



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK OSTEOPOROZ
OLUŞTURULAN RATLARDA BOTULİNUM
TOKSİN ENJEKSİYONU SONRASI
TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
MEYDANA GELEN YAPISAL
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

Yüksel ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ

TRABZON-2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK OSTEOPOROZ
OLUŞTURULAN RATLARDA BOTULİNÜM
TOKSİN ENJEKSİYONU SONRASI
TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
MEYDANA GELEN YAPISAL
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

Yüksel ÇAKMAK

ORCID: 0000-0003-1146-7688

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ
ORCID: 0000-0003-4155-1426

TRABZON-2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

14.04.2021

Yüksel ÇAKMAK

İthaf

Bu uzmanlık tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili anneme, sevgili babama ve biricik kardeşime ithaf ediyorum



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bilgi ve birikimlerini bana aktarmasından mutluluk duyduğum sevgili hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ'a ve değerli eşi Prof. Dr. Subutay Han ALTINTAŞ'a,

Asistanlığım süresince üzerimde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ'a, Doç. Dr. Cem ÜNGÖR'e, Dr. Öğr. Üyesi Efe Can SİVRİKAYA'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Onur YILMAZ'a,

Tezimin spektrometrik analiz kısmında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Engin TIRAŞOĞLU'na,

Hayatımın her döneminde destekçim olan, emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim sevgili annem Emel ÇAKMAK'a, sevgili babam Orhan ÇAKMAK'a ve biricik kardeşim Kasım ÇAKMAK'a,

Son yıllarımın daha güzel daha neşeli geçmesini sağlayan, her an yanımda olan sevgili Özge DURGUN'a,

Desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli dostum Barış ALPUĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim ve paylaştığım sevgili ağabeylerim Uzm. Dt. Onur YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Emre BALABAN'a ve Cavid İHTİYAROV'a,

İş ortamını aile ortamına çeviren sevgili bölüm arkadaşlarım Sercan YILMAZ, Nejdet KOÇAK, Sezai ÇİFTÇİ, Hüseyin YALÇINKAYA, Gültekin ONAT, Gökçe Elif ERDAYANDI, Can ERDAYANDI, Bayram SÜLEYMANLI, Ayşenur SAKAL, Halenur VAR, Cavad BAHTİYARLI, Fatih GİRGİN, Emil MAHAMMADLI ve Emre ULUBAY'a,

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım bölümümüz hemşireleri ve çalışanlarına,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Araş. Gör. Yüksel ÇAKMAK

Trabzon,2021

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ONAY

BEYAN

İTHAF

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

vi

TABLolar DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

x

RESİMLER DİZİNİ

xi

KISALTMALAR, SİMGELER VE FORMÜLLER DİZİNİ

xii

1. ÖZET

xiv

2. SUMMARY

xv

3. GİRİŞ VE AMAÇ

1

4. GENEL BİLGİLER

3

4.1. Temporomandibular Eklemnin Embriyolojik Gelişimi

3

4.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi ve Fizyolojisi

3

4.2.1. Kemik Yapılar

4

4.2.1.1 Mandibular Kondil

4

4.2.1.2. Artiküler Eminens

5

4.2.1.3. Glenoid Fossa

5

4.2.2. Temporomandibular Eklemnin Yapısına Katılan Yumuşak Dokular

5

4.2.2.1. Eklem Kapsülü

5

4.2.2.2. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

6

4.2.2.3. Eklem Diski

6

4.2.2.4. Retrodiskal Dokular

7

4.2.2.5. Temporomandibular Eklem Ligamentleri

7

4.2.2.5.1. Kollateral Ligament

8

4.2.2.5.2. Kapsüler Ligament

8

4.2.2.5.3. Temporomandibular Ligament

8

4.2.2.5.4. Sfenomandibular Ligament

9

4.2.2.5.5. Stilomandibular Ligament

9

4.2.3. Çiğneme Kasları

9

4.2.3.1. Masseter Kas

10

4.2.3.2. Temporal Kas	11
4.2.3.3. Lateral Pterigoid Kas	11
4.2.3.4. Medial Pterigoid Kas	11
4.2.3.5. Suprahyoid Kaslar	12
4.2.4. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu	12
4.2.5. Temporomandibular Eklem Hareketinin Biyomekaniği	13
4.2.6. Wistar Ratlarda Temporomandibular Eklem Anatomisi	14
4.3. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları	14
4.3.1. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Etiyolojisi	15
4.3.2. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Sınıflaması	16
4.3.3. Çiğneme Kasları Rahatsızlıkları	19
4.3.3.1. Koruyucu Kasılmalar	19
4.3.3.2. Miyospazm	19
4.3.3.3. Miyofasial ağrı	20
4.3.3.4. Lokal Kas Ağrısı	21
4.3.3.5. Santral Aracılı Miyalji	21
4.3.3.6. Çiğneme Kasları Rahatsızlıklarında Tedavi Yaklaşımları	23
4.3.3.7. Çiğneme Kasları Rahatsızlıklarında Botulinum Toksin Kullanımı	24
4.3.3.8. Botulinum Toksinin Etki Mekanizması	24
4.3.3.9. Botulinum Toksinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	25
4.3.3.10. Botulinum Toksin Uygulamalarının Komplikasyonları	26
4.3.3.11. Botulinum Toksinin Orofasiyal Bölgeye Etkileri	27
4.3.4. Osteoporoz	28
4.3.4.1. Osteoporoz Epidemiyolojisi	29
4.3.4.2. Osteoporoz Sınıflaması	29
4.3.4.3. Osteoporoz Risk Faktörleri	31
4.3.4.4. Osteoporoz Tanısı	32
4.3.4.5. Osteoporoz Tedavisi	34
4.3.4.6. Osteoporozun Orofasiyal Bölgeye Etkileri	36
4.3.4.7. Deneysel Osteoporoz Mekanizması	36
4.3.5. XRF Spektrometre	37
5. GEREÇ ve YÖNTEM	39
5.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	39

5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	40
5.3. Deneye Hazırlık ve Deney Aşaması	41
5.4. XRF Spektrometrik İnceleme	43
5.5. İstatistiksel Analiz	45
6. BULGULAR	46
7. TARTIşMA	49
8. SONUÇ	69
9. KAYNAKLAR	71
ETİK KURULU ONAYI	
ÖZGEÇMİř	



TABLolar DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	‘Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu için Tanı Kriterleri/ Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu’ (TK/TMED) Sınıflaması	8
Tablo 2.	Sekonder Osteoporoza neden olan durumlar	31
Tablo 3.	Osteoporoz Risk Faktörleri	32
Tablo 4.	DXA Sonuçları ile Osteoporoz Tanımlaması	34
Tablo 5.	Deney gruplarının isimlendirilmesi	40
Tablo 6.	Ca ve P ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımları	46
Tablo 7.	Ca ve P ölçüm değerlerinin OP+BTX ve BTX grupları dağılımları	48
Tablo 8.	Ca ve P ölçüm değerlerinin OP ve Kontrol grupları dağılımları	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa

Şekil 1. Masseter Kas anatomisi

10



RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Çalışmada kullanılan Wistar Albino dişi ratlar	39
Resim 2.	Çalışmada kullanılan ratların barındırılması ve beslenmesi	40
Resim 3.	Çalışmada kullanılan ratlara intragastrik gavaj yöntemiyle retinoik asit uygulanması	41
Resim 4.	Çalışmada kullanılan ratların masseter kaslarına botulinum toksin uygulanması	42
Resim 5.	Ötenazi sonrası rat mandibulasının açığa çıkarılması	43
Resim 6.	Çalışmada kullanılan ratlardan alınan mandibular kondil örneği	43
Resim 7.	Eagle III Mikro XRF cihazı	44
Resim 8.	Ca ve P elementlerinin mandibular kondil örneğinde yoğunluk haritalaması	44

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

TME	: Temporomandibular eklem
OP	: Osteoporoz
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Nöron Stimülasyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç
BTX	: Botulinum toksin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diabetes mellitus
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
MS	: Multiple Skleroz
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
DXA	: Dual Energy X ray Absorptiometry
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappaligand
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
XRF	: X-ray floresans
VAS	: Visual Analog Skarlama
KİBT	: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
MDA	: Malondialdehit
ALT	: Alaninaminotransferaz
AST	: Aspartataminotransferaz
ALP	: Alkalenfosfataz

Simgeler

α : Alfa

% : Yüzde

β : Beta

mg : Miligram

kg : Kilogram



1.ÖZET

Deneyisel Olarak Osteoporoz Oluşturulan Ratlarda Botulinum Toksin Enjeksiyonu Sonrası Temporomandibular Eklemde Meydana Gelen Yapısal Değişikliklerin İncelenmesi

Osteoporoz (OP); kemik mineral yoğunluğunun düşmesi, bozulmuş kemik kalitesi ile karakterize olan ve kırık riskini önemli oranda arttıran iskeletsel sistemik bir hastalıktır. Genellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda, spontan kırıklar ile ortaya çıkmaktadır. Osteoporoz, maksillofasiyal bölgede de önemli değişikliklere neden olmaktadır.

Botulinum toksin; gram-negatif, anaerobik ve spor oluşturan bakteri olan Clostridium botulinum tarafından sentezlenen güçlü bir nörotoksindir. Masseter kasa yapılan botulinum toksin uygulamaları sonrası, temporomandibular eklemde (TME) dejeneratif değişiklikler meydana geldiği ve mandibular kondil bölgesindeki kemik kalitesinde düşüşler yaşandığı bilinmektedir. Bu çalışmada, ratlarda deneyisel olarak OP oluşturulması ile beraber masseter kaslarına yapılan botulinum toksin uygulaması sonrası TME bölgesinde meydana gelen değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, 20 adet dişi Wistar Albino rat iki deney grubuna (n:10) ayrıldı. İlk deney grubundaki ratlara retinoik asit 14 gün boyunca günde bir kere olmak üzere gavaj yoluyla verilerek OP hastalık modeli oluşturuldu. İkinci deney grubunda ise aynı oranda steril salin 14 gün boyunca gavaj yoluyla verildi. Her iki deney grubundaki ratların sağ masseter kaslarına tek doz olarak 12U/0.1 cc botulinum toksin enjeksiyonu yapıldı. Ratların sol masseter kaslarına ise 0.1 cc hacminde steril salin enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonlardan 4 hafta sonra tüm ratlar sakrifiye edildi. Çift taraflı mandibular kondil örnekleri eksize edildi. Örnekler XRF- Spektrometrik yöntemle elementel düzeyde analiz edildi.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, OP geliştirilen ratlarda botulinum toksin uygulamasının mandibular kondilde Ca seviyelerinde azalmalara neden olduğu görüldü. Ancak, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Osteoporoz geliştirilmesi sonrası yapılan botulinum toksin uygulamalarının daha uzun dönem sonuçlarının incelendiği, analiz metotlarında farklı yöntemlerin de kullanıldığı yeni klinik ve deneyisel çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Botulinum Toksin, XRF-Spektrometre

2. SUMMARY

Investigation of Structural Changes in Temporomandibular Joint After Botulinum Toxin Injection in Rats with Experimental Osteoporosis

Osteoporosis (OP); is a skeletal systemic disease that is characterized by decreased bone mineral density, impaired bone quality and significantly increases the risk of fracture. It usually occurs with spontaneous fractures in postmenopausal women. Osteoporosis also causes significant changes in the maxillofacial area.

Botulinum toxin; is a powerful neurotoxin synthesized by *Clostridium botulinum*, gram-negative, anaerobic and spore-forming bacteria. It is known that degenerative changes occur in the temporomandibular joint (TMJ) and bone quality in the mandibular condyle area after botulinum toxin applications in the masseter muscle. In this study, it was aimed to investigate the changes in TMJ region after botulinum toxin application to masseter muscles with the experimental creation of OP in rats.

In our study, 20 female Wistar Albino rats were divided into two experimental groups (n: 10). The OP disease model was created by administering retinoic acid by gavage to the rats in the first experimental group once a day for 14 days. In the second experimental group, the same amount of sterile saline was given by gavage for 14 days. A single dose of 12U / 0.1 cc botulinum toxin was injected into the right masseter muscles of the rats in both experimental groups. Sterile saline in a volume of 0.1 cc was injected into the left masseter muscles of the rats. All rats were sacrificed 4 weeks after the injections. Bilateral mandibular condyle samples were excised. Samples were analyzed at elemental level by XRF-Spectrometric method.

When the results of the study were evaluated, it was seen that botulinum toxin administration caused a decrease in Ca levels in the mandibular condyle in rats with OP. However, this decrease was not statistically significant. It was concluded that there is a need for new clinical and animal studies in which the long-term results of botulinum toxin applications performed after the development of osteoporosis are examined and different methods are used in the analysis methods.

Keywords: Osteoporosis, Botulinum Toxin, XRF-Spectrometer

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Temporomandibular eklem; dış kulak yolunun önünde, temporal kemiğin glenoid fossası ile mandibular kondil tarafından meydana getirilen diartrodial bir eklemdir. Fonksiyon esnasında rotasyon ve translasyon yapan her iki eklem birlikte fonksiyon görmektedir.¹

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları; parafonksiyonel alışkanlıklar, duygudurum bozuklukları, çenelere alınan akut travmalar, hiperekstansiyondan kaynaklanan travmalar, oklüzyon bozuklukları, kas-iskelet bozukluklarının veya romatolojik hastalıkların komorbiditesi gibi çeşitli nedenleri olan multifaktöriyel bir hastalık sürecidir.²

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları; genel olarak non-artroidal ve artroidal olarak sınıflandırılmaktadır. Non-artroidal eklem rahatsızlıklarında çiğneme kasları hastalıkları önemli bir yer tutmaktadır. Toplumda görülen çiğneme kasları hastalıklarının büyük çoğunluğunu ise miyofasiyal ağrı oluşturmaktadır. Miyofasiyal ağrı, tetik noktaları adı verilen kaslardaki aşırı duyarlı lokalize bölgelerden kaynaklanır. Kas dokularındaki bu lokalize alanlar palpe edildiğinde genellikle gergin bantlar olarak hissedilir ve ağrıya neden olur. Miyofasiyal ağrının tedavisinde; tetik noktalarına lokal anestezi enjeksiyonu, buz veya soğuk sprey ile inaktivasyon ve ardından uygulanan transkutanöz elektriksel nöron stimülasyonu (TENS), germe egzersizleri, basınç ve masaj, farmakoterapi ve botulinum toksin enjeksiyonu gibi birçok yöntem kullanılmaktadır.^{3,4}

Botulinum toksin; maksillofasiyal cerrahide ve birçok farklı disiplinde kas hastalıklarının tedavisinde, ekzokrin bezlerle ilgili problemlerde ve kozmetik nedenlerle kullanılan güçlü bir nörotoksindir. Botulinum toksin, uygulanan kasın tonusunda azalmaya neden olarak etki gösterir. Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda; masseter kasa botulinum toksin uygulaması sonrası TME bölgesinde dejeneratif değişiklikler meydana geldiği, mandibular kondil bölgesinde kemik hacimlerinde azalmalar olduğu ve eklem yüzeylerinde düzensizlikler görüldüğü bildirilmiştir.^{5,6}

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, azalmış kemik gücü ve artmış kemik kırılabilirliği riski ile sonuçlanan mikromimari bozukluğu içeren kemik kırılabilirliği ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Azalmış kemik gücü, kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu gibi, kemik yapım-yıkım oranı, kemik geometrisi ve mikromimari yapısı ile de yakından

ilişkilidir.⁷ Osteoporoz, sistemik bir rahatsızlık olması nedeniyle vücuttaki tüm kemiklerde tutulum göstermektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda, osteoporozun mandibular kondil üzerinde de etkileri gösterilmiştir.^{8,9}

Çalışmamızda, osteoporoz geliştirilen ratlarda masseter kasa yapılan botulinum toksin uygulamasının mandibular kondildeki kemik mineral içeriği üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Botulinum toksin uygulamasının, mandibular kondil üzerinde olan etkileri bilinmektedir. Ancak, osteoporozu olan hastalarda botulinum toksin uygulamasının TME üzerinde olan etkileri ile ilgili yapılmış, bilinen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamız bu alanda bir ilk olma özelliği taşımaktadır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Temporomandibular Eklem Embriyolojik Gelişimi

Temporomandibular eklem (TME) ile ilgili yapılar birinci faringeal arktan gelişir. Faringeal arklar, intrauterin hayatın dördüncü haftasında insanda baş boyun bölgesinin oluşması amacıyla gelişen yapılardır.¹⁰ Faringeal arklar, merkezi bir somatik mezoderm ve nöral krest ektomezenşiminden oluşurlar. Somatik mezoderm, kaslara ve arterlere katkıda bulunur. Nöral krest ektomezenşimi tipik olarak kemik veya kıkırdak yapıları oluşturur.¹¹

Temporomandibular eklem normal embriyolojik gelişimini tanımlayan 3 aşama vardır: blastemik, kavitasyon ve maturasyon aşamaları.¹⁰ Gebeliğin 7. haftasında blastemik aşama meydana gelir ve TME'nin gelişimi başlar. Burada iki mezenkimal blastoma oluşur. Bu blastomalar, temporal kemik ve mandibular kondilin oluşumu için temel görevi gören birinci faringeal arktaki nöral krest hücrelerinden köken alırlar. İki blastoma arasında ilerleyen dönemde eklem diskini oluşturacak olan yoğun bir mezenşim bandı vardır.^{12,13}

Kavitasyon aşamasında, iki patlama arasındaki sıkıştırılmış mezenşim, nihai olarak gelecekteki diskin üst ve alt sinoviyal katmanlarına bölünen çok sayıda fibröz doku katmanına farklılaşır. Sekizinci haftada her iki blastomada intramembranöz ossifikasyon başlar. Dokuzuncu haftada, kondiler blastomada kıkırdaklaşma ve artiküler disk oluşumunun başlamasıyla bu dönemde alt eklem boşluğu gelişmeye başlar. Üst eklem boşluğu ise 11. haftada gelişmeye başlar. Bu dönemde temporal kemiğin skuamoz parçasının artiküler yüzeyi düzdür. On üçüncü haftada temporal kemiğin artiküler yüzeyi konkav bir morfoloji kazanmaktadır. On yedinci haftada eklem kapsülü açıkça görünür hale gelir.¹⁴ Hücrel ve sinoviyal dokular 26. haftada daha da farklılaşır. Bu aşamada glenoid fossa ve kondil gelişimi, çevredeki vasküler büyümeden ve kas basıncı kuvvetlerinden etkilenir. TME doğumda diğer sinoviyal eklemlere kıyasla nispeten az gelişmiştir.¹⁴

4.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi ve Fizyolojisi

Temporomandibular eklem , dış kulak yolunun anteriorunda bulunan mandibulanın kondili ile temporal kemiğin glenoid fossası arasında yer alan diartroidal bir eklemdir.

TME'yi oluşturan yapılar arasında eklem diski, eklem kapsülü, ligamentler, sinoviyal sıvı, retrodiskal dokular, artiküler eminens, glenoid fossa ve mandibular kondil bulunur.¹⁵

Temporomandibular eklem fibrökartilaj bir yapıya sahip olan eklem diski aracılığı ile alt ve üst kompartımanlar olmak üzere iki bölüme ayrılır. TME'nin alt eklem boşluğu rotasyonel hareket yapabilmesini sağlamaktadır. Rotasyonel hareket yapabilmesi nedeniyle TME ginglimoid eklemler sınıfında değerlendirilmektedir. TME'nin üst eklem boşluğu ise translasyonel hareketi yapabilmesini sağlamaktadır. Translasyonel hareket kabiliyeti ise TME'nin artroidal eklemler sınıfında yer almasını sağlamaktadır. Bu nedenle TME genel olarak ginglimoartroidal eklem olarak tanımlanmaktadır.¹⁶

Temporomandibular eklem yüzeyi avasküler fibröz bağ dokudan oluşmaktadır. TME'de fibröz bağ dokunun en yoğun olduğu yerler olan mandibular kondilin ve artiküler diskin lateral yüzeyleridir. Bu yüzeyler, TME'ye gelen kuvvetlerin asıl karşılandığı yerlerdir.¹⁷

4.2.1. Kemik Yapılar

4.2.1.1 Mandibular Kondil

Mandibula, alt çene iskeletini oluşturan ve at nalı şeklinde olan kranial bölgenin hareketli tek kemiğidir. Temel olarak mandibular ramus, corpus, alveolar çıkıntılar, coronoid çıkıntılar ve kondiler çıkıntılardan meydana gelir.¹⁷

Mandibular kondil, ramusa ince bir boyun kısmıyla bağlı olan elipsoid şekilli kemik yapıdır. Yetişkin bireylerde mandibular kondil anterioposterior yönde 8-10 mm uzunluğunda ve mediolateral yönde 15- 20 mm genişliğindedir.¹⁸

Mandibular kondilin en üstünde artiküler tabaka yer alır. Sinoviyal eklemlerde artiküler tabaka genel olarak hyalin kıkırdaktan oluşmaktadır ancak TME'de avasküler fibröz bir bağ dokudan oluşmaktadır. Bu farklılık kondilin artiküler yüzeyinde rejenerasyon ve remodelling yeteneğinin artmasını sağlamaktadır.¹⁷ Artiküler yüzeyin altında differansiye olmamış mezenşimal dokudan oluşan bir proliferatif tabaka bulunmaktadır. Proliferatif tabakanın altında ise kollajen fibrillerin yoğun olduğu bir fibrokartilegenöz tabaka vardır. En altta ise,yoğun kondrositlerin görüldüğü kalsifiye tabaka yer almaktadır.¹⁹

Mandibular kondilin medial ve lateral kısımlarında TME ligamentlerinin bağlanmasını sağlayan tüberküler yapılar bulunmaktadır.¹⁷

4.2.1.2. Artiküler Eminens

Artiküler eminens, zigomatik arkın posteriorunda ve artiküler fossanın anteriorunda yer alan eğimli kemik çıkıntısıdır. Artiküler eminensin eğimi eklem kondili ve eklem diskinin hareketi sırasında rehber görevi görür. Kollateral ligamentler artiküler eminense tutunur.²⁰

Doğumda artiküler eminensin yüzeyi daha düz veya yassı bir formdadır ancak ilerleyen dönemde dişlerin ağızda sürmesi ile fonksiyonun artması sonucu eğimi artarak daha belirgin bir hal almaktadır. Artiküler eminens yaşlanma ile beraber dişlerin kaybedilmesiyle tekrar düz ve yassı bir form almaktadır. Ağız hareketleri sırasında devamlı yük altında olmasına bağlı olarak artiküler eminensi kalın ve fibröz bir doku örtmektedir.¹²

4.2.1.3. Glenoid Fossa

Glenoid fossa, mandibuler fossa ya da artiküler fossa olarak isimlendirilir. Glenoid fossa, TME'nin temporal kemikte yer alan komponentidir. Anterior kısmında artiküler eminens, posterior kısmında ise dış kulak yolunun ön duvarı olan timpanik tabaka bulunur.²¹

Glenoid fossanın süperior kısmındaki kemik tabakası oldukça incedir. Bu bölgedeki kemiğin ince olması nedeniyle eklem cerrahileri sırasında perfore edilmemesine dikkat edilmelidir.²²

4.2.2. Temporomandibular Eklem Yapısına Katılan Yumuşak Dokular

4.2.2.1. Eklem Kapsülü

Eklem kapsülü, TME'nin temporal kemikteki ve mandibular kondil üzerindeki eklem yüzeylerini tamamen çevreleyen fibroelastik, vaskülarizasyonu iyi olan bir bağ dokusudur.²¹

Eklem kapsülü; anteromedial, medial ve posteriorda oldukça ince olmasına rağmen artiküler tüberküle tutunduğu anterolateral ve lateralde daha kalındır. Eklem kapsülünün

anteriorunda, lateral pterigoid kas eklem kapsülünü bir noktada geçerek kondil başına ve artiküler diske tutunur. Bu bölgede eklem kapsülünü daha zayıf bir hale getirir.²⁰

Eklem kapsülünün lateral bölgede temporomandibular ligament ile olan ilişkisi kondilin posteriora olan hareketini sınırlamasını sağlamaktadır.¹²

4.2.2.2. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

Sinoviyal membran, eklem kapsülünün iç kısmını örter ve çok sayıda hücre bulundurur. İçerisinde bulunan sinoviyal hücrelerin fagositik ve sekretuar görevleri vardır. Ayrıca hyaluronik asit üretiminin merkezidir. Sinoviyal sıvı, sinoviyal membran tarafından üretilir.²³

Morfolojik olarak sinoviyal membran iki katmandan oluşur: intima adı verilen bir iç hücre katmanı ve fibröz kapsülle karışan vasküler subintima adı verilen bir destek katmanı. İntima, yaklaşık bir ile dört hücre kalınlığında, amorf, lifsiz bir matris içine gömülü hücrelerden oluşur. Subintima, kan damarları, yayılmış fibroblastlar, makrofajlar, mastositler, adipoz hücreler ve elastik liflerle gevşek bağ dokusundan oluşur.²⁴

TME’de sinoviyal sıvı hacmi genelde 2 ml’nin altındadır. Sinoviyal sıvı yüksek konsantrasyonda hyaluronik asit içermektedir. Protein içeriği plazma proteinlerine benzer ancak total protein içeriği düşüktür. Bununla beraber yüksek oranda albumin ve düşük oranda alfa2-globulin içerir. Sinoviyal sıvının fonksiyonu eklem lubrikasyonu, debris parçacıklarının fagositozu ve artiküler kartilajın beslenmesidir.²⁵

4.2.2.3. Eklem Diski

Eklem diski, mandibular kondil ile glenoid fossa arasında yer alır. Vaskülarize olmayan bağ dokusundan oluşan disk oval ve bikonkav bir şekle sahiptir. Disk, basınç kuvvetlerine uyum sağlayabilen fibröz bir yapıya sahiptir.²¹

Anatomik olarak disk bir anterior bant, intermediate bölge ve posterior banttan oluşur. Anterior kısmı yaklaşık 2 mm kalınlığındadır ve üstte bir fibroelastik katmandan, altta ise fibröz bir katmandan oluşur. Diskin posterior kısmı 3 mm, intermediate kısım 1 mm kalınlığındadır.²³

Eklem diski; anteriorda glenoid fossanın ön kenarına, kondile ve lateral pterigoid kasın üst karnına tutunur. Posteriora postglenoid çıkıntıya ve retrodiskal dokuya,

kollateral ligamentler ile kondilin medial ve lateral kutuplarına tutunur. Bu sayede kondil ile beraber hareket sırasında uyumlu bir ilişki içerisinde kalır.^{19,16}

Eklem diskinin fibröz bağ dokusu yapısındaki karakteri kondil başı ve artiküler fossayı örten bağ dokusuna benzer. Eklem diskinin yapısında tip I ve tip II kollajen fibriller, elastik fibriller, dermatan sülfat, hyalüronik asit, ve glikozaminoglikanlar bulunur. Kollajen lifler diske gelen kuvvetlerin artmasıyla beraber kalınlaşarak eklem diskinin direncini arttırmaktadırlar.¹²

Eklem diskinin temel görevi, fonksiyon sırasında TME'nin komponentlerine gelen streslerin emilimini sağlayarak kuvvetin eşit dağılmasını sağlamaktır.²¹

4.2.2.4. Retrodiskal Dokular

Yoğun bir damar-sinir ağına sahip olan ve eklem diskinin posteriorunda yer alan retrodiskal dokular, 'retrodiskal lamina' veya 'bilaminar zone' olarak isimlendirilir. Retrodiskal dokuların üst kısmı süperior retrodiskal lamina olarak adlandırılmaktadır. Süperior retrodiskal laminada elastik lifler çokça bulunmaktadır ve timpanik yüzeye tutunmaktadırlar. Ağız açma esnasında gerilerek hem diskin fazla anteriora kaymasını engeller, hem de posteriora geri dönmesine yardım ederek disk deplasmanını önlenmesinde görev alır.^{23,16}

Alt kısmı, inferior retrodiskal lamina olarak adlandırılmakta ve kollajen lifler içermektedir. Eklem diskini kondilin artiküler yüzeyinin posterioruna bağlar. Bu sayede diskin kondil üzerinde aşırı rotasyonunu engeller. Retrodiskal doku aynı zamanda sinoviyal sıvı üretiminde rol alır.²⁶

4.2.2.5. Temporomandibular Eklem Ligamentleri

Kollajen bağ dokusundan oluşan eklem ligamentleri, mandibulanın aşırı hareketlerini sınırlayarak TME yapısının korunmasında görev alırlar. Esneme özellikleri olmasa da, aşırı ya da uzun süreli kuvvetlere maruz kaldıklarında yapıları bozularak boyları uzayabilir. Bu durum da eklem fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Eklem ligamentleri, doğrudan eklem fonksiyonuna katılmazlar ve sadece mandibular hareketin sınırlandırılmasında görev alırlar.¹⁷ Temporomandibular eklemden kollateral, kapsüler, temporomandibular ligament olmak üzere 3 fonksiyonel eklem ligamenti ve

sfenomandibular ve stilomandibular olmak üzere iki adet aksesuar eklem ligamenti mevcuttur.²¹

4.2.2.5.1. Kollateral Ligament

Kollateral ligamentler, eklem diskinin medial ve lateral duvarları ile kondilin uç kısmına tutunmuştur. Diskal ligament olarak da adlandırılırlar. Kollagenöz bağ dokusundan oluşurlar ve esnemezler.²¹ Bu ligamentler TME'yi üst ve alt eklem boşluğu olarak ikiye ayırır. Diskin kondilden uzaklaşmasını sınırlandırılırlar ve TME'nin rotasyon hareketinde görev alırlar. Ayrıca TME'nin tranlasyon hareketi sırasında sınırlandırıcı görevleri vardır.¹²

4.2.2.5.2. Kapsüler Ligament

Üstteki fibrilleri temporal kemiğin eklem sınırlarına ve artiküler eminense, alttaki fibrilleri ise kondil boynuna yapışarak TME'yi çepeçevre saran ligamenttir. Kapsüler ligament anteromedial, medial ve posteriorda oldukça ince bir yapı gösterirken anterolateral ve lateral kısımlarda daha kalındır. Lateral kısımda temporomandibular ligament tarafından desteklenir.¹²

Kapsüler ligament, TME'ye medial, lateral ve inferiordan gelecek olan kuvvetlere karşı direnç gösterir. TME'yi tamamen sarması nedeniyle sinoviyal sıvının tutulmasını sağlamaktadır. Kapsüler ligament innervasyon açısından zengindir ve proprioseptif sinir uçları barındırır. Bu sayede eklem pozisyonu ve hareketinin algılanmasına katkı sağlar.¹⁷

4.2.2.5.3. Temporomandibular Ligament

Temporomandibular ligament, kapsüler ligamentin hemen lateralinde yer alır. Bu ligament sıkı ve güçlü fibrillerden meydana gelir. Kapsüler ve kollateral ligamentler TME'nin medial ve lateralinde yer alırken temporomandibular ligament TME'nin yalnızca lateralinde bulunur.³

Dışta oblik, içte horizontal olmak üzere iki ayrı kısımdan oluşur. Oblik kısım, ağız açma sırasında kondilin rotasyonel hareketini sınırlar ve maksimal ağız açıklığını belirler. Horizontal kısım ise kondil ve diskin posteriora olan hareketini sınırlar ve retrodiskal dokuların korunması sağlanır.²⁷

4.2.2.5.4. Sfenomandibular Ligament

Sphenoid kemiğin spinasından doğar ve dışa uzanır, mandibulaya lingula bölgesinde tutunur. Lateralinde lateral pterigoid kasla, medialinde ise medial pterigoid kasla komşuluğu vardır. Mandibular hareketlerde bilinen bir fonksiyonu yoktur. Ancak ağız hareketleri sırasında mandibular foramenden çıkan damar-sinir paketlerine ekstra kuvvet gelmesini önlediği düşünülmektedir.²¹

4.2.2.5.5. Stilomandibular Ligament

Parotis bezi kapsülünün kendi üzerine kalınlaşıp katlanması ile oluşan, stiloid çıkıntısı ile angulus mandibulanın postero-medial bölümü arasında uzanan güçlendirilmiş servikal fasyadır.²¹ Liflerinin birçoğu mandibular ramusun alt arka köşesine tutunurken diğerleri medial pterigoid kasın iç yüzeyindeki derin fasyaya tutunur.¹²

Ağız açma-kapatma hareketleri sırasında ligament gevşek kalırken sadece protruziv hareketler sırasında gerilir. Bu sayede protruziv hareketi sınırlar.^{21,3}

4.2.3. Çiğneme Kasları

Çiğneme, gıdaların parçalanma ve yutulma sürecidir. Çiğneme kasları, kafatası kemiklerinden başlar ve mandibulada sonlanır. Çiğneme kaslarının innervasyonu V. kranial sinir olan trigeminal sinirin mandibular dalı ile sağlanır. Çiğneme kaslarının hepsi embriyolojik dönemde birinci faringeal arkten gelişir.²⁸

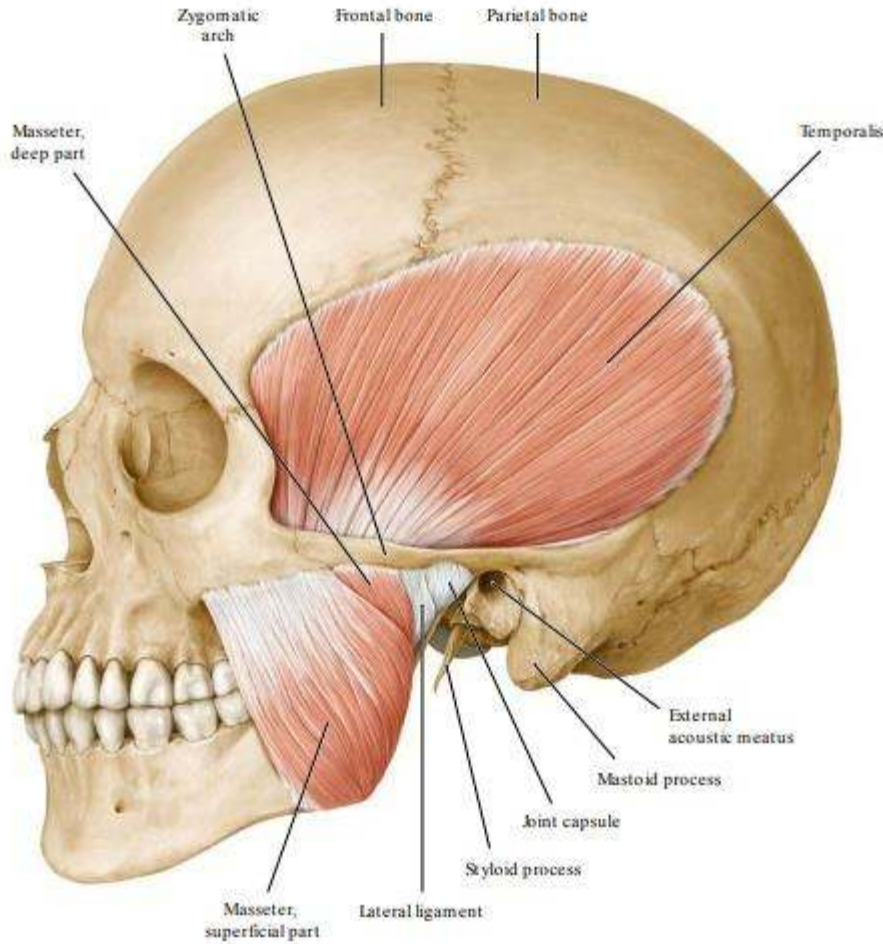
Mandibulaya bağlanan tüm kaslar mandibulanın hareketini az ya da çok etkiler. Ancak çiğneme kasları olarak isimlendirilen masseter kası, temporal kas, lateral pterigoid kas ve medial pterigoid kas ağız açma-kapatma hareketlerinin temel kaslarıdır. Sadece bu dört kas mandibula kondil boynu ve ramusuna yapışır.¹⁷

Mandibulanın hareketini etkileyen kaslar bulundukları anatomik bölgeye göre iki gruba ayrılabilir. Anatomik pozisyona göre supramandibular ve inframandibular olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Çiğneme kasları supramandibular kas grubunu oluştururken inframandibular grup suprahoid ve infraoid kaslar olmak üzere ikiye ayrılır. Suprahoid kaslar digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid kaslarından oluşur. İnfrahoid kaslar ise sternohyoid, omohyoid, sternotiroid, tirohyoid kaslardan oluşmaktadır.¹⁶

4.2.3.1. Masseter Kas

Mandibula ramusunun lateralinin neredeyse tamamını kaplayan dikdörtgen şekilli bir kastır. Zigomatik arktan köken alır ve mandibula inferior sınırında tuberositas masseterica'ya tutunur. Mandibulanın kapanmasını sağlayan en güçlü kastır.²⁹

Yüzeyel ve derin olmak üzere iki kısımdan oluşur. Yüzeyel kısım zigomatik arkın ön 2/3'lük kısmından köken alır ve mandibular angulusa yapışır. Derin kısım ise zigomatik arkın arka 1/3'lük kısmından köken alır ve angulus mandibulada yüzeyel parçanın tutunduğu kısmın hemen üzerine yapışır. Masseter kasın asıl görevi mandibulayı yukarı çekmek olsa da yüzeyel kısmı protrüziv harekete, derin kısmı da retrüziv harekete katkı sağlar. Masseter kası tek taraflı olarak kasıldığında, alt çenenin lateral hareketlerine de yardımcı olmaktadır. İnervasyonu, nervus mandibularis'in bir dalı olan nervus massetericus tarafından sağlanır.³⁰



Şekil 1. Masseter kas anatomisi³¹

4.2.3.2. Temporal Kas

Temporal kas, temporal fossadan köken alan ve zigomatik arkın altından seyrederek mandibulanın coronoid çıkıntısına ve mandibular ramusun anterioruna tutunan yelpaze şeklinde bir kastır.²¹ Liflerinin yönüne göre ön, orta ve arka parça olmak üzere üç ayrı bölümde incelenir. Ön bölüm vertikal ve aşağı doğru seyreder. Orta kısım lifleri kafatasının yan tarafında oblik seyrederken, arka kısım lifleri horizontal olarak seyretmektedir. Tüm lifler kasıldığında mandibulayı yukarı doğru kaldırır ve dişler temas durumuna gelir. Ön kısım kasıldığında, mandibula vertikal olarak yukarı hareket eder. Orta kısım kasıldığında, mandibulayı kapatır ve retrüviz hareket gelişir. Arka lifler de mandibulanın retrüzyonuna yardım eder.²³

4.2.3.3. Lateral Pterigoid Kas

Ağzın açma hareketini sağlayan primer kas lateral pterigoid kastır. Superior ve inferior olmak üzere iki ayrı bölümden oluşur. Inferior karnı, sfenoid kemiğin lateral pterygoid laminasının lateral yüzünden köken alır ve mandibular kondilin boynuna tutunur. Superior karnı sfenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzünden köken alır. Horizontal olarak posteriora ve laterale uzanarak eklem kapsülüne, diske ve kondil boynuna yapışır.^{12,29}

Lateral pterygoid kasın inferior karnı bilateral olarak kasıldığı zaman kondil disk ile beraber aşağı ve öne doğru hareket etmektedir. Böylelikle ağzın açılması sağlanmaktadır. Inferior lateral pterygoid kas tek taraflı kasıldığında ise kondilin medial ve protrüviz yönde hareketini sağlamaktadır. Lateral pterigoid kasın superior karnı ise ağız açma sırasında inaktiftir. Ancak çiğneme ve diş sıkma esnasında aktif rol almaktadır.^{11,13}

4.2.3.4. Medial Pterigoid Kas

Mandibulanın kapatma hareketinde masseter kas ve temporal kas ile birlikte görev alır. Sfenoid kemikteki pterigoid çıkıntıdan köken alır ve mandibula angulusunun iç kısmına doğru inferior, posterior ve lateral yönde uzanarak tüberositas pterigoidea tutunur. Ancak bazı lifleri maksilla tuber bölgesinden ve palatinal kemikten de köken alabilir. Ağzın kapanma hareketinde ve protrüviz harekette görev almaktadır.²³

4.2.3.5. Suprahyoid Kaslar

Suprahyoid kaslar, mandibulanın açılma hareketine yardımcı olurlar. Digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid olmak üzere dört adettirler.²¹

Digastrik kas, mandibulanın inferiora ve posteriora olan hareketinde görev alır. Çiğneme kasları grubuna dahil edilmese de yutkunma sırasında önemli rolü vardır. Anterior ve posterior olmak üzere iki karından oluşur. Ön karnı mandibulanın iç yüzeyindeki, digastrik fossadan köken alır. Lifler aşağıya ve geriye doğru uzanıp arka karınla birleşerek hyoid kemiğe tutunur. Arka karnı ise mastoid çıkıntısının medialinden köken alır inferior ve medial yönde devam eder. Burada anterior karınla bir tendon oluşturarak birleşir ve hyoid kemiğe tutunur.³²

Geniohyoid kas, hyoid kemikten çıkarak mandibular simfizin lingual yüzeyindeki genial tüberküle tutunur. Hyoid kemiği yukarı kaldırır ve alt çeneyi aşağı çeker.³³

Mylohyoid kas, hyoid kemikten başlar ve mandibulanın lingualindeki linea mylohyoideaya tutunur. Hyoid kemiği yukarı kaldırır, mandibulayı aşağı çeker ve ağız tabanını yukarı kaldırır.¹⁷

Stylohyoid kas, hyoid kemikten başlar ve temporal kemiğin stiloid çıkıntısına tutunur. Hyoid kemiği ve ağız tabanını yukarı kaldırır.¹⁷

4.2.4. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu

Temporomandibular eklem, zengin bir vaskülarizasyona sahiptir. Arteriyel beslenmesinde; eksternal karotid arterin uç dallarından olan superfisiyal temporal arterden gelen küçük dallar ve yükselen faringeal arter görev alır. Maksiller arterden kaynak alan derin aurikular arter, orta meningeal arter ve anterior timpanik arter de TME'nin arteriyel beslenmesine katkı sağlar.^{17,34}

Temporomandibular eklem venöz drenajında eklem kapsülü ve retrodiskal lamina arasında dağılmış olan superfisiyal temporal ven görev alır ve TME'den küçük dallar olarak retromandibular veni oluşturmak üzere maksiller ven'e katılır.¹⁷

Temporomandibular eklem motor ve sensitif innervasyonu temel olarak aurikülotemporal sinir görev alır. Aurikülotemporal sinir, trigeminal sinirin mandibular dalının posterior bölümünden çıkar ve sphenomandibular ligament ile mandibula

boynunun arasından geçer. TME'nin innervasyonuna trigeminal sinirin mandibular dalının anteriorundan çıkan masseterik sinir ve posterior derin temporal sinir de katkı sağlar. TME innervasyonunda yer alan bu sinirlerin çoğu vazomotor ve vazosensör özellikte olup sinoviyal sıvının üretiminde de etki göstermektedir.^{17,34}

Çiğneme kaslarının innervasyonu, trigeminal sinirin mandibular dalından çıkan motor lifler ile sağlanır. Bu motor sinirlerin isimleri innervasyonunu sağladıkları kas ile aynıdır. Çiğneme kaslarının arteriyel beslenmesinde; maksiller arter, masseterik arter, bukkal arter, orta temporal arter görev alır. Venöz drenajında ise; pterigoid pleksus, masseterik ven, temporal ven, bukkal ven, orta temporal ven görev alır.¹⁷

4.2.5. Temporomandibular Eklem Hareketinin Biyomekaniği

Temporomandibular eklem çift taraflı olması ve her ikisinin de tek kemik olan mandibulaya bağlı olması nedeniyle TME hareketlerinin biyomekaniği vücuttaki diğer hareketli eklemlere kıyasla daha kompleksir.²¹

TME hareketleri temel olarak iki farklı şekilde meydana gelir; bunlar rotasyon ve translasyondur. Mandibulanın açma-kapatma, protrüziv, retrüziv ve laterale olan hareketleri sırasında TME'de rotasyon ve translasyon birlikte meydana gelir. Rotasyonel hareket eklem diski ile mandibular kondil arasında, daha çok alt eklem boşluğunda meydana gelir. Rotasyonel hareketin merkezinin her iki mandibular kondilden geçen düzlem üzerinde simetrik olduğu kabul edilmektedir. Translasyonel hareket ise daha çok artiküler eminens ile eklem diski arasında, üst eklem boşluğunda meydana gelir.^{16,11,3}

Çene açılma hareketini lateral pterigoid kaslar başlatır. Digastrik, geniohyoid ve mylohyoid kaslar da mandibulanın aşağı yönde ilerlemesine katkı sağlar. Bu sırada infrahyoid kaslar hyoid kemiği sabit bir konumda tutarlar. Açılma sırasında ilk olarak rotasyon hareketi meydana gelir ve eklem diski mandibular kondil ile beraber pasif bir şekilde hareket eder. Ağız yaklaşık 18-20 mm kadar açılır. Hareketin devamında ise translasyon gerçekleşir ve retrodiskal dokuların elastik fibrillerden yoğun üst tabakası eklem diskinin anteriora olan hareketini sınırlandırır. Translasyon sırasında eklem diski pasif olarak anterior yönde seyir göstermektedir. Ağız açıklığı 35-55 mm'ye kadar ulaşır. Çenenin kapama hareketi ise temporal, masseter, medial pterygoid kas ve lateral pterygoid kasın superior karnı tarafından meydana getirilir. Lateral pterigoid kasın inferior karnı ise çenenin kapanışı sırasında pasif durumdadır.^{16,17,3,35}

Çiğneme kaslarının çift taraflı simetrik olarak kasılması ile açma-kapatma, protrüziv, retrüziv hareketler meydana gelir. Çiğneme sırasında asimetrik çene hareketleri ise kasların tek taraflı kasılmaları sonucu gerçekleşir.³⁵

4.2.6. Wistar Ratlarda Temporomandibular Eklem Anatomisi

Wistar Albino ratlar ; Rodentia takımının Muridae familyasında yer alırlar. Geniş kafa yapısına ve vücut uzunluğundan daha kısa olan kuyruk yapısına sahip olan beyaz tüylü sıçanlardır.³⁶

G. Porto ve ark, yaptıkları bir çalışmada insan ve Wistar ratların temporomandibular eklem yapılarını anatomik ve histolojik olarak karşılaştırmışlardır.³⁷ Ratların TME yapısının insan TME'sinden farklı olan özellikler ile ilgili; glenoid fossa yapısının düz olması, artiküler eminensin olmayışı, mandibular açının daha belirgin oluşu, mandibular kondildeki kondrositlerin daha az olması sonuçlarına varmışlardır. Eklem diskinin bikonkav yapısı, sinovial membranın varlığı, kapsüler ligmanetin yapısı, retrodiskal dokuların vaskülarizasyonunun zengin olması gibi özellikler açısından ratların TME yapısını insan TME yapısı ile benzerlik oranının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ratların TME yapısında artiküler eminensin olmayışının sonucunda mandibulalarının protrüziv hareketleri aşırı yapabilmesinin insan TME'si ile en önemli fark olduğu sonucuna varmışlardır.³⁷

Wistar ratlarda masseter kas, mandibular angulus ile zigomatik ark arasında uzanmaktadır. Yüzeyel ve derin olmak üzere iki tabakadan oluşması, çiğnemenin temel elemanı olması, kemik bağlantı noktaları ve innervasyonu açısından insan masseter kası ile yakın benzerlik taşımaktadır. İnsan masseter kası ile karşılaştırıldığında, toplam vücut kütesine oranla, Wistar ratların masseter kaslarının kalın olduğu bildirilmiştir.^{37,38}

4.3. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları

Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının diş hekimliği alanıyla ilk kez ilişkilendirilmesi Costen JB. tarafınan 1934 yılında dile getirilmiştir. Costen, TME rahatsızlıklarının sebebinin diş dizilerinde meydana gelen değişiklikler sonucu kulak bölgesinde ağrı şikayetleri vermesine bağlamıştır.³⁹

TME rahatsızlıklarının diş hekimleri tarafından incelenmesi 1950'lerde başlamıştır ve daha çok oklüzyonun çiğneme fonksiyonu üzerine etkileri incelenmiştir. 1959'da Shore

“TME disfonksiyonu sendromu” terimini kullanmıştır.⁴⁰ Sonraki yıllarda ise TME ile ilgili rahatsızlıkların daha karmaşık olduğu sonucuna varılmış ve TME rahatsızlıkları ile orofasiyal ağrının birlikte değerlendirilmesine yönelik çalışmalar artmıştır.^{41,42} 1989 yılında Bell ‘Temporomandibular Rahatsızlıklar (düzensizlikler-bozukluklar)’ terimini ortaya atmıştır.⁴³ Bu ifade Amerikan Diş Hekimleri Akademisi tarafından da kabul edilmiş ve günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴⁴

Günümüzde ise TME rahatsızlıkları; TME’yi, çiğneme kaslarını, tüm komşu yapılarıdaki kassal-iskeletsel ve nöromusküler bileşenlerde meydana gelen birtakım klinik problemlerin görüldüğü durumları kapsayan bir tanım olarak kabul görmektedir.⁴⁵ TME rahatsızlıkları semptomları ve bulguları arasında kronik veya akut yüz ağrısı, kulak ve baş ağrıları, omuz ve boyun ağrıları, çiğneme kaslarının hassasiyeti, çiğnemede güçlük, TME ağrısı, hareket sırasında TME’de kliking veya krepitasyon sesinin olması, çenenin deviasyonu, çenenin defleksiyonu ve ağız açıklığının fonksiyonel sınırlanması yer almaktadır.^{3,46,47,48}

4.3.1. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Etiyolojisi

Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının nedenleri, TME’nin yapısal olarak çok sayıda bileşenin bir araya gelmesi nedeniyle multifaktöriyeldir. TME’de rahatsızlığa neden olan faktörler; hazırlayıcı, aktive edici ya da devam ettirici etkenler olarak işlev görürler.⁴⁹

TME rahatsızlıklarının etiyolojisinde akut ve kronik travmalar önemli rol oynamaktadır. Akut travmalar orofasiyal bölgeye gelen darbelerden kaynaklanmaktadır. Travma sonrasında TME bölgesinde sert ve yumuşak dokuların hasar alması ile disfonksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Kronik travmalar ise genel olarak bireylerin brüksizm, dudak ısırma, yanak ısırma, parmak emme, anormal yutkunma, kalem ısırma, pipo içme gibi parafonksiyonel alışkanlıklarından kaynaklanmaktadır.^{3,50} Özellikle brüksizmi olan bireylerin diş yapılarında kayıplar yaşaması, yüzün vertikal boyutunun düşmesi, TME’de ve çiğneme kaslarında ağrı ve hassasiyet olması gibi sorunların mevcudiyeti TME rahatsızlıklarına yatkınlığı artırmaktadır.^{3,35,50}

Genetik, gelişimsel ve iatrojenik sebeplere bağlı olan anatomik etkenler de TME rahatsızlıklarının etiyolojisinde rol oynamaktadır. Kondiler hiperplazi-hipoplazi, hemifasiyal mikrosomia, Treacher Collins sendromu gibi durumlar en yaygın olanlarıdır.⁵¹

Ayrıca buna ek olarak; biyopskisosyal faktörler de hazırlayıcı etken olarak kabul edilmektedir. Özellikle nöromusküler sistemdeki semptomların ortaya çıkmasında emosyonel gerginlik önemli bir etiyolojik faktördür. Bireyin duygu-durum bozukluğu yaşadığı dönemlerde orofasiyal bölgede genelde ilk etkilenen kas masseter kastır. Bunun sonucunda masseter kastaki tonus artışı TME’de pasif durumda interartiküler basıncın artmasına yol açabilir. Yapılan çalışmalarda TME rahatsızlıkları olan bireylerde semptomların oluşmasında stresin ve birçok psikososyal, nöropsikolojik ya da bilişsel etkenin rol oynadığı sonucuna varılmıştır.^{3,52,53,54,55}

4.3.2. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Sınıflaması

Günümüze kadar TME rahatsızlıkları ile ilgili birçok sınıflandırma yapılmıştır. TME rahatsızlıklarında eklem içi düzensizliklerin sınıflandırılmasında günümüzde en sık Wilkes sınıflaması kullanılmaktadır.⁵⁶ Bu sınıflama, TME internal düzensizliklerinin erken, ara ve geç dönemde verdiği klinik ve radyografik bulgular değerlendirilerek yapılmıştır. Wilkes sınıflamasında TME rahatsızlıkları beş başlıkta incelenmektedir:

Evre 1 (Erken Dönem):

- Ağrı veya çene hareketlerinde kısıtlılık yoktur.
- Çiğneme esnasında veya çiğneme sonrasında tekrarlayan klik mevcuttur.
- Radyolojik değerlendirmede hafif anterior disk deplasmanı vardır.

Evre 2 (Erken/Ara Dönem):

- Hafif ve orta derecede ağrı ile birlikte resiprokal klik sesi ve periyodik kilitlenme mevcuttur.
- Radyolojik değerlendirmede diskin pozisyonunda değişiklik vardır.

Evre 3 (Ara Dönem):

- Daha sık gelen ağrı ile beraber eklemden hassasiyet, temporal baş ağrıları, kapalı kilitlenmeler, fonksiyonda zorluk mevcuttur.
- Radyolojik değerlendirmede , diskin konumunda değişiklik ile birlikte adezyon başlangıçları görülür.

Evre 4 (Ara/Geç Dönem):

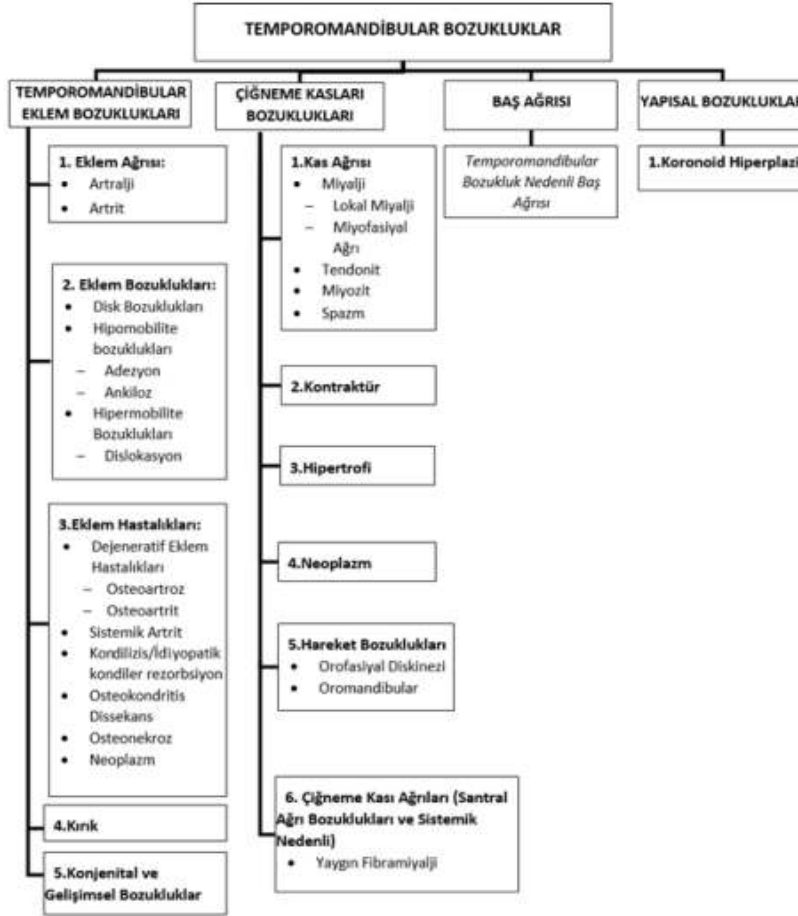
- Zaman zaman şiddetlenen kronik ağrı ve çene hareketlerinde kısıtlılık izlenir.
- Diskin pozisyonunda ve şeklinde değişiklik, sert doku değişiklikleri mevcuttur.
- Adezyon olan alanların artmıştır.

Evre 5 (Geç Dönem):

- Zaman zaman ağrı oluşur.
- Çene hareketlerinin kronik kısıtlanması vardır.
- Diskin anteriora deplasmanı, morfolojisinde değişiklik, perforasyon izlenir.
- Radyolojik değerlendirmede sert dokulardada ileri derecede dejeneratif değişiklikler izlenir.⁵⁶

2014 yılında, Uluslararası Temporomandibular Eklem Hastalıkları Birliği (International RDCTMD Consortium) tarafından 'Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu için Tanı Kriterleri/ Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu' (TK/TMED) sınıflaması güncellenerek yayınlanmıştır.⁵⁷ Güncel sınıflama Tablo 1'deki gibidir.

Tablo 1. ‘Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu için Tanı Kriterleri/ Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu’ (TK/TMED) sınıflaması (2014)⁵⁷



Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflandırmalardan biri de Bell Tarafından geliştirilen ve Okeson tarafından modifiye edilen sınıflamadır.^{3,58} Bu sınıflamada TME rahatsızlıkları temel olarak dört başlıkta incelenmektedir:

1- Çiğneme kası rahatsızlıkları

- Koruyucu Kasılmalar
- Miyospazm
- Miyofasiyal Ağrı
- Lokal Kas Ağrısı
- Santral Aracılı Miyalji

2- Eklem içi rahatsızlıklar

3- Kronik mandibular hipomobilité

4- Gelişimsel rahatsızlıklar

4.3.3. Çiğneme Kasları Rahatsızlıkları

Çiğneme kaslarının fonksiyonel bozuklukları, en sık görülen TME rahatsızlıkları şikayetleridir. Orofasiyal bölgede diş ağrılarından sonra en sık görülen ağrı nedenidirler.³

4.3.3.1. Koruyucu Kasılmalar

Koruyucu kasılma, bir kasın değişen duyuşal veya propriyoseptif girdiye veya yaralanma tehdidine verdiği santral sinir sistemi(SSS) tepkisidir. Koruyucu kas splintlenmesi veya koaktivasyon olarak da adlandırılmaktadır. Uzun süreli diş tedavileri, anestezi uygulanması, uzun süreli sakız çiğnemek, yüksek yapılmış restorasyonlar gibi lokal ve emosyonel stres vb. durumlar nedeniyle meydana gelebilir. Duyuşal girdinin veya ağrının değişmesi durumunda, yaralı kısmı korumak için hareket sırasında antagonistik kas grupları kasılır. Bu nedenle çiğneme sisteminde hissedilen ağrı, çiğneme kaslarının koruyucu kasılmasına neden olabilir.^{3,34,59}

Koruyucu kasılma varlığında, genelde hastaların dinlenme sırasında hafifleyen fonksiyon sırasında artan ağrı şikayeti vardır. Mandibula hareketinin hızı ve aralığı azalmıştır ancak ağzın hareketlerinde tamamen bir kısıtlılık söz konusu değildir. Ayrıca koruyucu kasılma yaşayan hastalar genellikle bir kas zayıflığı hissi bildirirler. Fakat kas gücünde gerçekten bir azalma olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.^{32,23}

Koruyucu kasılmaların normal bir SSS cevabı olduğu bilinmektedir. Semptomlar genel olarak kısa sürelidir ve etiyolojik faktörler kontrol altına alındığında birkaç gün içerisinde düzelmektedir. Koruyucu kasılmanın nedeni doku hasarı ise hastaya ağzını ağrısız sınırlar içerisinde hareket ettirmesi ve yumuşak diyet önerilir. Ağrının şiddetine göre hastalara non steroid anti inflamatuvar ilaçlar da verilmektedir.^{21,3,35}

4.3.3.2. Miyospazm

Miyospazm; yerel metabolik koşullarla ilişkili olarak, santral sinir sisteminin indüklediği bir ya da daha çok kasın ani istemsiz ve sürekli kasılması sonucu oluşur. Akut fakat nadir rastlanılan bir durumdur. Myospazm mekanizmaları; devam eden derin ağrı girişi sonucu, yorgunluk ve aşırı kullanım ile ilişkili kas dokularındaki yerel elektrolit dengelerindeki farklılıklar nedeniyle veya idiopatik olması ile açıklanır.^{3,34}

Myospazm gelişen hastalarda etkilenen kas grubuna göre belirgin kısıtlanma vardır ve hastalarda akut maloklüzyon yaygındır. Hastalarda dinlenme sırasında ağrı vardır. Bu ağrı fonksiyonla beraber artış gösterir. Etkilenen kas dokusu sertleşmiştir. Myospazmlar genellikle kısa sürelidir.^{16,23,25}

Myospazmlar, ağrıyı azaltarak ve ardından ilgili kası pasif olarak uzatarak veya esneterek tedavi edilirler. Ağrının azaltılması için masaj, soğuk kompresler ve kas içerisine lokal anestezi enjeksiyonu kullanılır. Lokal olarak kas dokusundaki elektrolit değişimleri genellikle kasın yorulmasından kaynaklanır. Bu durumlarda hastalara dinlenme tavsiye edilir.^{3,59,60}

4.3.3.3. Miyofasial ağrı

İlk kez 1920’de Lange tarafından tanımlanmıştır.⁶¹ Çiğneme kası rahatsızlıkları içinde en sık gözleneni miyofasiyal ağrıdır. Miyofasiyal ağrı için daha önceleri “miyalji”, “tetik noktası ağrısı” ve “miyofasial ağrı disfonksiyon sendromu” tanımlamaları da yapılmıştır. Myofasiyal ağrı, tetik noktaları adı verilen kaslardaki aşırı duyarlı lokalize bölgelerden kaynaklanır. Kas dokularındaki bu lokalize alanlar palpe edildiğinde genellikle gergin bantlar olarak hissedilir ve ağrıya neden olur. Hastalar tarafından sıklıkla gerilim tipi baş ağrısı şikayetleri ile beraber tarif edilirler.^{3,62,63}

Miyofasiyal ağrıda bir grup kasta kasılma olur ancak miyospazmda olduğu gibi kasta kısılma görülmez. Tetik noktalar aktif veya latent olabilir. Aktif tetik noktaları palpe edildiklerinde ağrı oluşturabilecekleri gibi provake edildiklerinde tipik bölgesel yansıyan ağrılar oluşturabilirler. Latent noktalar ise palpasyona hassas değildir ve yansıyan ağrı oluşturmazlar. Latent noktalar; kas hiperfonksiyonu, stres ve hatta üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında aktifleşebilmektedir.^{63,64}

Temporomandibular eklem rahatsızlığı olan hastaların çoğunda miyofasiyal ağrı görülür. Psikososyal bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Tek taraflı TME ağrısının en önemli nedenidir. Ağrı, ilgili kasın fonksiyonunda artış gösterir ancak dinlenme sırasında da sürekli olarak hissedilir. Tetik noktalarının konumuna ve yoğunluğuna bağlı olarak mandibula hareket hızında ve ağız açıklığında hafif bir azalma olabilir.^{3,59,63,}

Tetik noktalarından derin ağrı girdilerinin artması ile otonom etkiler oluşabilir. Bunlar göz kuruluğu gibi klinik bulgular verebilir. Ciltte beyazlaşma veya kızarma gibi

vasküler değişiklikler olabilir. Hatta alerjik reaksiyonlara benzer şekilde burun akıntısına neden olan mukozal değişiklikler bile ortaya çıkabilir. Otonom etkilerin merkezi bir uyarın ile mi yoksa alerjik reaksiyon sonucu mu olduğunu ayırt etmede ayırıcı tanı belirtilerin tek taraflı olması ile yapılır. Trigeminal alandaki merkezi uyarıcı etkiler orta hattı nadiren geçer. Bu nedenle, derin ağrı tek taraflı ise otonom etkiler ağrı ile aynı tarafta olacaktır.^{3,31,47,62,64}

Myofasiyal ağrı, klinik olarak iskelet kaslarında tetik noktaları nedeniyle olsa da etiyolojisinde SSS'nin önemli bir rol oynadığına dair bulgular vardır. Etiyolojisinde hem merkezi hem periferik faktörlerin etkili olması myofasiyal ağrının yönetimini zorlaştırmaktadır. Uzamış lokal kas ağrısı, artmış duygusal stres seviyesi, uyku bozuklukları, beslenme yetersizlikleri, viral enfeksiyonlar, postür bozukluğu, zayıf fiziksel kondisyon gibi nedenler myofasiyal ağrı için etiyolojik faktörler olarak kabul edilmektedir.^{3,57}

Myofasiyal ağrıda; tetik noktalarına lokal anestezi enjeksiyonu, buz veya soğuk sprey ile inaktivasyon ve ardından uygulanan transkutanöz elektriksel nöron stimülasyonu (TENS), germe egzersizleri, basınç ve masaj, farmakoterapi ve botulinum toksin enjeksiyonu gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.^{3,65,66,67}

4.3.3.4. Lokal Kas Ağrısı

Lokal kas ağrısı, inflamatuvar olmayan myojen ağrı bozukluğudur. Genellikle kas dokusunun uzun süreli koruyucu kasılmaya verdiği ilk tepkidir. Bu nedenle, diş hekimliğinde en sık görülen akut kas ağrısı nedenidir. İlgili kas dokusun tamamında palpasyonda hassasiyet görülür. Dinlenme sırasında ağrı minimum seviyedeysen fonksiyonla beraber artış gösterir. Uzamış kas kasılması, travma, artmış emosyonel stres ve idiyopatik kas ağrıları başlıca nedenleridir.^{3,64}

4.3.3.5. Santral Aracılı Miyalji

Santral aracılı miyalji, kas dokularında hissedilen kronik, bölgesel ve sürekli ağrıya neden olan SSS aracılı kas ağrısı bozukluğudur. Bu bozukluk klinik olarak, kas dokusunun inflamatuvar durumlarına benzer semptomlara neden olduğu için bazen miyozit olarak tanımlanmaktadır. Fakat bu durum inflamasyonun klasik klinik işareleriyle karakterize

değildir (kızarıklık, şişlik vb). Santral aracılı miyalji, kas dokusunda bulunan santral sinir sistemi orijinli nosiseptör kaynaklarından meydana gelir.^{3,59}

Santral aracılı miyaljinin en yaygın sebebi uzun süreli lokal kas ağrıları veya miyofasiyal ağrıdır. Hastanın miyojenik ağrıdan şikayetleri ne kadar uzun süreliyse santral aracılı miyalji olasılığı da o kadar fazladır. Bu nedenle santral aracılı miyalji ağrının anlık durumundan çok kas ağrısının sürekliliğiyle ilişkilidir.^{3,65,66}

Santral sinir sisteminde, uzun süreli ağrı girdileri olduğu durumlarda beyin sapındaki yollar değişebilir. Bu, afferent periferik nöronlar üzerinde antidromik bir etkiye neden olabilir. Antidromik etki, normal koşullarda yalnızca periferik nöronlardan SSS'ye bilgi taşıyan nöronların, SSS'den periferik nöronlara doğru bilgi taşımasıdır. Bu durum, periferde bulunan afferent nöronlardan P maddesi ve bradikinin gibi ağrı mediatörleri salınımına neden olur. Bunun sonucunda, çevre dokularda nosisepyon ve ağrı gelişir. Bu sürece nörojenik inflamasyon denir.^{3,33,68}

Santral aracılı miyaljinin en belirgin semptomları devamlı, acı verici tarzda miyojenik ağrıdır. Ağrı istirahat durumunda da vardır, fonksiyonla birlikte artar. Etkilenen kaslar palpasyona oldukça duyarlıdır ve yapısal disfonksiyon yaygındır. En yaygın klinik durum semptomların uzunluğudur. Semptomların uzun sürmesi sonucu kasların kullanılmamasına bağlı olarak kaslarda güçsüzlük ve atrofi gelişebilir.^{3,69}

Santral aracılı miyaljide tedavi yönetimi oldukça zordur. Birçok tedavi yöntemi birlikte kullanılır.^{3,22,35,48}

- Ağrılı kasların kullanımın mümkün olduğunca sınırlandırılması önerilir ve hastalara yumuşak diyet başlatılır.
- Lokal anestezi enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır.
- İstirahat durumlarında dişlerin birleştirilmemesi tavsiye edilir.
- Hastalara en az iki hafta non steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi başlanabilir.
- Hastaların uyku periodlarını düzenli bir hale getirmeleri istenir. Ancak hastaların uyuyamama şikayetleri bulunuyorsa farmakolojik tedavi açısından diğer bilim dallarından yardım alınmalıdır.

4.3.3.6. Çiğneme Kasları Rahatsızlıklarında Tedavi Yaklaşımları

Çiğneme kasları rahatsızlıklarına tedavi yaklaşımları kesin ve destekleyici tedaviler olmak üzere iki başlıkta incelenebilir. Kesin tedaviler, rahatsızlığa neden olan etiyolojik faktörün kontrol edilmesine ve elimine edilmesine yöneliktir. Destekleyici tedaviler ise daha çok semptomları azaltmaya yönelik tedavilerdir.³

Kesin tedaviler, çiğneme kasları rahatsızlıklarının etiyolojisinde yer alan lokal travma, artan duygusal stres, derin ağrı girişi, oklüzal faktörler ve parafoksiyonel alışkanlıklara yöneliktir. Oklüzal nedenlerden kaynaklandığı düşünülen durumlarda, hastanın oklüzyonunun ortodontik, protetik veya cerrahi yöntemler ile düzeltilmesi planlanır.^{3,53}

Duygusal stres artışından kaynaklandığı düşünülen durumlarda, hasta eğitimi ve bilişsel farkındalık kazandırılması, gündelik yaşamın düzenlenmesi, biyodavranışsal terapi yöntemleri, gevşeme egzersizleri önerilmektedir.^{3,33}

Ayrıca bruksizme bağlı olarak, diş ve çevre dokuların zarar görmesinin engellenmesi ve çiğneme kasları fonksiyonlarının azaltılması amacıyla oklüzal splint tedavileri de uygulanmaktadır.^{49,54,55,56} Oklüzal splint; genellikle sert akrilikten yapılan, bir arka uygulanarak karşıt ark ile temas sağlayan, hareketli bir apereydir. Sıklıkla üst çeneye uygulanır. Kas ağrılarını hafifletmede ve asimetrik kas aktivitelerini düzenlemede etkilidir. Bu apareyler oklüzyondaki dişlerden gelen alıcı nöral uyarılarının azaltılması, modifiye edilmesi veya geniş bir alana yayılmasını sağlayarak etkili olurlar.⁶⁵

Parafonksiyonel alışkanlıklardan kaynaklandığı düşünülen durumlarda, özellikle bruksizme bağlı olan masseter kas ve temporal kas bölgelerindeki ağrıların tedavilerine yönelik botulinum toksin uygulamalarının son yıllarda kullanımı oldukça artmıştır. Botulinum toksin uygulaması, uygulanan kastaki tonusun düşmesi ile beraber bruksizmin şiddetinin azalmasını sağlamaktadır.⁵

Destekleyici tedaviler, çiğneme kasları rahatsızlıklarının semptomatik tedavileridir. Tedavideki amaç ağrıyı ve disfonksiyonu azaltmaya yöneliktir. Farmakolojik tedaviler ve fizik tedavi destekleyici tedavileri oluşturmaktadır.⁷⁰

Farmakolojik tedavide; analjezikler, antiinflamatuvar ilaçlar, kas gevşeticiler, lokal anestezipler, anksiyolitikler ve antidepresanlar kullanılır. Ağrı girdilerinin hafifletilmesi

amacıyla analjezikler ilk tercih olarak kullanılır. Ağrının yaygın olması ve inflamatuvar reaksiyonların gerilemesi amacıyla antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. Kas ağrılarının çoğunun etiolojisinde kas aktivitesi artışı görülmemektedir. Bu nedenle kas gevşeticilerin kas ağrılarında kullanılması tartışmalıdır. Ancak, birçok kas gevşetici hastaya sedatif etkide olan santral etkiye sahiptir. Bazı hastalarda kas gevşeticilerin etkili olmasının nedeni bu sedatif etki ile ilişkilendirilmektedir. Anksiyolitikler akut ağrılarda önerilirken antidepressanlar kronik ağrılarda önerilmektedir.^{3,71,72}

Fizik tedavinin amacı iskeletsel-kasal ağrıların hafifletilmesi ve doku iyileşmesini aktive ederek normal fonksiyonun sağlanmasıdır. Fizik tedavide; termoterapi, soğuk uygulanması, ultrason tedavisi, fonoforez, iyontoforez, elektrogalvanik stimülasyon tedavisi, TENS, lazer terapi, akupunktur, kuru iğneleme ve manuel teknikler kullanılmaktadır.^{53,59,73} Termoterapi uygulaması kaslarda vazodilatasyona ve viskoelastisitede artışa neden olarak spazmları ve ağrıları azaltır.³ Soğuk uygulaması, ağrının azaltılmasında basit ve etkili bir yöntemdir. Kısa süreli uygulamalarda akut ağrı yönetiminde kullanılmaktadır. Soğuk uygulaması yapılan bölgede, uygulama sonrası ısı değişimlerinin dokudaki kanlanma artışına neden olduğu düşünülmektedir.³ TENS uygulaması fizik tedavide en önemli ve yaygın olarak kullanılan elektroanaljezi yöntemidir. TENS'in amacı bir çift elektrod yardımıyla cilde hasar vermeden cilt altındaki sinir liflerini kontrollü biçimde uyarmaktır. Ağrılı bölgenin üst ve alt kısmına, ağrılı sinirin dermatomal alanına, tetik noktalara ve sinirin periferik dalının yüzeyel noktasına yerleştirilebilir.⁷⁴

4.3.3.7. Çiğneme Kasları Rahatsızlıklarında Botulinum Toksin Kullanımı

Botulinum toksin; gram-negatif, anaerobik ve spor oluşturan bakteri olan Clostridium botulinum tarafından sentezlenen güçlü bir nörotoksindir. Clostridium bakterileri tarafından üretilen yedi serotipten(A, B, C, D, E, F, G) botulinum toksin tip A(BoNT/A) klinisyenler tarafından en yaygın kullanılan ve en etkili olanıdır. Serotip B'nin de tıbbi amaçlı kullanılan formları vardır.⁵

4.3.3.8. Botulinum Toksinin Etki Mekanizması

Botulinum toksin, glandular sekresyon ve kas kasılması aktivasyonundan sorumlu bir nörotransmitter olan asetilkolin salınımını inhibe eder. Toksinin enjekte edildiği kasların tonusunda azalma meydana gelir. Asetilkolin salınımının inhibisyonu

sonucu oluşan uzayan kas gevşemesi, uzun süren kas ağrılarının azalmasını sağlar. Ayrıca, botulinum toksin kolinerjik nöromusküler iletimi bloke ederek ekzokrin bezler üzerinde etkili olur.^{75,76}

Botulinum toksin kas içine uygulandığında, yapısal olarak hafif ve ağır olmak üzere iki zincir formundadır. Ağır zincir hücre membranına tutunmayı sağlarken hafif zincir asetilkolin salınımını inhibe eder. Toksin uygulandıktan hemen sonra presinaptik nöronlara irreversible bağlanarak etkisini gösterir, asıl etkinin başlaması ise 2 haftayı bulmaktadır. Uygun dozlarda yapılan botulinum toksinin etkisi 3 ile 6 ay arasında sürmektedir.^{70,71}

Botulinum toksin uygulanan kasların tonusunda azalma beklenir. Bruksizmi olan hastalarda kas tonusunda meydana gelen azalmayla beraber hastaların çiğneme kuvvetleri azalır. Bu sayede uygulama yapılan kasın aşırı fonksiyonu engellenir ve TME bölgesine gelen aşırı kuvvetler engellenmiş olur. Botulinum toksinden optimum fayda sağlamak için klinik tablonun çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir, çünkü botulinum toksinin son zamanlarda tedavi ve estetik amaçlı kontrolsüz kullanımı önemli ölçüde artmaktadır.^{77,78}

4.3.3.9. Botulinum Toksinin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Botulinum toksin ilk olarak nöromusküler bozuklukların tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılmasına rağmen, servikal distonisi olan hastaların tedavisinde ağrı hafifletici etkileri de gözlenmiştir. Bu nedenle botulinum toksinin klinik kullanımı, kas-iskelet kaynaklı ağrı bozukluklarının yönetimini içerecek şekilde genişletilmiştir.^{47,79}

Botulinum toksinin kullanım alanı oldukça geniştir. Diş hekimliği disiplinde birçok kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Bunlar arasında; miyofasiyal ağrı, bruksizm, disk deplasmanları, TME dislokasyonları gibi TME rahatsızlıklarında, tükürük bezi hastalıklarında, trigeminal nevraljide, mandibular spazm, oromandibular distoni, masseter kas hipertrofisi ve kozmetik nedenlerle kullanımlar bulunmaktadır. Axiller hiperhidrosis, aşırı aktif mesane, kronik migren, strabismus, blefarospazm, serebral palsy gibi rahatsızlıklar nedeniyle farklı bilim dallarında da sıklıkla botulinum toksin kullanılmaktadır.^{76,74}

Son yıllarda diş hekimliği alanında, özellikle çiğneme kaslarında bruksizmden ve parafonksiyonel alışkanlıklardan kaynaklanan kas ağrılarının ve spazmların önüne

geçilmesinde, ayrıca myofasiyal ağrı sendromu yaşayan hastalarda botulinum toksin uygulaması yaygınlaşmıştır. Uygulama daha çok çiğneme kaslarından olan masseter kasa ve temporal kasa yapılmaktadır.^{70,74} Botulinum toksinin diş hekimliğinde ve farklı disiplinlerde kozmetik amaçlı olarak kullanımı da son yıllarda ciddi oranda artmıştır. Bunlar arasında beningn masseter kas hipertrofisi, glabellar bölge kırışıklıkları, lateral kantal çizgiler, gummy smile tedavisi vb. durumlar nedeniyle kullanımlar bulunmaktadır.^{5,63,67}

Botulinum toksin kullanımı için kontrendikasyon oluşturan birçok durum bulunmaktadır.⁷⁶ Bunlar arasında;

- Gebelik ve laktasyon,
- Tedavi alanında aktif enfeksiyon,
- Daha önceden var olan kas hastalıkları,
- Botulinum toksin içeriğindeki komponentlerin herhangi birine karşı bilinen hipersensitivite sahip hastalar,
- Hipertrofik veya keloidal sikatris mevcut hastalar,
- Gerçekçi olmayan beklenti içindeki hastalar,
- Aminoglikozid türevi antibiyotik veya nöromusküler iletiyi inhibe eden ve BTX etkilerini artıran ilaç (kalsiyum kanal blokerleri, kinin, magnezyum sülfat) kullanan hastalar,
- Kanama bozukluğu olan hastalar bulunmaktadır.

4.3.3.10. Botulinum Toksin Uygulamalarının Komplikasyonları

Botulinum toksin kullanımına bağlı olarak lokal komplikasyonlar, doz ve lokalizasyona bağlı komplikasyonlar, immünolojik ve alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Enjeksiyona bağlı olarak uygulama yapılan bölgede ağrı, morarma, eritem, ödem, hassasiyet, baş ağrısı, enfeksiyon, hissizlik gelişebilir.⁷⁶ Yanlış doz ve lokalizasyona yapılan enjeksiyonlar sonrası; bleferopitoz, kaşta pitoz, göz kuruluğu, epifora, diplopi, gülümsemede asimetri ile sonuçlanan dudak pitozisi, dizatri, fasiyal asimetri gibi istenmeyen sonuçlar ile karşılaşmaktadır. Ürtiker, ödem ve nadiren de olsa anafilaksi belirtileri gibi ani gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilmektedir.⁸⁰

4.3.3.11. Botulinum Toksinin Orofasiyal Bölgeye Etkileri

Masseter ve temporal kasa yapılan botulinum toksin uygulamaları, diğer alanlarda kullanılan bölgelerden farklıdır. Çünkü bu kaslar yapıştıkları bölgedeki kemiğe gelen yükleri iletirler. Botulinum toksin uygulaması sonrası kas gücünde zayıflama meydana gelmektedir. Bu nedenle botulinum toksin uygulaması sonrası masseter ve temporal kasın kemik dokuya ilettiği kuvvet de azalmaktadır.⁸¹

Kemik dokusunun hayat boyu süren yapım ve yıkım döngüsü vardır. Eski ve hasarlı kemiğin yıkımı ile yeni kemiğin yapımı arasında; osteoblastların kemik oluşturuvcu hücresel aktivitesi ile kemiğin rezorpsiyonundan sorumlu osteoklastların ilişkisi aracılığıyla hayat boyu devam eder.⁸² Bu döngü lokal faktörler ve sistemik hormonlar tarafından kontrol edilir.⁶⁷

Diğer koşullara kıyasla immobilizasyon, yer çekimi eksikliği ve hormonal değişiklikler gibi farklı koşullar altında trabeküler kemik mikroyapısının ve kalitesinin bozulması osteoporozdan önce gelmektedir.⁸³ Örneğin uzaya giden astronatlarda yer çekiminin eksikliği veya hareket eksikliği nedeniyle kaslarda atrofi ve kemik dayanıklılığında azalma olduğu görülmüştür.⁸⁴ Mandibulanın mineralizasyon oranının dengede tutulması açısından çiğneme kaslarının ve özellikle masseter kasın fonksiyonu önem arz etmektedir.⁸⁵

Yapılan birçok çalışma, botulinum toksin uygulaması sonrası gelişen masseter kas atrofisinin, mandibulanın belirli bölgelerinde boyutsal ve morfolojik değişikliklere neden olarak kraniyofasiyal kemik gelişimini bozduğunu göstermiştir.^{75,86,87,88,89,90}

Julián Balanta-Melo ve ark yaptıkları çalışmada, farelerde masseter kasa tek taraflı botulinum toksin uygulaması yapmışlardır. Çalışmacılar uygulamadan kısa süre sonra kemik rezorpsiyonunun artışına neden olabilecek sonuçlar elde etmişlerdir. Botulinum toksinin insanda kontrolsüz kullanımını sonucu TME bölgesinde istenmeyen dejeneratif değişikliklere neden olabileceğini bildirmişlerdir.⁸⁹

Raphael ve ark yaptıkları çalışmada, insanlarda masseter kasa botulinum toksin uygulaması yapmışlardır. Çalışmadan elde edilen sonuçlarda, mandibular kondilde trabeküler kemik yoğunluğu ve kortikal kemik kalınlığının anlamlı şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Botulinum toksin tedavisinin kesilmesinden sonra azalmış trabeküler kemik

yoğunluğunun zamanla düzelmesinin daha ileri çalışmalar ile irdelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.⁷⁸

Matthys ve ark yaptıkları çalışmada, tavşanlarda tek taraflı botulinum toksin enjeksiyonu uygulamışlardır. Botulinum toksin uygulanmayan tavşanlara göre uygulama yapılanlardaki histomorfometrik değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir. Çalışmacılar botulinum toksin uygulamasının uzun dönem etkileri bilinmediğinden osteoporoz gelişme ihtimali olan veya eklem cerrahisi gerekebilecek olan hastalarda ileri zamanlarda problem yaşanma ihtimallerinin göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmişlerdir.⁶

4.3.4. Osteoporoz

Osteoporoz(OP) kemik yoğunluğunda azalma ve kemik dokusunun mikro-makro yapısında meydana gelen değişiklikler nedeniyle kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize, milyonlarca postmenopozal kadın ve çeşitli yaşlarda erkek olguyu etkileyen, sık görülen, kronik, ilerleyici ve sistemik bir hastalıktır.^{91,92} Osteoporoz; çoğu zaman spontan kırıklar meydana gelmesi sonucu ortaya çıkan, morbiditesi hatta mortalitesi fazla olan, hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde düşüren ve yaşlı nüfusun artmakta olduğu ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen bir rahatsızlıktır.⁹³

Osteoporotik kırıklar en çok kalça, omurga ve el bileğinde görülmesine rağmen osteoporozda artmış kemik kırılabilirliği nedeni ile tüm kemikler için kırık riski artmaktadır.⁹⁴ Vertebrae trabeküler kemik oranı açısından vücuttaki diğer kemiklere göre daha zengin olmaları nedeniyle osteoporoz döneminde diğer kemik dokulara oranla en fazla trabeküler kemik kaybını yaşarlar. Bu nedenle bütün osteoporotik kırıkların %50' sini vertebral kırıklar oluşturur.^{95,96}

Osteoporozun erkeklere oranla kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir, bunun temel nedeni menopoz sonrası oluşan östrojen hormonu eksikliğidir.⁹⁴ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen tanıma göre menopoz, “ovaryum aktivitesinin yitirilmesi sonucunda menstürasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır.”⁹⁷ Östrojen hormonu, osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik yapım-yıkım mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Menopoz sonrası östrojen seviyesinin düşmesi nedeniyle kadınlarda kemik kütlesinde kayıplar yaşanması kaçınılmaz olmaktadır. Bu nedenle menopozal dönemdeki kadın hastalara yönelik profilaktik tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, östrojen

hormonu intestinal kalsiyum emiliminin ve üriner kalsiyum atılımının regülasyonunda da etkili olmaktadır. Buna bağlı olarak menopoza sonrası östrojenin azalması ile beraber kemik dokulardan plazmaya kalsiyum geçişi görülür, bu durum da paratiroid hormon seviyelerinde azalmaya neden olur.^{98,99,100}

4.3.4.1. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Osteoporoz, en sık görülen kemik hastalığıdır. Modern tıpta yaşanan gelişmeler insan yaşam süresini önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu nedenle artan yaşam süresi ile beraber OP oranının da artması halk sağlığı açısından önemli bir sorun haline gelmiştir.⁹²

2000 yılında dünya genelinde 9 milyon osteoporotik kırık görülmüş olup bu kırıkların 1.6 milyonu kalça, 1.7 milyonu ön kol, 1.4 milyonu ise klinik olarak saptanmış vertebral kırıktır.¹⁰¹ Yapılan çalışmalarda postmenopozal kadınların en az %40'ında ve erkeklerin %15-30'unda hayatlarının bir döneminde osteoporotik kırık gelişeceği tahmin edilmektedir.^{102,103}

Osteoporoz görülme sıklığı ile ilgili olarak değişik ülkelerde pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, 50 yaş üzerindeki kadınlarda hayat boyu osteoporoz görülme riskinin Amerika Birleşik Devletleri'nde %30.3, Danimarka'da %40.8, Japonya'da %35.4, İsviçre'de %24.9 olduğu saptanmıştır.^{104,105,106,107}

Türkiye Osteoporoz Derneği tarafından 2010 yılında yapılan FRACTURK isimli çalışmaya göre; 2035 yılında Türkiye nüfusunun ortalama %23 artış göstererek 92.9 milyona ulaşması öngörülmüşken 50 yaş üzeri nüfusun ise neredeyse iki katına çıkması öngörülmektedir. Osteoporoz ile ilişkili kırıkların yaş ile sıkı bir ilişkisi olacağından 2035 yılında istatistiki anlamda nüfus artış hızından çok daha fazla osteoporoz ilişkili kırık beklenmektedir.¹⁰⁸

4.3.4.2. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz, kemiğin metabolizmasını etkileyen faktörler göz önünde bulundurularak primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmıştır.⁹⁴

Primer osteoporoz, tip I(postmenopozal) ve tip II(senil osteoporoz) olmak üzere iki grupta incelenir ve bunlara "involyüsyonel osteoporoz" da denilmektedir.⁹⁴ Her iki tip

osteoporozda da serum 1,25-dihidroksivitamin D üretim miktarında azalma ve kalsiyum malabsorbsiyonu görülmektedir.¹⁰⁹

Tip I Osteoporoz: Doğal yoldan menopoza giren kadınlarda östrojen yetersizliğine bağlı oluşan, esas olarak trabeküler kemik yapısını etkileyen ve agresif yıkımlara neden olan osteoporoz tipidir. 50-75 yaş aralığındaki kadın hastalarda sık görülür. Bu hastalarda parathormon genellikle baskılanmıştır. Postmenopozal osteoporoz olarak da isimlendirilir.⁹⁴

Tip II Osteoporoz: Hem erkeklerde hem kadınlarda görülen, yaşla ilişkili kök hücre öncüllerinin azalmasıyla beraber daha çok kortikal kemik dokusunu etkileyen ve kademeli olarak kemik kaybı yaşanan osteoporoz tipidir.⁹⁴

Sekonder osteoporoz ise çeşitli hastalıklar, kullanılan ilaçlar, hormonal düzensizliklere bağlı olarak her iki cinsiyette de herhangi bir yaşta gözlemlenmektedir. Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir. Sekonder OP'ye yol açan nedenler Tablo 2'de belirtilmiştir.¹¹⁰

Tablo 2. Sekonder Osteoporoza neden olan durumlar¹¹⁰

Yaşam Tarzı İle İlişkili Faktörler		
İmmobilizasyon	Aşırı alkol kullanımı	Fazla tuz kullanımı
Yetersiz fiziksel aktivite	Aşırı zayıflık Fazla	Düşük kalsiyum alımı
A vitamini alımı	Sık düşmeler	
Aktif veya pasif sigara içme	D vitamini eksikliği	
Genetik Özellikler		
Kistik fibrozis	Ehler Danlos sendromu	Hipofosfatazya
Glukojen depo hastalığı	Osteogenezis imperfekta	Menkes-Steeley hastalığı
Marfan sendromu	Ailede kalça kırığı öyküsü	Riley-Day sendromu
Hemokromatozis	Homosistinüri	Porfiria
Hipogonadal Durumlar		
Erken menopoz	Androjen duyarsızlığı	Prematür ovaryen yetmezlik
Turner&Klinefelter Sendromu	Hiperprolaktinemi	Panhipopituitarizm
Atletik amenore	Anoreksia nervosa	
Endokrin hastalıklar		
DM (Tip1-2)	Cushing sendromu	Hiperparatiroidizm
Tirotoksikoz	Adrenal yetmezlik	Santral adiposite
Gastrointestinal hastalıklar		
Çölyak hastalığı	Gastrik by-pass	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Malabsorbsiyon	Primer biliyer siroz	Gastrointestinal cerrahi
Hematolojik Hastalıklar		
Multipl myelom	Lösemi ve lenfoma	Talasemi
Orak hücreli anemi	Sistemik mastositoz	Hemofili
Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar		
Romatoid Artrit	Ankilozan spondilit	Sistemik lupus eritematozus
Nörolojik ve Kas-İskelet Hastalıkları		
İnme	Epilepsi	Multipl Skleroz (MS)
Spinal kord yaralanması	Parkinson hastalığı	Muskuler distrofi
Çeşitli Durumlar ve Hastalıklar		
AIDS/HIV	Amiloidozis	Hiperkalsiüri
Böbrek yetmezliği	Kronik metabolik asidoz	Sarkoidoz
Depresyon	Konjestif kalp yetmezliği	İdiyopatik skolyoz
Post transplant kemik hastalığı	Kilo kaybı	KOAH

4.3.4.3. Osteoporoz Risk Faktörleri

Tüm postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzerindeki erkekler osteoporoz açısından öncelikle klinik risk faktörleri ile değerlendirilmeli; daha ayrıntılı tetkik ve izlem gereken hastalar belirlenmelidir. Osteoporoz risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, OP'nin ve

olumsuz sonuçlarının önlenmesine katkı sağlar. Ayrıca bu risk faktörlerinin belirlenmesi, yüksek risk grubunda bulunan kişilerin önceden tespit edilmesi ve kırıklar oluşmadan önce koruyucu tedaviden yarar görebilecek kişilerin saptanması açısından önemlidir. Osteoporoza ait risk faktörleri günümüzde modifiye edilemeyen ve modifiye edilebilen faktörler olarak iki grupta değerlendirilmektedir (Tablo 3).¹¹⁰

Tablo 3. Osteoporoz Risk Faktörleri¹¹⁰

Modifiye edilemeyenler	Modifiye edilebilenler
Demans	Devam eden sigara öyküsü
Beyaz ırk	Düşük vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi
İleri yaş	Östrojen eksikliği
Kadın cinsiyet	Erken menopoz ya da ooferektomi öyküsü
Birinci derece akrabada kırık öyküsü	Uzamış premenstrüel amenore (>1 yıl)
Erişkin yaşta (50 yaş üzeri) kırık öyküsü	Düşük kalsiyum alımı
	Aşırı alkol tüketimi
	>3 ay sistemik kortikosteroid kullanımı
	Tekrarlayan düşmeler
	Yetersiz fiziksel aktivite

4.3.4.4. Osteoporoz Tanısı

Osteoporozun tanısının koyulmasında kapsamlı bir yaklaşım önerilir. Detaylı bir anamnez alınması, ayrıntılı fizik muayene, kemik mineral yoğunluğu(KMY) ölçümleri ve vertebraalardaki kırıklar açısından görüntüleme yöntemleri tanıda kullanılması gereken unsurlardır.¹¹⁰

Uygun kriterler olduğunda, Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından geliştirilen Kırık Risk Değerlendirme Aracı (FRAX) algoritmasının osteoporoz tanısında ve tedavi planlamasında kullanılması oldukça önemlidir. FRAX algoritmasında osteoporoz risk faktörlerinden bazıları dahil edilerek, tedavi altında olmayan kadın ve erkeklerde 10 yıllık kalça kırığı ya da majör osteoporotik kırık riski değerlendirilir. Kırık riski dünyanın farklı bölgelerinde belirgin şekilde değişkenlik gösterdiğinden epidemiyolojik çalışmalar yapılarak veriler ülkeler için özgün hale getirilmiştir.¹¹¹

FRAX'ta değerlendirilen klinik risk faktörleri;

- Yaş
- Cinsiyet
- Düşük vücut kitle indeksi
- Geçirilmiş osteoporotik kırık öyküsü
- Ebeveynlerde kalça kırığı öyküsü
- Sigara
- Romatoid Artrit
- Kortikosteroid kullanımı
- Alkol kullanımı
- Sekonder OP nedenleri

Osteoporoz tanısının koyulmasında temel yöntem Dual Energy X ray Absorptiometry(DXA) ile KMY'nin ölçülmesidir.⁹⁴ Gerek görülen durumlarda ve destekleyici teşhis yöntemi olarak birçok metot kullanılır.¹¹² Bunlar;

- Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile KMY'nin ölçülmesi,
- Periferik DXA,
- Kantitatif Ultrason Dansitometresi,
- Vertebral görüntüleme,
- Kemik Sintigrafisi,
- Kemik biyopsisi,
- Laboratuvar testleridir.

Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde kullanılan DXA, osteoporoz riski altındaki hastaların değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir.¹¹³ Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber vertebra (L2-L4) ve kalçadır. DXA'nın osteoporoz tanısında kullanılmasının yanında; tarama süresinin kısa olması, alınan radyasyon oranının düşük olması, güvenilir referans aralıklarının mevcut olması, tedaviye verilen yanıtın izlenebilmesi ve kırık riskinin öngörülebilmesi gibi önemli avantajları bulunmaktadır.¹¹⁴

DXA yöntemi ile taranan kemik bölgesindeki mineral dansitesi g/cm² cinsi olarak ölçülmektedir. Ölçülen değerlerin yorumlanması amacıyla T ve Z skorlama parametreleri kullanılmaktadır (Tablo 4);

- T skoru: Hasta ile aynı cinsiyette olan genç erişkinlerin KMY ölçümü ortalamalarının hastanın KMY ölçümü ile kıyaslanarak standart sapmanın ne kadar altında veya üstünde olduğunu belirtmektedir. T skoru 50 yaşın üstündeki erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz tanısı için kullanılmaktadır.¹¹⁵
- Z skoru: Hasta ile aynı yaşta ve aynı cinsiyetteki kişilerin KMY ölçümlerinin ortalamasının hastanın KMY ölçümü ile kıyaslanması ve standart sapmanın ne kadar altında veya üstünde olduğunu belirtmektedir. Z skoru 50 yaş altındaki erkeklerde ve premenopozal kadınlarda osteoporoz tanısında kullanılmaktadır.¹¹⁵

Tablo 4. DXA Sonuçları ile Osteoporoz Tanımlaması¹¹⁵

Terminoloji	T Skoru
Normal	$T \geq -1$
Düşük Kemik Kütlesi	$-2,5 < T < -1$
Osteoporoz	$T \leq -2,5$
Şiddetli Osteoporoz	$T \leq -2,5$ ve bir fragilite kırığının varlığı

Z skorunun -2 standart sapma ve altında olması kronolojik yaşa göre beklenenden daha düşük kemik kütlesi, -2 standart sapma ve üstünde olması kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi olarak yorumlanmaktadır.¹¹⁵

4.3.4.5. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisi, yaşam tarzının düzenlenmesi ve farmakolojik tedaviden oluşur. Özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda yaşanan kemik kaybını azaltmak için yaşam tarzı önlemlerinin çok önemli olduğu kabul edilmektedir. Düzenli kas güçlendirme egzersizleri yapma, aşırı alkol kullanımından kaçınmak, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, sigara kullanmamak ve düşmelerin önlenmesi gibi öneriler yaşam tarzının düzenlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca kortikosteroidler gibi kemik yıkımının artışına neden olan ilaçların kullanılmaması önerilir.¹¹⁶

Yeterli kalsiyum desteği adolesanlarda kemik kütlesini artırırken, ilerleyen yaşlarda kemik kaybını azaltır. Kalsiyum desteğinin osteoporotik hastalarda kırık riskini azalttığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹⁷ Bütün yaş gruplarında yeterli miktarda D vitamini alınması sağlıklı bir kemik yapısına ulaşılması ve osteoporozun önlenmesinde önemli bir yer tutar.¹¹⁸ D vitamini düzeyi için normal değer > 30 ng/mL kabul edilirken

pek çok sağlıklı erişkinde D vitamini düzeyi bu oranın altındadır. Çoğu zaman beslenme yolu ile D vitamini alımı yetersiz kalmaktadır. Kemik yapısının korunması için günlük olarak 800-1500 IU D vitamini takviyesi önerilmektedir.^{119,120}

Tüm yaş gruplarında; ağırlık taşıma egzersizleri ve kas güçlendirici egzersizler yapılması vücut esnekliğini, gücünü, postürünü ve dengesini geliştirmektedir. Bu egzersizler, kemik dansitesinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle osteoporotik hastalarda düzenli egzersiz yapılması düşme ve kırık riskini azaltmaktadır. Osteoporozu önlemek için tüm yaş gruplarına yaşam boyu egzersiz önerilmektedir.^{121,122}

Pek çok çalışmada sigaranın osteoporoz ile ilişkili kırık riskini arttırdığı belirtilmiştir. Sigaranın osteoporozu neden olan mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Sigarada bulunan kadmiyumun kemik metabolizma üzerine direk etkisi olduğu düşünülmektedir.^{123,124} Aşırı alkol kullanımı osteoporoz ile ilişkili kırık riskinde artışa yol açmaktadır. Alkolün kemik formasyonuna olan inhibitör etkisi, düşmelere sebep olması ve kronik karaciğer hastalığına yol açması nedeniyle kırık üzerine olan etkileri çoklu mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. Osteoporoz açısından risk taşıyan postmenopozal kadınlar günde 3 üniteden fazla alkol tüketmemelidirler.¹²⁵ (1 ünite: 120 ml şarap, 30 ml likör, 260 ml bira)

Osteoporoz teşhisi konulan hastalarda farmakolojik tedaviye başlanması için bazı kriterler bulunmaktadır. Bu kriterler:

- Klinik / asemptomatik vertebra kırığı veya kalça kırığı olması,
- Femur boynu, total kalça veya lomber vertebrada T skoru ≤ -2.5 SD olan hastalar,
- Düşük kemik kütesine sahip olan hastalarda DSÖ skorlamasına göre 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq \%3$ veya 10 yıllık majör osteoporotik kırık riskinin $\geq \%20$ olması, şeklindedir.¹²⁶

Osteoporoz tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar şunlardır:

- Bifosfonatlar (Alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit),
- Denosumab,
- Paratiroid hormon (teriparatid),
- Raloksifen (Selektif östrojen reseptör modülatörü)
- Hormon replasman tedavisi (Östrojen)¹²⁷

Paratiroid hormon dışındaki tüm ilaçlar anti-resorptif etkinlik göstermektedir. Osteoporoz tedavi planlamasında ilaç kullanımının temel hedefi kırık oluşumunun önlenmesidir; bu nedenle tedavi seçiminde ilaçların kırık üzerine olan etkinliklerinin dikkate alınması gerekmektedir. Bifosfonat türevleri olan alendronat, risendronat, zolendronik asit ve RANKL inhibitörü olan denosumab geniş spektrumlu kırık önleyici ilaçlar olarak bilinmektedir.⁹⁴

Alendronat, risendronat ve ibandronat osteoporoz tedavisinde ilk aşamada kullanılan ilaçlardır. Kırık riski az olan hastalarda oral ajanlarla tedaviye başlanması önerilmektedir. Kırık riski yüksek olan, gastrointestinal problemler nedeniyle oral yolla ilaç alamayan veya oral yolla alınan ilaçların kullanımına uyum sağlayamayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak teriparatid, denosumab ve zoledronik asit gibi enjekte edilen ajanlar tavsiye edilmektedir.^{101,122}

Vertebral kırık riskinin yüksek olduğu fakat vertebra dışı veya kalça kırığı riski olmayan hastalarda ibandronat veya raloksifen kullanılmaktadır. Raloksifen'in, vertebral kırık riskini, önceden vertebra kırığı olan hastalarda yaklaşık %30 oranında azalttığı bildirilmiştir.¹²⁸ Ayrıca raloksifen postmenopozal kadınlarda invaziv meme kanseri riskini azaltmaktadır.¹²⁹

4.3.4.6. Osteoporozun Orofasiyal Bölgeye Etkileri

Osteoporoz, sistemik bir rahatsızlık olması nedeniyle vücuttaki tüm kemikleri etkilemektedir. Yapılan birçok çalışmada OP'un çenelerde de etkilerinin görüldüğü bildirilmiştir.^{8,130,131} Shimizu ve ark yaptıkları çalışmada; deneysel olarak osteoporoz oluşturulan ratlarda kontrol grubuna oranla diş çekimi sonrası çekim soketlerinde iyileşmede gecikme olduğunu belirtmişlerdir.¹³² Jonasson ve ark yaptıkları çalışmada; osteoporozu olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu ile alveolar kemik kalınlığında ve yoğunluğunda anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.¹³³ Yapılan diğer çalışmalarda ise osteoporozu olan hastalarda mandibular korteks kalınlığında azalma, kemik mineral içeriğinde azalma, kemik ölçüm hızında azalma gibi bulgular elde edilmiştir.^{134,135}

4.3.4.7. Deneysel Osteoporoz Mekanizması

Osteoporozun tüm dünyada yaygın olarak görülen bir halk sağlığı sorunu haline gelmesi sonucu osteoporozun tanı ve tedavisi konusunda yapılan klinik ve hayvan

çalışmaları artmıştır. Deneysel olarak osteoporoz oluşturulması için cerrahi yöntemler, hareketlerin kısıtlanmasına yönelik yöntemler ve kimyasal ajanlar kullanılmaktadır.¹³⁶

Deneysel osteoporozda cerrahi yöntem olarak overektomi kullanılmaktadır. Overektomi sonrası östrojen seviyesi düşmektedir. Östrojenin seviyesinin azalması kemik yapım-yıkım döngüsünün yıkım yönünde bozulmasına neden olmaktadır. Yapılan birçok çalışma ile overektomi yönteminin etkinliği kanıtlanmıştır.^{130,137,138}

İnsanlarda; yük taşımama, hareketsizlik veya uzun süreli yatak istirahatine bağlı olarak osteoporoz gelişmektedir.¹³⁹ Hayvan modellerinde de kuyruk ve arka bacak immobilizasyonun sağlanması ile deneysel osteoporoz modelleri geliştirilmektedir.¹⁴⁰

İnsanlarda birçok ilaç kullanıma bağlı olarak osteoporoz gelişmektedir. Hayvan modellerinde de glukokortikoidler, immunsupresan ilaçlar ve A vitamini kullanımı ile deneysel osteoporoz modelleri geliştirilmektedir.¹³⁶

A vitamini ile deneysel osteoporoz modeli geliştirilmesi Wu ve ark tarafından tanımlanmıştır.¹⁴¹ Deneysel osteoporoz oluşturularak yapılan birçok çalışmada A vitamini metabolitlerinin osteoporoz modeli oluşturmada başarılı olduğu bildirilmiştir.^{142,143,144,145} Bu çalışma sonuçlarında, az miktarda A vitamininin kemik oluşumunu indüklediğini ancak fazla miktardaki A vitamini alımının ratların overlerine zarar verdiğini ve östrojen salgısının azalmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, A vitamininin osteoklastlar üzerindeki inhibitör etkiyi zayıflatarak, osteoklastların aktivitesinde ve sayısında artışa neden olduğunu bildirilmiştir.^{143,146,7} A vitamini ile deneysel osteoporoz modeli oluşturulması; maliyetinin düşük olması, uygulama yolunun kolaylığı, deney sürecinin kısa olması, minimal travmaya neden olması ve osteoporoz semptomlarına uyumlu sonuçlar vermesi nedeniyle sık kullanılmaktadır.^{145,147,148}

4.3.5. XRF Spektrometre

Kemik mikro yapılarının değerlendirilmesinde mikro BT ve X-ray floresans(XRF) spektroskopisi yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikro BT ile; kemiğin 3 boyutlu değerlendirilmesi, kemik hacmi ölçümleri, kemik dansitesi ölçümleri, kortikal ve trabeküler kemik yoğunluğu gibi parametreler incelenebilmektedir. XRF spektrometre ile; kemiğin mineral yapısının kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkündür.¹⁴⁹

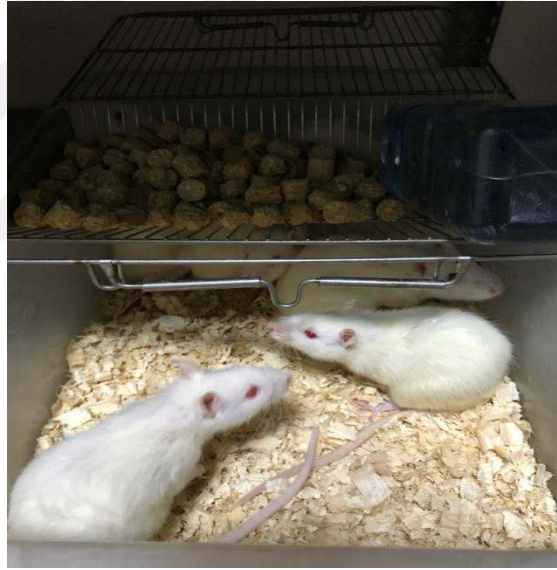
I. Lima ve ark yaptıkları çalışmada, kemik mikro yapılarının görüntülenmesinde kullanılan mikro BT ve XRF spektrometre yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Çalışmacılar; mikro BT'nin, kemik yapısının üç boyutlu olarak görüntülenmesinde ve XRF spektrometre'nin ise kemiğin mineral yapısının kantitatif olarak ortaya çıkarılması konusunda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Elde edilen sonuçlar neticesinde her iki tekniğin yalnız veya beraber kullanımlarının osteoporoz gibi kemik yapısında değişikliklere neden olan hastalıkların değerlendirilmesinde ve teşhisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴⁹

XRF spektrometreleri, x-ışını temel prensiplerine göre çalışmaktadır. Öncelikle x-ışını tüpünden analizi yapılan numune üzerine gönderilen ışınlar sayesinde numunedeki atomlar uyarılarak kararsızlaşırlar. Uyarılan numunedeki kararsızlaşan atomlar, bir üst orbitallerinden oluşan boşluğu doldururlar. Böylece analizi yapılan numuneye özgü meydana gelen ışımlar dedektörler tarafından kaydedilir. Kaydedilen bu ışımlar cihazda bulunan uygun bilgisayar programları sayesinde değerlendirilerek analiz sonuçları elde edilmektedir.^{149,150}

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.01.2021 tarihli, 2020/35 dosya no'lu onayı ile KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışmamız rastgele seçilmiş 20 adet 200-250 gram ağırlığında 12 haftalık dişi Wistar Albino ratlar üzerinde yürütülmüştür (Resim 1). Çalışma öncesi bütün ratlar, sistemik enfeksiyon ve anatomik malformasyon bakımından muayene edilip değerlendirilmiştir. Ratlar, deney süresince penceresiz ortamda 20-22 C⁰ de 12 saat gece 12 saat gündüz ortamını sağlayacak şekilde yapay aydınlatma altında bakılmıştır. Ratların beslenmesi, sürekli ve sınırsız su olacak şekilde ve herhangi bir gıda kısıtlaması yapılmaksızın uygulanmıştır (Resim 2). İki haftalık ortama alışma süresi ve stres düzeyinin en aza inmesi beklendikten sonra çalışmanın deney aşamasına başlanmıştır.



Resim 1. Çalışmada kullanılan Wistar Albino dişi ratlar



Resim 2. Çalışmada kullanılan ratların barındırılması ve beslenmesi

5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Toplam 20 adet dişi Wistar Albino rat rastgele olarak; iki ana deney grubuna ayrılacak şekilde seçildi.

İlk deney grubundaki (n:10) ratlarda deneysel olarak OP geliştirildi. İlk deney grubundaki ratların sağ masseter kaslarına botulinum toksin uygulaması yapıldı ve ratların sağ TME bölgeleri OP+BTX grubu olarak isimlendirildi. Sol TME bölgeleri ise OP grubu olarak isimlendirildi.

İkinci deney grubundaki (n:10) ratlarda osteoporoz geliştirilmedi. Ratların sağ masseter kaslarına botulinum toksin uygulaması yapıldı ve sağ TME bölgeleri BTX grubu olarak isimlendirildi. Sol TME bölgeleri ise kontrol grubu olarak isimlendirildi.

Tablo 5. Deney gruplarının isimlendirilmesi

GRUPLAR	Sağ TME	Sol TME
İlk deney grubu	OP+BTX	OP
İkinci deney grubu	BTX	Kontrol

5.3. Deneye Hazırlık ve Deney Aşaması

İlk deney grubunda yer alan ratlarda deneysel olarak OP modeli geliştirmek amacıyla; retinoik asit (Retinol Acetate, Stara Prorizna, Uman 20300 Cherkasy Region, Ukraine) 70mg/kg oranında, 14 gün boyunca günde bir kere ve her gün aynı saatte olmak üzere paslanmaz çelik gavaj kanülleri (FTSS-16S-76; Instech, Plymouth Meeting, ABD) ile intragastrik olarak uygulandı (Resim 3). Retinoik asitin dozu, Wu ve ark'nın retinoik asit ile osteoporoz hastalık modeli oluşturulmasını tanımladıkları çalışma referans alınarak ayarlandı.¹⁴¹ Günlük 70mg/kg dozu referans alınarak her rat için günlük retinoik asit dozu 14mg/kg olarak belirlendi. Retinoik asit intragastrik olarak ratlara uygulanmadan önce distile su ile dilüe edildi ve her rat için toplam 2 cc hacim elde edilerek uygulama yapıldı. İkinci deney grubundaki ratlara ise 14 gün boyunca günde 1 kere olmak üzere ilk deney grubuyla eş zamanlı olarak her rat için 2 cc steril salin gavaj yöntemiyle uygulandı.



Resim 3. Çalışmada kullanılan ratlara intragastrik gavaj yöntemiyle retinoik asit uygulanması

İlk gruba retinoik asit uygulaması süreci tamamlandıktan sonra, botulinum toksin uygulaması yapılmadan önce ratlara anestezi uygulandı. Anestezi öncesi bütün ratlar tartıldı ve ağırlıkları belirlendi. Uygun anestezi dozu her rat için ayrı ayrı hesaplandıktan sonra 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flk., Pfizer, 50 mg/ml solüsyon) ve 10 mg/kg xylazin hidroklorür (Rompun® enj. %2 sol.Bayer, Germany) intraperitoneal olarak uygulandı. Anestezi sonrası, her iki gruptaki ratların sağ masseter kaslarına 3 ayrı noktadan

olmak üzere her bir rat için toplam 12U (0.1 cc) botulinum toksin (Dysport, Ipsen Biopharm Ltd., Wrexham, UK) enjeksiyonu uygulandı (Resim 4). Botulinum toksinin dozu, Lodberg ve ark'nın ve Melo ve ark'nın yaptıkları çalışmalar referans alınarak ayarlandı.^{5,151} Ratların sol masseter kaslarına ise aynı hacimde steril salin enjeksiyonu yapıldı. Çalışma sürecinde her iki grupta birer adet rat anestezi işlemi uygulandıktan sonra kaybedilmiştir.



Resim 4. Çalışmada kullanılan ratların masseter kaslarına botulinum toksin uygulanması

Botulinum toksin uygulamasından 4 hafta sonra tüm ratlara yüksek doz anestezi madde uygulaması ile ötenazi uygulandı. Tüm ratların mandibular eklem kondilleri cerrahi olarak çıkarıldı (Resim 5) (Resim 6).



Resim 5. Ötenazi sonrası rat mandibulasının açığa çıkarılması

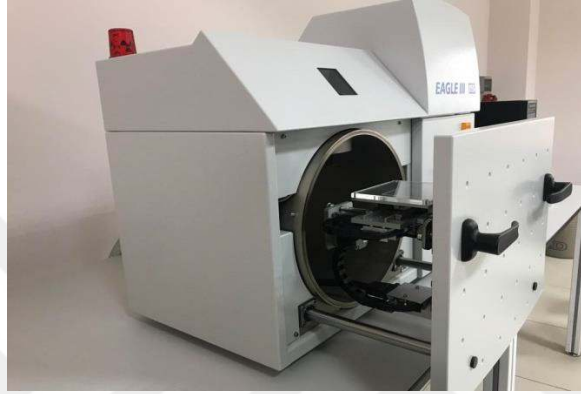


Resim 6. Çalışmada kullanılan ratlardan alınan mandibular kondil örneği

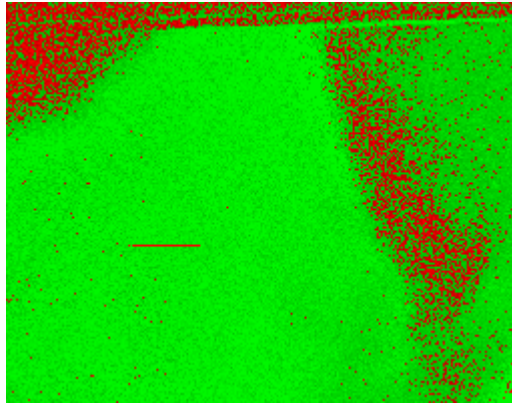
5.4. XRF Spektrometrik İnceleme

Çalışmada, ratlardan elde edilen mandibular kondil örneklerinin elementel düzeyde incelenmesinde EAGLE-III μ -probe mikro X-ışını floresans spektrometresi kullanılmıştır (Resim 7). Numunelerin analizi için spot boyutu X-ray optik kullanımı ile minimize

edilmiştir. Çalışmada; 35 kV gerilim ve 1 miliamperlik akımın sağladığı güç ile oluşturulan X ışını ile ölçümler sağlanmıştır. Kondil örnekleri alkol ile temizlendikten sonra katı halde doğrudan mikro XRF sistemi tarafından ölçülmüştür. Ölçümler sonucunda, mandibular kondil örneklerinde Ca ve P elementlerinin atomik düzeyde ve moleküler ağırlık düzeylerinde yüzdesel olarak oranları belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen örneklerden bir tanesinde, Ca ve P elementlerinin yoğunluk haritalaması gösterilmiştir (Resim 8).



Resim 7. Eagle III Mikro XRF cihazı



Resim 8. Ca ve P elementlerinin mandibular kondil örneğinde yoğunluk haritalaması

5.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama $\pm$ SS (standart sapma) değerleri verildi.

İki deney grubu ratlarının, mandibular kondil örneklerinin ölçümlerinden elde edilen Ca ve P'un atomik düzeyde ve moleküler ağırlık düzeyindeli yüzdesel değerlerinin karşılaştırılmasında iki örneklem t testi (Independent t-test) kullanıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmada elde edilen mandibular kondil örneklerinde, XRF spektrometre yöntemi ile Ca ve P elementlerinin atomik düzeyde ve moleküler ağırlık düzeyinde yüzdesel değerleri ölçülmüştür.

Atomik düzeyde yapılan Ca ve P elementlerinin yüzdesel ölçüm değerlerine göre, OP+BTX grubunun Ca yüzdesi ortalaması 64.04 ± 2.34 , OP grubunun Ca yüzdesi ortalaması 65.75 ± 4.79 olarak tespit edilmiştir. OP+BTX ve OP grupları arasında, Ca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0.349$). Benzer şekilde, OP+BTX grubunun P yüzdesi ortalamasının 35.02 ± 2.47 ve OP grubunun P yüzdesi ortalamasının 32.77 ± 5.42 olduğu tespit edilmiştir. OP+BTX ve OP gruplarından elde edilen P ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0.281$)(Tablo6).

Tablo 6. Ca ve P ölçüm değerlerinin gruplara göre dağılımları

		OP+BTX	OP	t	p
		Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS		
Atomik Düzey	Ca	64.04 ± 2.34	65.75 ± 4.79	0.964	0.349
	P	35.02 ± 2.47	32.77 ± 5.42	1.133	0.281
Moleküler Düzey	Ca	69.58 ± 2.12	71.01 ± 4.21	0.916	0.373
	P	29.42 ± 2.25	27.43 ± 4.85	1.118	0.287

		BTX	Kontrol	t	p
		Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS		
Atomik Düzey	Ca	67.09 ± 4.68	64.15 ± 2.94	1.596	0.130
	P	31.41 ± 5.39	34.34 ± 3.43	1.372	0.189
Moleküler Düzey	Ca	72.23 ± 4.06	69.59 ± 2.58	1.644	0.120
	P	26.21 ± 4.77	28.82 ± 3.09	1.378	0.187

Moleküler ağırlık düzeyinde yapılan Ca ve P elementlerinin yüzdesel ölçüm değerlerine göre, OP+BTX grubunun Ca yüzdesi ortalaması 69.58 ± 2.12 , OP grubunun Ca yüzdesi ortalaması 71.01 ± 4.21 olarak tespit edilmiştir. OP+BTX ve OP grupları arasında, Ca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). Yine, OP+BTX grubunun P yüzdesi ortalamasının 29.42 ± 2.25 ve OP grubunun P yüzdesi ortalamasının 27.43 ± 4.85 olduğu belirlenmiştir. OP+BTX ve OP gruplarından elde edilen P ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$)(Tablo 6).

Atomik düzeyde yapılan Ca ve P elementlerinin yüzdesel ölçüm değerlerine göre, BTX grubunun Ca yüzdesi ortalaması 67.09 ± 4.68 , kontrol grubunun Ca yüzdesi ortalaması 64.15 ± 2.94 olarak tespit edilmiştir. BTX ve kontrol grubu arasında, Ca değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). BTX grubunun P yüzdesi ortalaması 31.41 ± 5.39 ve kontrol grubunun P yüzdesi ortalaması 34.34 ± 3.43 olarak tespit edilmiştir. BTX ve kontrol gruplarından elde edilen P ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Moleküler düzeyde yapılan Ca ve P elementlerinin yüzdesel ölçüm değerlerine göre, BTX grubunun Ca yüzdesi ortalaması 72.23 ± 4.06 , kontrol grubunun Ca yüzdesi ortalaması 69.59 ± 2.58 'dur. BTX ve kontrol grupları arasında, Ca değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). BTX grubunun P yüzdesi ortalamasının 26.21 ± 4.77 ve kontrol grubunun P yüzdesi ortalamasının 28.82 ± 3.09 olduğu tespit edilmiştir. BTX ve kontrol grupları arasında, P değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Atomik düzeyde yapılan ölçümlere göre, OP+BTX ve BTX grupları arasında, Ca ve P yüzdesel ölçüm değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. Yine, moleküler düzeyde yapılan ölçüm değerleri açısından da OP+BTX ve BTX grupları arasında Ca ve P değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Ca ve P ölçüm değerlerinin OP+BTX ve BTX grupları dağılımları

		OP+BTX	BTX	t	p
		Ortalama±SS	Ortalama±SS		
Atomik Düzye	Ca	64.04±2.34	67.09±4.68	1.753	0.099
	P	35.02±2.47	31.41±5.39	1.821	0.087
Moleküler Düzye	Ca	69.58±2.12	72.23±4.06	1.741	0.101
	P	29.42±2.25	26.21±4.77	1.826	0.087

Atomik düzeyde yapılan ölçümlere göre, OP ve kontrol grupları arasında, Ca ve P ölçüm değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Benzer şekilde, moleküler düzeyde yapılan ölçüm değerlerine göre, OP ve kontrol grupları arasında Ca ve P değerleri açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 8)

Tablo 8. Ca ve P ölçüm değerlerinin OP ve Kontrol grupları dağılımları

		OP	KONTROL	t	p
		Ortalama±SS	Ortalama±SS		
Atomik Düzye	Ca	65.75±4.79	64.15±2.94	0.852	0.407
	P	32.77±5.42	34.34±3.43	0.735	0.473
Moleküler Düzye	Ca	71.01±4.21	69.59±2.58	0.863	0.401
	P	27.43±4.85	28.82±3.09	0.726	0.478

7. TARTIŞMA

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları; parafonksiyonel alışkanlıklar, duygudurum bozuklukları, çenelere alınan akut travmalar, hiperekstansiyondan kaynaklanan travmalar, oklüzyon bozuklukları, kas-iskelet bozukluklarının veya romatolojik hastalıkların komorbiditesi gibi çeşitli nedenleri olan multifaktöriyel bir hastalık sürecidir.¹ TME rahatsızlıklarında; mandibular hareket aralığında azalma, çiğneme kaslarında ağrı, TME ağrısı, fonksiyon sırasında eklem seslerinin görülmesi (klik, popping, krepitus), ağız açma sırasında deviasyon veya defleksiyon gelişmesi gibi semptomlar görülür.¹⁵²

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, TME rahatsızlıklarının tanı kriterlerinin değişkenlik göstermesi nedeniyle farklı sonuçlar bulunmaktadır. De Kanter ve ark yaptıkları meta analizde, TME rahatsızlıkları ile ilgili yapılmış olan 51 epidemiyolojik çalışmayı dahil etmişlerdir. Elde edilen sonuçlarda popülasyonun % 30'unda TME rahatsızlıklarıyla ilgili semptom görüldüğünü bildirmişlerdir.¹⁵³ Yapılan başka bir çalışmada, hastaların TME rahatsızlıkları ile ilgili sağlık kuruluşlarına başvurularının % 20 ile % 25 arasında olduğu belirtilmiştir.⁴⁵ TME rahatsızlıklarının toplumda yaygın görüldüğü ve geniş bir yaş aralığında mevcut olduğu farklı çalışmalarda belirtilmiştir. Ancak, 20 ile 40 yaşları arasında artış gösterdiği bildirilmiştir.^{23,154,155}

Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının etyopatolojisinde birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Oklüzyon ile ilişkili faktörlerin TME rahatsızlıklarına olan etkileri ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Alarcón ve ark yaptıkları çalışmada çapraz kapanışın hastalarda çiğneme kaslarına gelen kuvvetlerin asimetric dağılmasına sebep olduğunu bildirirken, TME rahatsızlığı ile ilgili doğrudan ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir.¹⁵⁶ Poveda ve ark, ön açık kapanışın TME rahatsızlıkları için predispozan bir faktör olmadığını belirtirken; Schmitter ve ark, ise karşıt bir görüş bildirmişlerdir.^{157,158}

Bruksizm ve diğer parafonksiyonel alışkanlıklar TME rahatsızlıkları için önemli predispozan faktörler arasındadır.^{159,160,161,162} Parafonksiyonel alışkanlıkların bırakılamaması sonucu TME'ye gelen kuvvetlerin artış göstermesiyle eklem biyomekaniği bozulmaktadır. Bunun sonucunda eklemde fonksiyonel ve yapısal rahatsızlıklar görülmektedir.²

Baş boyun bölgesinde yaşanan travmalar, özellikle TME'nin internal düzensizliklerinin meydana gelmesinde etkilidir.¹⁶⁰ Sale ve ark yaptıkları çalışmada, baş-boyun bölgsinden travma almış olan her üç kişiden birinde, klinik tedavi gereksinimi olan TME rahatsızlığı geliştiğini öne sürmüşlerdir.¹⁶³

Stresli yaşam ve duygu-durum bozuklukları da TME rahatsızlıkları etiyolojisinde rol oynamaktadır.¹⁶⁴ Stres faktörünün ve hastaların psikolojik profillerinin TME'de yaşanan ağrılara olan etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda; TME rahatsızlığı olan hastaların, gerilim tipi baş ağrısı ve artritik ağrı gibi diğer kronik kas-iskelet sistemi ağrı bozuklukları olan hastalarla benzer psikolojik profillere sahip oldukları görülmüştür.^{165,166}

Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının etiyolojisinde yer alan faktörlerden biri de cinsiyettir. Yapılan çalışmalarda, TME rahatsızlıkları prevalansı kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmüştür. Bunun sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, kadınlarda postmenopozal dönem sonrası östrojen seviyesinin düşmesinin temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Yapılan incelemelerde insan sinoviyal membranında, eklem diskinde ve mandibular kondilde yüksek affiniteli östrojen reseptörleri tespit edilmiştir.¹⁶⁷ Hem hayvan hem insan çalışmalarında cinsiyet hormonlarındaki değişimlerin TME'de işlev bozukluğuna ve eklem kartilajında dejeneratif değişikliklere yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir.^{168,169}

TME rahatsızlıklarının sınıflamasında birçok yöntem kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan sınıflamalarda artroidal rahatsızlıklar ve non artroidal rahatsızlıklar ayrı gruplarda yer almaktadır. TME'nin biyomekanik yapısının önemli unsurlarından biri olan çiğneme kasları ile ilgili rahatsızlıklar da ayrı başlık olarak incelenmektedir.^{3,57} Hastalarda en yaygın görülen TME rahatsızlığı tipi, çiğneme kasları rahatsızlıklarıdır. Çiğneme kas rahatsızlığı olan hastaların en yaygın şikayeti, hafif hassasiyetten aşırı rahatsızlığa kadar değişebilen kas ağrılarıdır. Semptomlar genellikle kas yorgunluğu ve gerginliği ile ilişkilidir. Hastalar genellikle ağrının yerini geniş veya yaygın olarak tanımlamaktadır. Kas ağrısının şiddeti genellikle doğrudan fonksiyonel aktivite miktarı ile ilgilidir. Bu nedenle hastalar sıklıkla ağrının ağız açma, çiğneme ve konuşma sırasında arttığını bildirirler.¹⁷⁰

En sık görülen çiğneme kası rahatsızlığı miyofasiyal ağrıdır.¹⁷¹ Kurita ve ark yaptıkları çalışmada, çiğneme kaslarında ağrı şikayeti ile gelen hastaların % 85'inde miyofasiyal ağrı teşhis ettiklerini bildirmişlerdir.¹⁷² Miyofasiyal ağrı; kaslarda ve/veya

fasyalarda oluşan gergin bantlardaki tetik noktalardan kaynaklanan ağrı ve ağrıya eşlik eden kas spazmı, hassasiyet, eklem hareket açıklığında kısıtlılık, tutukluk, yorgunluk ve bazen otonomik disfonksiyonlarla (anormal terleme, lakrimasyon artışı, dermal flushing, vazomotor semptomlar ve ısı değişikliği gibi) kendini gösteren kronik ağrı durumu olarak tanımlanmaktadır.¹⁷³ Miyofasiyal ağrının etiyojisi tartışmalıdır ve multifaktöriyeldir. Miyofasiyal ağrıda; kasa ani yüklenme ile oluşan akut zedelenme veya tekrarlayan mikrotravmalara sebep olan parafonksiyonel alışkanlıklar olmak üzere, genetik etkenler, yorgunluk ve stres en önemli nedenler arasında sayılmaktadır.⁴ Miyofasiyal ağrı tedavisinde; farmakolojik ajanlar, lazer terapi, TENS kullanımı, egzersiz, ultrason, yüzeyel ısı uygulamaları, masaj, lokal anestezi enjeksiyonları, akupunktur, kuru iğneleme ve günümüzde yaygın olarak kullanılan botulinum toksin uygulamaları gibi tedavi metotları kullanılmaktadır.^{48,66,72,145,165}

Gül ve ark yaptıkları çalışmada, miyofasiyal ağrı teşhisi konulan hastalarda TENS, lazer tedavi, lidokain enjeksiyonu ve botulinum toksin enjeksiyonu tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmada toplam 100 hasta, 4 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba bir ay boyunca 60 seans TENS, ikinci gruba ise bir ay boyunca 20 seans lazer terapi uygulamışlardır. Üçüncü grupta haftada iki kere olmak üzere toplam 8 seans tetik noktalara lidokain enjeksiyonu yapılırken, dördüncü grupta tetik noktalara bir kere olmak üzere botulinum toksin uygulaması yapmışlardır. Çalışmanın değerlendirmesinde visual analog skora (VAS) yöntemi, palpabl kas spazmı derecelendirmesi ve anesteziyometre ölçüm yöntemleri kullanılmıştır. Değerlendirmeler tedavi öncesi, 15. gün, 30. gün ve 45. günlerde yapılmıştır. Çalışmacılar gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Ancak tedavi yöntemleri açısından botulinum toksin uygulanan gruptan elde edilen sonuçlar diğer gruplara göre daha anlamlı sonuçlar verdiği bildirilmiştir.¹⁷⁴

Simunovic ve ark yaptıkları çalışmada; miyofasiyal ağrı tanısı konulmuş, % 25.64'ü akut ve % 76.36'sı kronik olmak üzere toplam 243 hastanın tetik noktalarına düşük doz lazer tedavisi uygulamışlardır. Çalışmanın değerlendirilmesinde VAS kullanmışlardır. 3 ve 6 aylık takiplerde, fonksiyonel iyileşme ile birlikte mobilite yeniden kazanılmış, kendiliğinden ve hareketle oluşan ağrıda azalma hatta kaybolma gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Ayrıca, VAS ile ölçülen akut ağrıda % 70'ten fazla ve kronik ağrıda ise % 60'tan fazla azalma olduğunu belirtmişlerdir.¹⁷⁵

Miyofasiyal ağrı tedavisi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada; miyofasiyal ağrı teşhisi konulan toplam 30 hastada tetik noktalarına lokal anestezi enjeksiyonu ve akupunktur tedavisini karşılaştırmışlardır. İlk gruba ($n:15$), haftada iki kere olmak üzere 4 hafta boyunca adrenalin içermeyen bupivakain uygulamışlardır. İkinci gruba ($n:15$), haftada iki kere olmak üzere 4 hafta boyunca akupunktur tedavisi uygulamışlardır. Hastaların değerlendirilmesinde ağrı skorlamaları ve tetik noktası sayısını incelemişlerdir. Gruplar arasında bir fark olmaksızın, her iki grupta da ağrılarda anlamlı azalma görülmüştür.¹⁷⁶

Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar, miyofasiyal ağrı tedavisinde kullanılan non invaziv tedavilerdendir. Singer ve ark yaptıkları çalışmada; miyofasiyal ağrısı olan toplam 39 hastada, NSAİİ bir ilaç olan ibuprofen ile anksiyolitik bir ilaç olan diazepamın etkinliğini incelemişlerdir. Hastaları plasebo, ibuprofen, diazepam ve kombine kullanım olmak üzere 4 gruba ayırmışlardır. Hastaları ikinci ve dördüncü haftalarda takip etmişlerdir. Takip muayenelerinde hastaların ağrı durumlarını, maksimal interinsizal ağız açıklıklarını, tetik noktalarının hassasiyet durumlarını ve plazmadaki beta-endorfin seviyelerini tespit etmişlerdir. Çalışmadan elde edilen sonuçlarda, diazepam ve kombine kullanım olan gruplarda ağrıda anlamlı bir azalma görülürken, ibuprofen ve plasebo gruplarında anlamlı bir azalma görülmemiştir. Maksimal interinsizal ağız açıklığı, tetik noktalarındaki hassasiyet ve plazmadaki beta-endorfin seviyelerinde ise anlamlı bir değişiklik elde edilememiştir.¹⁷⁷

Miyofasiyal ağrı teşhisi konulan hastalarda oklüzal splint ve düşük doz lazer tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; toplam 20 hastada klinik ve termografik değerlendirme yapmışlardır. İlk gruptaki hastaların üst çenelerine, 2 mm kalınlığındaki sert plaklardan yapılmış olan ve oklüzal yüzeylerine 2 mm soğuk akrilik uygulanarak elde edilen oklüzal splint tedavisini 3 ay boyunca uygulamışlardır. İkinci gruptaki hastalara ise tetik noktalara 3 hafta boyunca ve haftada 3 kere olmak üzere düşük doz lazer tedavisi uygulamışlardır. Çalışmadan elde edilen sonuçlarda; her iki grupta da özellikle masseter bölgesinde sıcaklık değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğu, tedavi sonrası ağrı şiddeti ve kas duyarlılığı değerlerinin ise tedavi öncesine göre anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca masseterin belirli bölgelerindeki ısı değerlerinin lazer grubunda splint grubuna göre daha düşük olduğu ve bu bölgelerde iki grup arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir. Ancak her iki grup arasında ağrı şiddeti ve kas duyarlılığı açısından istatistiksel olarak fark bulamamışlardır.¹⁷⁸

Kostrzewa ve ark yaptıkları çalışmada; miyofasiyal ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı olan toplam 43 hastada alt çenede oklüzal splint kullanımının etkilerini incelemişlerdir. Hastalarda tedavi öncesi, 2. ayda ve 6. ayda; miyofasiyal ağrı, baş ağrısının yoğunluğunu ve alt çenenin kalitatif fonksiyonunu değerlendirmişlerdir. Çalışmadan elde edilen sonuçlarda; baş ağrısı ve miyofasiyal ağrı yoğunluğunun başlangıç ile karşılaştırıldığında 6 aylık tedaviden sonra anlamlı derecede azaldığı ve genel olarak hastaların % 81.4'ünde miyofasiyal ağrının hem belirti hem de semptomlarında iyileşme gözlemlendiğini bildirmişlerdir.¹⁷⁹

Sidebottom ve ark yaptıkları çalışmada; miyofasiyal ağrısı olan, non invaziv tedavilere cevap vermeyen ve antidepresan ilaç kullanımını reddeden toplam 62 hastanın 84 ayrı masseter bölgesinde botulinum toksin uygulamalarının etkilerini değerlendirmişlerdir. Değerlendirmede işlem öncesi ve 6. haftada ağrı skorlaması için VAS ölçümleri ve maksimal interinsizal ağız açıklığını değerlendirmişlerdir. Tedavi edilen 84 bölgenin 25'inde (% 30),VAS'ta % 90'dan fazla azalma olduğunu bildirmişlerdir. Genel ortalamada ağrının % 57 oranında azaldığını ve maksimal interinsizal ağız açıklıklarında ortalama 0.9 mm artış meydana geldiğini bildirmişlerdir.¹⁸⁰

Botulinum toksin ile yapılan başka bir çalışmada; brüksizmi olan ve miyofasiyal ağrı şikayetleri olan toplam 24 hastada botulinum toksinin etkileri incelenmiştir. İlk grupta (n:8), masseter bölgelerine bilateral boulinum toksin enjeksiyonu uygulamışlardır. İkinci grupta (n:8), salin enjeksiyonu yapmışlardır. Üçüncü grupta ise enjeksiyon yapmamışlardır. Hastaları 1. hafta, 3. ay ve 6. aylarda değerlendirmişlerdir. Çalışmacılar; VAS skorlaması ile dinlenme ve çiğneme sırasındaki ağrı şiddetini, oklüzal kuvvet analiz sistemi ile oklüzal kuvvetlerin dağılımını ölçmüşlerdir. Dinlenme ve çiğneme sırasındaki ağrı botulinum toksin grubunda anlamlı şekilde azalırken, diğer gruplarda sabit kalmıştır. Botulinum toksin grubunda diğer iki gruba kıyasla maksimum oklüzal kuvvette anlamlı bir değişiklik olurken, plasebo ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹⁸¹

Yurttutan ve ark yaptıkları çalışmada; brüksizm öyküsü nedeniyle miyofasiyal ağrı gelişen toplam 73 hastada oklüzal splint tedavisi ve botulinum toksin uygulamasını karşılaştırmışlardır. İlk grupta(A), 25 hastaya oklüzal splint uygulamışlardır. İkinci

grupta(B), 24 hastaya botulinum toksin uygulamışlardır. Üçüncü grupta(C), 24 hastaya her iki tedaviyi kombine olarak uygulamışlardır. Hastaların değerlendirilmesini başlangıç ve 6 ay sonra yapmışlardır. Hasta değerlendirilmesinde VAS, TME Ağrı Tarayıcısı, Kademeli Kronik Ağrı Skalası, Oral Davranış Kontrol Listesi ve Çene Fonksiyonu Sınırlama Skalası yöntemlerini kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlarda hastalarda yaş ve cinsiyet arasında fark bulunamamıştır. Her üç grupta da ağrı seviyelerinde anlamlı derecede azalma görülmüştür. Ancak, A ve B grupları ve A ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülürken, B ve C grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmacılar; botulinum toksinin yalnız ve kombine kullanımının, oklüzal splintin yalnız kullanımına göre daha başarılı olması nedeniyle botulinum toksin uygulamalarının oklüzal splint tedavisine oranla daha başarılı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸²

Botulinum toksin uygulamalarının diş hekimliği alanında kullanım endikasyonları oldukça geniştir. Tükürük bezi hastalıklarında, trigeminal nevraljide, masseter kas hipertrofinde, kozmetik nedenlerle ve özellikle TME rahatsızlıkları içerisinde yer alan miyofasiyal ağrı durumlarında son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışma, botulinum toksin uygulaması sonrası gelişen masseter kas atrofisinin, mandibulanın belirli bölgelerinde boyutsal ve morfolojik değişikliklere neden olarak kraniyofasiyal kemik gelişimini bozduğunu göstermiştir.^{61,69,79,87,88,85,178}

Dutra ve ark yaptıkları çalışmada 14 transgenik farenin sağ masseter kaslarına botulinum toksin uygulamışlardır. Farelerin sol masseter kaslarına botulinum toksin uygulamayarak kontrol grubu olarak belirlemişlerdir. Uygulamadan dört hafta sonra mikro BT ile inceleme yapılmış ve subkondiler bölgede kemik yoğunluğu açısından anlamlı bir azalma saptamışlardır. Çalışmacılar daha geniş deney ve kontrol grupları ile olan ve daha uzun dönem sonuçlar verecek olan çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.⁹⁰

Shi ve ark yaptıkları çalışmada; ratlarda masseter kasta gelişen atrofi sonrası mandibular kondilde gelişen değişiklikleri incelemişlerdir. Çalışmada toplam 60 rat kullanmışlardır. Ratları; bilateral tek doz botulinum toksin uygulanan grup ($n:20$), yumuşak diyet uygulanan grup ($n:20$) ve kontrol grubu ($n:20$) olmak üzere toplam 3 gruba ayırmışlardır. Çalışmanın değerlendirilmesinde histolojik inceleme ve mikro BT kullanmışlardır. Botulinum toksinin uygulanmasından 4 hafta sonra yapılan ölçümlerde; vücut ağırlıklarında anlamlı bir değişikliğe rastlamamışlardır. Yapılan histolojik

incelemelerde; botulinum toksin grubunda daha fazla olmakla beraber yumuşak diyet grubunda da kartilaj kalınlığında ve kondrosit hacminde anlamlı azalma görmüşlerdir. Mikro BT incelemelerinde ise; botulinum toksin grubunda, diğer iki gruba kıyasla subkondiler kemik hacminde yüksek oranda azalma bildirmişlerdir.⁷⁵

Yapılan farklı bir deneysel çalışmada; ratlarda masseter kasa botulinum toksin uygulaması sonrası mandibuladaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Çalışmada toplam 10 rat kullanmışlardır. Ratların sağ masseter kaslarına botulinum toksin uygulaması, sol masseter kaslarına ise steril salin enjeksiyonu yapmışlardır. Çalışmanın değerlendirilmesinde DXA ve antropometrik ölçümler kullanmışlardır. Botulinum toksin enjeksiyonundan 90 gün sonra ratları sakrifiye etmişlerdir. Yapılan incelemelerde botulinum toksin uygulanan tarafta; masseter kas boyutlarının anlamlı derecede azaldığı, kemik mineral içeriğinde anlamlı düşüş olduğu, kortikal ve trabeküler kemik kalınlığında anlamlı azalma olduğu, ramus yüksekliğinde anlamlı azalma ve gonial açıda anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.⁸⁸

Yapılan klinik bir çalışmada; insanlarda masseter kasa botulinum toksinin tek ve tekrarlayan dozlarda yapılmasının, mandibula ve masseter kas üzerindeki etkileri incelenmiştir. İlk gruptaki hastalara($n:10$), bilateral tek doz botulinum toksin uygulamışlardır. İkinci gruptaki hastalara($n:10$), bilateral iki doz botulinum toksin uygulamışlardır. İkinci grubun tekrarlayan dozunu ilk enjeksiyondan 4 ay sonra yapmışlardır. Hastaların değerlendirmesini, enjeksiyon öncesi ve ilk enjeksiyonlardan 6 ay sonra konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) ile yapmışlardır. Elde edilen sonuçlarda; masseter kas kalınlığının iki grupta da anlamlı derecede azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca, mandibular angulus bölgesindeki kemik hacminde tek doz uygulanan grupta anlamlı bir farklılık görülmezken, iki doz uygulanan grupta anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸³

Matthys ve ark yaptıkları çalışmada; 50 erkek Yeni Zelanda tavşanının 31'i deney 19'u kontrol grubu olmak üzere deney grubuna tek taraflı ve tek doz masseter kasına botulinum toksin enjeksiyonu uygulamışlardır. Uygulama sonrası tavşanlar rastgele 4. ve 12. haftalarda sakrifiye edilerek mandibular kondil bölgelerinde histomorfometrik inceleme yapılmıştır. Botulinum toksin uygulanmayan tavşanlara göre uygulama yapılanlardaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir. Deney

grubundaki tavşanların subkondiler bölgedeki kemik yoğunluğu belirgin derecede azalmıştır ve kondiler yüzeyde defektler görülmüştür.⁶

Botulinum toksinin çene yüz bölgesinde kullanımı son yıllarda oldukça artış göstermiştir. Bu artışın sebepleri arasında; hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde düşüren miyofasiyal ağrı gibi kas rahatsızlıklarının tedavisinde botulinum toksin kullanımının kısa sürede iyileştirici etkiler göstermesi, birçok TME rahatsızlığına neden olan bruksizm tedavisinde etkili olması ve hastaların estetik beklentilerinin karşılanmasında önemli rol oynaması bulunmaktadır. Botulinum toksinin kullanımının yaygınlaşması, tedavi edici yanlarının yanında olası olumsuz etkilerinin de ortaya koyulması açısından önemli bir hal almıştır. Yapılan çalışmalarda; botulinum toksinin özellikle masseter kas bölgesinde kullanımı sonrası mandibular kondil bölgesinde kemik hacminde azalmaya neden olması, eklem kartilajında ve kondil yüzeyinde dejeneratif değişikliklere neden olması, mandibulanın kemik mineral içeriğinde düşüslere neden olması gibi önemli sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar, botulinum toksinin kısa ve orta vadede sonuçlarına işaret ederken, uzun vadede olan etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle, osteoartrit gibi eklem yüzeylerinde dejeneratif değişikliklere neden olan ve osteoporoz gibi kemik mineral yoğunluğunun düşmesine, toplam kemik hacminin azalmasına sebebiyet veren rahatsızlıkları olan hastalarda botulinum toksin kullanımının etkilerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, osteoporoz indüklenen ratlarda masseter kasa botulinum toksin uygulaması yapılmasının, mandibular kondil bölgesindeki kemik mineral içeriğinde değişikliğe neden olup olmadığının belirlenebilmesi amacı ile planlandı. Çalışmada deneysel olarak osteoporoz oluşturulan dişi Wistar Albino ratlarda, botulinum toksin uygulamasının olası negatif sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Olası sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda özellikle postmenopozal dönemde olan hastalarda botulinum toksin kullanımının yeniden değerlendirilmesi konusunda yeni bir bakış açısı sunması ve tedavi metodolojisine katkı sağlaması amaçlandı.

Osteoporoz; kemik mineral yoğunluğunun azalması nedeniyle, kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize, morbiditesi hatta mortalitesi yüksek, tedavi yönetimi zor olan bir metabolik kemik hastalığıdır.¹⁸⁴

Osteoporozun çenelerde etki gösterdiği, ilk kez 1960 yılında Groen ve ark tarafından yapılan çalışma öne sürülmüştür.¹⁸⁵ Yapılan çalışmalarda; mandibulada kortikal porozitenin yaşla beraber arttığı, kemik rezorpsiyon ve depozisyonunun mandibula gövdesine oranla alveolar proste daha aktif olduğu bildirilmiştir.^{186,187} Baylink ve ark; alveolar prosesin kemik yapım-yıkımının, uzun kemiklere oranla yüksek olduğundan rezorpsiyon ve depozisyon arasındaki sistemik bir dengesizliğin vücudun diğer kısımlarına oranla alveolar kemiklerde daha erken bulgu vereceğini belirtmişlerdir.¹⁸⁸ Ancak, Von Wowern ve ark, alveolar kemiğin aynı zamanda lokal faktörler tarafından da etkilendiğini ve bu nedenle alveolar kemikteki rezorpsiyonun mandibula gövdesinden farklı olmadığını bildirmişlerdir.¹⁸⁹ Kribbs ve ark yaptıkları çalışmada; 85 postmenopozal kadın hastada total vücut kalsiyumu ile vertebral kemik kütlesi, ön kol kemik kütlesi ve mandibular kemik kütlesi arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹⁰ Postmenopozal kadınlarda, östrojen replasman tedavisinin kemik kaybını azalttığı bilinmektedir.¹⁹¹ Norderyd ve ark yaptıkları çalışmada; östrojen replasman tedavisinin oral kemikler üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Östrojen tedavisi alan 57 kadın hastada diş kaybı, ataçman kaybı, alveol kemik kaybı ve gelişmiş periodontitisin 171 kontrol hastasına göre daha az olduğunu, ancak farklılıkların hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.¹⁹² Yapılan birçok çalışmada osteoporoz geliştirilen deney hayvanlarında maksillanın ve mandibular kondilin de etkilendiği gösterilmiştir.^{125,126,128}

Dai ve ark yaptıkları çalışmada; ratlara overektomi uygulaması sonrası maksiller alveolar kemikteki değişiklikleri mikro BT ve histomorfometri yöntemleri ile incelemişlerdir. Overektomi yapılan ratların maksiller alveolar kemiklerinde normal ratlara oranla kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğunu, trabeküler kalınlığının azaldığını ve osteoklast hücrelerinin sayısında artış olduğunu bildirmişlerdir.¹³⁰

Osteoporozun mandibular kondil üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, osteoporoz geliştirilen ratlarda mandibular kondildeki kemik yoğunluğu değişiklikleri incelenmiştir. Mikro BT taramaları için morfometrik analiz indeksleri kullanılarak ölçüldüğünde mandibular kondilin kemik yoğunluğunun osteoporotik ratlarda normal ratlara kıyasla daha az olduğunu bildirmişlerdir.⁸

Ueno ve ark yaptıkları çalışmada, ratlarda immünsüpresan bir ilaç olan FK506 uygulaması sonrası deneysel olarak osteoporoz geliştirilerek mandibular kondil ve TME kartilajı üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Mikro BT, histolojik ve immünohistolojik

incelemeler sonucunda; osteoporoz geliştirilen ratlarda normal ratlara oranla mandibular kondilin trabeküler kalınlığının azaldığını, eklem kartilajında atrofi geliştiğini ve eklem yüzeyindeki proliferatif hücre sayısının azaldığını bildirmişlerdir.¹⁹³

Osteoporozda erken tanı oldukça önemlidir. Ancak tanı yöntemleri karmaşık ve pahalıdır. Osteoporoz tanısında; kemik dansitesi ve trabeküler yapısının objektif, sayısal, tekrarlanabilir yöntemlerle belirlenmesi istenir. Diş hekimliği alanında radyolojik görüntüleme yöntemleri sık kullanılmaktadır. Bu nedenle potansiyel osteoporoz hastalarını taramada diş hekimlerinin rolünü artırmak ve bu hastaların yaşamın erken dönemlerinde keşfedilme olasılığını arttırmak amacıyla, panoramik radyografiyle ilgili birçok indeks tanımlanmıştır.^{184,194} Bu indeksler, doğrusal ölçümlerin kullanıldığı objektif analizler ile kemiğin görünümünün bir sınıflandırmaya göre tanımlandığı subjektif analizler olmak üzere farklılık gösterir. Subjektif analiz için yaygın olarak kullanılan yöntem, inferior mandibular korteks görünümünü üç kategoriye ayıran Klemetti indeksidir. Klemetti indeksinin değerlendirilmesinde mandibular korteksin endosteal sınırının düzensizliği incelenmektedir.¹⁹⁵ Yapılan çalışmalarda, bu indeksin düşük duyarlılık ve özgüllükte olduğu bildirilmiş ve klinik uygulamada sınırlı kullanımı olduğu sonucuna varılmıştır.^{194,196} Objektif analiz için yaygın olarak panoramik mandibular indeks ve mental indeks kullanılır. Panoramik mandibular indeks; mental bölgedeki alt mandibular korteks kalınlığının, mandibulanın alt sınırı ile mental foramenin alt veya üst sınırı arasındaki mesafeye oranı olarak tanımlanır. Drozdowska ve ark yaptıkları çalışmada; panoramik mandibular indeks ile osteoporoz arasında önemli bir korelasyon olduğunu belirtirken, Marandi ve ark anlamlı bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir.^{197,198} Mental indeks ise mental foramen bölgesinde mental foramenlerin ortasından geçen bir çizgi boyunca ve mandibulanın alt sınırına göre dik olarak ölçülür. Mental indeks, mandibular kortikal indeksler arasında en güvenilir olan olarak kabul edilir.¹⁹⁹

Osteoporoz hayvan modelleri, kemik mineral yoğunluğundaki düşüşlerin patogenezi ve potansiyel tedavilerin geliştirilebilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.¹³⁶ Deneysel osteoporoz hayvan modeli oluşturulmasında cerrahi yöntemler, hareketlerin kısıtlanmasına yönelik yöntemler ve kimyasal ajanlar kullanılmaktadır.^{130,133,142,191} Kullanılacak hayvan modeli uygun, kolay elde edilebilir ve insan hastalığı ile karşılaştırılabilir olmalıdır. Deneysel hayvan modelleri, insanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre hastalığın başlangıç aşamasındaki seyri ve ilerleyen zamanlardaki

ciddiyetinin izlenebilmesi gibi farklı avantajlar sağlar. Ayrıca hayvan modellerinde, vücudun farklı yerlerinden örnek alınarak karşılaştırılabilmesi tedavi metodolojisini geliştirmek açısından önemlidir.²⁰⁰ Ratlar, deneysel olarak insan hastalıkları modelleri oluşturma konusunda fareler ve diğer organizmalara oranla birçok üstünlük taşır. Ratların fizyolojilerinin takibi ve işlevi konusunda insanlarla yakın özellikler taşıması hastalık modeli oluşturma konusunda başarı oranını arttırmaktadır. Ratların vücut büyüklüğü, cerrahi prosedürlerin uygulanmasını kolaylaştırır ve deneysel bir lezyonda organların ne derecede etkilendiğinin ve belirli anatomik bölgelere ilaç uygulamasının uzak bölgelerdeki etkilerinin incelenmesi açısından hastalık modeli olarak kullanımını sağlar.²⁰¹ İnsanlarda, iskelet sistemi üzerinde yan etkileri olan ilaçların kullanımında verilen patofizyolojik yanıtın, kısa süre içerisinde kemik kaybının tetiklenmesi şeklinde olduğu bilinmektedir. Ratlar üzerinde de iskeletsel hastalık modeli oluşturulan çalışmalarda benzer patofizyolojik tepkiler gözlenmiştir.^{202,203} Bu nedenlerden dolayı, ratlarda osteoporoz modeli geliştirilmesi değerli ve kabul edilebilir bir preklinik modeldir.

Ayrıca, yapılan çalışmalarda Wistar ratların TME anatomisi ve histolojisi açısından insan TME'si ile büyük benzerlikler taşıdığı gösterilmiştir. Wistar rat TME'sinde; mandibular kondil ile glenoid fossa arasında uzanan bir kapsül, sinovial membran, eklem diski, vaskülarizasyonu zengin kordodiskal doku, belirgin bir kondiler yapı, kapsüller ligament gibi yapıların varlığı insan TME'si ile çok benzemektedir. Glenoid fossa yapısının düz olması, artiküler eminensin olmayışı, mandibular açının daha belirgin oluşu, mandibular kondildeki kondrositlerin daha az olması gibi özellikler ise Wistar ratların TME yapısının insan TME'sinden farklı yanlarıdır.^{37,199,204}

Çalışmamızda deneysel hastalık modeli olarak osteoporoz oluşturulmasında kimyasal ajan olarak A vitamini kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda, yüksek dozda A vitamininin over fonksiyonlarını bozduğu, östrojen salgısının azalmasına neden olduğu, oksidatif stresin artmasına sebep olduğu ve osteoklastlar üzerindeki inhibitör etkinin zayıflamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkilerin sonucunda fazla miktarda A vitamini alımı osteoklast sayı ve aktivasyonunu tetiklemektedir. Bu nedenle yüksek doz A vitamini alımı ile deneysel osteoporoz oluşturma modeli son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır.^{145,7,202,205}

Orsolic ve ark yaptıkları çalışmada; deneysel olarak osteoporoz geliştirdikleri ratlarda, antioksidan kimyasallar olan flavonoidlerin, kemik mineral yoğunluğu, kemik

mineral içeriği ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Deneysel osteoporoz oluşturmak amacıyla ratlara, 14 gün boyunca günde bir kez olmak üzere 80 mg/kg oranında gavaj yöntemiyle, A vitaminin metaboliti olan retinoik asit vermişlerdir. Çalışmanın değerlendirilmesinde; femur boynunun proksimal ve distal kısımlarının, kemik mineral yoğunluğu ölçümü için DXA, kemik dokusundaki Ca ve P oranlarının ölçümü için spektrofotometrik yöntem ve lipid peroksidasyonunun başlıca ürünü olan malondialdehitin(MDA) spektrofotometrik ölçümlerini kullanmışlardır. Çalışma sonucunda retinoik asit ile osteoporoz geliştirilen grupta kemik mineral yoğunluğu içeriğinde anlamlı bir düşüş olduğunu ortaya koymuşlardır. Flavonoid uygulanan gruplarda ise Ca ve P oranlarında ve kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış görülürken, MDA seviyelerinde anlamlı azalma olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmacılar; flavonoidlerin, retinoik asit kaynaklı osteoporoz modellerinde oksidatif stres kaynaklı artış gösteren serbest radikalleri ve kemik yıkımını azalttığını bildirmişlerdir.²⁰²

Toker ve ark yaptıkları çalışmada; retinoik asit ile osteoporoz geliştirilen ve cerrahi sütür ile periodontitis geliştirilen ratlarda borik asit kullanımının alveolar kemik kaybı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada toplam 36 rat kullanmışlardır. Kontrol grubu(n:6), periodontitis grubu(n:6), osteoporoz grubu(n:8), osteoporoz ve periodontitis grubu(n:8), osteoporoz ve periodontitis oluşturulan ve borik asit uygulanan grup(n:8) olmak üzere toplam 5 grup oluşturmuşlardır. Osteoporoz oluşturmak için 15 gün boyunca günde bir kez olmak üzere 80mg/kg oranında intraperitoneal olarak retinoik asit vermişlerdir. Alveolar kemik kaybının ölçümünde stereomikroskopik inceleme yapmışlardır. Diğer gruplara kıyasla en fazla alveolar kemik kaybı osteoporoz ve periodontitis birlikte oluşturulan grupta elde edilmiştir. Borik asit uygulanan grupta ise kemik kaybında iyileşmeler görmüşlerdir. Histopatolojik incelemelerde osteoporoz ve periodontitis grubunda osteoklast yoğunluğu en fazla görülürken, borik asit uygulanan grupta osteoblast sayılarında anlam artış görülmüştür. Çalışmacılar, elde edilen veriler ile retinoik asitin osteoporoz modeli oluşturmada başarılı olduğunu ve borik asit uygulamasının kemik yıkımını azaltma yönünde etki gösterdiğini belirtmişlerdir.²⁰⁶

Deneysel osteoporoz hastalık modeli oluşturmada cerrahi yöntem olarak overektomi uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, overektomi hastalık modeli oluşturma konusunda başarılı sonuçlar vermiştir. Ancak, overektominin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Overektomide; hastalık modeli

oluşturma sürecinin uzun olması, operasyonun komplike olması, denek kayıplarının fazla olması, overektomi sonrası deney hayvanlarının obeziteye yatkın olması önemli dezavantajları arasındadır.^{128,137,200,203} A vitamini ile deneysel osteoporoz geliştirme de ise; kısa sürede etkili sonuçlar alınması, yöntemin minimal invaziv olması, denek kayıplarının minimal olması gibi avantajları nedeniyle son yıllarda kullanımı artmıştır.¹⁴⁷ Bu nedenle bizim çalışmamızda da mevcut avantajları nedeniyle retinok asit ile indüklenen osteoporoz hastalık modeli kullanıldı.

Wu ve ark yaptıkları çalışmada, yüksek doz retinoik asit kullanımı ile deneysel osteoporoz hastalık modeli geliştirilmesini tanımlamışlardır. Çalışmada 12 haftalık Wistar Albino dişi ratlar kullanmışlardır. Retinoik asitin dozunu 70 mg/kg olmak üzere 14 gün boyunca günde bir kere olmak üzere intragastrik olarak uygulamışlardır. Retinoik asit verilen ratlarda kemik hacimlerinde önemli değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmacılar, retinoik asitin deneysel olarak osteoporoz geliştirilmesinde başarılı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴¹ Bu nedenle bizim çalışmamızda da aynı retinoik asit doz oranları ve süresi referans alınarak uygulandı.

Çalışmamızda; ratların masseter kaslarına yapılan botulinum toksin dozunun ayarlanmasında, Melo ve ark'nın ve Lodberg ve ark'nın yaptıkları çalışmalar referans olarak alınmıştır.^{5,151}

Melo ve ark yaptıkları derlemede, masseter kasa botulinum toksin uygulaması sonrası TME'de meydana gelen yapısal değişiklikleri inceleyen çalışmaları değerlendirmişlerdir. Klinik ve hayvan çalışmalarından oluşan toplam 14 çalışmayı incelemişlerdir. Bu çalışmalardan 4 tanesi ratlar üzerinde yapılmıştır ve masseter kasa uygulanan botulinum toksin dozu ortalama 4.3U olarak bulunmuştur. Çalışmacılar, hem ratlarda hem de diğer deney hayvanlarında yapılan botulinum toksin uygulamalarının dozlarının ayarlanmasında masseter kas kütlelerinin hacminin temel alındığını belirtmişlerdir.⁵

Lodberg ve ark ise yaptıkları çalışmada, farelerde kuadriseps kaslarına uygulanan botulinum toksin sonrası femur boynunda meydana gelen değişiklikleri incelemişlerdir. Botulinum toksin uygulamasından 21 gün sonra yaptıkları incelemelerde kemik yoğunluğunda anlamlı azalmalar gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Botulinum toksinin dozunun ayarlanmasında farelerin vücut ağırlıklarına göre ayarlama yapmışlardır.

Deneysel hayvan çalışmalarında 100 gr vücut ağırlığına karşılık 2U botulinum toksin dozu önermiştir.¹⁵¹

Bu değerlendirmeler sonucunda, çalışmamızda kullanılan ratların ortalama ağırlığı 200 gr olarak ölçülmüştür ve her rat için botulinum toksin dozu 4U olarak belirlenmiştir. Ancak, yukarıda belirtilen çalışmalarda botulinum toksin olarak onabotulinumtokin A (Botox; Botox Cosmetic, Allergan, Irvine, CA) preparatı kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise abobotulinumtoksinA (Dysport; Ipsen, Ltd, Berkshire, UK) preparatı kullanılmıştır. Onabotulinumtokin A ve abobotulinumtoksin A preparatlarının dozlarının ayarlanması ile ilgili yapılan çalışmalarda sırasıyla 1U:3U şeklinde kullanımları önerilmektedir.^{207,208} Bu nedenle çalışmamızda, ratlarda masseter kaslarına tek taraflı ve tek doz olarak 4U onabotulinumtokin A preparatına denk gelen 12U abobotulinumtoksin A preparatı kullanılmıştır.

Botulinum toksin; diş hekimliğinde, maksillofasiyal cerrahide ve birçok farklı disiplinde çeşitli endikasyonlar nedeniyle sık sık kullanılmaktadır. Son yıllarda ise, botulinum toksinin ile ilgili yapılan çalışmalar ve klinik deneyimlerin vermiş olduğu olumlu sonuçlar, botulinum toksin kullanımında önemli ölçüde artışa neden olmuştur. Maksillofasiyal cerrahi alanında da, özellikle miyofasiyal ağrının yönetiminde botulinum toksin kullanımının hızlı ve etkili sonuçlar vermesi, botulinum toksinin kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ancak, botulinum toksinin kullanımının yaygınlaşması, olumlu etkilerinin yanında olumsuz etkilerinin de araştırılmasını gerektiren çalışmalara ihtiyaç doğurmuştur. Bu nedenle, birçok araştırmacı masseter ve/veya temporal kasa uygulanan tek veya tekrarlayan dozlardaki botulinum toksinin etkilerini incelemişlerdir.^{89,6,208} Bu çalışmalar neticesinde; masseter kasa botulinum toksin uygulaması sonrası TME bölgesinde dejeneratif değişiklikler, mandibular kondilin KMY'sinde azalmalar ve trabekülasyonunda düşüşler gibi sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise masseter kasa botulinum toksin uygulamasının, osteoporoz geliştirilmiş ratlarda mandibular kondildeki kemik mineral içeriği üzerine olan etkileri incelenmiştir. Literatürde, osteoporozun çenelerde olan etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak, osteoporozu olan hastalarda masseter kasa botulinum toksin uygulaması ile ilgili yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bizim çalışmamız osteoporoz geliştirilen ratlarda botulinum toksinin etkilerinin ortaya koyulması açısından bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Ayrıca, botulinum toksinin mandibula üzerinde etkilerini inceleyen çalışmalarda genel olarak

mikro BT, histomorfometri, DXA kullanımı gibi yöntemler ile kemik dokusundaki trabekülasyon hacimleri, KMY'nin ölçümleri gibi değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır. Ancak, kemik mineral içeriğindeki değişiklikler incelenmemiştir. Bu nedenle, çalışmamızda kullanılan XRF-Spektrometre ile yapılan mandibular kondildeki elementel düzeydeki ölçümler de bu alanda bir ilk özelliği olma niteliğindedir.

Dutra ve ark yaptıkları deneysel bir çalışmada; farelerde masseter kasa tek taraflı ve tek doz botulinum toksin uygulaması sonrası subkondral kemikte ve eklem kartilajında meydana gelen farklılıkları incelemişlerdir. Toplam 32 fare kullanmışlardır ve iki gruba(n:16) ayırmışlardır. Deney grubundaki farelerin sağ masseter kaslarına 0.3U tek doz botulinum toksin uygulamışlardır. Uygulamadan 4 hafta ve 8 hafta sonra fareleri sakrifiye etmişlerdir. Mikro BT ile yapılan incelemelerde 4. ve 8. haftalardaki örneklerde kemik hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan histolojik incelemelerde ise 4. hafta ve 8. haftadaki örneklerde eklem kartilajında istatistiksel olarak anlamlı dejeneratif değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmacılar botulinum toksinin TME üzerinde olan etkisinin kısa ve orta vadede sürdüğünü ancak daha uzun dönemde incelenmesi gereken çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.²⁰⁹ Bizim çalışmamızda da; OP+BTX grubundan TME örneklerinde elde edilen Ca yüzde değerleri OP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, botulinum toksinin TME üzerinde olan etkileri ile uyum göstermektedir. Dutra ve ark'nın çalışma sonuçlarına göre botulinum toksinin mandibular kondil ve eklem kartilajına olan etkilerinin inceleme yöntemleri ele alındığında, bizim çalışmamızda da botulinum toksinin osteoporoz geliştirilmiş deneklerde olan etkilerinin incelenmesinde mikro BT ve histolojik analiz gibi yöntemlerin kullanılmasına ihtiyaç vardır.

Tsai ve ark'nın yaptıkları deneysel bir çalışmada; ratların sol masseter kaslarına botulinum toksin uygulaması sonrası mandibulada meydana gelen farklılıkları incelemişlerdir. Toplam 10 rat kullanmışlardır. Sol masseter kasa 7.5U botulinum toksin uyguladıktan 90 gün sonra ratları sakrifiye etmişlerdir. Yapılan ölçümlerde; botulinum toksin uygulanan tarafta kortikal kemik kalınlıklarında ve trabeküler kemik oranında azalma tespit etmişlerdir. KMY açısından bir farklılık olmamakla beraber kemik mineral içeriğinde anlamlı derecede düşüş olduğunu belirtmişlerdir.⁸⁸ Bizim çalışmamızda da BTX grubundaki atomik düzeyde ve moleküler düzeydeki P oranları, kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Zhao ve ark yaptıkları deneysel bir çalışmada; ratlarda retinoik asit ile osteoporoz hastalık modeli geliştirmişlerdir. Osteoporoz gelişen ratlarda antiresorptif ilaç kullanımının dozlarını incelemişlerdir. Çalışma sonuçlarında, hastalık modeli grubunda kontrol grubuna oranla Ca ve P seviyelerinin beklenenin aksine yükseldiğini belirtmişlerdir. Ancak, DXA ile yapılan KMY ölçümlerinde hastalık modeli grubundaki Ca ve P seviyesinin kontrol grubuna göre fazla olmasına rağmen, KMY'nin hastalık modeli grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük çıktığını belirtmişlerdir. Bu nedenle, kemik mineral içeriğinde farklılıklara neden olabilecek uygulamaların yapıldığı çalışmalarda daha uzun dönemdeki sonuçların incelenmesine ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, kemik yıkımı aşamalarının kemik yapımı aşamalarına göre daha yavaş meydana geldiğini bildirmişlerdir.¹⁴² Bizim çalışmamızda da; BTX grubundaki Ca yüzde değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksek sonuçlar vermiştir. Ancak, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Zhao ve ark'nın çalışma sonuçları ele alındığında, bizim çalışmamızda da botulinum toksinin kemik Ca ve P seviyelerindeki etkilerinin daha uzun dönemde değerlendirilmesine ve farklı inceleme metotlarının da kullanılmasına ihtiyaç vardır.

Fahmy ve ark yaptıkları çalışmada; farklı sürelerdeki A vitamini kullanımı ile deneysel osteoporoz modeli oluşturulan ratlarda gelişen farklılıkları incelemişlerdir. Çalışmada toplam 28 rat kullanmışlardır ve 4 ayrı gruba ($n:7$) ayırmışlardır. İlk deney grubuna, 7 gün boyunca günde bir kere olmak üzere intragastrik gavaj yöntemiyle 80mg/kg oranında A vitamini vermişlerdir. Aynı işlemleri ikinci deney grubuna 15 gün boyunca, üçüncü deney grubuna 21 gün boyunca uygulamışlardır. Her deney grubundaki ratları ilaç alımları bittikten sonra sakrifiye etmişlerdir. Ratlardan kan örnekleri ve femur örnekleri almışlardır. Ratların kan-serum analizlerinde; serum Ca ve P düzeyi tüm gruplarda anlamlı şekilde azalmıştır. 7 gün boyunca A vitamini verilen grupta serum AST ve ALP düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır. 15 gün boyunca A vitamini verilen grupta AST, ALT ve ALP anlamlı şekilde azalmıştır. 21 gün boyunca A vitamini verilen grupta ise ALT ve ALP anlamlı şekilde azalmıştır. Ratlardan alınan karaciğer örneklerinde yapılan analizlerde; oksidatif stres belirteci olan ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA düzeyleri ölçümü tüm deney gruplarında anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur. Ancak, en fazla artış 15 gün boyunca A vitamini verilen grupta olmuştur. DXA yöntemiyle yapılan incelemelerde, tüm deney gruplarında kemik mineral yoğunluğunda anlamlı

azalma görülmüştür. Kemik dokusunda yapılan spektrofometrik incelemelerde tüm deney gruplarında Ca seviyesi anlamlı şekilde azalırken, P seviyesi 14 gün boyunca A vitamini alan grupta kontrol grubu değerlerinin üzerine çıkmıştır. Yalnızca 21 gün boyunca A vitamini alan grupta P seviyesi anlamlı şekilde azalmıştır.¹⁴⁵ Bizim çalışmamızda da; OP+BTX grubundaki TME örneklerindeki Ca yüzdeleri BTX grubuna oranla daha düşük bulunmuştur ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Osteopoz mevcut durumlarda TME’de kemik matriks içeriğinin en yüksek minerali olan Ca değerinin botulinum toksin uygulaması ile negatif yönde değiştiği izlenmiştir. Bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmaması, Fahmy ve ark’nın çalışmada femur örnekleri gibi mandibulaya oranla trabeküler kemik hacmi daha yüksek olan kemik örnekleri kullanmaları ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda, osteoporoz sürecinde trabeküler kemik hacmi yüksek olan kemiklerin daha kısa sürede etkilendiği belirtilmiştir.¹³¹ Yine çalışmamız sonuçlarında; OP+BTX grubundaki P seviyelerinin BTX grubundaki P seviyelerine göre fazla olması, Fahmy ve ark’nın yaptıkları çalışmada 14 gün boyunca A vitamini verilen grupta P seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olması açısından benzerlik taşımaktadır.

Zhao ve ark yaptıkları deneysel bir çalışmada; ratlarda osteoporoz hastalık modeli geliştirmek amacıyla retinoik asit kullanmışlardır. Osteoporoz geliştirilen ratlarda steroidal bir ilaç olan diosgenin kullanımının farklı dozlarının etkisini incelemişlerdir. Çalışmada toplam 50 adet rat kullanmışlardır. Ratları; kontrol, model ve diosgenin uygulanan 3 grup olmak üzere toplam 5 gruba (n:10) ayırmışlardır. Çalışmada ratların femurlarını incelemek amacıyla DXA, histomorfometrik analiz ve spektrometrik ölçümler kullanmışlardır. DXA ile yapılan KMY ölçümlerinde kontrol grubuna oranla model grubunda anlamlı derecede düşüş olduğunu belirtmişlerdir. Ancak diosgenin uygulanan gruplarda KMY’de artışlar olduğunu belirtmişlerdir. Histomorfometrik ölçümlerde ise trabeküler kemik hacminin kontrol grubuna oranla model grubunda anlamlı derecede düştüğü ve diosgenin uygulanan gruplarda ise bu düşüşün azaldığını bildirmişlerdir. Femur örneklerinde yapılan spektrometrik incelemelerde ise kontrol grubuna oranla model grubunda ve diosgenin uygulanan gruplardaki Ca ve P oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ca ve P oranlarının, model grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde artış gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmacılar; osteoporoz geliştirilen model grubunda Ca ve P seviyelerinin azalma göstermemesinde, kemik dokulardan bu minerallerin atılım süreçlerinin uzun

olmasının etkili olduğu ve ilerleyen aşamalarındaki sonuçların gözlemlenmesine ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.¹⁴² Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda da Zhao ve ark'nın çalışmasına benzer olarak, OP oluşturulmuş ratların atomik ve moleküler düzeydeki ortalama Ca seviyesi, kontrol grubuna oranla daha yüksek elde edilmiştir. Ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Orsolic ve ark'nın yaptıkları deneysel bir çalışmada, 80mg/kg oranında retinoik asit ile osteoporoz geliştirilen ratlarda antirezorptif etkisi olan farklı ilaçların etkileri incelenmiştir. Yapılan spektrometrik incelemelerde kontrol grubuna oranla osteoporoz geliştirilen grupta Ca ve P oranlarında anlamlı düşüş izlenmiştir.²⁰² Bizim çalışmamızda ise Orsolic ve ark'nın çalışmasına benzer şekilde kontrol grubuna oranla, OP grubundaki P yüzdelerinde anlamlı derecede olmasa da düşüş görülmüştür. Ancak, Orsolic ve ark'nın çalışma sonuçlarının aksine, çalışmamızda OP grubunda elde edilen Ca yüzdeleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda; OP grubundaki Ca seviyesinin kontrol grubuna oranla düşüş göstermemesi ve P seviyesinin OP grubunda kontrol grubuna düşük olmasına rağmen anlamlı seviyede olmaması, osteoporoz hastalık modeli oluşturmada retinoik asitin çalışmalarda farklı oranlarda, farklı sürelerde ve farklı yöntemlerle kullanılması ile açıklanabilir. Wu ve ark¹⁴¹ retinoik asit kullanımı ile osteoporoz geliştirilmesini tanımladıkları çalışmada doz ayarlaması 70mg/kg olarak 14 gün boyunca intragastrik gavaj yöntemiyle önerilmiştir. Ancak, Orsolic ve ark²⁰² yaptıkları çalışmada retinoik asit dozunu 80mg/kg oranında 14 gün boyunca intragastrik gavaj ile uygulamışlardır. Liu ve ark¹⁴⁸ yaptıkları çalışmada, retinoik asit dozunu 80mg/kg oranında 4 hafta boyunca intragastrik gavaj ile uygularken, Toker ve ark²⁰⁶ ise yaptıkları çalışmada retinoik asit dozunu 80mg/kg oranında 15 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulamışlardır. Fahmy ve ark¹⁴⁵ ise yaptıkları çalışmada; 80 mg/kg oranındaki retinoik asiti 7 gün boyunca, 15 gün boyunca ve 21 gün boyunca olmak üzere ayrı gruplara uygulamışlardır. Ca seviyeleri farklı sürelerde retinoik asit uygulanan tüm gruplarda anlamlı şekilde düşerken, P seviyeleri 7 gün uygulama yapılan grupta anlamlı şekilde azalmamış, 15 gün boyunca uygulama yapılan grupta kontrol grubuna oranla yükselmiş ve sadece 21 gün boyunca tedavi gören grupta anlamlı şekilde azalma göstermiştir. Retinoik asit ile osteoporoz hastalık modeli geliştirilmesindeki yöntemsel bu farklılıklardan dolayı; retinoik asitin dozu, uygulama süresi ve uygulama şekli ile ilgili standardizasyonun

sağlanabileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca, retinoik asit ile osteoporoz hastalık modeli geliştirilen çalışmalarda büyük oranda femur ve tibia örnekleri incelenmiştir.^{140,201,205} Osteoporozun maksillofasiyal bölgede olan etkilerinin incelenmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda hastalık modeli oluşturmada genellikle overektomi kullanılmıştır.^{130,131,9} Bu nedenle, osteoporoz ve çeneler ile olan ilişkisinin incelenmesinde retinoik asit ile hastalık modeli oluşturma yöntemi ile ilgili ileri çalışmalara ve daha uzun süreli gözlemlere ihtiyaç vardır.

Hastalık modeli olarak osteoporoz geliştirilmesinde overektominin kullanıldığı bir çalışmada; ratlarda overektomi uygulamasından 60 gün sonra yapılan incelemelerde maksillada trabeküler kemik hacminde % 25'e varan azalma görülürken, mandibulada kortikal ve trabeküler kemikte anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.²¹⁰ Yapılan başka bir çalışmada ise, overektomi sonrası femur örnekleri ile mandibular kondil arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeler kısa, orta ve uzun vadede incelenmiştir. Her üç dönemde de elde edilen sonuçlarda örneklerdeki trabekülasyon miktarındaki azalma mandibular kondile göre femurda daha fazla olarak tespit edilmiştir. Çalışmacılar femur ile mandibula arasındaki bu farklılığın, mandibulanın kortikal kemik oranı açısından zengin olması ve femurun ise trabeküler kemik açısından mandibulaya göre daha zengin olması ile açıklamışlardır.¹³¹

Yapılan birçok çalışmada, osteoporoz geliştirilmesi sonrası mandibuladaki belirtilerin maksillaya oranla daha az olduğu ve daha geç dönemlerde ortaya çıktığı görülmüştür.^{132,211,212} Maksilla trabekülasyon oranı yüksek olan mandibula ise trabekülasyon oranı düşük olan kemiklerdir. Trabeküler kemiklerin yapım yıkım hızı kortikal kemiklere oranla daha yüksektir. Bunun nedeni, trabeküler kemikteki hücre sayısı ve kanlanmanın fazla olması, trabeküler kemiğin yüzey alanının daha fazla olması ile açıklanmaktadır.¹³² Bizim çalışmamızda da; OP grubundaki Ca yüzde ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak bu fark, uzun dönem sonuçların incelenmesine ihtiyaç olduğunu göstermesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda; BTX grubundaki Ca yüzdeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, BTX grubundaki P yüzdeleri kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur. Masseter kasa botulinum toksin uygulaması sonrası kısa ve orta vadede mandibular kondilde meydana gelen değişiklikleri inceleyen çalışmalarda;

kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik mineral içeriğinde azalma, trabeküler kemik hacminde azalma ve eklem kartilajında dejeneratif değişikliklerin başlaması gibi birçok sonuç bildirilmiştir. Bu nedenle, bizim çalışmamızda da botulinum toksin uygulanan grupta P yüzdelерinin kontrol grubuna oranla düşük olması önemlidir. Ancak bu farklılık anlamlı boyutta değildir. Ayrıca, botulinum toksin uygulanan gruptaki Ca seviyesinin kontrol grubuna oranla yüksek olması çalışma sonuçları ile korelasyon göstermemektedir. Bu korelasyonun olmaması çalışmanın değerlendirme yöntemindeki eksiklikler nedeniyle açıklanabilir.

Botulinum toksinin TME üzerinde olan etkilerinin incelenmesinde ve osteoporoz geliştiren hayvan modellerinin değerlendirme yöntemlerinde birçok metot kullanılmaktadır. Bunlar arasında; DXA ile KMY'nin ölçülmesi, mikro BT ile kemik hacmi oranlarının belirlenmesi, histopatolojik ve histomorfometrik yöntemlerle kemik dokusunda meydana gelen farklılıkların nitel ve nicel olarak ortaya koyulması, biyokimyasal tetkikler gibi önemli metotlar yer almaktadır. Bizim çalışmamızda temel olarak kemik mineral içeriğinin elementel düzeyde ortaya koyulmasını sağlayan XRF-Spektrometre kullanılmıştır. Çalışmamızda XRF-Spektrometre ile yapılan ölçümlerde, örneklerdeki Ca ve P'un atomik düzeyde ve moleküler düzeydeki yüzdesel oranları elde edilmiştir. Ancak, çalışmamızda osteoporoz geliştirilmesi sonucu ve botulinum toksin uygulanması sonucu mandibular kondil örneklerinde meydana gelen değişikliklerin incelenmesi amacıyla daha ayrıntılı inceleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Çalışmamız sonucunda; XRF-spektrometre ile yapılan incelemeler neticesinde çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, OP oluşturulan deneklerde botulinum toksin uygulamasının TME bölgesindeki Ca oranlarında değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde botulinum toksin uygulanan her iki grupta da fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OP oluşturulan deneklerde TME'deki Ca oranının daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında, çalışmamız bundan sonraki çalışmalara öncü olma niteliğindedir. Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda; osteoporozu olan bireylerde botulinum toksin uygulamasının TME ve çevre dokularda kısa ve uzun dönem etkilerinin farklı teşhis ve tanı yöntemleriyle değerlendirilmesi için yeni kontrollü klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

8.SONUÇ

1. Çalışmamızda; OP+BTX grubundaki atomik ve moleküler ağırlık düzeyindeki Ca yüzdesel değerleri, OP grubuna oranla daha düşük seviyede bulundu. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

2. Çalışmamızda; OP+BTX grubundaki atomik ve moleküler ağırlık düzeyindeki P yüzdesel değerleri, OP grubuna oranla daha yüksek seviyede bulundu. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

3. Çalışmamızda; BTX grubundaki atomik ve moleküler ağırlık düzeyindeki Ca yüzdesel değerleri, kontrol grubuna oranla daha yüksek seviyede bulundu. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

4. Çalışmamızda; BTX grubundaki atomik ve moleküler ağırlık düzeyindeki P yüzdesel değerleri, kontrol grubuna oranla daha düşük seviyede bulundu. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

5. Çalışmamızda; OP+BTX grubundaki atomik ve moleküler ağırlık düzeyindeki Ca yüzdesel değerleri, BTX grubuna oranla daha düşük seviyede bulundu. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

6. Çalışmamızda; OP+BTX grubundaki atomik ve moleküler ağırlık düzeyindeki P yüzdesel değerleri, BTX grubuna oranla daha yüksek seviyede bulundu. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

7. Çalışmamızda; OP grubundaki atomik ve moleküler ağırlık düzeyindeki Ca yüzdesel değerleri, kontrol grubuna oranla daha yüksek seviyede bulundu. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

8. Çalışmamızda; OP grubundaki atomik ve moleküler ağırlık düzeyindeki P yüzdesel değerleri, kontrol grubuna oranla daha düşük seviyede bulundu. Ancak, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

9. Çalışmamızda; osteoporoz geliştirilen ratlarda masseter kasa botulinum toksin uygulamasının TME üzerindeki etkilerinin incelenmesinde daha uzun dönem sonuçların değerlendirilmemesi, inceleme yöntemi olarak elementel düzeyde ölçümler yapan XRF-spektrometre'ye ek olarak DXA, mikto BT, histomorfometri gibi analiz yöntemlerinin

kullanılmaması, retinoik asit ile osteoporoz geliştirilmesinde doz ayarlaması açısından standardizasyonun olmaması gibi limitasyonlar mevcuttur.

10. Çalışmamızda; osteoporoz geliştirilen ratlarda botulinum toksin uygulaması sonucu TME örneklerinden elde edilen atomik ve moleküler düzeydeki Ca yüzde değerlerinin, osteoporoz geliştirilen ratlardaki örneklere oranla istatistik olarak anlamlı düzeyde olmasa da düşük bulunması, botulinum toksinin klinik uygulamaları sırasında postmenopozal dönemdeki kadınlarda, sekonder osteoporoza yatkınlığı olan hastalarda ve osteoporoz teşhisi konulmuş hasta gruplarında kısa zaman aralıklarıyla uzun dönem takip gerekliliği gerektiği sonuçlarına varılmıştır.



9. KAYNAKLAR

1. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular disorders: Evaluation and management. *Med Clin North Am*. Published online 2014. doi:10.1016/j.mcna.2014.08.009
2. Villa S, Raoul G, Machuron F, Ferri J, Nicot R. Improvement in quality of life after botulinum toxin injection for temporomandibular disorder. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. Published online 2019. doi:10.1016/j.jormas.2018.10.007
3. Okeson JP. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion.*; 2008.
4. Pal U, Singh N, Singh G, et al. Trends in management of myofacial pain. *Natl J Maxillofac Surg*. Published online 2014. doi:10.4103/0975-5950.154810
5. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Kupczik K, Buvinic S. Mandibular bone loss after masticatory muscles intervention with botulinum toxin: An approach from basic research to clinical findings. *Toxins (Basel)*. Published online 2019. doi:10.3390/toxins11020084
6. Matthys T, Ho Dang HA, Rafferty KL, Herring SW. Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyles after 1 injection of botulinum toxin. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. Published online 2015. doi:10.1016/j.ajodo.2015.05.034
7. Wang X, Liang T, Zhu Y, et al. Melatonin prevents bone destruction in mice with retinoic acid-induced osteoporosis. *Mol Med*. Published online 2019. doi:10.1186/s10020-019-0107-0
8. Kosugi K, Yonezu H, Kawashima S, Honda K, Arai Y, Shibahara T. A longitudinal study of the effect of experimental osteoporosis on bone trabecular structure in the rat mandibular condyle. *Cranio - J Craniomandib Pract*. Published online 2013. doi:10.1179/crn.2013.022
9. Jiang L, Shen X, Wei L, Zhou Q, Gao Y. Effects of bisphosphonates on mandibular condyle of ovariectomized osteoporotic rats using micro-ct and histomorphometric analysis. *J Oral Pathol Med*. Published online 2017. doi:10.1111/jop.12499
10. Tamimi D, Kocasarac HD, Mardini S. Imaging of the Temporomandibular Joint.

Semin Roentgenol. Published online 2019. doi:10.1053/j.ro.2019.03.007

11. Bender ME, Lipin RB, Goudy SL. Development of the Pediatric Temporomandibular Joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* Published online 2018. doi:10.1016/j.coms.2017.09.002
12. Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, et al. Anatomy of the Temporomandibular Joint. *Semin Ultrasound, CT MRI.* Published online 2007. doi:10.1053/j.sult.2007.02.002
13. Mérida-Velasco JR, Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín-Ferra J, Jiménez-Collado J. Development of the human temporomandibular joint. *Anat Rec.* Published online 1999. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(19990501)255:1<20::AID-AR4>3.0.CO;2-N
14. Keith L. Moore BA MSc PhD DSc FIAC FRSM FAAA, T. V. N. Persaud MD PhD DSc FRCPath (Lond.) FAAA MGTMsP-. *Developing Human- Clinically Oriented Embryolog.*; 2016.
15. Bagheri SC, Bell RB, Khan HA. *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery.*; 2012. doi:10.1016/C2009-0-32713-0
16. Karlis V, Glickman R. TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISEASE: Nonsurgical Management of Temporomandibular Disorders. In: *Peterson's Principles of Oral & Maxillofacial Surgery.* ; 2004.
17. Docherty N. *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry 2nd.* Philadelphia: Saunders, Elsevier Incorporation; 2011, p. 256-265.; 2012. doi:10.1038/sj.bdj.2012.517
18. White SC, Pharoah MJ. *Oral Radiology Principles and Interpretation 7th Edition.*; 2009.
19. Sherwood I, Sherwood I. Dental Anatomy, Physiology, Histology and Occlusion. In: *Essentials of Operative Dentistry.* ; 2010. doi:10.5005/jp/books/11151_5
20. Keith DA. Development of the human temporomandibular joint. *Br J Oral Surg.* Published online 1982. doi:10.1016/S0007-117X(82)80042-5
21. Yalcin S and, Aktaş İ. *Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalıklarına*

Yaklaşım. Vestiyer Yayın Grubu, İstanbul, 2010: P. 10-33.; 2010.

22. Tasaki MM, Westesson PL, Isberg AM, Ren YF, Tallents RH. Classification and prevalence of temporomandibular joint disk displacement in patients and symptom-free volunteers. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. Published online 1996. doi:10.1016/S0889-5406(96)70148-8
23. Michael Miloro, G.E. Ghali, Peter E. Larsen PDW. *Peterson's Principles of Oral Anda Maxillofacial Surgery*.; 2012.
24. Dijkgraaf LC, De Bont LGM, Boering G, Liem RSB. Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. Published online 1996. doi:10.1016/S0278-2391(96)90755-7
25. Singh M, Detamore MS. Biomechanical properties of the mandibular condylar cartilage and their relevance to the TMJ disc. *J Biomech*. Published online 2009. doi:10.1016/j.jbiomech.2008.12.012
26. Langendoen J, Müller J, Jull GA. Retrodiscal tissue of the temporomandibular joint: Clinical anatomy and its role in diagnosis and treatment of arthropathies. *Man Ther*. Published online 1997. doi:10.1054/math.1997.0299
27. OSBORN JW. The temporomandibular ligament and the articular eminence as constraints during jaw opening. *J Oral Rehabil*. Published online 1989. doi:10.1111/j.1365-2842.1989.tb01348.x
28. *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry 2nd. Philadelphia: Saunders, Elsevier Incorporation; 2011, p. 242-253.; 2011.*
29. Morimoto T, Abekura H, Tokuyama H, Hamada T. Alteration in the bite force and EMG activity with changes in the vertical dimension of edentulous subjects. *J Oral Rehabil*. Published online 1996. doi:10.1111/j.1365-2842.1996.tb00861.x
30. Alamoudi N. Correlation between oral parafunction and temporomandibular disorders and emotional status among Saudi children. *J Clin Pediatr Dent*. Published online 2001. doi:10.17796/jcpd.26.1.m24280163t5q65x6
31. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome

- in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology*. Published online 2005. doi:10.1093/rheumatology/keh557
32. Jacobson A. Color atlas of dental medicine. tmj disorders and orofacial pain. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2003;123(6):709. doi:10.1016/s0889-5406(03)00249-x
 33. Mahan PE. TMJ Disorders and Orofacial Pain. The role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic approach. *Dentomaxillofac Radiol*. Published online 2003. doi:10.1259/dmfr/13389903
 34. Türker M, Yücetaş Ş. *Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. 2. Baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara, 1999.; 1999.*
 35. Alpaslan C. *AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ Kanıta Dayalı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları QUINTESENCE PUBLISHING,2018.; 2018.*
 36. Harkness, E.J., Wagner E. *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents. Williams& Wilkins, USA.; 1995.*
 37. Porto GG, Vasconcelos BCDE, Andrade ESDS, Silva VA. Comparison between human and rat TMJ: Anatomic and histopathologic features. *Acta Cir Bras*. Published online 2010. doi:10.1590/S0102-86502010000300012
 38. Orset E, Chaffanjon P, Bettega G. Temporomandibular joint model: Anatomic and radiologic comparison between rat and human. *Surg Radiol Anat*. Published online 2014. doi:10.1007/s00276-013-1159-4
 39. Costen JB. I. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Published online 1934. doi:10.1177/000348943404300101
 40. Shore NA. Temporomandibular Joint Dysfunction in Otolaryngology. *Arch Otolaryngol*. 1963;78(200):4.
 41. Carlsson GE, Öberg T. Remodelling of the temporomandibular joints. *Oral Sci Rev*. Published online 1974.
 42. Laskin DM. Etiology of the pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc*. Published online 1969. doi:10.14219/jada.archive.1969.0234

43. Ungor C, Atasoy KT, Taskesen F, et al. Short-term results of prolotherapy in the management of temporomandibular joint dislocation. *J Craniofac Surg*. Published online 2013. doi:10.1097/SCS.0b013e31827ff14f
44. Kang H, Bao G j., Qi S n. Biomechanical responses of human temporomandibular joint disc under tension and compression. *Int J Oral Maxillofac Surg*. Published online 2006. doi:10.1016/j.ijom.2006.03.005
45. Ameer Al-Jundi M, John MT, Setz JM, Szentpétery A, Kuss O. Meta-analysis of treatment need for temporomandibular disorders in adult nonpatients. *J Orofac Pain*. Published online 2008.
46. Monje-Gil F, Nitzan D, González-García R. Temporomandibular joint arthrocentesis. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Published online 2012. doi:10.4317/medoral.17670
47. Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE. A prospective investigation over two decades on signs and symptoms of temporomandibular disorders and associated variables. A final summary. *Acta Odontol Scand*. Published online 2005. doi:10.1080/00016350510019739
48. Haviv Y, Rettman A, Aframian D, Sharav Y, Benoliel R. Myofascial Pain: An Open Study on the Pharmacotherapeutic Response to Stepped Treatment with Tricyclic Antidepressants and Gabapentin. *J Oral Facial Pain Headache*. Published online 2015. doi:10.11607/ofph.1408
49. Jiménez-Silva A, Peña-Durán C, Tobar-Reyes J, Frugone-Zambra R. Sleep and awake bruxism in adults and its relationship with temporomandibular disorders: A systematic review from 2003 to 2014. *Acta Odontol Scand*. Published online 2017. doi:10.1080/00016357.2016.1247465
50. Çakur B, Bayrakdar İŞ. No proven correlations between bone quality and degenerative bone changes in the mandibular condyle and articular eminence in temporomandibular joint dysfunction. *Oral Radiol*. Published online 2016. doi:10.1007/s11282-015-0206-8
51. Roy WA. Temporomandibular Disorders: An Evidence-Based Approach to

- Diagnosis and Treatment. *Phys Ther*. Published online 2006.
doi:10.2522/ptj.2006.86.10.1451.2
52. Mercuri LG, Olson RE, Laskin DM. The Specificity of Response to Experimental Stress in Patients with Myofascial Pain Dysfunction Syndrome. *J Dent Res*. Published online 1979. doi:10.1177/00220345790580090401
 53. van der Laan GJ, Duinkerke AS, Luteijn F, van de Poel AC. Role of psychologic and social variables in TMJ Pain Dysfunction Syndrome (PDS) symptoms. *Community Dent Oral Epidemiol*. Published online 1988. doi:10.1111/j.1600-0528.1988.tb01773.x
 54. Ohrbach R, McCall WD, Rudy TE, et al. The stress-hyperactivity-pain theory of myogenic pain: Proposal for a revised theory. *Pain Forum*. Published online 1996. doi:10.1016/S1082-3174(96)80069-9
 55. Dworkin SF. Illness behavior and dysfunction: Review of concepts and application to chronic pain. In: *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. ; 1991. doi:10.1139/y91-099
 56. Wilkes CH. Internal Derangements of the Temporomandibular Joint: Pathological Variations. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. Published online 1989. doi:10.1001/archotol.1989.01860280067019
 57. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. Published online 2014. doi:10.11607/jop.1151
 58. Bell WE. *Temporomandibular Disorders: Classification, Diagnosis and Management*. 3rd Ed. Yearbook Medical Publishers, Chicago.; 1990.
 59. Yengin E. *Temporomandibular Rahatsızlıklarda Teşhis ve Tedavi*.; 2010.
 60. Wise EA, Riley JL, Robinson ME. Clinical pain perception and hormone replacement therapy in postmenopausal women experiencing orofacial pain. *Clin J Pain*. Published online 2000. doi:10.1097/00002508-200006000-00005

61. Cannon WB. Again the James-Lange and the thalamic theories of emotion. *Psychol Rev*. Published online 1931. doi:10.1037/h0072957
62. Ögütçen-Toller M, Juniper RP. The development of the human lateral pterygoid muscle and the temporomandibular joint and related structures: a three-dimensional approach. *Early Hum Dev*. Published online 1994. doi:10.1016/0378-3782(94)90070-1
63. Frost EAM. Myofascial Pain and Dysfunction, The Trigger Point Manual, 2nd Edition. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001;13(1):69-70.
64. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain - basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil*. Published online 2010. doi:10.1111/j.1365-2842.2010.02074.x
65. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain*. Published online 2002. doi:10.1097/00002508-200211001-00013
66. Laskin DM. The Use of Botulinum Toxin for the Treatment of Myofascial Pain in the Masticatory Muscles. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. Published online 2018. doi:10.1016/j.coms.2018.04.004
67. Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. Published online 2015. doi:10.1016/j.ijom.2015.04.003
68. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull*. Published online 1991. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072498
69. Moreno-Fernández AM, Jiménez-Castellanos E, Iglesias-Linares A, Bueso-Madrid D, Fernández-Rodríguez A, de Miguel M. Fibromyalgia syndrome and temporomandibular disorders with muscular pain. A review. *Mod Rheumatol*. Published online 2017. doi:10.1080/14397595.2016.1221788
70. Sinisalu V, Akermann S. Temporomandibular disorders. *Eesti Arst*. Published online 2016. doi:10.25241/stomaeduj.2019.6(3).bookreview.3

71. Marbach JJ. Temporomandibular pain and dysfunction syndrome. History, physical examination, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. Published online 1996. doi:10.1016/S0889-857X(05)70283-0
72. Le Ta, Ra D. Treatment of Painful Temporomandibular Joints With a Cyclooxygenase-2 Inhibitor: A Randomized Placebo-Controlled Comparison of Celecoxib to Naproxen. *Pain*. Published online 2004.
73. Ucar M, Sarp Ü, Koca İ, et al. Effectiveness of a home exercise program in combination with ultrasound therapy for temporomandibular joint disorders. *J Phys Ther Sci*. Published online 2014. doi:10.1589/jpts.26.1847
74. Desai MJ, Saini V, Saini S. Myofascial Pain Syndrome: A Treatment Review. *Pain Ther*. Published online 2013. doi:10.1007/s40122-013-0006-y
75. Shi Z, Lv J, Xiaoyu L, Zheng LW, Yang XW. Condylar Degradation from Decreased Occlusal Loading following Masticatory Muscle Atrophy. *Biomed Res Int*. Published online 2018. doi:10.1155/2018/6947612
76. Bil FÜS, Derg T, Altıntaş NY. Orofasial Bölgede Botulinum Toksin Uygulamaları. 2016;30(1):43-49.
77. Lee KC, Pascal AB, Halepas S, Koch A. What Are the Most Commonly Reported Complications With Cosmetic Botulinum Toxin Type A Treatments? *J Oral Maxillofac Surg*. Published online 2020. doi:10.1016/j.joms.2020.02.016
78. Raphael KG, Tadinada A, Bradshaw JM, et al. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: A pilot study. *J Oral Rehabil*. Published online 2014. doi:10.1111/joor.12180
79. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online 2013. doi:10.1002/14651858.CD007510.pub3
80. Li M, Goldberger BA, Hopkins C. Fatal Case of BOTOX®-Related Anaphylaxis? *J Forensic Sci*. Published online 2005. doi:10.1520/jfs2004196
81. M.R. L, V. D, F. C, et al. Muscle-bone interactions: From experimental models to

- the clinic? A critical update. *Mol Cell Endocrinol*. Published online 2016.
82. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep*. Published online 2014. doi:10.1038/bonekey.2013.215
 83. Xiao W, Wang Y, Pacios S, Li S, Graves DT. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. *Front Oral Biol*. Published online 2015. doi:10.1159/000351895
 84. Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res*. Published online 2004. doi:10.1359/JBMR.040307
 85. Anderson PSL, Renaud S, Rayfield EJ. Adaptive plasticity in the mouse mandible. *BMC Evol Biol*. Published online 2014. doi:10.1186/1471-2148-14-85
 86. Kün-Darbois JD, Manero F, Rony L, Chappard D. Contrast enhancement with uranyl acetate allows quantitative analysis of the articular cartilage by microCT: Application to mandibular condyles in the BTX rat model of disuse. *Micron*. Published online 2017. doi:10.1016/j.micron.2017.03.008
 87. Kün-Darbois JD, Libouban H, Chappard D. Botulinum toxin in masticatory muscles of the adult rat induces bone loss at the condyle and alveolar regions of the mandible associated with a bone proliferation at a muscle enthesis. *Bone*. Published online 2015. doi:10.1016/j.bone.2015.03.023
 88. Tsai CY, Huang RY, Lee CM, Hsiao WT, Yang LY. Morphologic and Bony Structural Changes in the Mandible After a Unilateral Injection of Botulinum Neurotoxin in Adult Rats. *J Oral Maxillofac Surg*. Published online 2010. doi:10.1016/j.joms.2009.12.009
 89. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Torres-Quintana MA, et al. Early molecular response and microanatomical changes in the masseter muscle and mandibular head after botulinum toxin intervention in adult mice. *Ann Anat*. Published online 2018. doi:10.1016/j.aanat.2017.11.009
 90. Dutra EH, O'Brien MH, Lima A, et al. Cellular and matrix response of the mandibular condylar cartilage to botulinum toxin. *PLoS One*. Published online

2016. doi:10.1371/journal.pone.0164599

91. B. H, M.H. O, S. A. Osteoporoz tanisinda falangeal absorpsiyometri tekniginin dual enerji X-isini absorpsiyometri teknigi ile karsilas tirilmesiComparison of phalangeal absorptiometry technique with dual energy X-ray absorptiometry technique in the diagnosis of osteoporosis. *Turkiye Fiz Tip ve Rehabil Derg.* Published online 2009.
92. Eastell R. Prevention and management of osteoporosis. *Med (United Kingdom).* Published online 2017. doi:10.1016/j.mpmed.2017.06.004
93. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* Published online 2014. doi:10.1007/s00198-014-2655-z
94. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* Published online 2014. doi:10.1007/s00198-014-2794-2
95. Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int.* Published online 2005. doi:10.1007/s00198-004-1735-x
96. Hallberg I, Rosenqvist AM, Kartous L, Löfman O, Wahlström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* Published online 2004. doi:10.1007/s00198-004-1622-5
97. Hadjidakis DJ, Kokkinakis EP, Sfakianakis ME, Raptis SA. Bone density patterns after normal and premature menopause. *Maturitas.* Published online 2003. doi:10.1016/S0378-5122(03)00040-9
98. Sirola J, Kröger H, Honkanen R, et al. Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: A prospective study. *Maturitas.* Published online 2003. doi:10.1016/S0378-5122(03)00150-6
99. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause.* Published online 2007. doi:10.1097/gme.0b013e31804c793d

100. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Clin Med*. Published online 1978. doi:10.5555/uri:pii:0022214378900331
101. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. Published online 2006. doi:10.1007/s00198-006-0172-4
102. Pivec R, Issa K, Kapadia BH, et al. Incidence and future projections of periprosthetic femoral fracture following primary total hip arthroplasty: An analysis of international registry data. *J Long Term Eff Med Implants*. Published online 2015. doi:10.1615/JLongTermEffMedImplants.2015012625
103. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res*. Published online 1998. doi:10.1359/jbmr.1998.13.12.1915
104. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: A nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int*. Published online 2005. doi:10.1007/s00198-004-1680-8
105. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How Many Women Have Osteoporosis? *J Bone Miner Res*. Published online 2005. doi:10.1359/jbmr.2005.20.5.886
106. Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, Matsuzaki T, Yoneshima H, Marumo F. Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese population-based osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int*. Published online 2001. doi:10.1007/s001980170073
107. Gauthier A, Kanis JA, Martin M, et al. Development and validation of a disease model for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. Published online 2011. doi:10.1007/s00198-010-1358-3
108. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study. *Osteoporos Int*. Published online 2012. doi:10.1007/s00198-011-1655-5
109. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *J Clin*

Invest. Published online 2005. doi:10.1172/JCI27071

110. TEMD. *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.*; 2019.
111. Organization WH. Who Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis At Primary Health. *World Heal Meet Rep Brussels, Belgium, 2004.* Published online 2007.
112. Miller PD. Management of severe osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(4):473-488. doi:10.1517/14656566.2016.1124856
113. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* Published online 2000. doi:10.1007/s001980050281
114. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J.* Published online 2007. doi:10.1136/pgmj.2007.057505
115. TEMD. *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.*; 2019.
116. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* Published online 2013. doi:10.1007/s11657-013-0137-0
117. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis: A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *Obstet Gynecol Surv.* Published online 1992. doi:10.1097/00006254-199203000-00025
118. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* Published online 2013. doi:10.1007/s00198-012-2224-2
119. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference

- intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online 2011.
doi:10.1210/jc.2010-2704
120. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. preventive services task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. Published online 2013. doi:10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603
 121. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, Kressig RW, Muehlbauer T. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: A systematic review. *Sport Med*. Published online 2013.
doi:10.1007/s40279-013-0041-1
 122. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online 2012. doi:10.1002/14651858.CD007146.pub3
 123. Giampietro PF, McCarty C, Mukesh B, et al. The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: A pilot study utilizing the marshfield clinic personalized medicine cohort. *Osteoporos Int*. Published online 2010. doi:10.1007/s00198-009-0981-3
 124. Daniell HW. Osteoporosis of the Slender Smoker: Vertebral Compression Fractures and Loss of Metacarpal Cortex in Relation to Postmenopausal Cigarette Smoking and Lack of Obesity. *Arch Intern Med*. Published online 1976.
doi:10.1001/archinte.136.3.298
 125. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. Published online 2005. doi:10.1007/s00198-004-1734-y
 126. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. Published online 2010.
doi:10.4158/EP.16.S3.1
 127. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. Published online 2017.

doi:10.1007/s11657-017-0324-5

128. Kanis JA, Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int*. Published online 1994. doi:10.1007/BF01622200
129. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-Year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat*. Published online 2001. doi:10.1023/A:1006478317173
130. Dai QG, Zhang P, Wu YQ, et al. Ovariectomy induces osteoporosis in the maxillary alveolar bone: An in vivo micro-CT and histomorphometric analysis in rats. *Oral Dis*. Published online 2014. doi:10.1111/odi.12166
131. Fujita T, Kawata T, Tokimasa C, Kaku M, Kawasoko S, Tanne K. Influences of ovariectomy and orchietomy on the remodeling of mandibular condyle in mice. *J Craniofac Genet Dev Biol*. Published online 1998.
132. Shimizu M, Furuya R, Kawawa T, Sasaki T. Bone wound healing after maxillary molar extraction in ovariectomized aged rats: Quantitative backscattered electron image analysis. *Anat Rec*. Published online 2000. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(20000501)259:1<76::AID-AR9>3.0.CO;2-0
133. Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S. Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. Published online 2001. doi:10.1067/moe.2001.116494
134. Tadinada A, Ortiz D, Taxel P, et al. CBCT evaluation of buccal bone regeneration in postmenopausal women with and without osteopenia or osteoporosis undergoing dental implant therapy. *J Prosthet Dent*. Published online 2015. doi:10.1016/j.prosdent.2015.02.015
135. Güngör E, Yildirim D, Çevik R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Oral Sci*. Published online 2016. doi:10.2334/josnusd.15-0609

136. Komori T. Animal models for osteoporosis. *Eur J Pharmacol*. Published online 2015. doi:10.1016/j.ejphar.2015.03.028
137. Li M, Shen Y, Wronski TJ. Time course of femoral neck osteopenia in ovariectomized rats. *Bone*. Published online 1997. doi:10.1016/S8756-3282(96)00317-1
138. Chavassieux P, Garnero P, Duboeuf F, et al. Effects of a new selective estrogen receptor modulator (MDL 103,323) on cancellous and cortical bone in ovariectomized ewes: A biochemical, histomorphometric, and densitometric study. *J Bone Miner Res*. Published online 2001. doi:10.1359/jbmr.2001.16.1.89
139. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, et al. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res*. Published online 2004. doi:10.1359/JBMR.040811
140. Bikle DD, Morey-Holton ER, Doty SB, Currier PA, Tanner SJ, Halloran BP. Alendronate increases skeletal mass of growing rats during unloading by inhibiting resorption of calcified cartilage. *J Bone Miner Res*. Published online 1994. doi:10.1002/jbmr.5650091115
141. Wu B, Xu B, Huang TY, Wang JR. A model of osteoporosis induced by retinoic acid in male wistar rats. *Yaoxue Xuebao*. Published online 1996.
142. Zhao S, Niu F, Xu CY, et al. Diosgenin prevents bone loss on retinoic acid-induced osteoporosis in rats. *Ir J Med Sci*. Published online 2016. doi:10.1007/s11845-015-1309-2
143. Wei M, Yang Z, Li P, Zhang Y, Sse WC. Anti-osteoporosis activity of naringin in the retinoic acid-induced osteoporosis model. *Am J Chin Med*. Published online 2007. doi:10.1142/S0192415X07005156
144. Cheng M, Liang X hua, Wang Q wei, Deng Y ting, Zhao Z xin, Liu X ying. Ursolic Acid Prevents Retinoic Acid-Induced Bone Loss in Rats. *Chin J Integr Med*. Published online 2019. doi:10.1007/s11655-018-3050-y
145. Fahmy SR, Soliman AM. Oxidative stress as a risk factor of osteoporotic model induced by vitamin A in rats. *Aust J Basic Appl Sci*. Published online 2009.

146. Xu P, Guo X, Zhang YG, Li YF, Cao JL, Xiong YM. The effect of retinoic acid on induction of osteoporotic model rats and the possible mechanism. *J Sichuan Univ (Medical Sci Ed)*. Published online 2005.
147. Hu L, Lind T, Sundqvist A, Jacobson A, Melhus H. Retinoic acid increases proliferation of human osteoclast progenitors and inhibits RANKL-stimulated osteoclast differentiation by suppressing RANK. *PLoS One*. Published online 2010. doi:10.1371/journal.pone.0013305
148. Liu X, Zheng J, Li F, et al. Lactobacillus Plantarum HFY15 Helps Prevent Retinoic Acid-Induced Secondary Osteoporosis in Wistar Rats. *Evidence-based Complement Altern Med*. Published online 2020. doi:10.1155/2020/2054389
149. Lima I, Anjos MJ, Farias MLF, et al. Bone diagnosis by X-ray techniques. *Eur J Radiol*. Published online 2008. doi:10.1016/j.ejrad.2008.04.046
150. Ballarre J, Desimone PM, Chorro M, Baca M, Orellano JC, Ceré SM. Bone quality around bioactive silica-based coated stainless steel implants: Analysis by Micro-Raman, XRF and XAS techniques. *J Struct Biol*. Published online 2013. doi:10.1016/j.jsb.2013.09.016
151. Lodberg A, Vegger JB, Jensen MV, Larsen CM, Thomsen JS, Brüel A. Immobilization induced osteopenia is strain specific in mice. *Bone Reports*. Published online 2015. doi:10.1016/j.bonr.2015.04.001
152. Wadhwa S, Kapila S. TMJ Disorders: Future Innovations in Diagnostics and Therapeutics. *J Dent Educ*. Published online 2008. doi:10.1002/j.0022-0337.2008.72.8.tb04569.x
153. De Kanter RJAM, Battistuzzi PGFCM, Kayser AF, et al. Prevalence in the Dutch Adult Population and a Meta-analysis of Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorder. *J Dent Res*. Published online 1993. doi:10.1177/00220345930720110901
154. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc*. Published online 1993. doi:10.14219/jada.archive.1993.0200

155. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: A systematic review of axis i epidemiologic findings. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. Published online 2011. doi:10.1016/j.tripleo.2011.04.021
156. Alarcón JA, Martín C, Palma JC. Effect of unilateral posterior crossbite on the electromyographic activity of human masticatory muscles. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. Published online 2000. doi:10.1067/mod.2000.103252
157. Poveda Roda R, Bagan J V., Díaz Fernández JM, Hernández Bazán S, Jiménez Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: classification, epidemiology and risk factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Published online 2007.
158. M. S, Z. B, A. H, B. O, P. R. The prevalence of myofascial pain and its association with occlusal factors in a threshold country non-patient population. *Clin Oral Investig*. Published online 2007.
159. Velly AM, Gornitsky M, Philippe P. Contributing factors to chronic myofascial pain: A case-control study. *Pain*. Published online 2003. doi:10.1016/S0304-3959(03)00074-5
160. SCHIFFMAN EL, FRICTON JR, HALEY D. The relationship of occlusion, parafunctional habits and recent life events to mandibular dysfunction in a non-patient population. *J Oral Rehabil*. Published online 1992. doi:10.1111/j.1365-2842.1992.tb01095.x
161. Lobbezoo F, Lavigne GJ. Do bruxism and temporomandibular disorders have a cause-and-effect relationship? *J Orofac Pain*. Published online 1997.
162. Manfredini D, Cantini E, Romagnoli M, Bosco M. Prevalence of bruxism in patients with different Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) diagnoses. *Cranio*. Published online 2003. doi:10.1080/08869634.2003.11746263
163. Salé H, Isberg A. Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma a controlled prospective study. *J Am Dent Assoc*. Published

online 2007. doi:10.14219/jada.archive.2007.0320

164. Dworkin SF, Massoth DL. Temporomandibular disorders and chronic pain: Disease or illness? *J Prosthet Dent*. Published online 1994. doi:10.1016/0022-3913(94)90213-5
165. Suvinen TI, Hanes KR, Reade PC. Outcome of therapy in the conservative management of temporomandibular pain dysfunction disorder. *J Oral Rehabil*. Published online 1997. doi:10.1111/j.1365-2842.1997.tb00267.x
166. Suvinen TI, Reade PC. Temporomandibular disorders: a critical review of the nature of pain and its assessment. *J Orofac Pain*. Published online 1995.
167. Wang J, Chao Y, Wan Q, Zhu Z. The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders. *Med Hypotheses*. Published online 2008. doi:10.1016/j.mehy.2008.05.011
168. Milam SB, Aufdemorte TB, Sheridan PJ, Triplett RG, Van Sickels JE, Holt GR. Sexual dimorphism in the distribution of estrogen receptors in the temporomandibular joint complex of the baboon. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. Published online 1987. doi:10.1016/0030-4220(87)90025-9
169. Omar Abubaker A, F. Raslan W, C. Sotereanos G. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: A preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg*. Published online 1993. doi:10.1016/S0278-2391(10)80448-3
170. Okeson JP, de Leeuw R. Differential Diagnosis of Temporomandibular Disorders and Other Orofacial Pain Disorders. *Dent Clin North Am*. Published online 2011. doi:10.1016/j.cden.2010.08.007
171. Bilici IŞ, Emes Y, Aybar B, Yalçın S. Evaluation of the effects of occlusal splint, trigger point injection and arthrocentesis in the treatment of internal derangement patients with myofascial pain disorders. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. Published online 2018. doi:10.1016/j.jcms.2018.03.018
172. Kurita H, Ikeda K, Kurashina K. Evaluation of the effect of a stabilization splint on occlusal force in patients with masticatory muscle disorders. *J Oral Rehabil*.

Published online 2000. doi:10.1046/j.1365-2842.2000.00498.x

173. Hong CZ, Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*. Published online 1998. doi:10.1016/S0003-9993(98)90371-9
174. Gül K, Onal SA. [Comparison of non-invasive and invasive techniques in the treatment of patients with myofascial pain syndrome]. *Agri*. 2009;21(3):104-112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780001>
175. Simunovic Z. Low level laser therapy with trigger points technique: A clinical study on 243 patients. *J Clin Laser Med Surg*. Published online 1996. doi:10.1089/clm.1996.14.163
176. Gazi MCB, Issy AM, Ávila IP, Sakata RK. Comparison of Acupuncture to Injection for Myofascial Trigger Point Pain. *Pain Pract*. Published online 2011. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00396.x
177. Singer E, Dionne R. A controlled evaluation of ibuprofen and diazepam for chronic orofacial muscle pain. *J Orofac Pain*. Published online 1997.
178. Altındış T, Güngörmüş M. Thermographic evaluation of occlusal splint and low level laser therapy in myofascial pain syndrome. *Complement Ther Med*. Published online 2019. doi:10.1016/j.ctim.2019.05.006
179. Kostrzewa-Janicka J, Mierzwinska-Nastalska E, Rolski D, Szczyrek P. Occlusal stabilization splint therapy in orofacial pain and tension-type headache. *Adv Exp Med Biol*. Published online 2013. doi:10.1007/978-94-007-6627-3_27
180. Sidebottom AJ, Patel AA, Amin J. Botulinum injection for the management of myofascial pain in the masticatory muscles. A prospective outcome study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. Published online 2013. doi:10.1016/j.bjoms.2012.07.002
181. Jadhao VA, Lokhande N, Habbu SG, Sewane S, Dongare S, Goyal N. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. *Indian J Dent Res*. Published online 2017. doi:10.4103/ijdr.IJDR_125_17

182. Yurttutan ME, Tütüncüler Sancak K, Tüzüner AM. Which Treatment Is Effective for Bruxism: Occlusal Splints or Botulinum Toxin? In: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. ; 2019. doi:10.1016/j.joms.2019.06.005
183. Lee HJ, Kim SJ, Lee KJ, Yu HS, Baik HS. Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: A longitudinal study. *Korean J Orthod*. Published online 2017. doi:10.4041/kjod.2017.47.4.222
184. Yilmaz HH, Yaşar F. Osteoporoz ve dişhekımlığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2009;10(4):59-64. doi:10.17343/sdutfd.28040
185. Groen JJ, Duyvensz F, Halsted JA. Diffuse Alveolar Atrophy of the Jaw (Non-Inflammatory Form of Parodontal Disease) and Pre-Senile Osteoporosis. *Gerontol Clin (Basel)*. Published online 1960. doi:10.1159/000244610
186. Manson JD, Lucas RB. A microradiographic study of age changes in the human mandible. *Arch Oral Biol*. Published online 1962. doi:10.1016/0003-9969(62)90125-5
187. Atkinson PJ, Woodhead C. Changes in human mandibular structure with age. *Arch Oral Biol*. Published online 1968. doi:10.1016/0003-9969(68)90027-7
188. Baylink DJ, Wergedal JE, Yamamoto K, Manzke E. Systemic factors in alveolar bone loss. *J Prosthet Dent*. Published online 1974. doi:10.1016/0022-3913(74)90170-X
189. VON WOWER N. Variations in structure within the trabecular bone of the mandible. *Eur J Oral Sci*. Published online 1977. doi:10.1111/j.1600-0722.1977.tb02123.x
190. Kribbs PJ, Chesnut CH, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent*. Published online 1989. doi:10.1016/0022-3913(89)90596-9
191. Gardner LI, Dziados JE, Jones BH, et al. Prevention of lower extremity stress fractures: A controlled trial of a shock absorbent insole. *Am J Public Health*. Published online 1988. doi:10.2105/AJPH.78.12.1563

192. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, et al. Periodontal Status of Women Taking Postmenopausal Estrogen Supplementation. *J Periodontol*. Published online 1993. doi:10.1902/jop.1993.64.10.957
193. Ueno T, Kagawa T, Kanou M, et al. Pathological change of articular cartilage in the mandibular head treated with immunosuppressant FK 506. *Histol Histopathol*. Published online 2004. doi:10.14670/HH-19.15
194. Calciolari E, Donos N, Park JC, Petrie A, Mardas N. Panoramic Measures for Oral Bone Mass in Detecting Osteoporosis. *J Dent Res*. Published online 2015. doi:10.1177/0022034514554949
195. Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Eur J Oral Sci*. Published online 1994. doi:10.1111/j.1600-0722.1994.tb01156.x
196. Jagelaviciene E, Krasauskiene A, Zalinkevicius R, Kubilius R, Vaitkeviciene I. The relationship between the calcaneal bone mineral density and the mental index in post-menopausal females. *Dentomaxillofacial Radiol*. Published online 2013. doi:10.1259/dmfr.20120050
197. Drozdowska B, Pluskiewicz W, Tarnawska B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Dentomaxillofacial Radiol*. Published online 2002. doi:10.1038/sj.dmfr.4600729
198. Marandi S, Bagherpour A, Imanimoghaddam M, Hatef M, Haghighi A. Panoramic-based mandibular indices and bone mineral density of femoral neck and lumbar vertebrae in women. *J Dent (Tehran)*. Published online 2010.
199. Leite AF, Figueiredo PT de S, Guia CM, Melo NS, de Paula AP. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. Published online 2010. doi:10.1016/j.tripleo.2009.02.028
200. Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ. FDA guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone*. Published online 1995. doi:10.1016/8756-

3282(95)00285-L

201. Iannaccone PM, Jacob HJ. Rats! *DMM Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):206-210. doi:10.1242/dmm.002733
202. Oršolić N, Goluža E, Dikić D, et al. Role of flavonoids on oxidative stress and mineral contents in the retinoic acid-induced bone loss model of rat. *Eur J Nutr.* Published online 2014. doi:10.1007/s00394-013-0622-7
203. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc.* Published online 2011. doi:10.4065/mcp.2010.0636
204. Bagi CM, Berryman E, Moalli MR. Comparative bone anatomy of commonly used laboratory animals: Implications for drug discovery. *Comp Med.* Published online 2011.
205. Liao EY, Luo X hang, Wang W bo, et al. Effects of different nylestriol/levonorgestrel dosages on bone metabolism in female Sprague-Dawley rats with retinoic acid-induced osteoporosis. *Endocr Res.* Published online 2003. doi:10.1081/ERC-120018674
206. Toker H, Ozdemir H, Balci Yuce H, Goze F. The effect of boron on alveolar bone loss in osteoporotic rats. *J Dent Sci.* Published online 2016. doi:10.1016/j.jds.2016.03.011
207. Gart MS, Gutowski KA. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clin Plast Surg.* Published online 2016. doi:10.1016/j.cps.2016.03.003
208. Klein AW, Carruthers A, Fagien S, Lowe NJ. Comparisons among botulinum toxins: An evidence-based review. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(6):413-422. doi:10.1097/PRS.0b013e318170813c
209. Dutra EH, Yadav S. The effects on the mandibular condyle of Botox injection into the masseter are not transient. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* Published online 2019. doi:10.1016/j.ajodo.2018.08.023
210. Zaffe D, Paganelli C, Cocchi D. Induction and pharmacological treatment of oral osteopenia in rats. *Minerva Stomatol.* Published online 1999.

211. Hsieh YD, Devlin H, McCord F. The effect of ovariectomy on the healing tooth socket of the rat. *Arch Oral Biol*. Published online 1995. doi:10.1016/0003-9969(94)00197-J
212. Jahangiri L, Kim A, Nishimura I. Effect of ovariectomy on the local residual ridge remodeling. *J Prosthet Dent*. Published online 1997. doi:10.1016/S0022-3913(97)70169-0

