Amelogenesis Imperfektalı Bir Hastanın Multidisipliner Yaklaşımla Tedavisi: Bir Olgunun 5 Yıllık Takibi. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 2017; 7(3), 123-126.
12. Bsoul SA, Flint DJ, Terezhalmay GT, Moore WS. Amelogenesis imperfecta. *QuintessenceInt* 2004; 35: 338-9.

13. Collins MA, Mauriello SM, Tyndall DA, Wright JT. Dental anomalies associated with amelogenesis imperfecta: a radiographic assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 358-64.
14. Gadhia K, McDonald S, Arkutu N, Malik K, 2012. Amelogenesis imperfecta: an introduction. *Br Dent J*, 2012;212, 377-379.
15. Gisler V, Enkling N, Zix J, Kim K, Kellerhoff NM, Mericske-Stern R, 2010. A multidisciplinary approach to the functional and esthetic rehabilitation of amelogenesis imperfecta and open bite deformity: a case report. *J Esthet Restor Dent*, 2010;22, 282-293
16. Mehta Dhaval N, SHAH J, Thakkar Bhavik. Amelogenesis imperfecta: Four case reports. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 2013, 4.2: 462.
17. Emek T, Kırzioğlu Z. Amelogenesis imperfektalı genç erişkin bir hastanın geçici estetik rehabilitasyonu: bir olgu raporu. *Aydın dentaljournal*, 2020;6(2), 77-82.
18. Mayuri, K, Srujana, M P, & Kumar K. A. Esthetic Rehabilitation of Amelogenesis Imperfecta: A Case Report. *Journal homepage: www. nacd. in Indian J Dent Adv*, 2018, 9.4: 239-241.
19. Turkun LS. Conservative restoration with resin composites of a case of amelogenesis imperfecta. *Int Dent J* 2005;55:38-41.
20. Patil PG, Patil SP. Amelogenesis imperfecta with multiple impacted teeth and skeletal class III malocclusion: Complete mouth rehabilitation of a young adult. *J Prosthet Dent* 2014;111:11-5.
21. Miloğlu O, Karaalioglu OF, Caglayan F, Yesil ZD. Pre-eruptive coronal resorption and congenitally missing teeth in a patient with amelogenesis imperfecta: a case report. *Eur J Dent* 2009;3:140- 4.
22. Ayna B, Ayna E, Hamamcı N, Çelenk S, Bolgöl B. Amelogenesis imperfektalı iki hastada estetik v efonksiyonun sağlanması: olgu sunumu. *CÜ Diş Hek Fak Derg* 2008;11;113-7.
23. Halıcıoğlu K, Karaalioglu F, Kılıç N, Oktay H, Amelogenesis imperfektanın interdisipliner tedavisi: vaka raporu *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2011; 21; 125-8.
24. Williams WP, Becker LH. Amelogenesis imperfecta: functional and esthetic restoration of a severely compromised dentition. *Quintessence Int* 2000; 31: 397-403.
25. Ozturk N, Sari Z, Ozturk B. An interdisciplinary approach for restoring function and esthetics in a patient with amelogenesis imperfecta and malocclusion: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2004; 92: 112-5.
26. Sarı T, Usumez A. Restoring function and esthetics in a patient with amelogenesis imperfecta: A clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 2003;90: 522-525 .
27. Stanford, Clark M. Syndromic hypodontia and oligodontia: ectodermal dysplasias. In: *Craniofacial and Dental Developmental Defects*. Springer, Cham, 2015. p. 63-79.
28. Lundgren GP, Wickström A, Hasselblad T, Dahllöf G. Amelogenesis imperfecta and early restorative crown therapy: an interview study with adolescents and young adults on their experiences. *Plos One*, 2016;11(6):1-15.

Epidermolizis Bülloza

Emine Gülşen¹, İzzet Yavuz^{2,3}

1. Şanlıurfa Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi Şanlıurfa-TÜRKİYE.
2. Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A.D. Şanlıurfa – TÜRKİYE.
3. Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A.D. Diyarbakır – TÜRKİYE.

*Corresponding author: Yavuz I, MSc, PhD, Prof. Dr. Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, Harran University Şanlıurfa, Turkey.
E-mail : izzetyavuz@harran.edu.tr

Özet

Bu derleme çalışmasında, epidermolizis bülloza literatür incelemesi ile gözden geçirildi. Epidermolizis bülloza tıp ve diş hekimlerinin dahil olduğu multidisipliner tedavi yaklaşımlarının gerektiği bir problemdir. Diş hekimleri ve epidermolizis bülloza vakaları oral hijyenin ve dental stabilitenin sağlanmasının önemini bilincinde olmalıdır. Epidermolizis büllozanın diş hekimleri tarafından daha iyi anlaşılmalı bunun için ilgili araştırma ve yayınların devam etmesinin gerektiği düşünüldü, böylece diş hekimi ve tıp hekimleri arasında farkındalık oluşturabileceği düşünüldü.

Derleme (HRU IJDOR 2021; 1(1): 19-30)

Anahtar kelime: Epidermolizis bülloza, diş hekimliği, genetik.

Abstract

In this review study, epidermolysis bullosa was deal with a literature review. Epidermolysis bullosa is a problem that requires multidisciplinary treatment approaches including medicine and dentists. Dentists and epidermolysis bullosa cases should be a ware of the importance of oral hygiene and dental stability. It was thought that epidermolysis bullosa should be better understood by dentists and that related research hand publications should be continued, so that awareness among dentists and medical doctors could be improved.

Review (HRU IJDOR 2021; 1(1): 19-30)

Keywords: Epidermolysisbullosa, dentistry, genetics.

1.1. EpidermolizisBüllozanın Tanımı ve Tarihçesi

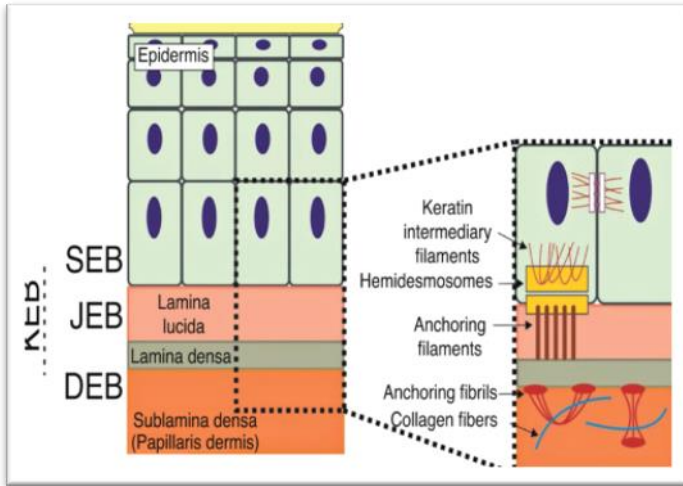
Epidermolizis bülloza (EB) genetik olarak otozomal dominant veya otozomal resesif olarak aktarılan bir hastalık olup, derinin ve mukozaların kırılabilirliğindeki artış sebebiyle, tekrarlayıcı mekanik ve kimyasal travmalar sonucu ortaya çıkan, bül (kabarık) oluşumu ile karakterize çok sayıda bozukluğu içine alan bir grup genetik düzensizliktir(1–3). Bül, ciltte ve

mukozalarda içi sıvı dolu kabarıklık oluşumlardır. Bu oluşumların Çap boyutları 0.5 cm'den büyük olmakla birlikte daha küçük boyutta olan oluşumlara vezikül denir.

Büllerin meydana geliş sebebi epidermis dokusunda veya bazal membran (dermoepidermal bileşke) yapısında bulunan protein yapılarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardır(1,4).

EB hastalarına derileri kelebeğin kanatları kadar kırılğan olduğu için genellikle “Kelebek Çocuklar” denir. Bu kalıtsal hastalık sadece cildin bül oluşumuna neden olmakla kalmaz, aynı zamanda ağız boşluğu ve solunum, gastrointestinal ve genitoüriner yollar gibi mukozal zarlarında da ortaya çıkabilir(5,6,7).

Epidermolizis bülloza hastalığının şiddeti, yaşam kalitesi üzerinde minimal düzeyde etkisi olan lokalize formlardan, hızlı ölümcül formlara kadar oldukça değişkenlik gösterir. Generalize ciddi formlarda, mevcut lezyonların kapsamı ve kronikliği ile birlikte mukozal tutulumun görülmesi maalesef sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Bunlara örnek verecek olursak: Yetersiz beslenme yani malnütrisyon, ağrı, eklem kontraktürleri, kronik inflamasyon, amiloidoz, kutanöz skuamöz hücreli karsinom. Bununla birlikte bazı spesifik formlar özellikle deri bulguları (tırnak tutulumu, alopesi, hiperpigmentasyon, palmoplantar keratoderma) veya ekstra kutanöz tutulum (kas distrofisi gibi) ile ilişkilidir(8). EB deride etkilediği katmanlara göre 4 ana tipte sınıflandırılır (Resim 1) (5).



Resim 1. Derideki katmanlarına göre 4 ana EB tipi (5).

Epidermolizis bülloza kalıtsal geçişin tipine, büllelerin ayrışma seviyelerine, lezyonların klinik özelliklerine ve morfolojik yapılarına, ayrıca oluşan lezyonların yaygın veya lokalize oluşuna ve cilt dışı komplikasyonların bu duruma eşlik etmesine veya etmesine göre sınıflandırılır(1,9).

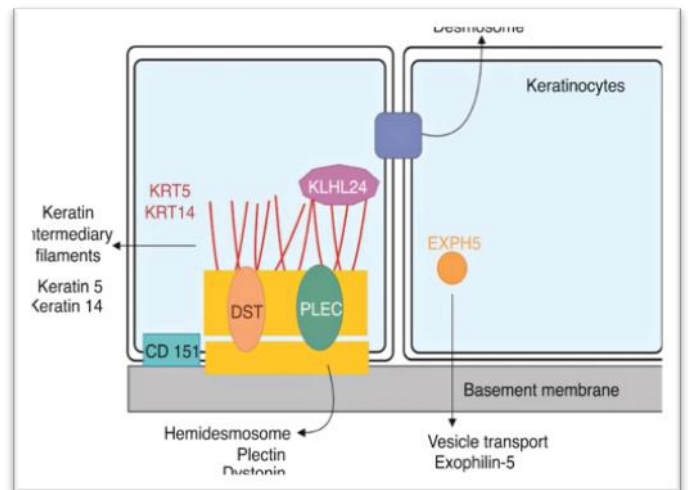
Mevcut uluslararası konsensüs sınıflandırması dört ana tip içerir: EB Simpleks (EBS), Jonksiyonal EB (JEB), Distrofik EB (DEB) ve Kindler sendromu (KS). Sınıflandırma, bül oluşumunun morfolojik seviyesine dayanmaktadır. EBS'de, bölünme intra-epidermaldir,

JEB'de bazal membran boyunca ve DEB'de bazal membranın altındadır. Kindler sendromunda, dermal-epidermal bağlantı düzensizdir ve her üç seviyede de bülleler oluşabilir(5). Her ana EB tipi genetik, biyolojik veya klinik özellikleri bakımından farklılık gösterebilecek başka alt tiplere sahiptir(10). Tüm bu formlar, durumun ehemmiyetine, kalıtım tarzına ve sebep olan ilgili genlere bağlı olarak alt bölümlere ayrılır(11).

EB tiplerinin neredeyse hepsinde karakteristik bulgu, minimal bir travma sebebiyle bile cilt ve mukozaların altlarındaki dokulardan ayrılmasıdır(1). Özellikle küçük yaşlardaki bireylerde minimal düzeydeki travmalar dahi, ağırlı ve iyileşemeyen yaralar oluşturması sonucu enfeksiyonlara sebep olabilmektedir(12).

EB ile ilişkili genler, epidermiste, bazal membran alanında veya dermisin üst kısmında yapısal fonksiyonlara sahip proteinleri kodlayarak, cildin bütünlüğü ve dermis ile epidermis arasındaki adezyon için önemlidir. Dolayısıyla, genetik değişiklikler bu proteinlerin dinamiklerini ve işlevini değiştiren, epidermise (keratin hücre iskeleti ve desmozomlar gibi) ve bazal membrana (hemidesmozomlar, fokal adezyonlar, sabitleme filamentleri gibi) mekanik stabilite sağlayan yapıların arızalanmasına neden olur (Resim 2) (5).

EB ilk defa (Hebra, 1870) tarafından klinik olarak keşfedilmiştir. EB'nin klinik keşfinden sonra EB'nin temel moleküler yapısı henüz keşfedilmemesine rağmen şiddet, prognoz, deri dışı tutulum ve kalıtım açısından belirgin bir farklılığın tespiti, klinik olarak EB'nin alt tiplerinin varlığının keşfedilmesine yol açmıştır(13).

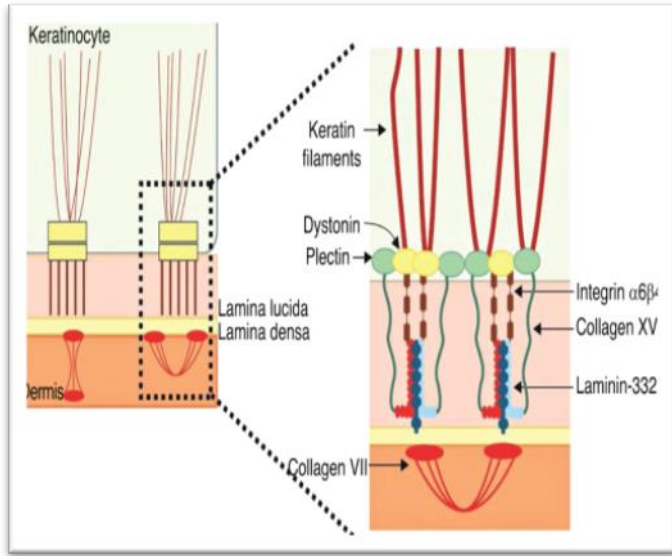


Resim 2. Epidermoliz büllozasimpleks'in (EBS) ile ilişkili hüresel komplekslerin ve proteinlerin temsili (5).

EB alt tiplerinde yapısal bazal membran değişikliklerinin ilk olarak elektron mikroskopisi ile (Palade ve Farquar, 1966, Pearson, 1962) tarafından görülmesi hastalığın ilk moleküler düzeyde ipuçlarını sağlamıştır(13).

Daha sonra anormal ara filamanlar tespit edilmiştir. Bu ara filaman proteinlerinden keratin 5 ve 14'ü kodlayan genlerdeki mutasyonların Simpleks EB'deki anormal ara filamanlarla ilişkisi (Bonifas ve diğerleri, 1991, Coulombe ve diğerleri, 1991) tarafından keşfedilmiştir(13).

Jonksiyonal EB'de (JEB) elektron mikroskobu tarafından görülen sabitleme filament anormallikleri ve ardından sabitleyici filament proteini Laminin 332 (L332) ile ilişkisi (Marinkovich ve diğerleri, 1992, Rousselle ve diğerleri, 1991) tarafından keşfedilmiştir. Daha sonra bu durum (Uitto ve diğerleri, 1995) tarafından L332 genlerindeki JEB ile ilişkili mutasyonların keşfine zemin hazırlamıştır (Resim 3) (13).



Resim 3. Deri katmanlarının yapışmasında rol oynayan ana yapıların şematik gösterimi. Jonksiyonal epidermolizis büllozanın (JEB) (şeklin sağında) ile ilişkili ana proteinler, keratin ara liflerinin dermisteki tip VII kolajen tarafından oluşturulan ankraj fibrillerine bağlanması (5).

Distrofik EB (DEB) 'de ankraj fibril eksikliklerinin belirlenmesi, ankraj fibrilkomponent tip VII kollajenin (C7) keşfi (Burgeson ve ark., 1985, Keene ve ark., 1987), C7'nin resesif DEB'de (RDEB) yokluğunun keşfi (Bruckner-Tuderman ve diğerleri, 1989) ve C7 COL7A1

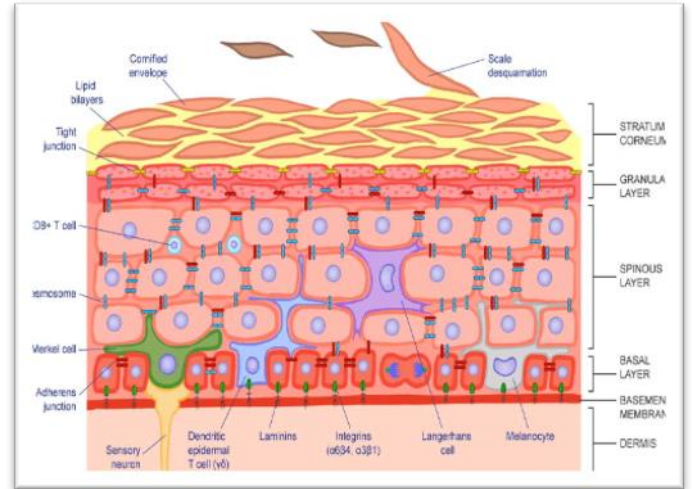
geninin (Parente ve diğerleri, 1991) moleküler klonlanması, DEB ile ilişkili COL7A1 mutasyonlarının (Christiano ve diğerleri, 1993, Hilal ve diğerleri, 1993) keşfedilmesine yol açtı(13).

Daha sonra diğer nadir EBS ve JEB alt tiplerinde belirgin moleküler defektler bulundu (Has ve ark., 2018, McGrath, 2015). Tüm bu çabalarla EB alt tiplerinin büyük çoğunluğunun moleküler temeli oluşturulmuştur(13).

1.2. Epidermis Dokusunun Tanımı ve Gelişimi

Cilt, yüzey alanı olarak vücuttaki en büyük organdır(14,15). Vücudun tüm dış yüzeyini kaplar, patojenlere, UV ışığına ve kimyasallara karşı birinci dereceden bir bariyer görevi görür ve bununla beraber yaralanma durumunda mekanik bir bariyer olarak görev yapar(16). Tüm vücudumuzu kaplar ve ağız, göz ile genital alanda mukoza olarak tanımladığımız yapı ile devam etmektedir, bununla beraber su kaybını ve toksik madde emilimini engelleyen önemli işlevlere sahiptir(17).

Cilt yani deri epidermis, dermis ve hipodermis olarak 3 yapıdan oluşur (Resim 4) (18,19).



Resim 4. Derinin katmanları ve hücreler arası bağlantı(23).

Epidermis, intrauterin yaşamın dördüncü haftasının sonunda yüzey ektoderminden gelişmeye başlar(20).

Epidermis ise kendi içinde 4 tabakadan oluşur. Bunlar; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum corneum. Dermis tabakası yüzeysel olarak papiller dermise ve daha derin olarak retiküler dermise ayrılır(18).

Epitel, homeostazda doku bariyerlerinin oluşturulmasında temel bir sorumluluk da dahil olmak üzere birçok kritik role sahiptir(21). İç ortamın dış ortamdaki ayrılmasındaki temel role ek olarak, epitel bariyerleri çoklu organlarda besin, sıvı, elektrolit ve metabolik atık dengesini korur(21). İşlevsel olarak dokuları korunurken, ayrıca epitel bariyerin her organa özgü fonksiyonları vardır ve yapısal olarak, epitel bariyeri organlar arasında farklıdır. Cilt bariyeri, kritik bir savunma mekanizması sağlayan son derece organize, katmanlı bir yapıya sahip skuamöz bir hücre tabakası olarak çok hücrelidir(22). Akciğer bariyeri, havadaki gaz değişimini en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmış son derece incedir(23). Böbreğin 2 epitel bariyeri vardır. Birincisi sıvı filtrasyonunu kolaylaştıran nispeten 'sızdıran' glomerüler bariyer ve ikincisi atıkların uzaklaştırılması ve su dengesi için gerekli tübüler epitel bariyeri(24,25). Bağırsak bariyeri ise emilim için tasarlanmıştır ve ayrıca bağırsak mikrobiyomunu vücudun geri kalanından ayırır(26).

Çok hücreli organizmalarda bulunan hücrelerin metabolik veya katabolik faaliyetleri büyüyüp çoğalma aşamalarında, farklılaşma ve göç gibi fizyolojik olaylarda farklı hücreler moleküller yapıları ve oluşumları kullanarak komşu hücreleri ile hücreler arası iletişim, bağlantı ve tutunma gerçekleştirirler(27). Gerçekleşen bu bağlantılar yani hücrelerarası bağlantılar oluşurken çoğunlukla hücre iskeleti elemanlarıyla da ilişki kurulur ve kurulan bu ilişkiler hücreler arası adezyonlar ile kuvvetlendirilir(28).

Epitel hücrelerinin mekanik veya diğer etkenler etkenler sonucu dağılıp birbirlerinden ayrılmasının önüne geçen, basınç kuvvetleri karşısında dayanıklı olmalarını sağlayan 2 faktör vardır(29):

1. Hücre-matriks bağlantıları: hücrelerin bulunduğu ortamtaki ekstraselüler matriks aracılığıyla bir arada olmaları

2. Hücre-hücre bağlantı tipi: Komşu hücrelerin birbiriyle direk teması ve birbirlerine tutunması

Hücrelerin bir arada tutunup birbirlerine yapışmalarını sağlayarak aralarından bir takım sıvıların ve maddelerin geçişine engel olan oluşumlar, hücreler arasında var olan bazı bağlantılardır. Bu sayede dokular arasında fiziksel bir bariyer oluşturur. Epitel hücrelerinde bulunan çeşitli tipteki hücreler arası bağlantılar hücrenin yan yüzeyinde yukarıdan aşağıya doğru belirli bir sıra içinde yer alırlar. Mekanik olarak hücreler arası bağlantı tipine bakıldığında üç tip oluşum vardır (29).

1. Sıkı Bağlantı (Zonula Okludens): Hücrelerin birbirlerine karşılıklı gelen dış yapıları birbirlerine çok

fazla yerden kaynaşmıştır. Kaynaşmayla beraber hücreler arasında normalde bulunan boşluklar tamamıyla ortadan kalkmıştır.

2. Ara bağlantı (Zonula Adherens): Sıkı bağlantı (zonula okludens)'ların hemen alt katmanında lokalize olurlar.

3. Desmozomlar (Makula Adherens): Yan yana bulunan iki hücreyi, her bir yarım parçası karşı yüzeylerde bulunan düğme şeklindeki yapılarla birbirlerine tutundururlar. Ayrıca epitel hücrelerinin bağ dokusunda oturduğu kısımlarında yarım desmozomlar (hemidesmozom) görülebilir(30).

1.3. Epidermolizis Büllozanın Teşhis ve Tanı Yöntemleri:

Işık mikroskopisi, Transmisyon Elektron Mikroskopisi (TEM), İmmün flöresan antijenik haritalama (İAH) ve mutasyon analizi başlıca tanı yöntemleridir(1). Mutasyon analizi yöntemi zaman alıcı olmakla birlikte pahalıdır, ancak immün haritalama yöntemi planlandıktan sonra yapılabilir. Bu yöntemler aynı zamanda prenatal tanı amaçlı da kullanılırlar. Amnion sıvısında bakılan bazal membran proteinlerinin var olup olmaması tanı için önemlidir(1,31).

Çeşitli EB formlarının teşhisi ve yönetimi karmaşıktır ve disiplinler arası iş birliği gerektirir. Tüm EB hastaları için moleküler teşhis şiddetle tavsiye edilir, çünkü kalıtsal modun kesin tanı ve bilgisi prognoz, genetik danışmanlık, doğum öncesi tanı ve kişiselleştirilmiş tedavilerin planlanması için önemlidir(10). Bununla birlikte, eğer moleküler tanılama mevcut değilse, EB tipi ve hatta alt tipleri tahmin etmek için yakın zamanda geliştirilen bir klinik tanı matrisi uygundur(32).

Moleküler teşhis için iki aşamalı bir prosedürün yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Geleneksel olarak, önce bir deri biyopsisinin immüno floresan haritalaması yapılır, ardından immüno floresan paternine göre belirlenen aday genlerin mutasyon analizi yapılır(10).

Moleküler genetik teşhis, EB'nin genetik olarak heterojenitesinin açığa çıkarılmış olmasına yol açmıştır. Bunun yanında çip tabanlı teşhis veya ekzom sekanslaması gibi modern yüksek verimli teknolojiler muhtemelen ultra nadir EB formlarında birkaç yeni gen daha ortaya çıkaracaktır(10).

Yeni nesil sekanslama teknolojilerinin geliştirilmiş olması, bir deri biyopsisinin immüno floresan boyamasını ilk adım olarak günümüzde gereksiz hale getirdi. Fakat bununla birlikte, genellikle belirsiz olan genetik bulguların doğrulanması için önemli ve gereklidir(33).

Yine benzer şekilde, mevcut bir deri biyopsisinin transmisyon elektron mikroskobu özellikle günümüzde artık tanı için nadiren kullanılsa da, EB'deki mutasyonların sonuçlarını ve cilt araştırmalarını belirlemek için büyük bir değer olmaya devam edebilir(10).

1.4. Epidermolizis Büllozanın Etiyolojisi, Patogenezi ve Kalıtım Kalıpları:

Kalıtsal epidermolizis bülloza (EB), küçük mekanik veya kimyasal travmaya yanıt olarak, oluşan büller, erozyonlar ve özellikle cilt ile birlikte mukozalarda da görülen kırılabilirlik ve yaralanmalar ile karakterize, heterojen bir genetik bozukluklar grubudur(5).

EB sıklıkla otozomal dominant (OD) veya otozomal resesif (OR) olarak kalıtılan genetik kusurdan kaynaklanır(1,5,6).

EB, epitelde bulunan önemli adezyon proteinlerindeki kusurların sebep olduğu ciddi deri ve deri dışı tutulumlardan, ince moleküler kırılabilirliğe kadar geniş bir fenotip spektrumu içerir. Adezyon proteinlerindeki kusurlara örnek verecek olursak, laminin 332 veya tip VII kollajen genlerindeki kusurlar sonucu fonksiyon kaybı bozukluğu. Bahsedilen ince moleküler kırılabilirliğindeki kusura ise tek amino asit değişimleri örnek verilebilir(33).

20 farklı gende bu hastalığa neden olan varyantlar, EB'in genetik ve alelik heterojenitesini (aynı gende oluşan farklı mutasyonların farklı hastalıklara neden olabilmesi) açıklamaktadır. EB ile ilişkili genler; hücre içi, transmembran veya hücre dışı proteinleri etkilemektedir. Esas olarak ise hücre iskeletinin yapısal bileşenlerini (keratin 5 ve 14), hücre matrisini (integrin $\alpha 6\beta 4$, tip XVII kollajen, laminin 332, tip VII kollajen, integrin $\alpha 3$ alt birimi, kindlin- 1) veya hücre-hücre adezyonlarını (desmoplakin, plakopilin, plakogloblin) etkilemektedir(33).

Bugün bilindiği kadarıyla JEB böbrek, akciğer ve deri tutulumu gösteren ve integrin alfa3 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan alt tipleri barındırdığı görülmüştür. Bunun yanında bugün bilindiği kadarıyla Distrofik EB'nin tüm formlarına kollajen VII genindeki mutasyonlar neden olur ve bu durum hastalık patogenezi ve hedeflenen tedavilerin araştırılması için ipucu sağlar(10).

1.5. Epidermolizis Büllozanın Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması

Bu hastalık için ana risk faktörü, ailede EB öyküsüdür. Prevalans olarak bakılacak olunursa,

dünyadaki her ırk ve etnik grupta bulunabilir ve her iki cinsiyeti de eşit olarak etkiler(6,8,9). Her 1 000 000 canlı doğumda epidermolizis büllozanın görülme oranı 8,2 ve 19,6 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir(5). Bu sonuca göre EB nadir görülen hastalıklar arasında yer almaktadır(2,7).

EB'nin sınıflandırılması çok karmaşıktır, çünkü önemli sayıda gendeki değişikliklerle ilişkili çeşitli şiddet seviyelerine sahip bir dizi fenotip içerir. EB 4 ana tip (Simpleks tip, Jonksiyonal tip, Distrofik tip ve Kindler sendromu) ve çok sayıda alt tip olarak sınıflandırılır. Epidermolizis büllozaya, dermal-epidermal yapışmada yer alan proteinlerdeki kusurlar neden olur. Bu kusurlar ile alakalı olarak 20'ye yakın gen karakterize edildi ve bununla beraber 1000'den fazla mutasyon tespit edildi. Tüm bu veriler doğrultusunda tanı kompleksleri oluşturuldu(7,34).

1962 yılında Pearson elektron mikroskopik teşhis yöntemlerine dayanarak EB'yi toplam üç büyük fenotipik gruba ayırmıştır(1). Bu gruplandırma sırasıyla; EB simpleks (EBS), EB jonksiyonal (JEB), distrofik EB (DEB)'dir.

Daha sonraları 2007 yılında yapılan toplantıda görüş birliğine varılarak yeni bir sınıflama yapılmış ve sonuç olarak EB dört ana gruba ayrılmıştır(1).

Ayrıca EB'nin ana gruplarının alt gruplara sınıflandırılması da yapılmıştır. Ve bu sınıflandırmada histolojik hasarın derecesinin yanı sıra, kalıtım türünün baskın mı yoksa çekinik mi olduğu da dikkate alınmıştır(13,35).

EB (sub-) type	Inheritance	Mutated gene	Affected protein
Epidermolysis bullosa simplex, EBS (intraepidermal [epidermolytic] blisters)			
Suprabasal EBS (cytolysis of suprabasal keratinocytes)			
Acral peeling skin syndrome	AR	TGM5	Transglutaminase-5
Superficial EBS	AD	?	?
Acantholytic EBS (includes variants formerly termed lethal acantholytic EBS and lethal congenital EBS)	AR	DSP, JUP	Desmoplakin, plakoglobin
Skin fragility syndromes (very rare variants)			
Desmoplakin deficiency (skin fragility/woolly hair syndrome)	AR	DSP	Desmoplakin
Plakoglobin deficiency	AR	JUP	Plakoglobin
Plakophilin deficiency (skin fragility/ectodermal dysplasia syndrome)	AR	PKP1	Plakophilin 1
Basal EBS (cytolysis of basal keratinocytes)			
Localized EBS (formerly type Weber-Cockayne)	AD	KRT5, KRT14	Keratin 5, keratin 14
Generalized severe EBS (formerly type Dowling-Meara, herpetiform EBS)	AD	KRT5, KRT14	Keratin 5, keratin 14
Generalized intermediate EBS (formerly EBS, generalized-other, non-Dowling-Meara; EBS, type Koebner)	AD	KRT5, KRT14, COL17A1	Keratin 5, keratin 14, type XVII collagen
EBS with mottled pigmentation	AD	KRT5	Keratin 5
EBS with migratory circinate erythema	AD	KRT5	Keratin 5
Autosomal-recessive EBS K14	AR	KRT14	Keratin 14
Trauma-induced skin blistering	AR	EXPH5	Exophilin-5
EBS with muscle dystrophy	AR	PLEC1	Plectin
EBS with pyloric atresia	AR	PLEC1, ITGA6, ITGB4	Plectin, integrin $\alpha 6$, integrin $\beta 4$
EBS type Ogna	AD	PLEC1	Plectin
Autosomal-recessive EBS, BP230 deficiency	AR	DST	Bullous pemphigoid antigen 1 (BP230)
Autosomal-recessive EBS, exophilin-5 deficiency	AR	EXPH5	Exophilin 5
Junctional epidermolysis bullosa, JEB (junctional [lucidolytic] blisters within the basement membrane zone)			
Generalized JEB			
Generalized severe JEB (previously type Herlitz)	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ laminin 332 chain
Generalized intermediate JEB (formerly type non-Herlitz; JEB, generalized other; GABEB)	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ laminin 332 chain
JEB with pyloric atresia	AR	ITGA6, ITGB4	Integrin $\alpha 6$, integrin $\beta 4$
JEB, late onset (formerly progressive)	AR	COL17A1	Type XVII collagen
Localized JEB	AR	COL17A1	Type XVII collagen
JEB with respiratory and renal involvement (previously EB congenital nephrotic syndrome-interstitial lung disease)	AR	ITGA3	Integrin $\alpha 3$
Localized JEB			
Localized JEB (previously localized JEB, non-Herlitz)	AD	COL17A1	Type XVII collagen
JEB inversa	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ -chains of laminin 332
JEB, laryngo-onycho-cutaneous syndromes	AR	LAMA3A	Laminin $\alpha 3A$ chain of laminin 332
Dystrophic epidermolysis bullosa, DEB (dermolytic blistering below the lamina densa)			
Dominant DEB			
Generalized dominant DEB (formerly type Pasini, Cockayne-Touraine)	AD	COL7A1	Type VII collagen
Acral dominant DEB	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Pretibial dominant DEB	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Dominant DEB pruriginosa	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Dominant DEB, nails only	AD	COL7A1	Type VII collagen
Dominant DEB, bullous dermolysis of the newborn	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB			
Generalized severe DEB (formerly type Hallopeau-Siemens)	AR	COL7A1	Type VII collagen
Generalized intermediate DEB (formerly type non-Hallopeau-Siemens; RDEB, generalized other)	AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB inversa	AR	COL7A1	Type VII collagen
Localized recessive DEB (formerly acral recessive DEB)	AR	COL7A1	Type VII collagen
Pretibial recessive DEB	AD, AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB pruriginosa	AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB (centripetal variant)	AR	COL7A1	Type VII collagen
Recessive DEB, bullous dermolysis of the newborn	AR	COL7A1	Type VII collagen
Kindler syndrome (intraepidermal, junctional or sub-lamina-densa blisters)	AR	FERMT1 (KIND1)	Fermitin family homolog 1 protein (kindlin-1)

Resim 5. Martin ve Christine'ye göre EB'nin tipleri, kalıtım paterni ve etkilenen proteinleri(7).

1.5.1. Epidermolizis Bülloza Simpleks (EBS)

EBS'in görülme sıklığı yaklaşık olarak bir milyon canlı doğumda 1,31-30 civarında olduğu tahmin edilmektedir(1,5). EBS genellikle otozomal dominant olarak kalıtılır(6,7).

EBS'in tüm formları mekanik bir sürtünme veya travma sonucu oluşan bülleler ile karakterizedir.

EBS, epidermolizis bülloza hastalığının en yaygın görülen tipidir(5). Yaklaşık olarak tüm EB vakalarının % 75-85'ini oluşturmaktadır(6,7).

Keratoderma, alopesi (saç kıran), tırnak distrofisi ve mukozal tutulum çok nadirdir. Skar oluşturarak iyileşme, milia (yüzeysel keratin kistleri) ve tırnak distrofisi EBS'de JEB ve DEB'ye göre çok daha az görülür(1).

EBS'de hastalık aktivitesinin görülmeye başlaması genellikle doğumda veya hemen akabinde başlar fakat bununla birlikte daha az şiddetli olgularda bu hastalığın ortaya çıkışı yaklaşık olarak ikinci veya üçüncü dekatta olmaktadır. Yaşla birlikte EBS'de gerileme olabilmektedir. Sıcakla birlikte terleme ile lezyonlarda ve büllelerde artış görülebilir(2).

EBS kendi içinde alt tiplere ayrılmaktadır. EBS klasik alt tipinde bazal tabaka boyunca epitelde ayrışma olur. EBS'nin daha nadir formlarında ise dokudaki ayrışma suprabazaldır(1).

EBS'nin çoğu alt formunda bazal tabakada bulunan keratinleri (KRT5, KRT14) kodlayan genlerde mutasyonlar vardır(36). Ve bu mutasyonlar epidermis içindeki keratinosit hücre iskeletlerinin bozulmasına yol açar(6).

Güncel olarak EBS tedavisi, yara bakımı, semptomatik rahatlama ve enfeksiyon gibi ikincil komplikasyonların hafifletilmesi amacıyla büllelerin bakımı ile sınırlıdır(37). Ağrı yönetimi, asetaminofen, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve şiddetine bağlı olarak opioidlerin birlikte kullanımını içerir. Bunların yanı sıra ağrı nöropatik kökenli ise trisiklik antidepresanların tercihi söz konusu olabilir. Kaşıntı durumlarında antihistaminikler ile tedavi tercih edilebilir(6). Bülleler enfekte olursa, antibiyotik kullanımı endikedir, ancak sadece kısa süreler boyunca ve direnç oluşumunu önlemek için antibiyotik türünü değiştirerek kullanımı daha uygundur(38).

1.5.2. Jonksiyonal Epidermolizis Bülloza (JEB)

Derma-epidermal bileşkede bulunan lamina lusidanın ayrışması ile karakterizedir(1). Kalıtım şekli çoğunlukla otozomal resesiftir(7). Hayatı tehdit edebilen şiddetli formlarından nispeten daha hafif diyebileceğimiz formları içeren spektruma sahiptir(1).

JEB tiplerinde en karakteristik diyebileceğimiz klinik bulgu diş minesini hipoplazisidir(39). Dişlerin bir kısmında veya hepsinde diş yüzeyinde lokalize ya da yaygın yüksük-benzeri yapılar vardır(1). Lokalize ve generalize 2 major tipi bulunmaktadır:

- Lokalize JEB; sıklıkla eller, ayaklar, dirsekler ve dizler ile sınırlı lezyonlar görülür.

- Generalize JEB; doğumda zaten mevcut olan geniş mukokutanöz bülleler vardır. Genellikle atrofik skarlarla iyileşme görülür ve özellikle perioral, perinasal, yüz, aksiller bölgelerde granülasyon dokusunun aşırı oluşumu ile karakterize edilir. Karmaşık konjonktival, oral, gastrointestinal, solunum ve ürogenital mukoza zarı tutulumları görülür. Mortalite yaşamın ilk yıllarında sepsis, pnömoni, laringotrakeal obstrüksiyon sebebiyle yaklaşık olarak % 100'dür(1,7).

1.5.3. Distrofik Epidermolizis Bülloza (DEB)

Otozomal dominant ve otozomal resesif olmak üzere iki formda kalıtımı mevcuttur(7). Otozomal dominant formunda bulgular klinik olarak resesif formuna göre daha hafiftir(1).

Elektron mikroskopik inceleme sonucu; ayrılmanın dermoepidermal bileşkenin dermal yüzünde, bazal laminada olduğunu ve bunun yanında hem normal deride hemde bülleli deride anchoring fibrillerin azaldığını ya da olmadığını göstermiştir(1).

COL7A1 geninde tip VII kollajeni kodlayan 600'den fazla ve genellikle aileye özgü özel mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu da anchoring fibrillerinin değişken yapısal ve fonksiyonel bozulmasına yol açar(40).

DEB'li hastalarda çoğunlukla bül, milia oluşumu, erozyon, atrofikskar, tırnak distrofisi veya tırnak yokluğu gibi klinik bulgular gözlenir(1,41).

- Otozomal Dominant DEB; etkilenen kişiler çoğunlukla sağlıklı ve normal yapıdadır(1). Ağır olarak cilt tutulumu hipopigmente papüller şeklindedir ve tipiktir(7).
- Otozomal Resesif DEB (RDEB); yaygın distrofik skarlaşma, müköz membranlarda şiddetli tutulum ve deformiteler ile karakterize olmakla birlikte hayatı tehdit eden bir DEB formudur. Dizler, dirsekler, eller, ayaklar, boyun, omuzlar ve omurgada kronik granül yaralar bulunur. Oral, özofagus, anal, oküler mukoza zarı tutulumu görülür. Mikrostomi, azalmış dil hareketliliği ve aşırı çürük yetersiz beslenmeye yol açar(7). Yaygın bülleler özellikle alt ekstremitelerde geniş erozyonlar şeklinde görülür. Bu erozyonları ve bülleleri, atrofik skarlaşma takip eder. Skarlar üzerinde milia oluşumu gözlenebilir ve hatta şiddetli olgularda cilt parşomene benzer bir şekilde incelmıştır. Özellikle el ve ayak parmaklarındaki deride görülen yapışıklık, psödosindaktiliye bağlı olarak hareket kısıtlılığı ortaya çıkarır. Bu yapışıklıkların görülmesi sonucu el ve ayaklar tek parmaklı eldiven görünümü alırlar. Tekrarlayan

büllelerin parmak füzyonu ve eklemlerde fleksiyon kontraktürleri ile sonuçlanmış olması hastalığın en önemli diyebileceğimiz komplikasyonlarıdır(1).

1.5.4. Kindler Sendromu

Otozomal resesif olarak kalıtılır. Travma sebebiyle oluşan büllelerin yerinde gelişen progresif atrofi ve poikiloderma (deride atrofi ve pigmenter değişikliklerin kombinasyonu, benekli deri görünümü) ile karakterizedir. Deri bulgularının arasında akral bül oluşumu, el ve ayak parmakları arasında perdelene, deri frajilitesi ve daha sonraki dönemlerde poikilodermik pigmentasyon ve çok hafif bir güneş ışığı maruziyeti sonrasında bile gelişebilen fotosensitivite mevcuttur(1,42).

Diş eti iltihabı yaygındır, özofagus ve ürogenital stenozların yanı sıra gastrointestinal semptomlar da mümkündür. Buna ek olarak, cilt tümörleri gelişimi bakımından risk daha fazla vardır(7,43).

1.6. Epidermolizis Büllozada Etkilenen Yapılar ve Bulguları

1.6.1. Genel Bulgular

1.6.1.1 Cilt

Epidermolizis büllozada etkilenen geniş bir cilt yelpazesi vardır. Bu yelpaze büllelerden, uzun ve birleşik ülserlere kadar değişebilmektedir. Ayrıca yaygın skatizasyon, pigmentasyon anomalileri, hareket kısıtlılığı, alopesi (saç kıran), tırnak distrofisi ve uzuv kıvrımlarının füzyonu bu yelpazenin içerisinde(7).

1.6.1.2 Cilt dışı bulgular

Epidermolizis büllozanın birçok tipinde, morbiditeye ve bazı olgularda ölüme yol açan cilt dışı komplikasyonları mevcuttur. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

- Malnütrisyon
- Anemi
- Enfeksiyon
- Tırnak distrofisi
- Büyüme geriliği ve pubertede gecikme
- Osteopeni/Osteoporoz
- Oral mukoza komplikasyonları
- Muskuloskeletal komplikasyonlar
- Oküler komplikasyonlar
- Gastrointestinal sistem (GIS) komplikasyonlar
- Genitoüriner sistem (GUS) komplikasyonları

- Üst solunum yolları komplikasyonları
- Kardiomyopati(1,5).

Malnütrisyon bakımından riski en fazla RDEB'da dır(1). Ağız içi ağırlı bül ve lezyonlar, ankiloglossiye bağlı dilin kısıtlı hareketleri, yaygın çürük, ağız açıklığının yetersiz olması EB'li bireylerde beslenme yetersizliğine sebep olabilir.

Anemi, kronik hastalığa ve demir eksikliğine bağlı gözlenebilir. Malnütrisyon sonucu yetersiz beslenme, gis kanalındaki skatrizasyona bağlı yetersiz besin emilimi, mide mukozasındaki kanamaya bağlı kronik demir kaybı anemiye sebep olan faktörler arasındadır(7).

Büyüme geriliği ve pubertede gecikme görülebilmektedir. Hastalık başlangıç yaşı, şiddet ve süre büyüme ve puberte gecikmesini etkileyen faktörlerdir. Büyüme geriliğinin sebebi olarak malnütrisyon ve oluşan skar dokusu düşünülmektedir(7). Bununla birlikte EB hastalarında pubertede gecikmenin nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir(1).

EB'nin birçok tipinde özellikle RDEB'da olmak üzere kornea ve konjunktivada, göz kapağında bül ve atrofikskar oluşumuna bağlı komplikasyonlar görülebilir. Kornealopasite, konjunktiva ülserleri ve skatrisler bunlar arasında sayılabilir(44).

Gastrointestinal komplikasyonlar arasında bulunan ve en sık gözlenen özefajiyal stenoz olup gastroözefagel reflü, disfaji, gastrit, kabızlık, mukozal ülser, anal stenoz, irritabl barsak sendromu ise görülebilen diğer gastrointestinal komplikasyonlardır(1,7).

Genitoüriner komplikasyonlar; genital bölgede skar oluşumu, üreteral stenoz, idrar retansiyonu, glomerülonefrit, kronik böbrek yetmezliği, renal amiloidozdur(45,46).

Kabalaşmış ses, trakeolaringeal stenoz veya striktür, vokal kordlarda striktür, üst solunum yolu komplikasyonları arasında sayılabilir(1,7).

Kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının en önemlisi osteoporoz gelişimidir. İmmobilite, kronik inflamasyon, pubertede gecikme ve nutrisyonel eksiklikler gibi durumlara bağlı osteopeni ve osteoporoz olabilir. Ayrıca bunların dışında psödosindaktili (parmak yapışıklılığı), özellikle RDEB'de fleksiyon kontraktürleri ve el deformiteleri, tokmak el oluşumu görülebilmektedir(47).

Kardiomyopati en sık RDEB'da gözlenir. Ortalama 8 yaş civarında gözlenir. %30 ölümcül olabilir. Etiyolojide selenyum, kronik anemi, karnitin eksikliği, viral miyokardit suçlanmaktadır(1,48).

1.6.2 Oral Bulgular

Bu lezyonlar genellikle deride görülür, ancak mukozal lezyonlar da yaygındır. Herhangi bir tedavi şeklinin planlanmasından önce doğru tanı gereklidir ve bu teşhisi sağlamada oral belirtiler paha biçilmezdir(49).

EB'nin oral bulguları:

- Perioral-intraoralbül ve lezyonlar
- Ankiloglossi (dil bağı)
- Mikrostomi
- Vestibül sulkus obliterasyonu (vestibül sulkus sığılığı)
- Mine hipoplazisi
- Yaygın çürük
- Maksiller atrofi
- Candida enfeksiyonlarına yatkınlık
- Squamoz hücreli karsinoma(49-51).

3.6.2.1. Perioral-İntraoralBül ve Lezyonlar

Bül, ciltte ve mukozalarda içi sıvı dolu kabarıklık oluşumlarıdır. Çapları 0.5 cm'den büyüktür, daha küçük olanlarına vezikül denir.

Ağız boşluğunda oluşan lokalize büllerEB'nin her türünde görülen ortak karakteristik bulgudur(35).

EB'nin oral bulgularının sıklığı ve şiddeti, hastalığın tipine göre değişir; bununla birlikte, genel olarak, EB'nin oral mukozal lezyonları, küçük veziküllerden büyük boyuttaki büllüllere kadar değişen vezikülo-büllöz lezyonları içerir. Bu lezyonlar tüm mukozal yüzeylere yayılabilir. Farklı EB tipleri arasında oral tutulumun yaygınlığı ve ciddiyeti açısından farklılıklar vardır, özellikle bu oral mukozal tutulumdan jeneralize RDEB'li hastalar en ciddi şekilde etkilenmektedir(3,52).

Fotobiomodülasyon terapi, analjezik, antienflamatuar ve biyo-modüle edici özellikleri nedeniyle, mukozal yüzeylerdeki farklı rejenerasyonları tedavi etmek için uygun rejeneratif etkilere sahip bir yöntem olarak kabul edilir(53). EB oral lezyonların tedavisi için kord kanından (CBPG) türetilen bir trombosit jelin kullanımı son yıllarda etkin olarak görülmüştür(54). 3 yıllık sürekli çalışmalardan sonra, fotobiomodülasyon terapinin EB'ye bağlı oral eroziv lezyonları olan hastalarda tercih edilen tedavi olarak kord kanıyla birlikte kullanılabileceğini önermekteyiz(55). Bununla birlikte, kord kanının elde etmenin zorluğu göz önüne alındığında, sadece lazer fotobiomodülasyon terapisinin kullanımı bile, özellikle kısa vadede mükemmel bir terapötik yardım olarak kabul edilebilir(55).

EBS'li hastaların% 2'sinde oral mukozal ülserasyon tanımlandı(39). Oral mukozal tutulumun perinatal dönemde daha sık olduğu bildirilmiştir, ancak bazı hastalarda erken çocukluk döneminde veya daha sonra da devam etmiştir(52).

JEB'li hastalarda oral mukozada büyük mukozalbül ve granülasyon dokusu alanları nadir görülür ancak bül ve kabarcıkların öyküsü ve varlığı yüksektir (% 88,8) (52). Bu tip EB hastalarında nadiren ciddi intraoral skarlaşma kanıtlanmıştır(3,52,56).

Perioral doku tutulumu yüzün çok geniş bölgelerini içerebilen ve hatta burun deliklerinin tıkanmasına da neden olabilen perioral ve perinazal kabuklu ve granüler hemorajik lezyonlardır. JEB'inHerlitz alt tipinde olan hastalarda yaşamın altıncı ve on ikinci ayı arasında bu durum gelişme eğilimindedir. Herlitz JEB'li tüm hastalarda bu lezyonlar kaydedildi ve hayatta kalan hastalarda ergenlik sırasında veya sonrasında düzelme eğilimi gösterdi. Herlitz JEB için patognomonik olduklarına inanılmaktadır(39).

1.6.2.2 Ankiloglossi (dil bağı)

Beslenme ve konuşma problemlerine neden olan genelde konjenital bir anomalidir(57). Morfolojik olarak bakıldığında ağız tabanından başlayarak dilin uç kısmına doğru uzanan ve değişen kalınlıklarda olabilen lingual frenulum ile karakterizedir. Fonksiyonel olarak bakıldığında ise dil hareketlerinin kısıtlanması ve bununla birlikte dilin dışarıya çıkarılamaması gözlenmektedir. Bu tabloda dil, genelde diş eti hizasını geçemez(58).

Dil ucunun serbest olmaması bebeklerde yaş aralığına bağlı olarak memeyi yakalama ve emmede başarısızlığa sebep olduğu için beslenme problemleri görülmektedir(59). Bununla birlikte yutmada güçlük, dilin diş arklarının gelişimini tetiklemede yetersizlik, dilin serbest hareketleri vasıtasıyla diş yüzeylerindeki artıkların uzaklaştırılmasında yetersizlik ve konuşma bozukluğu gibi sorunlara yol açabilmektedir(60,61).

Bu durumun klinik önemi ve tedavi gereksinimi, eğer tedavi edilecekse zamanlaması ve ayrıca uygulanacak cerrahi tekniğin seçim kriterleri gibi konular halen belirsizliğini korumaktadır(62).

1.6.2.3. Mikrostomi

Mikrostomi; ağız mukozasında, dudak çevresindeki deride ve vestibüler sulkusta oluşan lezyonların skatrize bir doku şeklinde iyileşmesi sonucu ağız açıklığının azalması durumudur(35). Mikrostomi interinsizal

mesafenin 40 mm'den ya da interlabial mesafenin 45 mm'den az olması şeklinde tanımlanır(63).

Mikrostomi yani sınırlı ağız açıklığı çiğneme, fonasyon ve ağız hijyenini sağlamada zorluk ve sorunlarla sonuçlanan klinik bir durumdur(64).

Komisürlerin çeşitli yaralar, skarlar, kazalar ve operasyonlarla zedelenmesi ağız açıklığını küçülterek mikrostomi deformitesine yol açar. Estetik ve fonksiyonel olarak problemlere sebep olan bu deformitenin tedavisinde en önemli ve öncelikli prensip, eğer mümkünse, önlenmesidir(65).

1.6.2.4.Vestibül sulkus obliterasyonu

Vestibül sulkus sığılığında denilmektedir. Genellikle küçük yaşlarda çene ve dişler bölgesine gelen travmalar sonucu, labial frenulum kısılğında, bölgedeki lezyonların skatrize dokuyla iyileşmesi sonucu veya konjenital hastalıklarda bukkal sulkus derinliği kısa olabilmektedir(66,67).

Bukkal sulkusun varlığı sadece protez uzmanlarının ve ortodontistlerin mandibula ve alveolar ark ile ilgili düzeltme girişimleri veya protez uygulayabilmeleri için değil, bununla beraber dudanın normal fonksiyonlarını yapabilmesi için de gereklidir(66).

Dudanın normal fonksiyonları yapamaması sonucu konuşma ve estetik problemlerin yanı sıra gıda artıklarının oral kaviteden uzaklaştırılmasında sorunlar yaşanmakta ve bunun sonucu oral hijyeni sağlamak daha da güçleşmektedir.

1.6.2.5 Mine hipoplazisi

Mine hipoplazisi, mine matriks sekresyonunun bozulmasından kaynaklanan diş kronunun yüzey kusurudur(68).

LM-332 ve Col17 hücre dışı matris proteinleri, özellikle laminin-332 (LM-332), epitelin yeniden oluşumu sırasında proliferasyon kontrolünde önemli görünmektedir(69). Bunun yanı sıra ameloblast farklılaşması ve mine oluşumunda etkili etkilidirler. Bu proteinleri kodlayan genlerde mutasyon görülmesi durumunda mine defektleri ve yaygın mine hipoplazileri görülmektedir(70,71).

EB'nin tipine bağlı olarak diş sert dokularındaki patolojiler farklı tutulum gösterirler. Özellikle JEB'li hastalarda generalize mine hipoplazisine rastlamak yaygındır(39). JEB generalize mine hipoplazisinin en çok görüldüğü EB tipidir(71).

1.6.2.6. Diş Çürüğü

Diş çürüğü, bakterilerin ağız içerisinde oluşturduğu kolonizasyonu, bu ortamda çoğalması ve zaman içerisinde konak ve diyet faktörleri ile etkileşime girmesi sonucu oluşan enfeksiyöz ve multifaktöriyel bir hastalıktır(72). Ayrıca diş çürüğü, insanlarda en sık ve yaygın görülen hastalıklardandır(73).

Çürük oluşumundaki ikincil ve dolaylı faktörler olan yaş, cinsiyet, beslenme, tükürük, dişin morfolojisi ve konumu, diş fırçalama alışkanlığı, ağız hijyeni, immün sistem, sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesi gibi etkenler de çürük oluşumunda mutlaka bütüncül bir şekilde ele alınmalıdır(74,75).

Tükürük akışının azalması ve dişeti sulkusunda bulunan IgA miktarındaki değişiklikler EB hastalarında görülen predispozan çürük risk faktörleridir(35,76,77).

Çürük diş, ağız ve dişeti hastalıkları, aritmi, septisemi gibi başta kalp ve böbrekler olmak üzere birçok organda hastalıklara yol açabilmektedir(78). Tüm bu komplikasyonlardan dolayı EB'li hastalarda oral hijyenin önemi bir kez daha artmaktadır.

1.6.2.7. Maksiller atrofi

Üst çene kemiği yani maksilla, yüz bölgesinde mandibuladan sonra en büyük alanı kaplayan kemiktir.

Çift olan bu kemik, göz çukuru, burun boşluğu ve ağız boşluğu gibi boşlukların meydana gelmesine yardım eder. Üst çene kemiğinin içinde ayrıca sinüs maxillaris denilen büyük boş bir kavite vardır.

Intraoral sıkıtrazasyon oluşumu nedeniyle, özellikle DEB hastalarında sıklıkla maksiller atrofi görülür. Buna bağlı olarak şiddetli yer darlığı ve dişlerde çapraşıklık oluşmaktadır(35).

Yanaklardaki skar dokusu, vestibüler obliterasyon, ankiloglossia ve mikrostomi yüz bölgesindeki kas fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler anormal kraniyofasiyal büyüme ve anormal diş arklarının gelişimi ile sonuçlanır(35).

1.6.2.8. Candida enfeksiyonlarına yatkınlık

Ağız boşluğu, hem bakteri hem de mantarlar dahil olmak üzere 700'e kadar farklı mikroorganizma türü içerir(79). Oral kandidiyaz, en yaygın olanı Candida albicans olan Candida türlerinin aşırı çoğalmasının neden olduğu, ağız boşluğunda yaygın bir fırsatçı enfeksiyondur. Görülme sıklığı yaşa ve belirli hazırlayıcı faktörlere bağlı olarak değişir. Risk faktörleri arasında tükürük bezi disfonksiyonu, ilaçlar, takma dişler, yüksek karbonhidratlı diyet, sigara, diabet, Cushing sendromu,

maligniteler ve bağışıklık sistemini baskılayan durumlar yer alır(80). Candida albicans ve oral streptokok koenfeksiyonları, diş çürüklerinin artmış virülansı ve şiddetli orofaringeal hastalıklarla ilişkilidir(81). C. Albicans mukozal doku enfeksiyonunu ve yıkımı şiddetlendirerek mukozaya hasarını daha invaziv hale getirir(82). Karışık C. albicans-bakteriyel enfeksiyonlar, protezlerin altındaki ağız mukozasının iltihabı olan protez stomatiti ile de ilişkilidir(83). Ayrıca, C. albicans-bakteri toplulukları periodontal cepler ve endodontik kanallar dahil olmak üzere diğer oral nişlerde de klinik olarak bulunmuştur(81).

1.6.2.9. Squamoz hücreli karsinoma

Oral kavite kanserlerinin bütün vücuttaki kanserlerin yaklaşık %2-4'ünü kapsadığı bilinmektedir(84). Skuamoz hücreli karsinoma (SHK) oral kanserlerin en sık görülen tipidir(85). SHK erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanmaktadır, özellikle 6. ve 7. dekatta daha sık izlenmektedir(86). Agresif tedavi yöntemine ve bölgesel kontrolünün sağlanmış olmasına rağmen hastaların 5 yıllık yaşama oranı %50 – 55 olarak rapor edilmektedir(87). Oral kavitedeki en sık tutulumun görüldüğü bölgeler sırasıyla dil, orofarinks, dudak, gingiva, ağız tabanı, sert damak ve bukkal mukozada olduğu bildirilmektedir(88).

EB hastalarında skuamoz hücreli kanser görülme riski yaşla birlikte artmaktadır. En sık RDEB' da görülür ancak DDEB ve JEB'da da görülebilir. Risk genellikle 2. dekatta artmaya başlar, kötü prognozlu ve agresif seyirlidir(1).

KAYNAKLAR

1. Karaduman A. Kalitsal Büllü Hastalıklar/Inherited Bullous Diseases. Turkderm. 2011;45:81.
2. Fine J-D. Inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):12.
3. Wright JT, Fine JD, Johnson L. Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. Pediatr Dent. 1994;16:427.
4. Kulalı F, Özbakır H, Kundak S, Kalkanlı OH, Eriş D, Çolak R, vd. Epidermolizis Bülloza: Olgu Serisi. Jinekoloji Obstet ve Neonatoloji Tıp Derg. 2019;16(2):69–73.
5. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects: Inherited epidermolysis bullosa. An Bras Dermatol 2020;95(5):551–69.
6. Limmer AL, Nwannunu CE, Shah R, Coleman K, Patel RR, Mui UN, vd. Topical Diacerein Ointment for Epidermolysis Bullosa Simplex: A Review. Skin therapy letter.2019;24(3):7–9.
7. Laimer M, Prodinge C, Bauer JW. Hereditäre Epidermolysen. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. Wiley-VCH Verlag; 2015;13(11):1125–33.
8. Chiaverini C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Lacour JP. Épidermolyses bulleuses héréditaires : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Annales de Dermatologie et de Venerologie. 2017;144(1):6–35.

9. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, vd. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):931–50.
10. Bruckner-Tuderman L. Newer treatment modalities in epidermolysis bullosa. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(3):244.
11. Al-Abadi A, Al-Azri SA, Bakathir A, Al-Riyami Y. Dental and anaesthetic challenges in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Sultan Qaboos Univ Med Journal.* 2016;16(4):e495–9.
12. Koyuncu O, Hakimoğlu S, Özkan M, Gökçe R, Akkurt Ç, Turhanoglu S. Epidermolizis Bülloza Distrofikali Hastada Anestezi Yönetimi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg.* 2016;7(27).
13. Marinkovich MP, Tang JY. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. *Journal of Investigative Dermatology.* 2019;139(6):1221–6.
14. Yousef H, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. *StatPearls.* 2018.
15. ALTUNTAŞ M. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları. *Klin Tıp Aile Hekim.* 11(1).
16. Sotiropoulou PA, Blanpain C. Development and homeostasis of the skin epidermis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(7).
17. Karabulut AA. Yenidoğanda Deri Fizyolojisi ve Topikal İlaç Kullanımı. *Arch Turkish Dermatology Venerol.* 2011;45.
18. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer-ClinicalKey. *Facial plastic Surgery Clinics.* 2017;25(3):283-289
19. Gonzales KAU, Fuchs E. Skin and Its Regenerative Powers: An Alliance between Stem Cells and Their Niche. *Developmental Cell.* Cell Press; 2017;43(4):387–401.
20. Schlessinger DI, Goyal A, Syed SYB, Sonthalia S. Embryology, epidermis. İçinde: *StatPearls.* 2020.
21. Parrish AR. The impact of aging on epithelial barriers. *Tissue Barriers.* Taylor and Francis Inc.; 2017;5(4).
22. Brandner JM. Importance of Tight Junctions in Relation to Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatology.* 2016;49:27–37.
23. Frank JA. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 2012;1175–83.
24. Hausmann R, Grepl M, Knecht V, Moeller MJ. The glomerular filtration barrier function: New concepts. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2012;21(4):441–9.
25. Szaszi K, Amoozadeh Y. New insights into functions, regulation, and pathological roles of tight junctions in kidney tubular epithelium. *International Review of Cell and Molecular Biology.* 2014;205–71.
26. Castoldi A, Favero de Aguiar C, Moraes-Vieira P, Olsen Saraiva Câmara N. They Must Hold Tight: Junction Proteins, Microbiota And Immunity In Intestinal Mucosa. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(7):655–71.
27. Sakisaka T, Takai Y. Biology and pathology of nectins and nectin-like molecules. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16(5):513–21.
28. Takai Y, Nakanishi H. Nectin and afadin: novel organizers of intercellular junctions. *J Cell Sci.* 2003;116(1):17–27.
29. Ikeda W, Nakanishi H, Miyoshi J, Mandai K, Ishizaki H, Tanaka M, vd. Afadina key molecule essential for structural organization of cell–cell junctions of polarized epithelia during embryogenesis. *J Cell Biol.* 1999;146(5):1117–32.
30. Akkuş D, Sönmez Mf. Hücre Adezyon Molekülü: Nektin. *Sağlık Bilim Derg.* 2012;21(3):205–11.
31. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa: Past, present, and future. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010;1195(1):213–22.
32. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. C. 28, *Experimental Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019;28(10):1146–52.
33. Sánchez-Jimeno C, Escámez MJ, Ayuso C, Trujillo-Tiebas MJ, del Río M. Genetic diagnosis of epidermolysis bullosa: recommendations from an expert Spanish research group. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(2):104–22.
34. Nava EP, De La E, Ángeles T, Durán A, Li G. Stomatologic management of dental malocclusion in patients with dystrophic epidermolysis bullosa using an interceptive guide of occlusion (IGO): Comparison of two cases Chief of the Pediatric Stomatology Department. II Attending Teacher in the Pediatric Stomatology Department. C. 2, *Revista Mexicana de Ordoncia. Medigraphic;* 2014;2(2):114-121
35. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GHL, Jonkman MF. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):637–644
36. Wally V, Hovnanian A, Ly J, Buckova H, Brunner V, Lettner T, vd. Diacerein orphan drug development for epidermolysis bullosa simplex: A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):892–901.
37. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, vd. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):904–17.
38. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N, vd. Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa-Best Clinical Practice Guidelines. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22:1–35.
39. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Pathogenesis and Clinical Features. *Dermatologic Clinics.* *Dermatol Clin;* 2010;28(1):107–14.
40. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2002;146(2):267–74.
41. El Hachem M, Diociaiuti A, Proto V, Fortugno P, Zambruno G, Castiglia D, vd. Kindler syndrome with severe mucosal involvement in a large Palestinian pedigree. *Eur J Dermatol.* 2015;25(1):14–9.
42. Has C, Castiglia D, del Río M, García Díez M, Piccinni E, Kiritsi D, vd. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat.* 2011;32(11):1204–12.
43. Figueira EC, Murrell DF, Coroneo MT. Ophthalmic Involvement in Inherited Epidermolysis Bullosa. C. 28, *Dermatologic Clinics.* *Dermatol Clin;* 2010;28(1):143–52
44. Chan SMH, Dillon MJ, Duffy PG, Atherton DJ. Nephro-urological complications of epidermolysis bullosa in paediatric patients. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):143–7.
45. Tammaro F, Calabrese R, Aceto G, Lospalluti L, Garofalo L, Bonifazi E, vd. End-stage renal disease secondary to IgA nephropathy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case report. *Pediatr Nephrol. Ocak* 2008;23(1):141–4.
46. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, Brain C, Atherton D, Harper J, vd. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):959–62.
47. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):677–82.
48. Kudva P, Jain R. Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(1):72–4.
49. Chrcanovic BR, Gomez RS. Dental implants in patients with epidermolysis bullosa: a systematic review. *Oral and Maxillofacial Surgery.* Springer Verlag; 2019;389–94.
50. Feijoo JF, Bugallo J, Limeres J, Peñarrocha D, Peñarrocha M, Diz P. Inherited epidermolysis bullosa: an update and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(9):1017–25.
51. Wright JT, Fine JD, Johnson LB. Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(4):440–6.
52. André C-V, Bosc R, Chader H, Lange F, Hermeziu O, Meningaud J-P. [Low level laser therapy in inflammatory and infectious oral diseases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2014;115(1):22–7.
53. Sindici E, Astesano S, Fazio L, Dragonetti A, Pugliese M, Scully C, vd. Treatment of oral lesions in dystrophic epidermolysis bullosa: A case series of cord blood platelet gel and low-level laser therapy. *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta.* 2017;97(3):383–4.
54. Sindici E, Basiglio L, Cafaro A, Fazio L, Dragonetti A, Pugliese M, vd. The photobiomodulation therapy together with the use of cord blood platelet gel could be safely suggested as primary treatment for oral lesions in patients with inherited epidermolysis bullosa. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;36(4):318-321
55. Crawford EG, Burkes EJ, Briggaman RA. Hereditary epidermolysis bullosa: Oral manifestations and dental therapy. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1976;42(4):490–500.
56. ÇAKA SY, TOPAL S, Altınkaynak AS. Anne sütü ile beslenmede karşılaşılan sorunlar. *Türkiye Klin J Pediatr Nurs-Special Top.* 2017;3:20–8.

57. Hooda A, Rathee M, Yadav SPS, Gulia JS. Ankyloglossia: a review of current status. *Internet J Otorhinolaryngol.* 2010;12(2):1-7.
58. Özen MA, Eroğlu E. Yenidoğan dil frenulumunda güvenli ve etkili bir teknik: Frenotomi. *Çoc. Cer. Derg.* 2019;33(3):126-129.
59. Johnson P. Tongue tie: exploding the myths. *Infant.* 2006;2(3):96-9.
60. Segal LM, Stephenson R, Dawes M, Feldman P. Prevalence, diagnosis, and treatment of ankyloglossia: methodologic review. *Can Fam Physician.* 2007;53(6):1027-33.
61. Lalakea ML, Messner AH. Ankyloglossia: does it matter? *Pediatr Clin.* 2003;50(2):381-97.
62. Didem Yalçın E. Sklerodermalı Hastaların Panoramik Görüntülerinde Kemik Bulguları ve Radyomorfolojik İndekslerin Değerlendirilmesi. 2015.
63. Melvin OG, Hunt KM, Jacobson ES. Hyaluronidase Treatment of Scleroderma-Induced Microstomia. *JAMA Dermatology.* American Medical Association; 2019 ;155(7):857-9.
64. Görkem S, Yılmaz AC, Tuncalı D, Terzioğlu A, Aslan G. Mikrostromide Converse-Kazanjian Komisüroplastisi: Erken Ve Geç Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Türk Plast Rekonstrüktif ve Estet Cerrahi Derg (Turk J Plast Surg).* 2004;12(1).
65. Rana RE, Puri VA, Thakur RK, Baliarsing AS. Median cleft of mandible and lower lip with ankyloglossia and ectopic minor salivary gland on tongue. *Indian J Plast Surg.* 2004;37(01):67-70.
66. Hunter ML, Roberts GJ. Oral and dental anomalies in Ellis van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia): report of a case. *Int J Paediatr Dent.* 1998;8(2):153.
67. Krishan K, Garg A, Kanchan T, Machado M, Rao A. Enamel hypoplasia and its role in identification of individuals: A review of literature. *Indian J Dent.* 2015;6(2):99.
68. Buschmann MM. Laminin-332-Mediated Proliferation Control: Mechanisms Regulating Formation of the Epithelium. *University of Cincinnati;* 2010.
69. Yuen WY, Pasmooij AMG, Stellingma C, Jonkman MF. Enamel defects in carriers of a novel LAMA3 mutation underlying epidermolysis bullosa. *Acta Dermato-Venereologica. Acta Derm Venereol.* 2012;92(6):695-6.
70. Krämer SM. Oral care and dental management for patients with epidermolysis bullosa. *Dermatologic Clinics.* 2010;28(2):303-9.
71. Koçanalı B, Ak AT, Coğulu D. Çocuklarda diş çürüğüne neden olan faktörlerin incelenmesi. *Pediatr Res.* 2014;1(2):76-9.
72. Doğan BG, Gökalp S. Türkiye’de diş çürüğü durumu ve tedavi gereksinimi 2004. *Hacettepe Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2008;32(2):45-7.
73. Craig GG, Powell KR, Cooper MH. Caries progression in primary molars: 24-month results from a minimal treatment programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1981;9(6):260-5.
74. Cate JM ten. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand.* 1999;57(6):325-9.
75. Featherstone JD, Domejean-Orliaguet S, Jenson L, Wolff M, Young DA. Caries risk assessment in practice for age 6 through adult. *CDA.* 2007;35(10):703.
76. Fine J-D, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):367-84.
77. Ayrancı Ü. Bir grup ilkokul öğrencisinde diş çürüğü saptama araştırması. *Sürekli Tıp Eğitimi Derg.* 2005;14(3):50-4.
78. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol.* 2017;44:12-22.
79. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 2002;78(922):455-9.
80. O'Donnell LE, Millhouse E, Sherry L, Kean R, Malcolm J, Nile CJ, vd. Polymicrobial Candida biofilms: friends and foe in the oral cavity. *FEMS yeast research.* *FEMS Yeast Res;* 2015;15(7).
81. Diaz PI, Xie Z, Sobue T, Thompson A, Biyikoglu B, Ricker A, vd. Synergistic interaction between candida albicans and commensal oral streptococci in a novel in vitro mucosal model. *Infect Immun.* 2012;80(2):620-32.
82. Koo H, Andes DR, Krysan DJ. Candida-streptococcal interactions in biofilm-associated oral diseases. *PLoS Pathogens. Public Library of Science;* 2018;14(12).
83. Sharma P, Saxena S, Aggarwal P. Trends in the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in Western UP: An institutional study. *Indian J Dent Res.* 2010;21(3):316-9.
84. Halboub ES, Abdulhuq M, Al-Mandili A. Oral and pharyngeal cancers in Yemen: a retrospective study. *East Mediterr Heal J.* 2012;18(9):985-91.
85. Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, de Sousa SOM. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci.* 2010;52(2):267-73.
86. Wanebo HJ, Blackinton D, Koultab N, Mehta S. Contribution of serum inhibitory factors and immune cellular defects to the depressed cell-mediated immunity in patients with head and neck cancer. *Am J Surg.* 1993;166(4):389-94.
87. Bulut E, Yılmaz F, Bekçioğlu B, Günhan Ö. Posterior Alveolar Krette Dişeti Yerleşimli Skuamoz Hücreli Karsinoma: Olgu Sunumu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2013;23(2):239-43.