

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Postmenapozal Ratlarda Çiğneme Kaslarına Uygulanan
Çoklu Botulinum Toksin A Enjeksiyonlarının Kemik Kaybı
ve Kas Atrofisi Üzerine Etkisi**

Dt.Selen Elif MEREY

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

2023-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Postmenapozal Ratlarda Çiğneme Kaslarına Uygulanan
Çoklu Botulinum Toksin A Enjeksiyonlarının Kemik Kaybı
ve Kas Atrofisi Üzerine Etkisi**

Dt. Selen Elif MEREY

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

2023-ANTALYA

ONAY SAYFASI

Selen Elif Merey tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. / /

İmza

Üye : Prof.Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA
(Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye : Doç.Dr. Alper SİNDEL
(Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye : Doç.Dr. Mehmet Ali ALTAY
(Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi))

Bu tez, ... / / tarih ve / sayılı Akademik Kurul kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi

Kurum Yöneticisi

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Aday

Dt. Selen Elif MEREY

İmza

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bilgi ve birikimlerini bana aktarmasından mutluluk duyduğum kıymetli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr.Göksel ŞİMŞEK KAYA'ya,

Uzmanlık eğitimimde, akademik bilgisi ve mesleki tecrübesinden çokça yararlandığım değerli hocam sayın Doç. Dr.Alper SİNDEL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan, üzerimde emeği olan hocam sayın Doç. Dr. Mehmet Ali ALTAY'a,

Eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Cennet Neslihan EROĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim, bana kendimi geliştirmek konusunda yol gösteren , güler yüzü ve samimiyetiyle bir abla olarak gördüğüm değerli Dr. Öğr. Gör. Öznur ÖZALP'e,

Tezimin deneysel çalışma kısmında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Mahir KAYA'ya,

Tezimin histopatolojik değerlendirmesindeki emeklerinden ötürü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Havva Serap Toru'ya,

Her koşulda yanımda olup desteğini esirgemeyen sevgili hayat arkadaşım ve meslektaşım Dt. Mehmet Onur MEREY'e,

Hayatımın her döneminde bana destek olan, emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim sevgili annem Aysun CİPOĞLU'na, sevgili babam Mehmet CİPOĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve çok şey öğrendiğim sevgili kıdemlilerim Dr. Canan Öztürk ve Dr. Öğr.Üyesi Nelli Yıldırım'ya

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı ovariektomi yapılarak osteoporoz indüklenen ratlarda masseter ve temporal kaslara çoklu botulinum toksin uygulamasının mandibular kondil, koronoid ve ramus bölgesini içeren kemik dokusu ve kaslarda meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesiydi.

Yöntem: Çalışmamızda toplam 40 adet dişi Wistar rat kullanıldı. Denekler randomize olarak her biri 10 adet rat içeren 4 gruba ayrıldı. Gruplardan üç tanesi deney grubu (Grup-1, Grup-2, Grup-3), bir tanesi kontrol grubu (Grup-4) olarak belirlendi. Tüm gruplara genel anestezi altında ovariektomi prosedürü uygulandı. Ovariektomiden 8 hafta sonra Grup-1'deki ratlara 1 kez , Grup-2'deki ratlara 2 kez, Grup-3'teki ratlara 3 kez botulinum toksin A uygulaması yapılırken, Grup-4'te yer alan ratlara herhangi bir enjeksiyon yapılmadı. Grup-2 ve Grup-3'teki çoklu enjeksiyonlar arası 2 hafta beklenildi. Grup-4'teki ratlara ovariektomiden 8 hafta sonra, çalışma gruplarındaki ratlara ise uygulanan son botulinum toksin-A enjeksiyonundan 4 hafta sonra intravenöz yüksek doz tiyopental sodyum ile ötenazi yapıldı. Bilateral kas ve kemik örnekleri atrofi derecesi ve kemik dokudaki etkilerin incelenmesi amacıyla histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Sağ masseter ve temporal ortalama kas ağırlıkları ve ortalama atrofi dereceleri Grup 1-Grup 2 ve Grup 2-Grup 3 dışındaki tüm ikili grup analizlerinde anlamlı derecede farklıydı. ($p<0.05$) Grup içi kıyaslamalarda (sağ-sol) kontrol grubu ve Grup-1'deki temporal kas ağırlık düzeyi hariç tüm sonuçlar anlamlıydı. Grup içi kıyaslamalarda kontrol grubundaki atrofi düzeyleri hariç tüm sonuçlar anlamlıydı. Hem kas ağırlığı hem de atrofi derecesi bakımından enjeksiyon sayısı ndan masseter kas temporal kasa göre daha fazla etkilendi. Kemik dokudaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen bilgiye dayanarak BTX-A enjeksiyonlarının kaslarda oluşturduğu atrofi düzeyi ve ağırlık kaybının enjeksiyon sayısı ile orantılı olarak arttığı söylenebilir. Ancak BTX-A enjeksiyonlarının kemikteki etkilerinin daha iyi anlaşılması için ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: botulinum toksin, bruksizm, deneysel, postmenapozal osteoporoz

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to evaluate the changes in the bone tissue and muscles including the mandibular condyle, coronoid and ramus region by the application of multiple botulinum toxin to the masseter and temporal muscles in rats with osteoporosis induced by ovariectomy.

Method: A total of 40 female Wistar rats were used in our study. The subjects were randomly divided into 4 groups, each containing 10 rats. Three of the groups were determined as the experimental group (Group-1, Group-2, Group-3), and one of them was determined as the control group (Group-4). All groups underwent ovariectomy procedure under general anesthesia. 8 weeks after ovariectomy, botulinum toxin A was administered to the rats in Group-1 once, twice to the rats in Group-2, and three times to the rats in Group-3, while no injection was given to the rats in Group-4. Two weeks were waited between multiple injections in Group-2 and Group-3. The rats in group 4 were euthanized with intravenous high-dose thiopental sodium 8 weeks after ovariectomy and 4 weeks after the last injection of botulinum toxin-A to the rats in the study groups. Bilateral muscle and bone samples were evaluated histologically and histomorphometrically to examine the degree of atrophy and effects on bone tissue.

Results: Right masseter and temporal mean muscle weights and mean atrophy degrees were significantly different in all paired group analyzes except Group 1-Group 2 and Group 2-Group 3. ($p < 0.05$) In comparisons within the group (right-left), all results were significant except for the temporal muscle weight level in the control group and Group-1. All results were significant except for the atrophy levels in the control group in within-group comparisons. Masseter muscle was more affected than temporal muscle by the number of injections in terms of both muscle weight and degree of atrophy. Changes in bone tissue were not statistically significant.

Conclusion: Based on the information obtained from this study, it can be said that the level of atrophy and weight loss caused by BTX-A injections increase in proportion to the number of injections. However, further experimental and clinical studies are needed to better understand the effects of BTX-A injections in bone.

Key words: botulinum toxin, bruxism, experimental, postmenopausal osteoporosis

İÇİNDEKİLER

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR

ŞEKİLLER

TABLolar

1. GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temporomandibular Eklem Anatomisi ve Fonksiyonu

2.2. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Kemik Yapılar

2.2.1. Mandibula Kondili

2.2.2. Artiküler Eminens

2.2.3. Glenoid Fossa

2.3. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Yumuşak Dokular

2.3.1. Eklem Kapsülü

2.3.2. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

2.3.3. Artiküler Disk

2.3.4. Retrodiskal Dokular

2.3.5. Temporomandibular Eklem Ligamentleri

2.3.6. Çiğneme Kasları

2.4. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu

2.5. Temporomandibular Eklem Hastalıkları

2.5.1. Temporomandibular Hastalıkların Epidemiyolojisi

2.5.2. Temporomandibular Hastalıkların Sınıflaması

2.5.3. Çiğneme Kası Hastalıkları

2.6. Bruksizm

2.6.1. Bruksizm Sınıflaması

2.6.2. Bruksizm Epidemiyolojisi

2.6.3. Bruksizm Etiyolojisi

2.6.4. Bruksizmin Stomatognatik Sisteme Etkileri

2.6.5. Bruksizm Tedavisi

2.7. Botulinum Toksin

2.7.1. Botulinum Toksinin Yapısı

2.7.2. Botulinum Toksinin Tarihçesi

2.7.3. Botulinum Toksinin Çeşitleri

2.7.4. Botulinum Toksinin Etki Mekanizması

2.7.5. Botulinum Toksinin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

2.8. Osteoporoz

2.8.1. Osteoporoz Sınıflaması

2.8.2. Osteoporoz Tanısı

2.8.3. Osteoporoz Tedavisi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

3.2. Grupların Oluşturulması

3.3. Genel Anestezi ve Osteoporoz İndüksiyonu

3.4. Operasyon Sonrası Bakım

3.5. Botulinum Toksin Enjeksiyonlarının Uygulanması

3.6. Histolojik Preparatların Hazırlanması

3.7. Histomorfometrik İnceleme

3.8. İstatistiksel Analiz

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlığındaki Değişimler

- 4.2. Kas Hacimlerindeki Makroskopik Değişimler
- 4.3. Kas Ağırlıklarının Ölçümü
- 4.4. Histopatolojik Bulgular
- 4.5. Histomorfometrik Bulgular

5. TARTIŞMA

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

KAYNAKLAR

ÖZGEÇMİŞ



SİMGELER ve KISALTMALAR

ACh: Asetilkolin

BTX : Botulinum toksin

BTX-A: Botulinum toksin Tip A

BTX-B: Botulinum toksin Tip B

DEXA : Dual Enerji x-ray Absorbsiometri

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FRAX : Fracture Risk Assessment Tool

HRT : Hormon Replasman Tedavisi

KIBT : Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

NSAİİ : Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

OP: Osteoporoz

OS: Okluzal Splint

OVX: Ovariectomi

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri

SNAP-25: Synaptosomal Associated Protein-25

SNARE: Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor

SSS: Santral Sinir Sistemi

TENS: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimölasyonu

TME : Temporomandibular Eklem

TMEH: Temporomandibuler Eklem Hastalıkları

TK/TMED: Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu için Tanı Kriterleri/
Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu

%: Yüzde

mg: Miligram

kg: Kilogram

µm: Mikrometre

kDa: Kilodalton

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Temporomandibular Eklemnin Yapısı

Şekil 2.2. TME Ligamentleri **A)** Lateral görünüm, **B)** Medial görünüm

Şekil 2.3. Masseter ve Temporal Kas

Şekil 2.4. Lateral pterygoid ve medial pterygoid kas

Şekil 2.5. BTX'lerin moleküler mimarisini(sol) VE BTX/A'nın kristal yapısı (sağ)

Şekil 2.6. Normal nörotransmitter salınımı

Şekil 2.7. BTX etki mekanizması

Şekil 3.1. Cerrahi bölgenin povidon iyotla aseptisinin sağlanması

Şekil 3.2. Cerrahi bölgenin tıraş edilmesi ve linea alba üzerindeki insizyonla karın boşluğunun açılması

Şekil 3.3. Overlerin diseksiyonu

Şekil 3.4. Eksize edilmiş overler

Şekil 3.5. Yaranın primer kapatılması **A)** Cilt altı süturu, **B)** Cilt süturu

Şekil 3.6. Botulinum Toksin Tip-A (Botox®, Allergan, ABD)

Şekil 3.7. Masseter kasa BTX-A uygulaması

Şekil 3.8. Temporal kasa BTX-A uygulaması

Şekil 4.1. Masseter ve temporal kas hacmindeki değişimler **A)** Grup-1, **B)** Grup-2, **C)** Grup-3, **D)** Grup-4 (Kontrol) Sağ ve sol taraflar arası hacim farkı net bir şekilde görülmektedir.

Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarında ağırlık düzeyleri ve farkları **A)** Sağ Temporal, **B)** Sol Temporal, **C)** Sağ Masseter **D)** Sol Masseter

Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarında atrofi düzeyleri ve farkları **A)** Sağ Temporal, **B)** Sol Temporal, **C)** Sağ Masseter **D)** Sol Masseter

Şekil 4.4. Atrofi derecesi "0" olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (H&E boyalı x200) Atrofi, myozit nekrozu, nükleer değişiklik izlenmeyen normal histopatolojik sınırlarda çizgili kas dokusu

Şekil 4.5. Atrofi derecesi “0” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (Massontrichrome x200) Fibrozis izlenmeyen normal histopatolojik sınırlarda çizgili kas dokusu

Şekil 4.6. Atrofi derecesi “1” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (H&E boyalı x200) %10’dan az alanda atrofi (mavi ok ile işaretli), myozit nekrozu, nükleer değişiklik (siyah ok ile işaretli) izlenen

Şekil 4.7. Atrofi derecesi “1” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (Massontrichrome x200) Fibrozis alanları mavi ile boyanmıştır.(sarı ok ile işaretli)

Şekil 4.8. Atrofi derecesi “2” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (H&E boyalı x200) %10-50 arası alanda atrofi (mavi ok ile işaretli), myozit nekrozu (siyah ok ile işaretli), nükleer değişiklik (kırmızı ok ile işaretli)

Şekil 4.9. Atrofi derecesi “2” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (Masson trichrome x200) Fibrozis alanları mavi ile boyanmıştır.(sarı ok ile işaretli)

Şekil 4.10. Atrofi derecesi “3” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (H&E boyalı x200) %50’den fazla alanda atrofi(mavi ok ile işaretli), myozit nekrozu (siyah ok ile işaretli), nükleer değişiklik (kırmızı ok ile işaretli) (nükleer büyüme, kontür düzensizliği ve hiperkromazi)

Şekil 4.11. Atrofi derecesi “3” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (Massontrichrome x200) Fibrozis alanları mavi ile boyanmıştır.(sarı ok ile işaretli)

Şekil 4.12. Yeni kemik alanları ve eski kemik alanları içeren rat mandibulasına ait ışık mikroskobu görüntüsü (H&E boyalı x40)

Şekil 4.13. deePatho yazılımı ile yeni kemik yapımı alanları mavi, eski kemik alanları sarı ile işaretlenmiştir. (H&E boyalı x40)

TABLULAR

Tablo 2.1: Wilkes sınıflaması

Tablo 2.2. Okeson-Bell Sınıflaması

Tablo 2.3. TK/TMED sınıflaması

Tablo 2.4. FDA onaylı BTX preparatları

Tablo 2.5. Sekonder osteoporoz nedenleri

Tablo 2.6. Osteoporoz tanısında DSÖ kriterlerine göre KMY değerleri

Tablo 2.7. Yıllara göre osteoporoz tedavisinde onay almış ilaçlar

Tablo 3.2. Atrofi Dereceleme Kriterleri

Tablo 4.1. Grupların ağırlık ortalamaları ve fark analizi sonuçları

Tablo 4.2. Kontrol ve deney gruplarının ağırlık ortalamaları ve fark analizi sonuçları

Tablo 4.3. Kontrol ve deney gruplarının ağırlık farklarının ikili gruplar arasındaki kıyaslamaları için yapılan Mann Whitney U testi sonuçları (p değerleri)

Tablo 4.1. Kontrol ve deney gruplarının grup içi sağ ve sol ağırlık değerlerinin farkı için yapılan Wilcoxon Signed Rank testi sonuçları (p değerleri)

Tablo 4.2. Botoks dozu ile sağ ve sol ağırlık değerleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Tablo 4. 3. Kontrol ve deney gruplarının atrofi ortalamaları ve fark analizi sonuçları

Tablo 4.4. Kontrol ve deney gruplarının atrofi farklarının ikili gruplar arasındaki kıyaslamaları için yapılan Mann Whitney U testi sonuçları (p değerleri)

Tablo 4.8. Kontrol ve deney gruplarının grup içi sağ ve sol atrofi değerlerinin farkı için yapılan Wilcoxon Signed Rank testi sonuçları (p değerleri)

Tablo 4.5. Botoks dozu ile sağ ve sol atrofi değerleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Tablo 4.10. Deney ve kontrol gruplarının kemik ortalama değerleri ve fark analizi sonuçları

1. GİRİŞ

Temporomandibular eklem hastalıkları (TMEH), temporomandibular eklemi (TME), çiğneme kaslarını ve ilişkili yapıları içeren bir grup kas-iskelet sistemi ve nöromusküler bozukluklar olarak tanımlanmıştır.⁽¹⁾ Genel olarak, TMEH'ler artiküler ve non-artiküler hastalıklar olarak ikiye ayrılabilir. Non-artiküler hastalıklar arasında fibromiyalji, kas gerilmesi ve miyopatiler gibi kronik durumlar yer alırken çoğu çiğneme kaslarında yoğunlaşan miyofasiyal ağrı olarak ortaya çıkmaktadır. Miyofasiyal ağrı ve disfonksiyonun en sık bruksizm veya diğer parafonksiyonel alışkanlıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.⁽²⁾ Parafonksiyonel alışkanlıklar arasında ise bruksizm en sık görülen durumdur.⁽¹⁾

Bruksizm, dişlerin sıkılması veya gıcırdatılması ile karakterize olan ve uyku (nokturnal) bruksizmi veya uyanık (diurnal) bruksizm olmak üzere iki farklı türü olabilen çiğneme kaslarının tekrarlayan bir aktivitesidir.⁽³⁾ Prevalansı %8 ile 31 arasında değişen bruksizm yaygın bir şekilde görüldüğü için klinik bir öneme sahiptir.⁽⁴⁾ TMEH ve bruksizm arasındaki ortak nokta, klinik belirti ve semptomların ortaya çıkmasına neden olan miyojenik tutulum göstermeleridir.

Botulinum toksin(BTX) enjeksiyonu, kas kaynaklı TMEH'de, kas hiperaktivitesinin ve ağrının hafifletilmesi için kullanılan bir tedavi yöntemidir.⁽⁶⁾ Botulinum toksin tip A (BTX-A), gram pozitif bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen kolinerjik sinir terminallerinde nörotransmitter salınımının spesifik inhibisyonuna neden olan serolojik olarak yedi farklı bakteriyel nörotoksinde biridir.⁽⁷⁾ BTX, nöromusküler kavşakta Asetilkolin (ACh) salınımını engeller, bu durum birkaç ay içinde tamamen geri dönüşümlü olan geçici bir kas felcine yol açar.⁽⁸⁾ Toksin difüzyonu ile yüz felci, enjeksiyon bölgesinde morarma, ağrı ve ödem gibi komplikasyonlar nadirdir ve geri dönüşümlüdür.⁽⁸⁾

Son yıllarda bruksizm aktivitesini kontrol altına almak için BTX kullanımında artan bir eğilim olmuştur.⁽⁴⁾ Yapılan araştırmalar, kadınlarda erkeklere kıyasla hem bruksizm hem de TMEH'nin daha sık rapor edildiğini, genel kadın popülasyonunun %10-12' sinin herhangi bir zamanda TMEH yaşadığını göstermiştir.⁽⁹⁾ Bruksizm ve TMEH sıklığının orta yaşlı kadınlarda hormonal değişikliklerle bağlantılı olabilmektedir.⁽¹⁰⁾ Post-

menapozal kadınlarda TMEH insidansı artmaktadır.⁽⁹⁾ Osteoporoz, özellikle post-menapozal dönemdeki kadınlar başta olmak üzere, ileri yaşlı insanları tehdit eden küresel bir halk sağlığı sorunudur. Bilindiği üzere menopozda östrojen yoksunluğuyla birlikte normal kemik döngüsü bozulur, kemik kaybında belirgin bir artış ile kemiğin yeniden şekillenmesi hızlanır, bu da kemik kaybına ve hatta osteoporoza yol açar.^(11, 12) Osteoporozun patolojik sonuçları arasında kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik mikro yapısında bozulma ve matriks proteinlerinin yıkımı ve kemik kırılabilirliğinin artması yer alır.⁽¹²⁾

Orta ve ileri yaşta kadın hastalar arasında bruksizm gibi eklem hastalıkları ile sıklıkla karşılaşıldığı için tedavide kullanılan kemik ve kas dokusu üzerindeki etkilerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada ise azalmış fonksiyonel yüklemenin kondillerin kortikal kemik kalitesini etkilediği ,bu değişimlerin menopoz sonrası kadınlarda daha dikkat çekici olduğu; bu nedenle özellikle menopoz sonrası kadınlarda, çiğneme kas hacminin azalmasının mandibular kortikal yapılarda değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir.⁽¹⁵⁾

BTX'in neden olduğu kas felci geçici olduğundan, çoğu hastada genel olarak 3-4 ay arayla tekrarlayan enjeksiyonlar yapılır.⁽¹⁶⁾ Yapılan klinik çalışmalarda tekrarlanan BTX enjeksiyonlarının kas atrofisine sebep olduğu rapor edilmiştir.^(17, 18) BTX enjeksiyonlarıyla ilgili duyulan bir diğer endişe ise mandibuladaki kemik kaybıdır. Ratlara BTX enjeksiyonu ile yapılan bir çalışmada, yalnızca BTX grubunda subkondral kemikte osteoporoz ve atrofik kondil geliştiği raporlanmıştır.⁽¹⁹⁾

Kas fonksiyonu ve kemik homeostazı birbiriyle ilişkili olduğu için BTX tarafından indüklenen kas felcinin, kemiğin yeniden şekillenme süreci üzerine etkilerinin anlaşılması için daha fazla çalışma yapılması BTX'in klinik kullanımı açısından önem taşımaktadır.^(3, 20) Çalışmamızın amacı OVX yapılarak osteoporoz indüklenen ratlarda masseter ve temporal kaslara çoklu BTX-A uygulamasının, mandibular kondil, koronoid ve ramus bölgesindeki kemik yoğunluğunda değişikliğe neden olup olmadığının belirlenebilmesi ve kaslarda meydana gelen atrofi düzeylerinin karşılaştırılması amacı ile planlandı. Çalışmamızda çoklu enjeksiyonların masseter ve temporal kasın yapısında kümülatif bozulmaya ve kemik yapısında değişikliğe neden olabileceği hipotezini doğrulamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temporomandibular Eklem Anatomisi ve Fonksiyonu

Stomatognatik sistemin bir parçası olan, dış kulak yolunun ön kısmında bulunan temporal kemiğin glenoid fossası ve mandibular kondil tarafından oluşturulan TME diarthrodial bir eklemdir. Morfolojik yapısı farklı bireylerde ve aynı bireyde dahi sağ ve sol eklemler birbirlerine göre farklılık gösterebilmektedir. TME menteşe ve kayma hareketini sağlayan, kayma eksenli bileşik yapıda olan bir eklemdir.^(21, 22) Hareketli bir kemik olan mandibulanın kranium kemikleri ile çift taraflı eklem yapması insan vücudunda sadece bu eklem için bir özelliktir.⁽²³⁾ TME histolojik olarak, vücudun diğer eklem yüzeylerinden farklı olarak hyalin kıkırdak yerine fibrokartilaj ile kaplıdır.⁽²⁴⁾

Disk tarafından iki kompartmana ayrılan eklem; alt kompartmanı vasıtasıyla rotasyon (menteşe) hareketine izin verdiği için ginglimoid olarak adlandırılırken, üst kompartman translasyon (kayma) hareketine izin verdiği için artroidal terimi kullanılır.⁽²⁵⁾ Bu nedenle TME ginglimoartroidal bir eklem olarak sınıflandırılır.⁽²⁶⁾

TME; sert doku komponenti olarak mandibular kondil ve glenoid fossa ile yumuşak doku olarak tanımlanan eklem diski, retrodiskal dokular, sinoviyal sıvı, eklem kapsülü ve eklem ligamentleri ve çiğneme kaslarından oluşmaktadır.⁽²⁷⁾

2.2. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Kemik Yapılar

2.2.1. Mandibula Kondili

Mandibula, alt çene iskeletini oluşturan ve kranial bölgede hareketli olan tek kemiktir. Anatomik olarak ramus, corpus, alveolar çıkıntılar, coronoid ve kondiler çıkıntılardan meydana gelmektedir. Mandibular kondilin medial ve lateral kısımlarında TME ligamentlerinin bağlanmasını sağlayan tüberküler yapılar yer almaktadır.⁽²⁸⁾

Yetişkin bireylerde mandibular kondil mediolateral yönde 18-23 mm genişliğinde ve anteroposterior yönde 8-10 mm uzunluğundadır. Kondile önden bakıldığında lateral ve medial olarak iki kutbu bulunmaktadır. Kondilin kutuplarının ortasından geçen bir çizgi foramen magnuma doğru medial ve posterior yönde eğilim göstermektedir.^(29, 30)

Mandibular kondilin en üstünde artiküler tabaka yer almaktadır. Diğer sinoviyal eklemlerde hyalin kıkırdaktan oluşan artiküler tabaka, TME’de avasküler fibröz bir bağ dokudan oluşmaktadır. Bu farklılık kondilin artiküler yüzeyinde rejenerasyon ve remodelling yeteneğinin artmasını sağlamaktadır.⁽³¹⁾ Artiküler yüzeyin altında differansiye olmamış mezenşimal dokudan oluşan bir proliferatif tabaka, proliferatif tabakanın altında ise kollajen fibrillerin yoğun olduğu bir fibrokartilegenöz tabaka, en altta ise yoğun kondrositlerin görüldüğü kalsifiye tabaka bulunmaktadır.⁽³²⁾

2.2.2. Artiküler Eminens

Artiküler eminens, zigomatik arkın posteriorunda ve glenoid fossanın anteriorunda yer alan dışbükey kemik çıkıntısıdır. Eminensin dışbükeyliği eklem kondili ve eklem diskinin hareketi sırasında rehber görevi görerek mandibulanın öne hareketinde kondilin yolunu belirlemektedir.^(33, 34)

Artiküler eminensin yüzeyi doğum sırasında daha düz ve yassı bir formdayken dişlerin ağıza sürüp fonksiyonun artmasıyla eğimi daha belirgin bir hal almaktadır. Yaşlandıkça dişlerin kaybedilmesiyle tekrar düz ve yassı bir form almaktadır.⁽³⁵⁾ Glenoid fossanın çatısı oldukça ince olmasına rağmen eminens oldukça kalın ve yoğun bir kemikten oluşmaktadır. Ayrıca fossa çatısı ince bir fibröz doku ile kaplı iken eminens sıkı ve kalın bir fibröz doku ile örtülüdür. Bu sebeple artiküler eminens, fossaya göre ağır kuvvetleri daha iyi tolere edebilmektedir.⁽³³⁾

2.2.3. Glenoid Fossa

Mandibuler fossa ya da artiküler fossa olarak da isimlendirilen glenoid fossa, TME’nin temporal kemikte yer alan komponentidir. Anteriorunda artiküler eminens, posteriorunda ise dış kulak yolunun ön duvarı olan timpanik tabaka bulunur.⁽³⁶⁾

Glenoid fossa orta kranium ile eklem kavitesini ayırmasına rağmen süperiorundaki kemik tabakası oldukça incedir. Buda fonksiyonel olarak eklem stres taşıyan bir parçası olmadığını gösterir. Bu bölgedeki kemiğin ince olması nedeniyle eklem cerrahileri sırasında perfore edilmemesine dikkat edilmelidir.^(37, 38)

2.3. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Yumuşak Dokular

2.3.1. Eklem Kapsülü

Eklem kapsülü eklemin kemik yüzeylerini tamamen çevreleyen fibroelastik, vaskülarizasyonu iyi olan bir bağ dokusudur.⁽³⁶⁾

Kapsülün lateral, medial ve posterior duvarlarına ek, üst ve alt olarak ayrılan anterior duvarı bulunmaktadır. Medial ve lateral duvarlar aynı isimli ligamentler ile desteklenirler. Alt çene hareketlerinde stabilizasyon sağlar. Anterior duvar gevşek yapıda olması nedeniyle, gelen yüklere diğer duvarlar kadar dayanıklı değildir. Kapsülün kondille bağlantısı yüzeyeldir ve kondilin farklı yönlerinde farklı miktarda uzamaktadır.⁽³⁹⁾

Eklem kapsülü; artiküler tüberküle tutunduğu anterolateral ve lateralde daha kalınken; anteromedial, medial ve posteriorda oldukça incedir. Lateral pterigoid kas eklem kapsülünün anteriorunda kondil başına ve artiküler diske tutunur. Bu bölgede eklem kapsülünü daha zayıf bir hale getirir.⁽³⁴⁾

2.3.2. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

Sinoviyal membran, eklem kapsülünün iç kısmını sarmaktadır ve çok sayıda hücre bulundurur. İçerisinde bulunan sinoviyal hücrelerin sekretuar ve fagositik görevlerinin yanı sıra hyalüronik asit üretiminin merkezidir. Sinoviyal sıvı, sinoviyal membran hücrelerince üretilir.⁽⁴⁰⁾

Sinovyal membran iki katmandan oluşmaktadır. Sinovyal intima denilen ilk katman, eklem boşluğuna bakan, hücre katmanıdır. İntima, birkaç hücre katmanından oluşan, amorf, lifsiz bir matris içine gömülü hücrelerden oluşur. Subintimal doku veya subsinovyal doku olarak adlandırılan ikinci katman ise destekleyici bir katmandır. Subintima, kan damarları, yayılmış fibroblastlar, makrofajlar, mastositler, adipoz hücreler ve elastik liflerle gevşek bağ dokusundan oluşur.⁽⁴¹⁾

Yüksek konsantrasyonda hyaluronik asit içeren sinoviyal sıvı hacmi genelde 2 ml'nin altındadır. Protein içeriği plazma proteinlerine benzerken total protein içeriği düşüktür.

Bununla birlikte yüksek oranda albumin ve düşük oranda alfa2-globulin içerir.⁽⁴²⁾ Sinoviyal sıvının fonksiyonları arasında eklem yüzeylerinin metabolik gereksinimlerini sağlamak, eklem yüzeylerinde sürtünmeyi azaltmak, eklem yüzeylerinin lubrikasyonunu sağlamak, debris parçacıklarının fagositozunu gerçekleştirmek bulunur.^(41, 42)

2.3.3 Artiküler Disk

Mandibular kondil ile glenoid fossa arasında yer alan eklem diskinin temel görevi kayma hareketi esnasında sürtünmeyi azaltmak ve fonksiyon sırasında TME'nin komponentlerine gelen streslerin emilimini sağlayarak kuvvetin eşit dağılmasını sağlamaktır.⁽³⁶⁾

Eklem diski fonksiyonel olarak olarak anterior (pars meniscus), intermedya (pars grasilis) ve posterior olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Diskin en ince kısmı intermedya iken posterior bölümü en kalın olan kısımdır.^(43, 44)

Anteriordan bakıldığında disk genellikle medialde lateralden daha kalındır. Diskin şeklini kondil ve mandibular fossanın morfolojisi belirler.⁽³³⁾ Eklem diski; anteriorda glenoid fossanın ön kenarına, kondile ve lateral pterigoid kasın üst karnına tutunur. Posteriorde 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.^(26, 44)

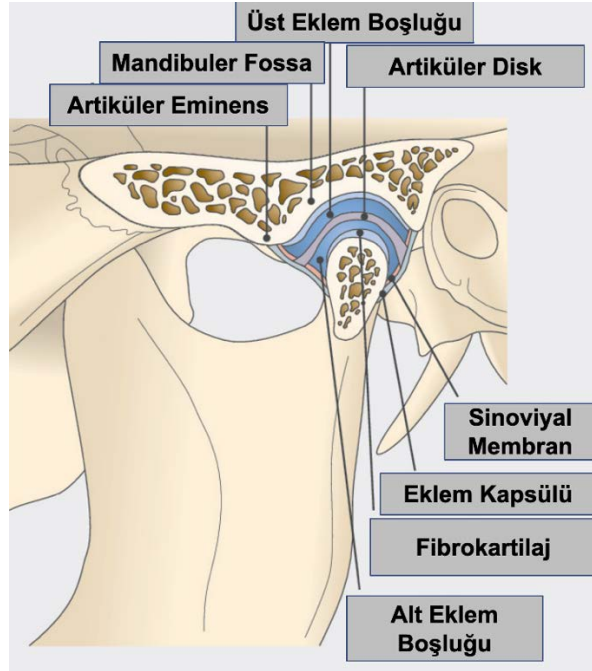
Eklem diski bikonkav oval şekilli olup, yoğun fibröz bağ dokusundan oluşmaktadır. Merkezde damar ve sinir yapıları bulunmaz.⁽³³⁾ Eklem diskinin fibröz bağ dokusu yapısındaki karakteri kondil başı ve artiküler fossayı örten bağ dokusuna benzer. Eklem diskinin yapısında tip I ve tip II kollajen fibriller, elastik fibriller, dermatan sülfat, hyalüronik asit, ve glikozaminoglikanlar bulunur. Kollajen lifler diske gelen kuvvetlerin artmasıyla birlikte kalınlaşarak eklem diskinin direncini arttırmaktadırlar. Kollajen lifler intermedyada yoğun ve sagittal yerleşimli iken, anterior ve posteriorde transvers şekildedir ve intermedyadaki lifler ile iç içe geçerler. Ayrıca diskin her bölümünde elastik lifler de bulunmaktadır. Elastik liflerin temel görevi basınç ortadan kalkınca, diskin tekrar eski şeklini almasını sağlamaktır.^(42, 43)

2.3.4 Retrodiskal Dokular

Eklem diskinin posteriorunda yer alan ve yoğun bir damar-sinir ağına sahip olan retrodiskal dokular, 'retrodiskal lamina' veya 'bilaminar zone' olarak isimlendirilir. Retrodiskal dokular beslenme, sinoviyal sıvı üretimi ve proprioseptif duyu alınımında görev alır. Üst bölge (superior retrodiskal lamina) ve alt (inferior retrodiskal lamina) bölge olarak iki kısımda incelenir ve bu iki kısım arasında birçok damar, sinir ve yağ dokusunun bulunduğu genu vaskülozum bulunur.^(43, 45)

Süperior retrodiskal lamina timpanik yüzeye tutunur ve elastik lifler açısından oldukça zengindir. Ağız açma esnasında aşırı translasyonu engelleyerek hem diskin fazla anteriora kaymasını önler hem de posteriora geri dönmesine yardım ederek disk deplasmanını önlenmesinde görev alır.^(26, 46)

Inferior retrodiskal lamina ise sıkı kollajen liflerden oluşur ve elastik lif içermez. Diski kondilin artiküler yüzeyinin posterioruna bağlar. Bu sayede diskin kondil üzerinde aşırı rotasyonunu engelleyerek kondil üzerinde sabit kalmasını sağlar.^(43, 45, 46)

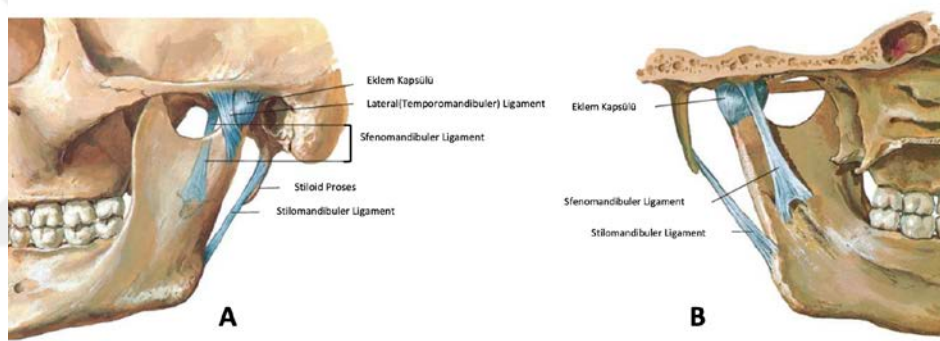


Şekil 2.1. Temporomandibular Eklem Yapısı ⁽⁴⁷⁾

2.3.5 Temporomandibular Eklem Ligamentleri

Diğer eklem sistemlerinde de görüldüğü gibi kollajen bağ dokusundan oluşan ve esnek olmayan eklem ligamentleri, mandibulanın aşırı hareketlerini sınırlandırarak tme yapısının korunmasında önemli bir role sahiptirler.^(28, 48) Bu ligamentlerin, stabilizasyon, hareketlerin kısıtlanması ve hareket rehberliği olmak üzere üç ana işlevi bulunmaktadır.⁽⁴⁹⁾

TME kollateral(diskal), kapsüler, temporomandibular ligament olmak üzere üç fonksiyonel ligamente; sfenomandibular ve stilomandibular olmak üzere iki yardımcı ligamente sahiptir.⁽³⁶⁾



Şekil 2.2. TME Ligamentleri A) Lateral görünüm, B) Medial görünüm⁽⁵⁰⁾

Kollateral (Diskal) Ligament

Diskal ligament olarak da adlandırılan bu ligament kollagenöz bağ dokusundan oluşurlar ve esnemezler. Kollateral ligamentler lateral ve medial olarak ikiye ayrılırlar ve eklem diskinin medial ve lateral duvarlarını ile kondilin uç kısmına bağlarlar.⁽³⁶⁾

Bu ligamentler TME'yi hem mediolateral olarak hem de alt ve üst eklem boşluğu olarak ikiye ayırırlar. Bu ligamentlerin görevleri arasında diskin kondilden uzaklaşmasını engellemek, TME'nin rotasyon hareketinde görev almak ve eklem tranlasyon hareketini sınırlandırmak bulunmaktadır.⁽³⁷⁾ Bu ligamentlerde innervasyon olduğu için aşırı basınçla oluşan gerilim ağrıya sebep olabilmektedir.⁽⁴³⁾

Kapsüler Ligament

Eklem tüm bileşenlerini en dıştan saran kapsüler ligamentin üstteki fibrilleri temporal kemiğin eklem sınırlarına ve artiküler eminense, alttaki fibrilleri ise kondil boynuna yapı ır. Kapsüler ligament anterolateral ve lateral kısımlarda daha kalın bir yapı gösterirken anteromedial, medial ve posteriorda oldukça incedir. Lateral kısımda temporomandibular ligament tarafından desteklenir.⁽³⁷⁾

Kapsüler ligament, eklem medial, lateral ve inferiora gelecek olan kuvvetlere karşı direnç göstererek dislokasyona engel olur. Kapsüler ligamentin diğer önemli bir görevi ise eklem tamamen çevreleyerek sinoviyal sıvıyı içeride tutmaktır. Kapsüler ligament innervasyon açısından zengindir ve proprioseptif sinir uçları barındırır. Bu sayede eklem pozisyonu ve hareketiyle ilgili proprioseptif bilgi sa lar.^(27, 31)

Temporomandibular Ligament

Güçlü ve sıkı fibrillerden meydana gelen temporomandibular ligament, kapsüler ligamentin hemen lateralinde yer almaktadır. TME'nin medial ve lateralinde yer alan kapsüler ve kollateral ligamentlerin aksine temporomandibular ligament TME'nin yalnızca lateralinde bulunur.⁽⁵¹⁾

Dı ta oblik, medialde horizontal olmak üzere iki ayrı kısımdan oluşur. Oblik kısım, a ız açma sırasında kondilin rotasyonel hareketini sınırlayarak maksimum a ız açıklığını belirler. Horizontal kısım ise kondil ve diskin posteriora olan hareketini sınırlar ve Böylece temporomandibular ligament retrodiskal dokuları posterior disk deplasmanının neden olabileceği bir travmadan korur.⁽⁵²⁾ Horizontal kısım aynı zamanda lateral pterygoid kasın aşırı uzamasını önler. Bu ligamentin etkinliği mandibulanın aşırı travmaya maruz kaldığı durumlarda gösterilmiş olup; bu vakalarda kondil boyununun orta kranial fossaya girmeden veya retrodiskal dokulara zarar vermeden kırıldığı görülmüştür.⁽²⁷⁾

Temporomandibular ligamentin lateralinde golgi tendon organı denen sinir sonlanması bulunmaktadır. Kasın bu nöromusküler özelliği sayesinde eklem dış yüzeyine yapılan anestezi ile a ız açıklığı %10-15 artabilmektedir.⁽⁵³⁾

Sfenomandibular Ligament

Sfenoid kemiğin spinasından mandibulanın ramusunun lingulasına doğru uzanan bu ligament lateralinde lateral pterigoid kasla, medialinde ise medial pterigoid kasla komşuluktadır. Mandibular hareketlerde bilinen bir fonksiyonu ve kısıtlayıcı etkisi yoktur. Ancak mandibular hareket sırasında komşuluğundaki damar-sinir paketlerine ekstra kuvvet gelmesini önlediği düşünülmektedir.^(36, 54)

Stilomandibular Ligament

Stiloid çıkıntından mandibula ramusunun posterioruna uzanan stilomandibular ligament parotis bezi kapsülünün kendi üzerine kalınlaşıp katlanması ile oluşan güçlendirilmiş servikal fasyadır.⁽³⁶⁾ Liflerinin birçoğu mandibular ramusun alt arka köşesine tutunurken diğerleri medial pterigoid kasın iç yüzeyindeki derin fasyaya tutunmaktadır.⁽³⁷⁾

Ağız açma-kapatma hareketleri sırasında ligament gevşektir ancak mandibulanın protruziyonunda gerilir. Böylece mandibulanın aşırı protruziv hareketlerini sınırlandırır.^(27, 36, 54)

2.3.6 Çiğneme Kasları

TME'nin m. masseter, m. temporal, m. pterygoideus lateralis ve m. pterygoideus medialis olmak üzere 4 adet çiğneme kası bulunmaktadır. 4 ana çiğneme kas grubunun yanında mandibula hareketlerine yardımcı olan suprahoid (digastric, geniohyoid, mylohyoid, stylohyoid) ve infrahyoid (sternohyoid, omohyoid, sternotiroid, tirohyoid) yani inframandibular kas grupları bulunmaktadır.⁽⁵⁵⁾

Masseter Kas

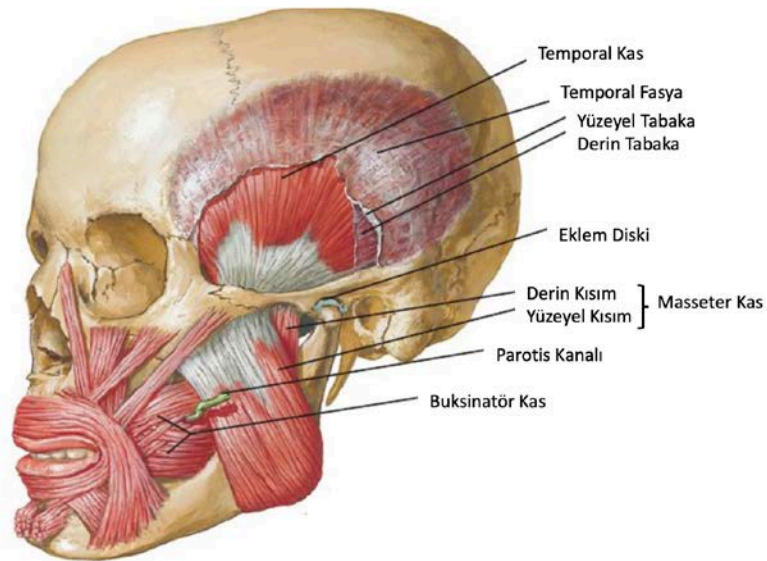
Masseter kas (m. massetericus), zigomatik arkten başlayıp, mandibula ramusu boyunca inferiora doğru uzanarak mandibula alt sınırının lateraline yapışan dörtgen şeklinde bir kastır.⁽³⁶⁾ Çenenin en güçlü kası olup derin ve yüzeysel olarak ikiye ayrılmaktadır. Derin kısmın lifleri vertikal seyrederken yüzeysel kısmın lifleri inferior ve hafif posteriora doğru seyreder.^(36, 56)

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 ağzı kapatmak olsa da yüzeyel kısmı protrüziv harekete, derin kısmı da retrüziv harekete katkıda bulunur. Ayrıca tek taraflı kasıldığında, alt çenenin lateral hareketlerine de yardımcı olmaktadır. İnnervasyonu, nervus mandibularis'in dalı olan nervus massetericus tarafından sağlanır.⁽⁵⁷⁾

Temporal Kas

Temporal kas, temporal fossadan köken alan ve zigomatik arkın altından seyrederek mandibulanın coronoid çıkıntısına ve mandibular ramusun anterioruna tutunan yelpaze şeklinde büyük bir kastır.⁽³⁶⁾ Fonksiyonuna ve liflerinin yönüne göre ön, orta ve arka parça olmak üzere üç ayrı bölüme ayrılır.⁽⁵⁸⁾

Ön kısım vertikal seyrederek ve kasıldığında mandibulayı yukarıya kaldırır. Orta kısım lifleri oblik seyrederek ve kasıldığında mandibulayı kapatır ve retrüzyona getirir, arka kısım lifleri horizontal seyrederek ve mandibulanın retrüzyonuna yardım eder. Tüm lifler kasıldığında ise mandibulayı yukarı kaldırır ve dişler okluzyona gelir.^(44, 59)



Şekil 2.3. Masseter ve Temporal Kas⁽⁵⁰⁾

Lateral Pterygoid Kas

Ağzın açmada primer rol oynayan lateral pterigoid kas superior ve inferior olmak üzere iki bölümden oluşur. Inferior karnı, sfenoid kemiğin lateral pterygoid laminasının lateral yüzünden geriye ve yukarıya mandibular kondilin boynuna tutunur. Superior karnı ise inferior karnından küçük olup sfenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzünden başlayıp eklem kapsülüne ve kondil boynuna tutunur.^(37, 56)

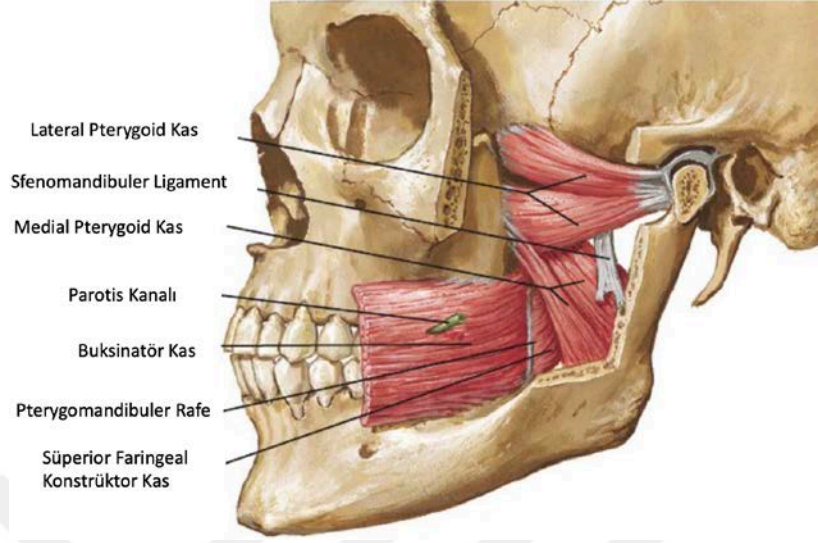
Lateral pterygoid kasın inferior karnı bilateral kasıldığında kondil disk ile beraber aşağı ve öne doğru hareket ederek ağzın açılması sağlanırken; tek taraflı kasıldığında ise kondile mediotruziv rotasyon yaptırır ve alt çene karşı tarafa doğru hareket eder.^(46, 60, 61)

Çenenin açılması sırasında M. pterygoideus lateralis'in alt karnı aktive olurken üst karnı pasif konumdadır. Pterygoid lateral kasın superior kısmı ağız açma sırasında inaktifken; dişler temasta iken, özellikle diş sıkma ve gıcırdatma durumlarında aktiftir.^(27, 62)

Medial Pterygoid Kas

Medial pterygoid kas sfenoid kemiğin pterygoid çıkıntısından köken alarak mandibula angulusun iç yüzeyindeki tüberositas pterigoideusa tutunur. Maksilla tuber bölgesinden ve palatinal kemikten de köken alan lifleri bulunabilir . Çenenin protrüzyonu ve ağzın kapanmasında görev almaktadır. Çift taraflı çalıştığında ağzın kapanmasını sağlarken;

tek taraflı çalıştığında ise alt çeneye mediotruziv hareket yaptırır.^(27, 44) Pterygoid lateral kas ile beraber çalıştığında ise çeneyi karşı tarafa doğru rotasyon yaptırır ve aynı tarafta çeneyi öne doğru çeker.⁽⁶³⁾



Şekil 2.4. Lateral pterygoid ve medial pterygoid kas⁽⁵⁰⁾

İnframandibuler Kaslar

İnframandibular kaslar, mandibuladan hyoid kemiğe tutunan 4 adet suprahoid ve hyoid kemikten klavikula ve sternuma bağlanan 4 adet infrahyoid kastan oluşur. Bu kas grupları, baş ve boyundaki diğer birçok kas gibi mandibulanın fonksiyonlarının koordinasyonunda önemli bir rol oynar.^(33, 43)

Suprahoid kaslar digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid olmak üzere dört adet kastan oluşur ve lateral pterygoid kas ile birlikte çenenin açılmasını sağlar. Ayrıca bu kas grubu mandibula kapalı iken kasıldığında, hyoid kemiği yukarı kaldırır ve yutkunmada önemli bir rol oynar.^(33, 36, 43)

Digastrik kas, anterior ve posterior olmak üzere iki karından oluşur. Digastrik kasının çift taraflı kasılması mandibulanın açılmasını sağlar ve posteriora olan hareketinde görev alır. Anterior karnı mandibulanın iç kısmındaki digastrik fossadan başlar; lifler aşağıya ve geriye doğru uzanıp arka karınla birleşerek hyoid kemiğe tutunur. Arka karnı ise temporal kemiğin mastoid çıkıntısının medialinden köken alır inferior ve medial yönde devam ederek hyoid kemiğe tutunur. Burada anterior karın ile bir tendon oluşturarak birleşir. Geniohyoid kas lifleri, hyoid kemikten mandibula simfizinin iç yüzündeki genial

tüberküle kadar uzanır. Bu kas hyoid kemiği yukarı kaldırır ve mandibulayı aşağı çeker. Çift taraflı kasılınca çenenin açılmasında görev alır.^(33, 43)

Mylohyoid kas; hyoid kemikten mandibula korpusunun lingualindeki mylohyoid çizgiye uzanır. Hyoid kemiği ve ağız tabanını yukarı kaldırır, mandibulayı aşağı çeker. Geniohyoid ve mylohyoid kasları esas olarak çenenin açılması sırasında, dil protraksiyonunda ve yutkunma esnasında aktiflerdir; ancak çenenin laterale hareketi sırasında da fonksiyon gösterirler. Stylohyoid kas ise hyoid kemikten temporal kemiğin stiloid çıkıntısına kadar uzanır. Stylohyoid kas hyoid kemiği ve ağız tabanını yukarı kaldırır.^(31, 43)

İnfracoroid kaslar ise sternotiroid, sternohyoid, tirohyoid, omohyoid kaslardan oluşur. İnfrahyoid kasların fonksiyonu, mandibulanın hareketine göre hyoid kemiğinin pozisyonunu ayarlamaktır.^(33, 43)

2.4 Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu ve İnnervasyonu

TME zengin bir vaskülarizasyon ağına sahiptir. Esas olarak posteriorda yüzeysel temporal arter ve maksiller arter, anteriorda ise masseterik arter ile beslenmesi sağlanmaktadır. Posterior auriküler arter ve asendan faringeal arter (eksternal karotis arter kaynaklı) ve asendan palatin arter gibi başka arter dalları da vardır.^(36, 64)

TME'nin venöz drenajında, superfisyal temporal ven ve pterygoid ven pleksusu görev alır. Süperfisyal temporal ven eklem kapsülü ve retrodiskal lamina arasında yer alır ve TME'den küçük dallar alarak retromandibuler veni oluşturmak üzere maksiller vene katılır.⁽³¹⁾

TME ve çiğneme kaslarının innervasyonunda trigeminal sinirin mandibuler dalı görev alır. TME'nin motor ve sensitif innervasyonu, aurikulotemporal sinirin dallarından sağlanmaktadır. Bunun yanında masseter ve derin temporal sinirler de innervasyona yardımcı olur. TME, özellikle eklem diskinin parankiminde Golgi-Mazzoni ve Ruffini olmak üzere birçok proprioseptif reseptöre sahiptir. Eklem anterior bölgesi masseterik sinir, posterior bölgesi ise derin temporal sinir tarafından innerve olmaktadır. Anterolateral kısımdaki eklem kapsülü, masseterik sinir tarafından innerve edilirken

kapsülün lateral bölgesi aurikülotemporal sinir tarafından innerve edilir. Bu sinirlerin çoğu vazomotor ve vazosensitif olduğu için sinoviyal sıvının salgılanmasından da sorumlu olabileceği düşünülmektedir.^(36, 65-67)

2.5 Temporomandibular Eklem Hastalıkları

TMEH çiğneme kaslarının, TME ve komşu yapıların tüm nöromüsküler ve kas-iskelet sistemi hastalıklarını ifade eden geniş bir terimdir.⁽⁶⁸⁾ TMEH, dental kökenli olmayan en yaygın orofasiyal patoloji olarak tanımlanmaktadır.⁽⁶⁹⁾

En sık görülen klinik bulgular çiğneme kaslarında ağrı ve kısıtlı ağız açıklığı olmakla birlikte kulak ağrısı, baş ağrısı, nevralji ve diş ağrısı gibi başka semptomlar da mevcut olabilir.^(70, 71)

TMEH etiyojisi hakkında ilk görüşü 1918 yılında anatomist Prentiss öne sürmüş olsa da diş hekimliği alanına girmesi ilk 1934’de otolaringolog olan James B. Costen’in yayınladığı makale ile olmuştur. Costen çene ve çevresinde oluşan ağrı, işitme kaybı, baş ağrısı, baş dönmesi, dil, burun ve sinüslerdeki yanma hissi ve trismus semptomlarını Costen Sendromu olarak adlandırmış ve semptomların dişlerin kapanışının değiştirilmesi ile düzeltilebileceğini belirtmiştir.^(2, 72)

TMEH’nin etiyojisi biyomekanik, nöromüsküler ve psikososyal olmak üzere multifaktöriyeldir. Olası etiyojik faktörler arasında travma, fonksiyonel kayma, parafonksiyonel alışkanlıklar, oklüzal aşırı yüklenme, artmış eklem sürtünmesi, depresyon, stres ve anksiyete yer almaktadır.⁽⁷³⁾ Bu faktörlerin her biri tek başına veya toplu olarak etiyojide rol alabilmektedir.⁽⁷⁴⁾

2.5.1. Temporomandibular Hastalıkların Epidemiyolojisi

TMEH toplumda sık görülür ve prevalansı %5–16 arasında değişir. Kadınlarda 4–6 kat daha fazla görülür ve yaşla birlikte prevalansı artar.⁽⁷⁵⁾ Çoğunlukla 20-45 yaş arasındaki bireyleri etkiler. Kadınlarda postmenapozal kalp hastalıkları ve kalp krizi riskinin arttığı bilinmektedir. Ayrıca premenapozal dönemde TMEH prevalansının da arttığı bildirilmektedir.^(2, 69, 76, 77)

2.5.2. Temporomandibular Hastalıkların Sınıflaması

Günümüze kadar TMEH ile ilgili birçok sınıflandırma yapılmıştır.

Wilkes'ın (1989) temporomandibular eklem içi düzensizlikleriyle ilgili yaptığı sınıflama, TMEH'nin erken, ara ve geç dönemde verdiği klinik ve radyolojik bulgular değerlendirilerek yapılmıştır.(Tablo 2.1)⁽⁷⁸⁾

Tablo 2.1. Wilkes sınıflaması⁽⁷⁸⁾

Evre	Bulgular
Evre 1 (erken dönem):	Ağrı veya çene hareketlerinde kısıtlılık yok, Çiğneme esnasında veya çiğneme sonrasında tekrarlayan klik mevcut Radyolojik değerlendirmede hafif anterior disk deplasmanı.
Evre 2 (erken/ara dönem):	Hafif ve orta derecede ağrı ile birlikte resiprokal klik sesi ve periyodik kilitlenme. Radyolojik değerlendirmede disk pozisyonunda değişiklik.
Evre 3 (ara dönem):	Sık sık ağrı ile birlikte eklemde hassasiyet, fonksiyonda zorluk, temporal baş ağrısı, kapalı kilitlenme. Radyolojik değerlendirmede disk pozisyonunda değişiklik ve deformasyon ile birlikte adezyonlar.
Evre 4 (ara/geç dönem):	Zaman zaman şiddetlenen kronik ağrı ve çene hareketlerinde kısıtlılık. Diskin şekil ve pozisyonunda değişiklikler. Radyolojik değerlendirmede sert doku değişiklikleri ile birlikte artmış adezyonlar.
Evre 5 (geç dönem):	Krepitasyon ile birlikte zaman zaman oluşan ağrı. Çene hareketlerinde kronik kısıtlılık Diskin anteriora deplasmanı, morfolojisinde değişiklik, perforasyonlar Radyolojik değerlendirmede sert dokularda da ileri derecede dejeneratif değişiklikler

Günümüzde en yaygın kullanılan sınıflandırmalardan biri de Bell Tarafından geliştirilen ve Okeson tarafından modifiye edilen sınıflamadır.⁽⁷⁹⁾ Bu sınıflamada TMEH'ler temel olarak dört başlıkta incelenmektedir.

Tablo 2.2. Okeson-Bell Sınıflaması⁽⁷⁹⁾

Çiğneme kası hastalıkları	Eklem içi hastalıklar	Kronik mandibular hipomobilité	Gelişimsel hastalıklar
• Koruyucu Kasılmalar • Miyospazm • Miyofasiyal Ağrı • Lokal Kas Ağrısı • Santral Aracılı Miyalji	• Redüksiyonlu veya redüksiyonsuz disk deplasmanı • Artiküler yüzeylerin yapısal uyumsuzluğu • İnflamatuvar durumlar	• Ankiloz • Kas Kontraktürü • Koronoid Hiperplazisi	• Konjenital veya gelişimsel kas bozuklukları • Konjenital veya gelişimsel kemik bozuklukları

Uluslararası Temporomandibular Eklem Hastalıkları Birliği, 2014 yılında, 'Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu için Tanı Kriterleri/ Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu' (TK/TMED) sınıflamasını güncelleyerek yayınlanmıştır. Tablo 2.3.'de bu sınıflama görülmektedir.

Tablo 2.3. TK/TMED sınıflaması

I. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARI					
1. Eklem ağrısı A. Artralji B. Artrit	2. Eklem bozuklukları A. Disk bozuklukları - Redüksiyonlu disk yer değiştirmesi - Aralıklı kilitleme ile redüksiyonlu disk deplasmanı - Sınırlı açılma ile redüksiyonlu disk deplasmanı - Sınırlı açılma olmaksızın redüksiyonsuz disk deplasmanı B. Hipomobilité bozuklukları - Adezyon - Ankiloz C. Hipermobilité bozuklukları 1. Dislokasyon 2. Sublüksasyon	3. Eklem hastalıkları A. Dejeneratif eklem hastalıkları - Osteoartroz - Osteoartrit B. Sistemik artritler C. Kondilizis /idiyopatik kondiler rezorpsiyon D. Osteokondritis dissekans E. Ostronekroz F. Neoplazm G. Sinovyal kondromatozis	4. Kırıklar	5. Konjenital/gelişimsel bozukluklar A. Aplazi B. Hipoplazi C. Hiperplazi	
II. ÇIĞNEME KASLARI BOZUKLUKLARI					
1. Kas ağrısı A. Miyalji - Lokal miyalji - Miyofasiyal ağrı B. Tendinit C. Miyozit D. Spazm	2. Kontraktür	3. Hipertrofi	4. Neoplazm	5. Hareket bozuklukları A. Orofasial diskinezi B. Oromandibular distoni	6. Sistemik/ Santral ağrı bozuklukları A. Fibromiyalji /yaygın ağrı
III. BAŞ AĞRISI					
Temporomandibular bozukluğa bağlı baş ağrısı					
IV. YAPISAL BOZUKLUKLAR					
Koronoid hiperplazi					

2.5.3. Çiğneme Kası Hastalıkları

Kas ağrısı, TME ağrısının en yaygın kaynağıdır. Çiğneme kas bozuklukları, vücudun diğer bölgelerindeki kas bozukluklarına benzediği için aynı prensipler kullanılarak tedavi edilir.⁽⁸⁰⁾

Koruyucu Kas Kasılması

Yaralanma veya yaralanma tehlikesine karşı çiğneme kaslarının verdiği SSS tepkisi olup patolojik bir durum değildir. Uzun süreli diş tedavileri, yüksek yapılmış restorasyonlar anestezi uygulaması, uzun süreli sakız çiğnemek, stres gibi durumlar nedeniyle meydana gelebilir.^(27, 79)

Bu durumda hastalar dinlenme sırasında hafifleyen ve fonksiyonla artan ağrı tariflerler. Koruyucu kas kasılması varlığında alt çenenin hareketi yavaşlar, ancak ağız açmada tamamen bir kısıtlılık söz konusu değildir ve genellikle hastalar kaslarının güçsüz olduğunu, çabuk yorulduğunu belirtirler.^(79, 81)

Koruyucu kasılmaların bir SSS cevabı olduğu bilindiğinden semptomlar genel olarak kısa sürelidir ve etiyolojik faktörler kontrol altına alındığında birkaç gün içerisinde düzelmektedir. Doku hasarı kaynaklı koruyucu kasılmada hastaya ağzını ağrısız sınırlar içerisinde hareket ettirmesi ve yumuşak diyet önerilir. Ağrının şiddetine göre tedaviye non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) da eklenebilir.^(36, 51)

Myospazm

Miyospazm merkezi sinir sistemi kaynaklı istemsiz, ani ve tonik kas kasılmalarıdır. Akut fakat nadir rastlanılan bir durumdur. Kas yorgunluğu ve kastaki lokal elektrolit değişikliklerinin miyospazm oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir.^(51, 82)

Myospazm gelişen hastalarda etkilenen kas grubuna göre alt çenenin hareketlerinde belirgin kısıtlanma vardır ve bunun sonucunda hastada malokluzyon olabilir. Diğer kas ağrılarından farklı olarak dinlenme sırasında da ağrı vardır ve fonksiyonla beraber artış gösterir. Etkilenen kas dokusu sertleşmiştir. Myospazmlar genellikle kısa sürelidir.^{(26, 42,}

44)

Tedavisinde, ağrının azaltılması ve ilgili kasın pasif olarak uzatılması veya esnetilmesi hedeflenir. Ağrının azaltılması için masaj, soğuk kompresler ve kas içi lokal anestezi enjeksiyonu kullanılabilir. Ayrıca kasın yorulmasına bağlı gelişen elektrolit değişimlerinin düzelmesi için hastalara dinlenme tavsiye edilir.^(51, 83, 84)

Santral Aracılı Myozit (Kronik Myozit)

Santral aracılı myozit, santral sinir sistemi (SSS) aracılığıyla, kası sürekli ağrı ve hassasiyet durumunda tutan bir ağrı bozukluğudur. Kas dokusunda bulunan SSS orijinli nosiseptör kaynaklarından meydana gelmektedir. Santral aracılı miyaljinin en belirgin semptomları devamlı, acı verici tarzda miyojenik ağrıdır. İstirahat durumunda ağrı varken, 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.^(51, 83, 85)

Kas dokusunun inflamatuvar durumlarına benzer semptomlara neden olduğu için bazen miyozit olarak tanımlanır ancak kızarıklık, şişlik gibi inflamasyonun temel klinik belirtileri görülmez. Bozukluğu miyofasyal ağrıdan ayırt etmek zordur ve onunla birlikte ortaya çıkabilir. Bu bozukluk genellikle miyofasiyal ağrı kadar çabuk çözülmez. Nörojenik inflamasyon kas içine inflamatuvar maddeler saldığından, hastaya miyofasiyal ağrı için önerilen diğer tedavilere ek olarak bir NSAİİ reçete edilmesi önerilir.⁽⁵¹⁾

Lokal Kas Ağrısı

Lokal kas ağrısı, genellikle kas dokusunun uzun süreli kasılmaya verdiği bir tepki olan inflamatuvar olmayan bir ağrı bozukluğudur. Bu sebeple dış hekimliğinde en sık görülen akut kas ağrısının nedenidir. Uzamış kas kasılması, travma, stres ve idiyopatik kas ağrıları başlıca nedenleridir. Kas dokusunun tamamı palpasyonda ağrılıdır. İstirahatte ağrı minimum iken fonksiyonla artış göstermektedir.^(51, 86)

Miyofasiyal Ağrı

Miyofasyal ağrı, aşırı duyarlı gergin bantlar içindeki miyofasyal tetik noktaları ile ilişkili iskelet kaslarını, tendonları ve bağları içeren bölgesel bir kas ağrısıdır.⁽⁸⁷⁾

Miyofasiyal ağrı, kas ağrısı ve palpasyon hassasiyetinin en yaygın nedenidir. Genellikle hastalar tarafından ağrı, basınç ve/veya donuk ağrı olarak tanımlanmakla birlikte daha şiddetli olduğunda zonklayıcı ağrı olarak tanımlanabilmektedir. TMEH hastalarında en sık olarak kapanma kaslarında (masseter, temporalis ve medial pterygoid kaslar) miyofasiyal ağrı görülür. Myofasiyal ağrı, tetik noktaları adı verilen kaslardaki aşırı duyarlı lokalize bölgelerden kaynaklanır. Bunlar, kas içinde sıkı düğümler gibi hissettiren ve çevresindeki kastan daha hassas olan lokalize, sıkı, hassas nodüllerdir. Nodüllerin palpasyonu, ilgili kasta veya kastan daha uzak bir bölgede yansıyan ağrıya sebep olabilir. Hassas nodüller üzerinde güçlü ve sürekli palpasyon, oluşturulan etkiyi en üst düzeye çıkarır.⁽⁸⁰⁾

Kas ağrısı genellikle hastanın bu hassas nodülleri kas fonksiyonu, stres vb. yoluyla uyarmasıyla şiddetlenir. Tedavisinde tetik noktalı anestezi enjeksiyonu, transkutanöz elektrik stimülasyonu (TENS) vb. yoluyla geçici inaktivasyon denenebilir.

2.6. Bruksizm

Diş sıkma ve gıcırdatma için genel bir terim olarak kabul edilebilecek olan bruksizm, çiğneme sisteminin birçok parafonksiyonel aktivitesinden en yaygın olanıdır.⁽⁸⁸⁾

Bruksizm, dişlerin sıkılması (clenching), gıcırdatılması (grinding) veya uzun süre sıkıca kapanması (bracing), mandibulanın öne laterale ani kuvvetli tekrarlayan hareketi (thrusting) olarak görülen çene kası aktivitesi olarak tanımlanmıştır.⁽⁸⁹⁾

Prostodonti Terimleri Sözlüğü, bruksizmi çenenin çiğneme hareketleri dışında, oklüzal travmaya yol açabilen, istemsiz ritmik veya spazmodik, fonksiyonel olmayan diş gıcırdatma veya diş sıkmalarından oluşan bir parafonksiyonel aktivite olarak tanımlamaktadır.⁽⁹⁰⁾

Normal dinlenme durumunda alt ve üst dişler temasta değildir ve dil üst çenede istirahat pozisyonundadır. Bu konumda çenedeki kaslar gevşek ve eklemde zorlanma en azdır.⁽⁹¹⁾ Bruksizm, diş gıcırdatma ve sıkma için kullanılan genel bir terim olmasına rağmen sebep olduğu patolojiler açısından ayrı ayrı incelenmelidir. Diş sıkma; dişlerin birbirleriyle maksimum temasta olması, diş gıcırdatması ise diş tüberküllerinin

mandibular hareketler sırasında birbirleriyle olan eksentrik pozisyonlardaki temasları olarak tanımlanmaktadır.⁽⁹²⁾

2.6.1. Bruksizm Sınıflaması

Bruksizm ile ilgili değişik kriterlere göre farklı sınıflamalar yapılmıştır. Etiyopatogeneze göre bruksizm, primer-birincil-idiyopatik (eşlik eden bir hastalık yok) ve sekonder-ikincil-iyatrojenik (hastalıklarla ilişkili veya belirli ilaçların kullanımına bağlı) olarak sınıflandırılabilir.⁽⁹³⁾

Primer bruksizm, klinik olarak ilgisiz olduğu düşünülen, uyku (gece/nokturnal) ve uyanıklık(gündüz-diurnal) bruksizmi olarak iki alt gruba ayrılır. Nokturnal bruksizm istemsizdir ve uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğu olarak sınıflandırılır. Diurnal bruksizm ise nokturnal bruksizmin aksine diş sıkmanın farkındalığı olarak tanımlanır.⁽⁹⁴⁾

Sekonder bruksizm ise uyku veya hareket bozukluklarına, ilaç kullanımına, nörolojik ve psikiyatrik durumlara bağlı olarak gelişebilir.⁽⁹⁵⁾

2.6.2. Bruksizm Epidemiyolojisi

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması, insanların %85-90 oranında hayatlarının bir döneminde dişlerini sıkıldığını ya da gıcırdattığını, ancak sadece %5'inde klinik bir patolojinin geliştiğini belirtmiştir.⁽⁹⁶⁾

Bruksizm prevalansının genel olarak çocuklarda %14-20, 18-29 yaş arası genç yetişkinlerde %13, yetişkinlerde ortalama %9, 60 ve üstü yaş grubunda ise %3 civarında olduğu rapor edilmiştir.⁽⁹⁷⁾

Yapılan çalışmalarda bruksizmin gençlerde yaşlılara oranla daha fazla görüldüğü sıklıkla 20-50 yaşlar arasında olduğu ve ilerleyen yaşla birlikte azalma eğiliminde olduğu; kadınlarda ve yüksek eğitim düzeyi olan bireylerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir.⁽⁹⁸⁾

Bunun dışında uyku bruksizmi kadın ve erkekte benzer oranlardadır ancak uyanıklık bruksizmi kadınları daha fazla etkilemektedir.⁽⁹⁹⁾

2.6.3. Bruksizm Etiyolojisi

Bruksizmin etiyolojisi ve patofizyolojisi hala belirsiz olmasına rağmen multifaktöriyel etiyolojiye sahip olduğuna dair fikir birliği bulunmaktadır. Bruksizm genel olarak, okluzal faktörler ve orofasiyal bölge anatomisi gibi periferik faktörler, stres veya anksiyete gibi psikolojik faktörler ve beyin nörotransmitterlerini veya bazal ganglionları içeren merkezi veya patofizyolojik faktörlerle ilişkilendirilmiştir.⁽¹⁰⁰⁾

2.6.4. Bruksizmin Stomatognatik Sisteme Etkileri

Çenelerdeki fonksiyonel aktiviteler kontrollü ve ritmik kas kasılması ve gevşemesi şeklinde gerçekleşmektedir. Bu ritmik kasılma sayesinde hücrelerde biriken atık ürünlerin eliminasyonu ve dokulara oksijen sağlamak için gerekli kan akışı sağlanır. Ancak bruksizmde uzun süre devam eden kas kasılması sonucu normal kan akışı bozulur ve dokulara giden oksijen azalır; kas dokusunda karbondioksit ve biriken atık madde düzeyi artar. Bu süreç kaslarda yorgunluk, spazm ve ağrıya sebep olur.⁽¹⁰¹⁾ Ağrıya bağlı olarak mandibula hareketlerinde sınırlılık ve kas aktivitesinde azalma olabilmektedir.⁽¹⁰²⁾ Bunlar dışında bruksizmin klinik belirti ve semptomları arasında özellikle uyanınca başlayan baş ağrısı, dişlerde sıcak-soğuk hassasiyeti, dil kenarında girintiler, uyku sırasında huzursuzluk, gündüz uyku hali, gece sık sık uyanmak, uyumakta zorluk bulunmaktadır.^(103, 104)

Bruksizmde temporal, masseter ve pterygoideus medialis kasları sürekli uyarılmasına bağlı olarak kas kalınlıklarında da artış tespit edilmiştir.⁽¹⁰²⁾ Uzun süreli bruksizmde tek taraflı veya çift taraflı masseter hipertrofisi klinik olarak gözlenebilirken, elektromiyografik ölçümler sonucunda her üç kasta da artmış tonus rapor edilmiştir.⁽¹⁰⁵⁾ Ayrıca bruksizimli bireylerde çiğneme kuvvetlerinin uzun süreli aktivitesi sonucu dişlerde atrizyon tipi aşınmalar izlenebilmektedir. Bu aşınmalar özellikle elavator çiğneme kasları başta olmak üzere çiğneme kaslarının performansını etkileyebilmekte ve kasılma gücünde değişikliğe sebep olabilmektedir.⁽¹⁰²⁾

Bruksizmin çiğneme sistemi haricinde de pek çok ağız içi yıkıcı etkisi bulunmaktadır.⁽¹⁰⁶⁾ Bruksizm restorasyon ve implantlarda kırıklara, periodontal

hastalıklar gibi problemlere sebep olabilmekte veya var olan problemin daha hızlı ilerlemesine neden olabilmektedir.^(107, 108) Bruksizmin sonucu oluşan ve “jiggling” adı verilen kuvvetler periodontal ligamentte genişleme, osteoklast aktivitesinde artışa bağlı kemik kaybı ve dişte mobilite artışı gibi periodontal dokularda bazı patolojik değişikliklere neden olabilmektedir.⁽¹⁰⁹⁾ Dişlerde kök rezorpsiyonu ve periapikal hipersementoz bulgularına rastlanılan bazı çalışmalar da bulunmaktadır.⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾ Ayrıca, bruksizimli hastalarda kondiler kemikteki değişikliklerin görülme prevalansı daha yüksektir. Bu yüzden parafonksiyonel çiğneme aktivitelerinin ve eklem üzerindeki etkilerinin TME osteoartritinde payı olabileceği düşünülmektedir.⁽¹¹³⁾

2.6.5. Bruksizm Tedavisi

Günümüzde bruksizmi kalıcı olarak iyileştiren veya durduran bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavide amaç; diş sıkma/gıcırdatmayı azaltmak, dişlerin ve retorasyonların korunması, TME’deki yükü azaltmak, kaslardaki ağrıyı azaltmak, mandibular fonksiyonları düzeltmek ve uyku kalitesini arttırmaktır. Bruksizm sonuçlarını yönetmede mevcut tedavi seçeneklerinin etkinliği önemli ölçüde değişmektedir.⁽¹¹⁴⁾

Bruksizmin etiolojisindeki farklılıklar tedavilerinde de farklı yaklaşımlar gerektirir. Bruksizm yönetimi, bu durumun gelişimi ile ilişkili potansiyel etiyolojik faktörlerin tanınmasına dayanır. Diurnal bruksizm alışkanlığın kırılması, egzersiz ve biofeedback gibi müdahaleler dikkate alınarak yönetilebilir. Psikolojik veya psikososyal faktörlerden etkilenmemiş gibi görünen nokturnal bruksizimli hastalarda ise aparey tedavisi gerekebilir. İlaç veya ilaca bağlı bruksizm olan hastalarda ilaç kesilmesi veya ikamesi düşünülmelidir. Bruksizm, uyuşturucu kullanımına bağlı ise uygulanacak olan tedavi psikolojik danışmanlığı da içermelidir.⁽¹¹⁵⁾ Distoni gibi nörojenik anomalileri olan hastalarda ortaya çıkan bruksizmde ise, çiğneme kaslarına BTX enjeksiyonu fayda sağlayabilir. Aşırı kafein ve tütün kullanımı gibi bazı durumlarda diyet danışmanlığı ve yönetimi gerekli olabilir.⁽¹¹⁴⁾

Günümüzde bruksizm tedavileri; kişiye yönelik (bilişsel-davranışsal terapi), farmakolojik ve oklüzal tedaviler olarak sınıflandırılabilir.⁽¹¹⁶⁾

Kişiye Yönelik Tedaviler

Bruksizmi yönetmek için kişiye yönelik tedaviler arasında uyku hijyeni, biofeedback, transkutanöz elektrik stimölasyonu(TENS), hipnoterapi, bilişsel terapi, davranış terapisi, stres ve gevşeme yönetimi yer alır. Bruksizm ile psikososyal faktörler arasındaki belgelenmiş ilişkilere rağmen, bu yöntemlerin etkinlikleri belirlenmemiştir. ⁽⁹⁵⁾

Uyku Hijyeni

Uyku hijyeni hastalara geceleri tütün, kahve veya alkolden kaçınma, uyumadan önce fiziksel ve zihinsel aktiviteyi sınırlama, sessiz ve karanlık bir odada uyuma gibi çeşitli önerilerin yapılmasını içermektedir. Bu önerilerin etkinliğı henüz kanıtlarla desteklenmese bile uyku hijyeni önerileri iyi bir uygulama olarak kabul edilmektedir. ⁽¹¹⁷⁾

Psikoterapi

Diurnal bruksizm stresle ilişkilendirildiğı için psikoterapötik yaklaşımlar uygulanabilir. Bu yaklaşımlar hastada stres ve gerginliğın azalmasına yol açabileceğı gibi alışkanlık konusunda farkındalık da yaratabilir. Böylelikle bireyin gönüllü olarak kişisel kontrolünün artması ve parafonksiyonel hareketleri azaltması amaçlanır. ⁽¹⁰³⁾

Biofeedback (Biyolojik Geri Bildirim)

Bu teknikle hastanın diş sıkma davranışını unutmasını sağılamak için pozitif geri bildirim kullanılır. Mandibula minimum aktivitede olduğı pozisyonda hastanın bir elektromiyografi (EMG) monitörü ile görüntölmesiyle gerçekleştirilir. Gece bruksizmi için işitsel, titreşimli veya tat uyaranları kullanılabilir. ⁽¹¹⁸⁾

Transkutanöz Elektrik Stimölasyonu (TENS)

Transkutanöz elektrik stimölasyonu (TENS), bruksizmden sorumlu kaslar aktif hale geldiğinde düşük seviyeli bir elektrik stimölasyonu uygulayarak çiğneme kaslarının aktivitesini azaltmayı amaçlar. ⁽¹¹⁷⁾ Ancak, uzun vadeli sonuçları rapor etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Oklüzal Tedaviler

Oklüzal tedaviler oklüzal uyumlamaları, ortodontik tedaviyi ve oklüzal splintleri (aparey)(OS) içermektedir. Erken temaslar veya oklüzal uyumsuzluklar geçmişte bruksizm gelişimi ile ilişkilendirilmiş ve bruksizmi tedavi etmek için oklüzal uyumlamalar veya ortodontik tedavi yapılması öne sürülmüştür. Ancak bruksizmin etiyolojisinin periferik olmadığı santral olarak düzenlendiği bilindiğinden, bu tür geri dönüşü olmayan prosedürleri uygulamak için yeterli kanıt bulunmamaktadır.^(118, 119)

Oklüzal splintler ise genellikle geceleri maksilla veya mandibulaya takılan ve tüm dişlerin oklüzal yüzeylerini kaplayan apareylerdir.⁽¹¹⁵⁾ Oklüzal splintler, oklüzal interferansları gidermek, diş yüzeylerini korumak ve çiğneme kaslarının fonksiyonunu azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.⁽¹²⁰⁾ Oklüzal splint kullanımının TME, eklem diski ve dişler üzerindeki dejeneratif kuvvetleri hafiflettiği veya önlediği düşünülmektedir.⁽⁶⁸⁾ Oklüzal splintler hastayı iyileştirmez ancak yoğun kas aktivitesine engel olur. Bununla birlikte uzun dönem kontrolsüz kullanımı ciddi ve geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilmektedir.⁽¹²¹⁾

Oklüzal splintler malzeme tipine, oklüzal temaslara ve kondiler pozisyona göre sınıflandırılabilir. Bu splintler sert akrilden veya yumuşak vinilden üretilirler.⁽¹⁰³⁾

5 tip oklüzal splint bulunmaktadır. Bruksizm tedavisinde genellikle sert akrilden üretilen stabilizasyon splinti ve anterior ısırma plağı tercih edilirken; anterior repozisyon splinti, posterior ısırma plağı ve pivot splintler genellikle bruksizmi yönetmek için kullanılmamaktadır.⁽⁹⁵⁾ Bu splintlerin özelliklerine bakacak olursak;

1-Stabilizasyon Splinti (Sentrik İlişki Splinti, Relaksasyon Splinti veya Kas Gevşetici Splint): Stabilizasyon splinti, en çok kullanılan ve yüksek klinik başarıya sahip splint tipidir. Bu splint tipi TME’de ağrı ve disfonksiyon görülen durumlarda dengeli temaslara tüm dişleri kaplar, sentrik okluzyonu sağlar, ön dişlere rehberlik eder. Çeneyi kapatan kasların etkisini azalttığı öngörülerek genellikle kanin rampaları da splinte dahil edilir.⁽⁹⁵⁾ Stabilizasyon splintleri maksillomandibuler ilişkiyi değiştirmeden vertikal boyutu attırırlar. Bu apareyler dentisyon ve eklem komponentlerinde stabilite oluşturur, kaslar gevşer ve mandibula yeni konumuna adapte olur. Stabilizasyon

splintleri intramuskuler problemlerde, TME ağrısı ve klik sesi olan vakalarda daha fazla tercih edilirler. Bu splintlerin masseter kas aktivitesini iki hafta içinde azalttıkları gösterilmiştir.^(95, 122)

2-Anterior Isırma Plağı (Ön Isırma Plağı): Sert akrilikten üretilen bu splintlerin stabilizasyon splintinden farkı maksiller dişler üzerinde kullanılması ve sadece mandibular anterior dişlerle temas edecek şekilde yapılmasıdır.⁽¹²³⁾ Sadece anterior dişlerin temasta olması aşırı kasılmış masseter kaslarını rahatlatmaya yardımcı olur.⁽¹²⁴⁾ Anterior ve diğer segmental splintlerin, belli bir süre boyunca sürekli olarak kullanımı istenmeyen diş ve kondil hareketlerine izin verebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.⁽⁹⁵⁾

3-Anterior Repozisyon Splinti (Ön Konumlandırma Splinti veya Ortopedik Repozisyon Apareyi): Bu splintin kullanım amacı mandibular pozisyonu kalıcı olarak değiştirmek değil sadece retrodiskal dokuların iyileşmesi ve adaptasyonunu sağlayacak şekilde mandibulayı daha önde ve aşağıda konumlandırmaktır.^(122, 125) Öncelikle bruksizmin eşlik ettiği ya da etmediği disk deplasmanlarının tedavisinde tercih edilir. TME’ de ağrı, ses ve kas ağrılarını azaltmada oldukça faydalıdır. Genellikle doku adaptasyonu sağlanana kadar 6-12 hafta kadar kullanılır. Kondilin ağrısız olarak adapte olmuş fibröz dokular üzerinde fonksiyon görmesi sağlanır. Uzun süreli kullanım geri dönüşümsüz ve iatrojenik okluzal patolojilere sebep olabilir.⁽¹²²⁾

4-Posterior Isırma Plağı (Arka Isırma Plağı): Posterior ısırma plağı mandibula konumunu ve dikey boyutun düzeltilmesi için kullanılan, mandibuler dişler üzerine uygulanan bir apareylerdir. Bruksizmin de eşlik ettiği ya da etmediği disk deplasmanlarının tedavisinde kullanılır ve uzun süre kullanımı endike değildir.^(83, 95, 126)

5-Pivolu Splint: Mandibula veya maksillaya uygulanabilen, tüm arkı kaplayan, genellikle en posteriordaki tek dişte temas sağlayan sert akrilikten yapılan bir apareydir. Egzersiz apareyi olarak kullanılırlar. ^(51, 83, 127)

Oklüzal splintlerin nokturnal bruksizmi tedavi etmedeki etkinliğini destekleyen yeterli kanıt olmamasına rağmen günümüzde halen daha kullanılmaya devam etmektedir.⁽⁹⁵⁾

Farmakolojik Tedaviler

Bruksizm tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında trisiklikantidepresanlar (amitriptilin), antikonvülsanlar (gabapentin), kas gevşeticiler (benzodiazepin), dopamin içeren ilaçlar (L-dopa), bromokriptin, sempatolitik ilaçlar (prapronolol) ve lokal BTX enjeksiyonları yer almaktadır. Farmakolojik tedavide ortak görüş kullanılan ilaçların nokturnal bruksizmde etkili olmadığı yönündedir. Bruksizm tedavisinde ilaç kullanımı, okluzal splintlerin ve psikolojik yaklaşımların etkisiz kaldığı kısa süreli ve ciddi vakalarla sınırlandırılmalıdır.⁽¹¹⁸⁾

Bilinen en güçlü biyolojik toksin olan BTX enjeksiyonlarının özellikle bruksizme bağlı masseter kas ve temporal kas bölgelerindeki ağrılar başta olmak üzere parafonksiyonel alışkanlıklardan kaynaklandığı düşünülen durumlarda kullanımı son yıllarda oldukça artmıştır. BTX masseter ve temporalis kaslarına enjekte edildiğinde bruksizmin neden olduğu çiğneme kaslarının kasılmalarının yoğunluğunu azaltarak ve semptomları en aza indirerek etki göstermektedir.^(128, 129) Lokal BTX enjeksiyonları özellikle konvansiyonel tedaviye dirençli şiddetli bruksizmi olan hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, BTX enjeksiyonlarının lokal yan etkileri arasında çiğneme güçlüğü, konuşma bozukluğu, kas ağrısı, elmacık kemiğinde belirginleşme ve masseter atrofisine bağlı sekonder yüz asimetrisi sayılabilir.⁽⁹⁵⁾

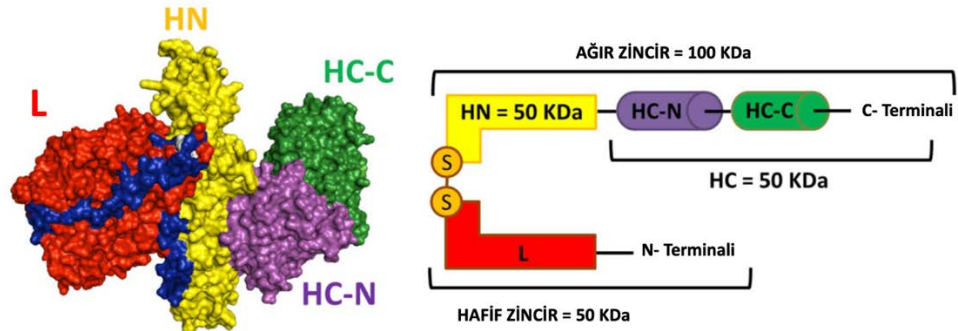
2.7. Botulinum Toksin

2.7.1. Botulinum Toksinin Yapısı

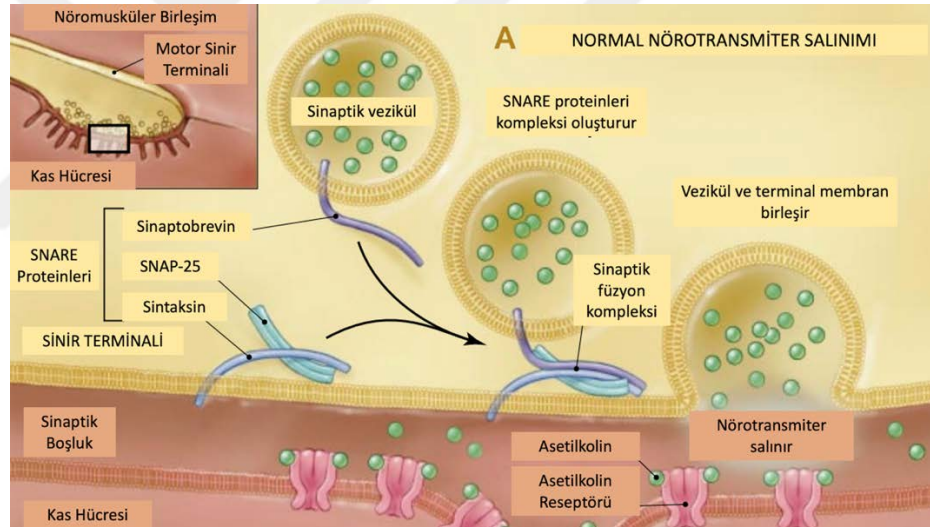
BTX gram pozitif anaerob bir bakteri olan Clostridium Botulinum tarafından üretilen, bilinen en güçlü nörotoksindir.⁽¹³⁰⁾

Botulinum toksin, disülfid köprüleriyle birbirine bağlanmış, bir ağır (100 kDa), bir de hafif (50 kDa) olmak üzere iki polipeptid alt birimden oluşmaktadır. Bu alt birimlerden ağır zincir nöron üzerindeki reseptöre bağlanıp toksinlerin endositozla nörona girmesine yardımcı olur. Bir metalloproteinaz olan hafif zincir ise nörotransmitter salınımı için gerekli olan SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor) proteinlerini parçalayıp etkisiz hale getirir.⁽¹³¹⁻¹³³⁾ Bu SNARE proteinleri

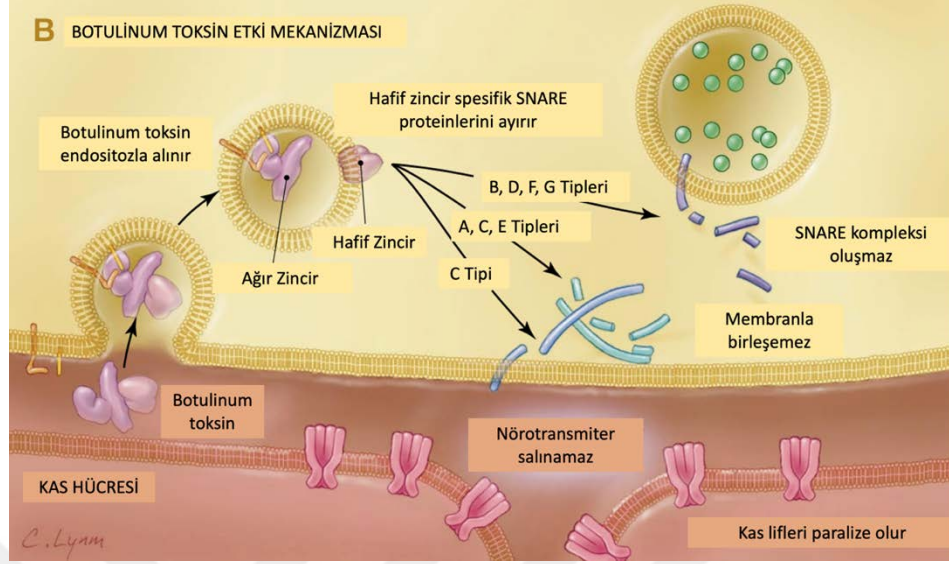
memeli nöronal ekzositozuna aracılık eder, bu nedenle BTX'ler ekzositozu ve nörotransmitter salınımını inhibe ederek paraliye neden olur.⁽¹³⁴⁾



Şekil 2.5. BTX'lerin moleküler mimarisi(sol) VE BTX/A'nın kristal yapısı (sağ)⁽¹³⁵⁾



Şekil 2.6. Normal nörotransmitter salınımı⁽¹³⁶⁾



Şekil 2.7. BTX etki mekanizması⁽¹³⁶⁾

2.7.2. Botulinum Toksinin Tarihçesi

1700'lerin sonlarında, insanların kontamine gıdalardaki botulinum toksinlerini yutmasından kaynaklanan bir hastalık olan botulizm, Avrupa'da birçok ölüme yol açtı. Botulizm belirtileri arasında görme, konuşma ve yutma bozuklukları yer alır. Asfiksi ve ölüm genellikle doğumdan 18-36 saat sonra ortaya çıkar.⁽¹³⁷⁾

Alman doktor ve şair Justinus Kerner bir. 1817 ve 1820'de botulinum intoksikasyonu üzerine ilk vaka raporunu yayınladı. Kerner BTX'in anaerobik koşullar altında ekşi sosislerde geliştiğinin, çevresel ve otonom sistemde motor sinyal iletimini kestiğini ve küçük dozlarda bile öldürücü olduğunu bildirdi. Kerner bu raporda kusma, bağırsak spazmları, midriyazis, pitoz, disfaji ve solunum yetmezliği dahil olmak üzere modern tıpta tanınan botulizmin tüm nörolojik semptomlarını doğru bir şekilde tanımladı.^(138, 139) Dr.Emile Pierre van Ermengem, 1895'te meydana gelen bir botulizm salgını sonrası bu bakteriyi başarılı bir şekilde izole etti ve Bacillus botulinus adını verdi, daha sonraki yıllarda ise Clostridium botulinum olarak yeniden adlandırıldı.^(140, 141)

BTX'in sahip olabileceği potansiyel güçten dolayı I. Dünya Savaşı sırasında Almanya'da bu bakteriden biyolojik ve kimyasal silah geliştirmeye yönelik çalışmalar başlatılmış olmasına karşın çeşitli dezavantajları sebebiyle hiçbirisi başarılı olmadı.⁽¹³⁷⁾

1920'lerde, Dr Herman Sommer ve California Üniversitesi'ndeki meslektaşları, asidik yöntemlerle kültür sıvısından ham bir BTX-A konsantresi elde etmişlerdi.⁽¹⁴²⁾ 2.Dünya Savaşı sırasında, ABD'de kurulan Fort Detrick adlı bir laboratuvarındaki araştırmacılar 1946'da botulinum toksin A'nın kristal bir formunu elde ettiler ve bu yöntem daha sonra Dr Edward Schantz tarafından insanlarda kullanılmak üzere ilk BTX grubunu üretmek için kullanıldı.^(143, 144)

Tüm bu girişimlerden sonra BTX ilk olarak, 1968'de Dr. Alan Scott ve Edward Schantz tarafından insan hastalıklarını tedavi etmek için kullanıldı.⁽¹³⁷⁾

2.7.3. Botulinum Toksinin Çeşitleri

BTX'un bilinen 7 alt tipi (A,B,C1-2,D,E,F,G) bulunmaktadır. Her bir serotip aynı etkiye sahiptir ancak farklı antijenik özellikleri vardır. Tedavi amaçlı olarak A ve B tipleri kullanılmakla beraber klinisyenler tarafından tedavi amaçlı en yaygın kullanılan ve en etkili olan BTX-A'dır.^(20, 133, 145)

Lang ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir klinik çalışmada , serotipler arasından BTX-A'nın botulinum toksin tip B (BTX-B) 'ye göre daha az yan etki gösterdiği, daha iyi ve daha uzun süreli ağrı kontrolü sağladığı bildirilmiştir.⁽¹⁴⁶⁾

Ülkemizde ve dünyada en sık A serotipi kullanılmaktadır. BTX-A, SNARE kompleksindeki SNAP-25'i hedef alır. Şu anda dünya çapında üç BTX-A ürünü mevcuttur: onabotulinumtoxinA (Botox®, Allergan, Irvine, CA, ABD) , abobotulinumtoxinA (Dysport®, Ipsen, Paris, Fransa), ve incobotulinumtoxinA (Xeomin®, Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Almanya). Ülkemizde BOTOX® ve Dysport® bulunmaktadır. Her formülasyon farklı dozaja sahiptir ve farklı ürünler arasında eşdeğer dozajlama yapılamaz.⁽¹⁴⁷⁾ Başka BTX ürünleri de bulunmakla birlikte, bu farmakolojik ajanlar dünya genelinde yalnızca sınırlı pazarlarda yer bulabilmektedir.⁽¹⁴⁸⁾

İnsan terapötik kullanımı için onaylanan ilk botulinum toksini 1989'da ABD'de ruhsatlandırılmıştır. Şu anda piyasada FDA onaylı altı formülasyon bulunmaktadır. Formülasyonların tokso-farmakolojik özelliklerinde, tercihen birbirinin yerine

kullanılmaması gereken bazı ince farklılıklar vardır. Bu nedenle, bireysel formülasyonların tokso-farmakolojik özelliklerinin bilgisi, reçete yazanlar için zorunludur. Tablo X, FDA onaylı mevcut toksin formülasyonlarını listelemektedir.^(149, 150)

Tablo 2.4. FDA onaylı BTX preparatları⁽¹⁵⁰⁾

	TİCARİ İSİM	TOKSİN	FİRMA	FDA ONAY YILI
BTX-A	BOTOX	onabotulinumtoksin-A	Allergan	1989
	DYSPO	abobotulinumtoksin-A	Ipsen	2009
	XEOMİN	incobotulinumtoksin-A	Merz	2010
	JEUVEAU/NEUROTOX	prabotulinumtoksin-A	Evolus	2019
BTX-B	MYOBLOC/NEUROBLOC	rimabotulinumtoksin-B	Solstice Neuroscience	2000

2.7.4. Botulinum Toksinin Etki Mekanizması

İskelet kası kasılmasının fonksiyonel birimi, motor nöron ve kas lifi arasındaki bağlantı olan motor uç plakasından oluşur. ACh, merkezi sinir sistemi içindeki motor nöronun ilk segmentinde oluşturulan aksiyon potansiyelleri terminallere ulaştığında motor aksonların terminallerinden salınır. Daha sonra, kas lifi üzerindeki spesifik bir iyonotropik reseptöre (nikotinik kolinerjik reseptör) bağlanan ve aktive eden ACh, post-sinaptik zarı depolarize eder ve kas lifleri kasılır. BTX esasen motor terminallerden ACh salınımını bloke eder ve bu nedenle aksiyon potansiyelleri motor uç plakasına ulaşmaya devam etse bile iskelet kasları kasılamaz.⁽¹⁴⁹⁾

Farklı tiplerdeki botulinum nörotoksinleri SNARE içindeki farklı bölgeleri parçalarlar. Klinik olarak en önemli BTX, SNAP-25'i (sinaptozomal sinirle ilişkili protein 25) parçalayan tip A'dır. BTX-B ise VAMP (synaptobrevin) proteinini parçalar. Sonuç olarak BTX-A, SNARE proteinlerini ayırarak NMJ(nöromusküler kavşak)'deki presinaptik sinir liflerinden ACh salınımını bloke eder ve postsinaptik sinir terminallerinin depolarizasyonunu inhibe ederek kasın gevşemesine neden olur.⁽¹⁵¹⁻¹⁵⁴⁾

BTX ayrıca inflamatuvar mediatörlerin, P maddesi ve glutamatın salınımını da engeller.⁽¹⁵⁵⁾

BTX'un etkisi, kasın hacmine göre nöromusküler sistem üzerinde 2 ayda maksimuma ulaşp 6.aya kadar azalarak sürer.⁽¹⁵⁶⁾ BTX, asetil kolin üretimini tamamen inhibe etmez. BTX uygulamasını takiben, 2-3 gün içinde kasın kimyasal denervasyonu (paralizi) gerçekleşir ve maksimum etkiye 5. ve 6. haftalarda ulaşılır. Hatta bazı durumlarda 1 yıldan sonra bile kalıcı etki görülmüştür. Kas fonksiyonunun geri dönmesi sıklıkla sinir uçlarının ve nöromusküler kavşağın yeniden oluşumu ile olur.^(157, 158)

2.7.5. Botulinum Toksinin Dış Hekimliğinde Kullanım Alanları

- Trigeminal nevralji, post-herpetik nevralji, migren, baş ağrısı ve miyofasiyal ağrı disfonksiyonu gibi oro-fasiyal ağrı durumları
- Sialore, sialosel, Frey sendromu vb. tükürük bezi bozuklukları.
- Masseter kasının hipertrofisi
- Dislokasyon, bruksizm ve oro-mandibular distoni ve artrit gibi TME bozuklukları
- Trismus
- Gummy smile (dişeti gülümsemesi)
- Fasiyal sinir bozuklukları
- Kanser tedavisi
- Mikrocerrahi rekonstrüksiyon için ağız boşluğunun hazırlanması
- Dental implant, çene ve periodontal ameliyatlar sırasında.
- Yara iyileşmesi
- Hipertrofik skarların tedavisi⁽¹⁵⁹⁾
- Ortognatik cerrahi sonrası plak kırıklarının ve nüksün önlenmesi⁽¹⁶⁰⁾
- Kırık iyileşmesi⁽¹⁶¹⁾

2.8. Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik kırılabilirliğine yol açan kemik mikromimarisinde zayıflama ve artmış kırık riski ile karakterize yaygın bir metabolik kemik hastalığıdır.⁽¹⁶²⁾ Bir kırık oluşmadan önce, OP, klinik öncesi aşamada azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile karakterizedir.⁽¹⁶³⁾

OP, 50 yaşın üzerindeki her üç kadından birini ve her beş erkekten birini etkiler ve semptomlar veya kırıklar ortaya çıkana kadar tespit edilemeyebilir. OP önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ancak kırık oluşmadan önce herhangi bir belirti bulunmadığından, birçok kişiye etkili tedavi uygulamak için zamanında teşhis konulamamaktadır. OP ağırlıklı olarak ileri yaştaki kadınlarda görölmektedir.⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾

Kadınlarda yaklaşık 35 yaşında kemik kaybı başlarken, menopoz sonrası kemik kaybı oranı artmaktadır. Kadınlarda menopozla birlikte başlayan, ağırlıklı olarak trabeküler kemikte olmak üzere östrojene bağlı kemik kaybı gelişir. Bu kaybı 4-8 yıl sonra hem trabeküler hem de kortikal kemiklerde daha yavaş bir kayıp izler. Bu dönemden sonra kemik kaybı oranı daha kademeli olarak azalır. Kadınlarda yaşa bağlı değişiklikler genellikle trabeküler ağın kopukluklarından oluşurken, erkeklerde trabeküllerde incelmeye görölr.⁽¹⁶³⁾

Ulusal Osteoporoz Vakfı, postmenopozal kadınlarda OP ve buna bağlı kırıklar için birçok risk ve predispozan faktör belirlemiştir. Bu faktörler arasında yetişkinlikte kırık öyküsü, sigara içme, erken yaşta östrojen eksikliği, düşük vücut ağırlığı, kötü sağlık, düşük kalsiyum alımı, fiziksel hareketsizlik, güneş ışığına az maruz kalma, alkol kullanımı ve 3 aydan fazla oral glukokortikoid tedavisi kullanımı yer almaktadır.^(166, 167)

Osteoporotik kırıklar ölkemizde olduğu gibi dünya çapında da bir sağlık sorunudur. Fiziksel aktivitenin azalmasına, ölüm riskinin artmasına ve tıbbi maliyetlerin artmasına neden olduğu için bu konudaki sağlık geliştirme stratejileri, hastalık açısından yüksek risk taşıyan kişileri belirlemeye odaklanır.⁽¹⁶³⁾

2.8.1. Osteoporoz Sınıflaması

OP için yaş, lokalizasyon, tutulan kemik doku, etyoloji ve histolojiye göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır.^(168, 169)

Ancak en yaygın olarak kullanılan sınıflama etyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır. OP etyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılır. Primer OP’de sebep tam olarak bilinmemektedir.⁽¹⁷⁰⁾ İnvölüsyonel OP olarak da adlandırılan Primer OP, tip I(postmenopozal) ve tip II(senil OP) olmak üzere iki grupta incelenir.⁽¹⁷¹⁾

OP Tip I: Esas olarak trabeküler kemiği etkileyen östrojen eksikliğinden kaynaklanan postmenopozal OP olarak da bilinir. Bu nedenle erkeklere oranla kadınlarda daha sık görülür.

OP Tip II: Senil OP olarak da adlandırılır ve kortikal ve trabeküler kemiklerin yaşlanması nedeniyle kaybedilen kemik kütlesi ile ilişkili OP'dir.

Her iki tip OPda da serum 1,25-dihidroksivitamin D üretiminde azalma ve kalsiyum malabsorbsiyonu mevcuttur.⁽¹⁷²⁾

Sekonder OP ise çeşitli hastalıklar, kullanılan ilaçlar, hormonal düzensizlikler nedeniyle her iki cinsiyette ve herhangi bir yaşta görülebilmektedir. Sekonder OP prevalansı erkeklerde daha yüksektir. Sekonder OP'ye yol açan nedenler Tablo 2.5.'de belirtilmiştir.⁽¹⁷³⁾

Tablo 2.5. Sekonder osteoporoz nedenleri⁽¹⁷³⁾

Yaşam Tarzı ile ilişkili Faktörler İmmobilizasyon Aşırı alkol kullanımı Fazla tuz kullanımı Yetersiz fiziksel aktivite Aşırı zayıflık 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 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
Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar Romatoid Artrit Ankilozan spondilit Sistemik lupus eritematozus	Hematolojik Hastalıklar Multipl myelom Lösemi ve lenfoma Talasemi Orak hücreli anemi Sistemik mastositoz Hemofili
Gastrointestinal hastalıklar Çölyak hastalığı Gastrik by-pass İnflamatuar bağırsak hastalığı Malabsorbsiyon Primer biliyer siroz Gastrointestinal cerrahi	Çeşitli Durumlar ve Hastalıklar AIDS/HIV Amiloidozis Hiperkalsüri Böbrek yetmezliği Kronik metabolik asidoz Sarkoidoz Depresyon Konjestif kalp yetmezliği İdiyopatik skolyoz Post transplant kemik hastalığı Kilo kaybı
Nörolojik ve Kas-İskelet Hastalıkları İnme Epilepsi Multipl Skleroz Spinal kord yaralanması Parkinson hastalığı Muskuler distrofi	

2.8.2. Osteoporoz Tanısı

Günümüzde çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kullanılarak yapılan KMY testi, OP riski taşıyan hastaların değerlendirilmesinde, uygun kırık önleme tedavisinde faydalanılan önemli bir tanı yöntemidir. Genel olarak tercih edilen test yöntemi, lomber omurga ve kalçanın KMY'sini ölçmek için santral iskeletin DXA taramalarını kullanmaktır. Santral DXA taramasından OP tanısı, hastaların kırık riskinin değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalanılmaktadır.⁽¹⁷⁴⁾

T-skorları, bir hastanın ölçülen KMY'si, sağlıklı genç erişkinlerdeki ortalama KMY ile karşılaştırılarak hesaplanır.⁽¹⁷⁴⁾ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre, KMY değerleri şu tanı kılavuzlarına ayrılmıştır: ⁽¹⁷⁵⁾

Tablo 2.6. Osteoporoz tanısında DSÖ kriterlerine göre KMY değerleri

TANISAL KATEGORİ	T SKORU
Normal	> -1.0
Osteopeni	-1.0 ile -2.5 arası
Osteoporoz	<-2.5
Şiddetli Osteoporoz	≤ -2,5 ve bir/birden fazla fragiliteye bağlı kırık varlığı

DXA haricinde, DSÖ tarafından geliştirilen Kırık Risk Değerlendirme Aracı (FRAX®), femur boynu KMY ve klinik risk faktörleri dikkate alınarak 10 yıllık majör osteoporotik kırık olasılığını hesaplamak için geliştirilmiştir. FRAX, menopoz sonrası kadınlar ve 50 yaş ve üstü erkeklere yöneliktir; genç yetişkinlerde kullanılmak üzere tasarlanmamıştır. Çalışmalar, düşük femur boyun KMY'si olan hastalarda en yararlı olduğu sonucuna varmıştır. ^(162, 166)

2.8.3. Osteoporoz Tedavisi

OP'nin önlenmesinde ve tedavisinde non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavide amaç kemik formasyonunu arttırmak ve aşırı kemik kaybını önlemektir.⁽¹⁷⁶⁾

Farmakolojik Olmayan Tedavi

Farmakolojik olmayan tedavi; OP açısından riskli bireylerde dengeli beslenme, sigara ve alkol tüketiminin sınırlandırılması, yeterli D vitamini ve kalsiyum alımı, düzenli egzersiz, yeterli protein tüketimi ve risk faktörlerinin (düşmeye ve travmaya sebep olabilecek nörolojik veya göz hastalıklarının tedavi edilmesi, ev ortamında engellerin kaldırılması) eliminasyonu gibi OP'den korunmaya ve gelişiminin önlenmesine yönelik önerileri içerir.⁽¹⁷⁷⁾

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedaviler, kemik kaybını önleyen anti rezorptif ajanlar ve yeni kemik oluşumuna yardımcı olan anabolik ajanlar olarak sınıflandırılabilir. ABD'de onaylanmış anti-resorptif ajanlar arasında hormon replasman tedavisi (HRT), selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), bifosfonatlar ve denosumab bulunmaktadır. Anabolik ajanlar stronsiyum ranelat ve Teriparatid'i içerir.

Bu tedavi seçeneklerinin tarihçesine baktığımızda FDA ve Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından osteoporoz tedavisinde kullanılması onaylanmış ilaçlar Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Yıllara göre osteoporoz tedavisinde onay almış ilaçlar⁽¹⁷⁸⁾

Yıl	İlaç Grubu
1986	Hormon replasman tedavisi (FDA-EMA)
1991	Kalsitonin (FDA-EMA)
1999	Raloksifen (FDA-EMA)
1995	Oral bifosfonatlar (FDA-EMA)
2002	Teriparatid (FDA-EMA)
2004	Stronsiyum ranelat (EMA)
2006	İntravenöz bifosfonatlar (FDA-EMA)
2010	Denosumab (FDA-EMA)

OP tedavisinde farmakolojik tedavi şu durumlarda önerilmektedir.⁽¹⁷⁹⁾

- 1) Osteoporotik vertebral veya kalça kırığı geçirmiş tüm postmenopozal kadınlar
- 2) Lomber omurga, femur boynu veya total kalça bölgesinde OP ile uyumlu KMY değerlerine (örn. -2,5'e eşit veya daha kötü T skorları) sahip tüm postmenopozal kadınlar
- 3) T skoru -1.0 ila -2.5 arasında olan ve FRAX hesaplayıcısına göre 10 yıllık riski %20 majör osteoporotik kırık (omurga, kalça, omuz ve el bileği) veya %3 kalça kırığı riski olan tüm postmenopozal kadınlar.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Uzun yıllar boyunca menopoz sonrası kemik kaybını önlemenin temel dayanağı hormon tedavisi östrojen + progestin (hormon tedavisi) veya östrojen tedavisi olmuştur. HRT,

erken postmenopozal dönemde kemik kaybı ve kırığın önlenmesi için 5 yıllık bir süre boyunca hala ilk seçenek olarak kabul edilebilir. Menopozdan sonraki yıllar kemik kaybı oranının en yüksek olduğu dönemdir. Çünkü kemik kaybı menopozdan sonraki ilk 3-4 yıl içinde en yüksek seviyededir. Tedaviye yanıt bu dönemde her zaman en yüksek seviyededir. Çünkü rezorpsiyonun durdurulması rezorpsiyon veya remodeling boşluğunun hızla dolmasına neden olur ve kemik rezorpsiyonu ne kadar yüksekse KMY'deki artış da o kadar fazla olur. Postmenopozal kadınlarda kemik rezorpsiyonunu tedavi etmenin en etkili yolu, kemik rezorpsiyonunu hızla azaltmak için 6 ay boyunca yüksek doz HRT ve ardından sonraki yıllarda dozu kademeli olarak düşürmektir.⁽¹⁷⁹⁾

Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

SERM, östrojen reseptörüne bağlanan ve hedef dokuya bağlı olarak östrojen agonistleri veya antagonistleri olarak hareket eden ajanlardır. Meme dokusunda bir östrojen antagonisti gibi davranırken; kemik, karaciğer ve yağ dokusu gibi dokular üzerinde östrojen gibi etki gösterir. SERM osteoklast aktivasyonunu baskılayarak etki göstermektedir. Raloksifen, FDA tarafından OP'nin önlenmesi ve tedavisinde onay almış tek SERM'dir.⁽¹⁸⁰⁻¹⁸²⁾ SERM'in yan etkileri, sıcak basmalarının şiddetlenmesi, venöz tromboembolizm riskinde artış ve alt ekstremitte kramplarıdır.⁽¹⁸³⁾

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kemik yüzeylerine sıkıca yapışarak ve osteoklastlarda hücre iskeletinin oluşumu için gerekli olan farnesil pirofosfat sentaz enzimini inhibe ederek kemik döngüsünü baskılar, kemik rezorpsiyonunu önler ve kemik mimarisini korur. Böylece kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Tüm bifosfonatlar güçlü anti rezorptif ajanlardır ve kırık riskini %40-70 oranında azalttıkları bildirilmektedir.⁽¹⁷⁹⁾

Bifosfonatların oral biyoyararlanımı düşüktür, alınan dozun yaklaşık %1'i kadardır ve gıda, kalsiyum, demir, kahve, çay ve portakal suyu ile bozulur. Bifosfonatlar plazmadan hızla temizlenir, yaklaşık %50'si kemikte birikir ve geri kalanı idrarla atılır. Kemikteki yarılanma ömürleri çok uzundur.⁽¹⁸⁴⁾

Bifosfonatlar, ilacın uzun eliminasyon yarı ömürleri nedeniyle vücutta birikebilir ve ilacın birikmesi, kemik döngüsünün aşırı baskılanması nedeniyle yan etki riskini artırabilir. Teorik olarak, 'ilaç tatili' kırıklardan korunmaya devam etme olasılığı ile bifosfonat birikimi risklerini azaltmak için uygun bir seçenek olabilir. Kırık riskine bağlı olarak, tedavi süresi ve tatilin uzunluğu bireyselleştirilmelidir.⁽¹⁸⁵⁾

Denosumab

Spesifik olarak RANKL'yi bağlayan bir insan monoklonal antikoru olan Denosumab, RANKL'nin RANK'a bağlanmasını engelleyerek (osteoklastik hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ederek) kemik rezorpsiyonunu azaltır ve kemik yoğunluğunu artırır. Her 6 ayda bir subkutan enjeksiyon olarak uygulanır.⁽¹⁷⁹⁾

Özellikle uzun dönem kullanımında KMY'yi arttıran denosumab kemiklerde minarele bağlanmaması, böbrekte emiliminin olmaması ve renal bozuklukta hipokalsemi riski olmadığı için bifosfatlardan daha avantajlıdır.⁽¹⁸⁶⁾

Kalsitonin

Kalsitonin insanlarda hücre dışı kalsiyum seviyelerindeki artışa yanıt olarak tiroid bezinin parafoliküler hücreleri tarafından üretilir. Kalsitoninin, osteoklastlarda bulunan kalsitonin reseptörleri aracılığı ile, kemik üzerinde antirezorptif bir etkisinin olduğu bilinmektedir. Salmon kalsitonin ise insan kalsitonini gibi antirezorptif özelliktedir ve insan kalsitoninine göre yaklaşık 40 kat daha güçlü ve daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Salmon kalsitoninin vertebra kırığı oluşumunu azalttığı bilinmekle birlikte, non-vertebral kırık oluşum riskini etkilemez.⁽¹⁸⁷⁾ Kalsitoninin kırıkları azaltmadaki etkisinin belirsiz olması ve nazal sprey formunun artmış kanser riski ile ilişkili olduğunun düşünülmesi kullanımını sınırlandırmıştır.⁽¹⁷⁹⁾

Teriparatid

FDA onaylı, parathormonun (PTH) sentetik formu olan teriparatid, OP tedavisinde kullanılan ve yeni kemik oluşumunu stimüle eden tek ilaçtır.⁽¹⁸⁸⁾ Teriparatid kemik

oluşumunu ve yeniden şekillenmesini uyarak DXA ile ölçülen KMY'yi artırır ve mikro mimariyi geliştirir.⁽¹⁸⁹⁾

PTH' ın sürekli yüksek dozlarda kullanımı kemik rezorpsiyonunu attırırken, düşük dozlarda aralıklı olarak verilmesi kemik formasyonunu arttırır. Bu yüzden genellikle aralıklı PTH uygulaması tercih edilmektedir.⁽¹⁹⁰⁾

PTH kullanımı hiperkalsemisi olan hastalar, hamilelik ve laktasyon döneminde olanlar, Paget hastalığı olanlar, kemik kanseri olan veya kemik metastazı olan diğer kanser türlerinin teşhisi almış hastalarda kontrendikedir. Hayvanlar üzerinde teriparatid ile yapılan çalışmalarda osteosarkom gelişiminde artış görülmüş⁽¹⁹¹⁾ ancak insan çalışmalarında osteosarkom rapor edilmemiştir.⁽¹⁸⁸⁾

Stronsiyum ranelat

Kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken, kemik formasyonunu uyarak etki eder. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır, osteoblastlardan osteoprotegrin sentezini arttırarak osteoklast inhibisyonu yapar. Uzun süreli kullanım için uygun bir anabolik olan stronsiyum ranelat, kalsiyum ile beraber kullanılmamalıdır.⁽¹⁹²⁾

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden rastgele seçilmiş, 40 adet, ortalama 250-300 gram ağırlığında 6 aylık dişi Wistar Albino ratlar üzerinde yürütülmüştür. Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 02.07.2020 tarih ve B.30.2.AKD.0.05.07.00/105 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmadaki tüm prosedürler ve bunların raporlanması "Hayvan Araştırmaları: Reporting in Vivo Experiments (ARRIVE)" kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.⁽¹⁹³⁾ Çalışma öncesi bütün ratlar, veteriner hekim kontrolünde sistemik enfeksiyon ve anatomik malformasyon bakımından günlük olarak muayene edilip değerlendirilmiştir. Denekler, her bir kafeste 4 denek olacak şekilde uygun kafeslere yerleştirilmiştir. Denekler deney öncesi laboratuvar şartlarına uyum sağlamaları için 1 haftalık alışma dönemine bırakılmıştır. Ratlar, deney süresince penceresiz ortamda 20-22 °C'de, %40-60 nem oranında, sürekli temiz ve sıcak havada, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamı sağlayacak şekilde yapay aydınlatma altında bakılmıştır. Ratlar sürekli ve sınırsız su olacak şekilde ve herhangi bir gıda kısıtlaması yapılmaksızın standart laboratuvar diyeti (sıçan yemi ve musluk suyu) ile beslenmiştir.

3.2. Grupların Oluşturulması

Toplam 40 adet dişi Wistar rat randomize olarak, her biri 10 adet rat içeren toplam 4 gruba ayrılmıştır. Gruplardan üç tanesi deney grubu (Grup-1, Grup-2, Grup-3), bir tanesi kontrol grubu (Grup-4) olarak belirlenmiştir. Tüm gruplara genel anestezi altında ovariektomi prosedürü uygulanmıştır.

Grup-1: Bu gruptaki deneklere 1 kez BTX-A uygulaması yapılmıştır.

Grup-2: Bu gruptaki deneklere 2 kez BTX-A uygulaması yapılmıştır.

Grup-3: Bu gruptaki deneklere 3 kez BTX-A uygulaması yapılmıştır.

Grup-4: Bu gruptaki denekler kontrol grubu olarak belirlenmiş ve herhangi bir enjeksiyon yapılmamıştır.

3.3. Genel Anestezi ve Osteoporoz İndüksiyonu

Osteoporoz tüm gruplardaki ratlarda bilateral ovariektomi (OVX) yoluyla indüklenmiştir.⁽¹⁹⁴⁾ Operasyon uygulanacak gruplardaki ratlar operasyondan önce 6 saat süreyle aç ve susuz bırakıldı. Ovariektomi prosedürü tüm ratlarda eş zamanlı olarak yapıldı ve perioperatif antibiyotik olarak kas içi 500 mg/kg ampisilin+sulbaktam (Sulcid®) uygulandı. Aseptik koşullar altında, hayvanlar 0,1 ml/100 g vücut ağırlığı dozunda intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanan %50 ketamin (Ketalar,Pfizer,Türkiye) ve %50 ksilazin (Alfazyne,Ege-Vet,Türkiye) karışımı ile anestezi altına alınmıştır. Abdomende linea alba üzerinde yapılan 2 cm'lik vertikal bir kesi ise overler açığa çıkarıldı. ve bilateral olarak diseke edildi. Over arteri serbest kaburgaların alt kenarı ile iliak krest arasında bir noktada her iki over çıkarılmadan önce arter ve ven 4/0 emilebilir sütür (Pegelak, Doğsan, Türkiye) ile sütüre edildi. Kas tabakası ve cilt, 3/0 emilebilir sütürler (Pegelak, Doğsan, Türkiye) kullanılarak yara yeri primer olarak kapatıldı. Ratlar OVX'ten 6 hafta sonrasına kadar osteoporotik olarak kabul edilmedi.⁽¹⁹⁵⁾



Şekil 3.1. Cerrahi bölgenin povidon iyotla asepsisinin sağlanması.



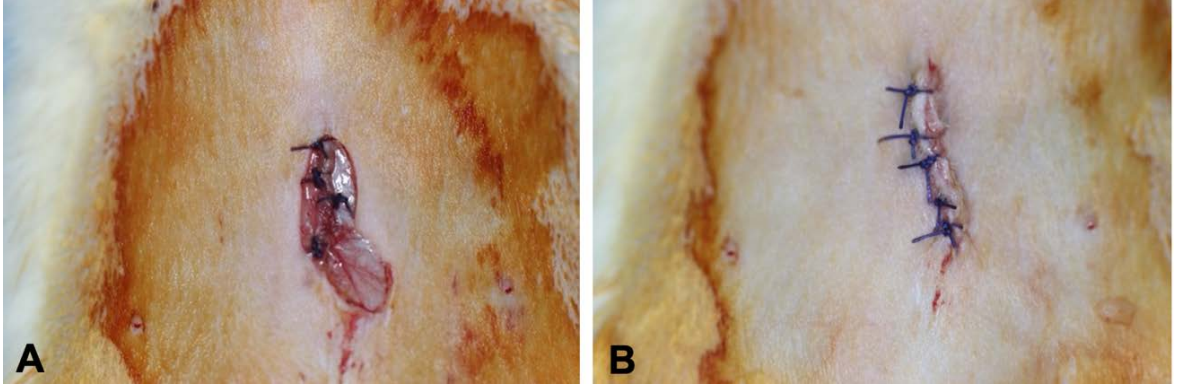
Şekil 3.2. Cerrahi bölgenin tıraş edilmesi ve linea alba üzerindeki insizyonla karın boşluğunun açılması.



Şekil 3.3. Overlerin diseksiyonu.



Şekil 3.4. Eksize edilmiş overler



Şekil 3.5. Yaranın primer kapatılması **A)** Cilt altı suture, **B)** Cilt suture

3.4. Operasyon Sonrası Bakım

Postoperatif dönemde analjezik amaçlı 5 gün boyunca subkütan karprofen (Rimadyl, Pfizer, New York, Illinois, ABD) 5 mg/kg dozda olacak şekilde tüm deneklere uygulandı. Post operatif dönemde Grup 1'de ve Grup 4'de 2'şer olmak üzere toplamda 4 rat takip süresi içinde kaybedildi ve sonuçta 36 rat değerlendirmeye alındı.

3.5. Botulinum Toksin Enjeksiyonlarının Uygulanması

BTX-A enjeksiyonları ovariektomi prosedüründen 8 hafta sonra yapıldı. Enjeksiyon dozu, uygulanacak kaslar ⁽¹⁹⁶⁾ ve enjeksiyon nokta sayısı ⁽¹⁹⁷⁾ daha önce tanımlandığı şekilde uygulandı. Grup 1, 2 ve 3'teki sıçanlara eter anestezisi altında (Dietil eter, Tekkim, Türkiye) tek noktadan intramüsküler olarak 1'er IU BTX-A (Botox®, Allergan, ABD) sağ masseter ve temporalis kaslarına enjekte edilirken sol taraf kaslarına hiçbir solüsyon enjekte edilmedi. Grup-4'teki ratlara herhangi bir enjeksiyon yapılmadı. BTX-A, 0.2 ml'de 1 IU'luk konsantrasyon olacak şekilde steril salinle sulandırıldı.⁽¹⁹⁶⁾ BTX-A enjeksiyonları grupların doz sayısına göre 2'şer hafta ara ile aynı dozda tekrarlandı.⁽¹⁹⁸⁾ Kontrol grubundaki deneklere ovariektomiden 8 hafta sonra, deney gruplarındaki ratlara ise son enjeksiyondan 4 hafta sonra yüksek doz(150 mg/kg) IV tiyopental sodyum ile genel anestezi altında ötenazi uygulandı. Ratlar ötenazi öncesi tartıldı.



Şekil 3.6. Botulinum Toksin Tip-A (Botox®, Allergan, ABD)



Şekil 3.7. Masseter kasa BTX-A uygulaması



Şekil 3.8. Temporal kasa BTX-A uygulaması

3.6. Histolojik Preparatların Hazırlanması

Ötenazi sonrası yüz derisi dikkatlice diseke edildi. Daha sonra ratların fotoğrafları bir dijital kamera (Canon EOS Rebel T3i, Canon USA, Inc.) kullanılarak çekildi. Diseke edilen çift taraflı masseter ve temporalis kasları histolojik inceleme için oda sıcaklığında %10 formalin solüsyonu içinde tespit edildi. Çiğneme kaslarını incelemek için Hematoksilen-eozin(H&E) ve Masson trikrom boyaması (Histoperfect™, Masson's Trichrome Staining Kit, BBC Biochemical, Stanwood, WA, ABD) kullanıldı.⁽¹⁹⁷⁾

Kas örneklerindeki atrofi derecesi daha önceden tanımlandığı şekilde derecelendirildi.⁽¹⁹⁹⁾ Atrofisi derecesini değerlendirmek için 200X büyütmede en az 10 alanın değerlendirilmesine dayanan aşağıdaki gibi bir puanlama sistemi tasarlandı: normal (Derece 0); atrofik lif yok, hafif (Derece 1); <%10 atrofik lif, orta (Derece 2); %10 ila %50 atrofik lif ve şiddetli (Derece 3); >%50 atrofik lif. Atrofi dereceleme kriterleri Tablo 3.2’de açıklanmıştır.

Tablo 3.2. Atrofi Dereceleme Kriterleri

Skor	Atrofi Derecesi
0	Atrofi yok
1	0 - %10 arası atrofi
2	%10 - %50 arası atrofi
3	%50’den fazla atrofi

Ratların bilateral olarak mandibula kondil ve ramus bölgelerini içeren bir bloklar çıkarıldı. Kemik örnekleri kullanılıncaya kadar her biri en az 24 saat olacak şekilde %10’luk formalin solüsyonunda fikse edildikten sonra %5’lik nitrik asit ile dekalsiye edildi. Bu işlemlerden sonra örnekler parafin bloklara gömülerek 4 mikronluk kesitler alındı ve Hematoksilen&Eozin ile boyanarak ışık mikroskobuyla incelemeye alındı.⁽²⁰⁰⁾ Işık mikroskobuyla yapılan incelemede sellüler, osteoblastik aktivite gösteren yeni kemik yapım alanları ve hiposellüler, kompakt kemikten oluşan eski kemik alanları tespit edilmiştir.

3.7. Histomorfometrik İnceleme

Mandibula örneklerinden elde edilen H&E boyalı kesitler üzerinde deePatho morfometrik alan işaretleme programı ile eski kemik alanları ve yeni kemik yapım alanları işaretlenmiştir. Kemik alanları μm^2 biriminde hesaplanmış ve istatistik çalışmasına uygun olacak şekilde raporlanmıştır.⁽²⁰¹⁾

3.8. İstatistiksel Analiz

Ölçüm parametreleri ortalama ve standart sapma değerleri ile tanımlandı. Fark analizlerinden önce, parametre dağılımlarının normallik analizi için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Normal dağılan parametrelerin fark analizinde One Way ANOVA testi, Post Hoc kıyaslamalarda Tukey testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametrelerin fark analizlerinde Kruskal Wallis testi ve Post Hoc kıyaslamalarında Mann Whitney U Testi yapıldı. Grup içi sağ-sol kıyaslamalarda Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. İlişkisel tarama modelinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizler SPSS 25.0 for Windows programında ve %95 güven aralığında gerçekleştirildi. P değerinin <0.05 olduğu değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlıklarındaki Değişimler

Deney ve kontrol grubundaki hayvanların ağırlık ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Grupların ağırlık ortalamaları ve fark analizi sonuçları

Grup	Ortalama $\pm$ SS	p değeri
Kontrol	239.75 $\pm$ 17.77	0.152 ^a
Grup 1	210.37 $\pm$ 30.14	
Grup 2	228.30 $\pm$ 32.03	
Grup 3	230.30 $\pm$ 17.45	
Toplam	216.31 $\pm$ 37.97	

a. One Way ANOVA testi, SS: Standart Sapma.

4.2. Kas Hacimlerindeki Makroskopik Değişimler

BTX-A'nın sebep olduğu atrofiyi makroskopik olarak doğrulamak amacıyla çekilen fotoğraflar ile masseter ve temporal kas hacmindeki değişiklikleri net bir şekilde gözlemledik. BTX-A uygulanan tüm deney gruplarında sağ taraf kasların hacmindeki azalma belirlendi.(Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Masseter ve temporal kas hacmindeki değişimler **A)** Grup-1, **B)** Grup-2, **C)** Grup-3, **D)** Grup-4 (Kontrol) Sağ ve sol taraflar arası hacim farkı net bir şekilde görülmektedir.

4.3. Kas Ağırlıklarının Ölçümü

Sağ masseter ve sağ temporal değerleri kontrol grubunda; sol masseter ve sol temporal değerleri ise Grup 1’de en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre sağ masseter ile sağ temporal ağırlıkları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol ve deney gruplarının ağırlık ortalamaları ve fark analizi sonuçları

	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Ağırlık	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Sağ masseter	0.86$\pm$0.12	0.55 $\pm$ 0.14	0.42 $\pm$ 0.10	0.34 $\pm$ 0.12	0.000 ^a
Sol masseter	0.85 $\pm$ 0.08	0.90$\pm$0.00	0.94 $\pm$ 0.20	0.81 $\pm$ 0.11	0.138 ^a
Sağ temporal	0.41$\pm$0.04	0.29 $\pm$ 0.16	0.19 $\pm$ 0.06	0.16 $\pm$ 0.05	0.000 ^a
Sol temporal	0.35 $\pm$ 0.09	0.43$\pm$0.16	0.38 $\pm$ 0.08	0.31 $\pm$ 0.11	0.240 ^a

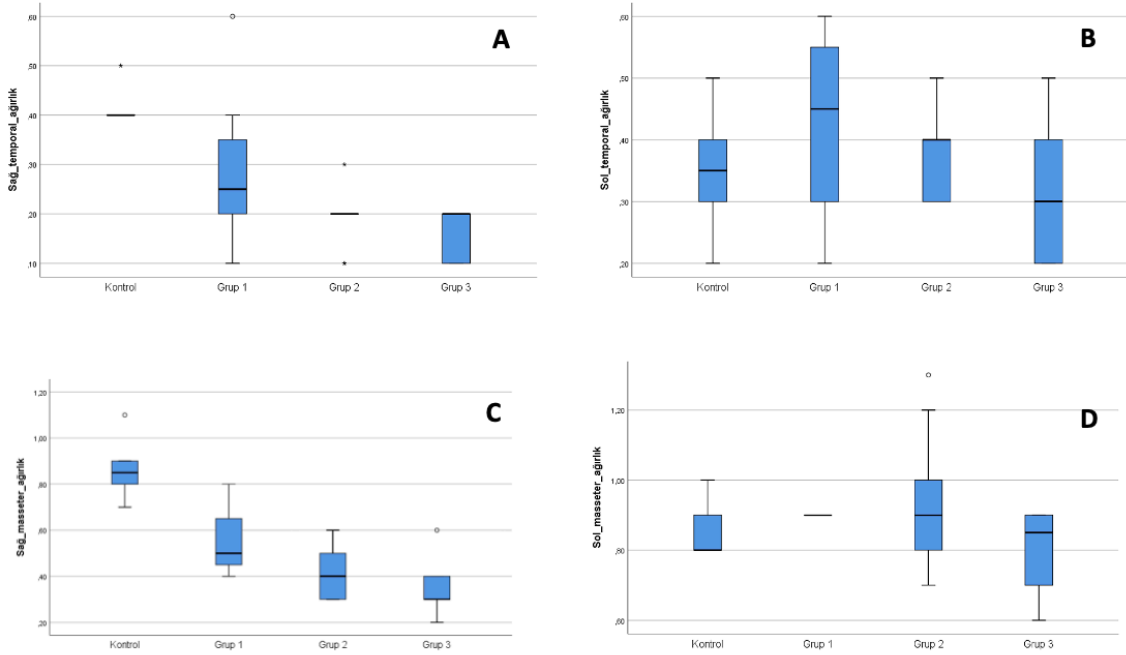
a. Kruskal Wallis Testi, SS: Standart sapma.

Kontrol grubunda ortalama sağ masseter kas ağırlığı en yüksek düzeyde olup; bunu sırasıyla Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 izlemekteydi. (Şekil 4.2).

Kontrol grubunun ortalama sol masseter kas ağırlığı Grup 1 ve Grup 2’den düşük, Grup 3’ten yüksekti. (Şekil 4.2)

Kontrol grubunda ortalama sağ temporal kas ağırlığı en fazla olup, bunu Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 izlemekteydi. (Şekil 4.2)

Kontrol grubunun ortalama sol temporal kas ağırlığı Grup 1 ve Grup 2’den düşük, Grup 3’ten yüksekti. Gruplar içerisinde ise ortalama değerler Grup 3’e doğru azalmaktaydı.(Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Kontrol ve deney gruplarında ortalama kas ağırlıkları ve farkları **A)** Sağ Temporal, **B)** Sol Temporal, **C)** Sağ Masseter **D)** Sol Masseter

Grupların ikili olarak Post Hoc kıyaslamalarında ise ortalama sağ masseter ve temporal kas ağırlıkları Grup 1-Grup 2 ve Grup 2-Grup 3 dışındaki ($p>0.05$) tüm ikili gruplarda anlamlı derecede farklıydı ($p<0.05$). Ortalama sol masseter ve temporal kas ağırlıkları ise tüm gruplarda birbirine benzerdi ve ikili gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kontrol ve deney gruplarının ağırlık farklarının ikili gruplar arasındaki kıyaslamaları için yapılan Mann Whitney U testi sonuçları (p değerleri)

Ağırlık	Sağ masseter	Sağ temporal	Sol masseter	Sol temporal
Kontrol-Grup 1	0.001	0.028	0.105	0.279
Kontrol-Grup 2	0.000	0.000	0.315	0.573
Kontrol-Grup 3	0.000	0.000	0.696	0.460
Grup 1-Grup 2	0.068	0.146	0.762	0.408
Grup 1-Grup 3	0.003	0.043	0.083	0.122
Grup 2-Grup 3	0.123	0.353	0.123	0.165

Grupların kendi içerisinde kıyaslanması için yapılan Wilcoxon Signed Rank testi sonuçlarına göre, ortalama sağ-sol masseter kas ağırlık farkı üç deney grubu için de (Grup 1, Grup 2 ve Grup 3) istatistiksel

olarak anlamlı farklılık göstermişti ($p<0.05$). Kontrol grubunun hem ortalama sağ-sol masseter kas ağırlık farkı, hem de ortalama sağ-sol temporal kas ağırlık farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ortalama sağ-sol temporal kas ağırlık farkı Grup 2 ve Grup 3 için, grup içinde anlamlı farklılık göstermişti ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.6. Kontrol ve deney gruplarının grup içi sağ ve sol ağırlık değerlerinin farkı için yapılan Wilcoxon Signed Rank testi sonuçları (p değerleri)

Ağırlık	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Sağ-sol masseter	0.892	0.011	0.005	0.005
Sağ-sol temporal	0.096	0.156	0.004	0.014

Spearman's rho korelasyon analizi sonuçlarına göre enjeksiyon sayısı ile ortalama sağ masseter ağırlığı ($r=-0.806$; $p<0.01$) ve ortalama sağ temporal ağırlığı ($r=-0.743$; $p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde ilişki vardı. Korelasyon katsayılarına göre sağ masseter ağırlığı üzerindeki etki, sağ temporale göre daha fazlaydı (Tablo 4.5).

Tablo 4.7. Botoks dozu ile sağ ve sol ağırlık değerleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Ağırlık	r	p
Sağ masseter	-0.806**	0.000
Sol masseter	-0.103	0.549
Sağ temporal	-0.743**	0.000
Sol temporal	-0.181	0.291

** $p<0.01$

4.4. Histopatolojik Bulgular

Sağ ve sol masseter ve sağ temporal kas atrofi düzeyleri Grup 3'te, sol temporal kas atrofi düzeyi ise Grup 1'de en yüksek değerdeydi. Fark analizi sonuçlarına göre sağ masseter ve sağ temporal kas atrofi düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Sol masseter ve sol temporal kas atrofi düzeylerinin gruplar arasındaki farkları ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 8. Kontrol ve deney gruplarının atrofi ortalamaları ve fark analizi sonuçları

Atrofi	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Sağ masseter	0.25 $\pm$ 0.46	1.13 $\pm$ 0.35	1.60 $\pm$ 0.52	2.20 $\pm$ 0.63	0.000 ^a
Sol masseter	0.25 $\pm$ 0.46	0.50 $\pm$ 0.76	0.20 $\pm$ 0.42	0.70 $\pm$ 0.48	0.130 ^a
Sağ temporal	0.13 $\pm$ 0.35	1.00 $\pm$ 0.53	1.20 $\pm$ 0.63	1.80 $\pm$ 0.63	0.000 ^a
Sol temporal	0.00 $\pm$ 0.00	0.50 $\pm$ 0.76	0.00 $\pm$ 0.00	0.30 $\pm$ 0.48	0.065 ^a

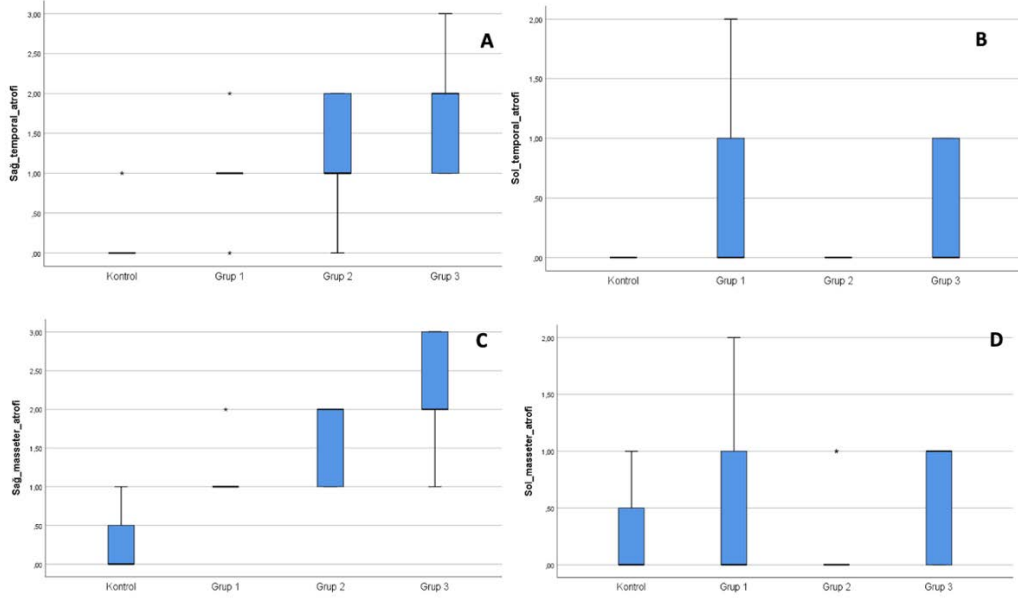
a. Kruskal Wallis Testi, SS: Standart sapma.

Sağ masseter kas atrofi ortalaması Grup 3'te en yüksek düzeyde olup, bunu Grup 1, Grup 2 ve Kontrol grubu izlemekteydi. (Şekil 4.3)

Sol masseter kas atrofi düzeyi ise Grup 3, Grup 1, Kontrol ve Grup 2 şeklindeydi. Grup 2'de değişim aralığı kontrol ve Grup 1'e göre daha yüksekti. (Şekil 4.3)

Sağ temporal kas atrofi ortalaması Grup 3'te en yüksek düzeyde olup, bunu Grup 1, Grup 2 ve Kontrol grubu izlemekteydi. (Şekil 4.3)

Grup 1'de sol temporal kas ortalama düzeyi, Grup 3'ten daha yüksekti. Kontrol ve Grup 2 için ise sol temporal atrofi hesaplanamadı. (Şekil 4.3)



Şekil 4.3. Kontrol ve deney gruplarında atrofi düzeyleri ve farkları **A)** Sağ Temporal, **B)** Sol Temporal, **C)** Sağ Masseter **D)** Sol Masseter

Grupların ikili olarak Post Hoc kıyaslandığı Mann Whitney U testi sonuçlarına göre sağ masseter ve temporal atrofi farkı Kontrol-Grup 1, Kontrol-Grup 2, Kontrol-Grup 3 ve Grup 1-Grup 3 için anlamlıydı ($p < 0.05$). Sol masseter ve sol temporal atrofi değerlerinin tüm ikili gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 9. Kontrol ve deney gruplarının atrofi farklarının ikili gruplar arasındaki kıyaslamaları için yapılan Mann Whitney U testi sonuçları (p değerleri)

Atrofi	Sağ masseter	Sağ temporal	Sol masseter	Sol temporal
Kontrol-Grup 1	0.007	0.007	0.645	0.234
Kontrol-Grup 2	0.001	0.002	0.897	>0.05
Kontrol-Grup 3	0.000	0.000	0.122	0.315
Grup 1-Grup 2	0.101	0.573	0.515	0.203
Grup 1-Grup 3	0.002	0.027	0.408	0.696
Grup 2-Grup 3	0.075	0.089	0.063	0.280

Kontrol grubunun hem masseter, hem de temporal atrofi değerlerinin sağ ve sol farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Deney gruplarının hepsinde hem masseter, hem de temporal atrofi değerlerinin sağ ve sol farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Kontrol ve deney gruplarının grup içi sağ ve sol atrofi değerlerinin farkı için yapılan Wilcoxon Signed Rank testi sonuçları (p değerleri).

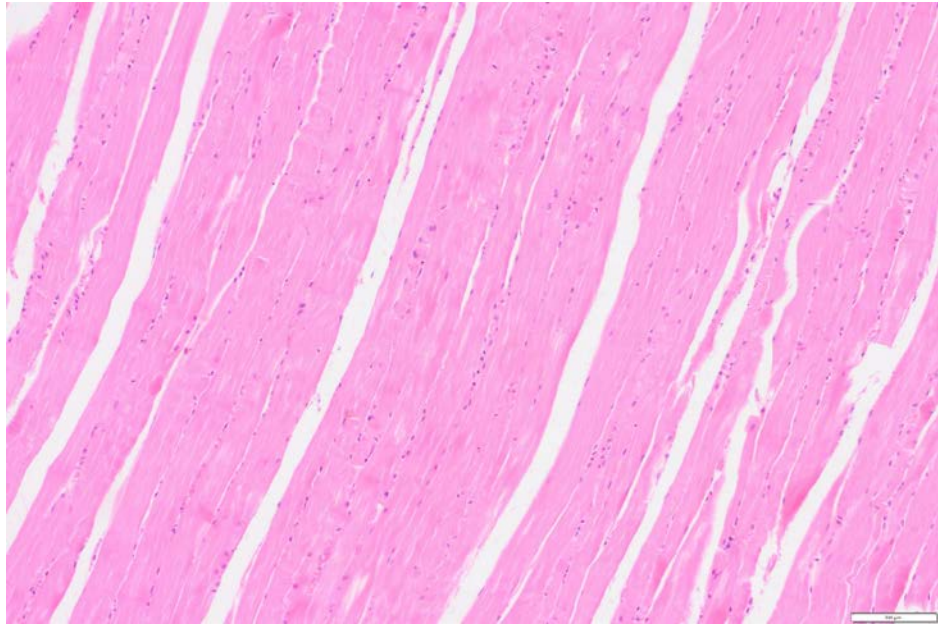
Atrofi	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Sağ-sol masseter	>0.05	0.025	0.004	0.007
Sağ-sol temporal	0.317	0.046	0.006	0.004

Spearman's rho korelasyon analizi sonuçlarına göre enjeksiyon sayısı ile sağ masseter atrofi ($r=0.816$; $p<0.01$) ve sağ temporal atrofi ($r=0.727$; $p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ilişki vardı. Korelasyon katsayılarına göre sağ masseter atrofi üzerindeki etki, sağ temporale göre daha fazlaydı (Tablo 4.9).

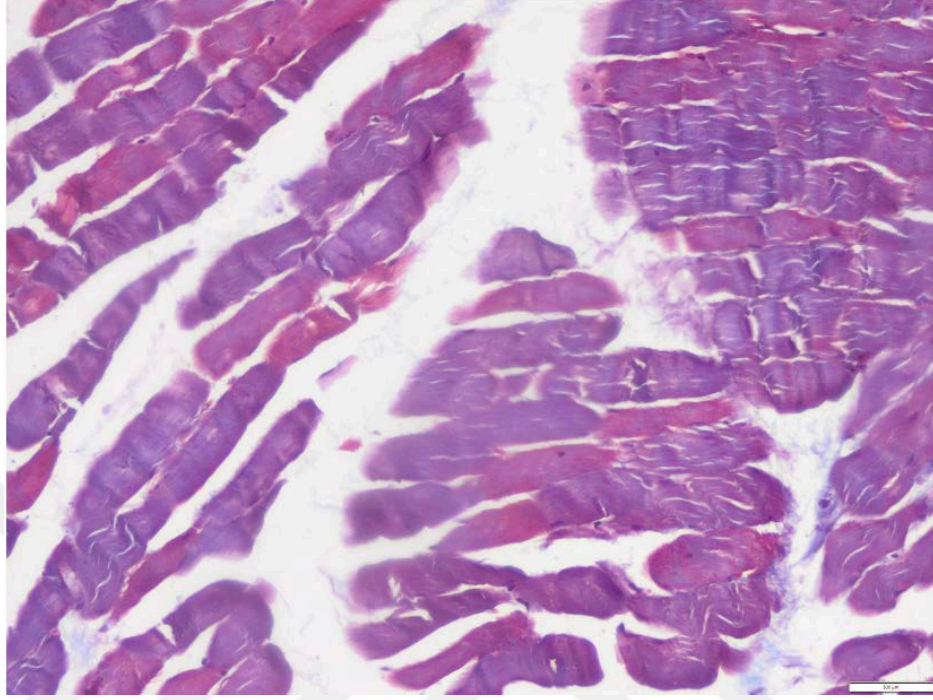
Tablo 4.10. Botoks dozu ile sağ ve sol atrofi değerleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

Atrofi	r	p
Sağ masseter	0.816**	0.000
Sol masseter	0.266	0.117
Sağ temporal	0.727**	0.000
Sol temporal	0.144	0.403

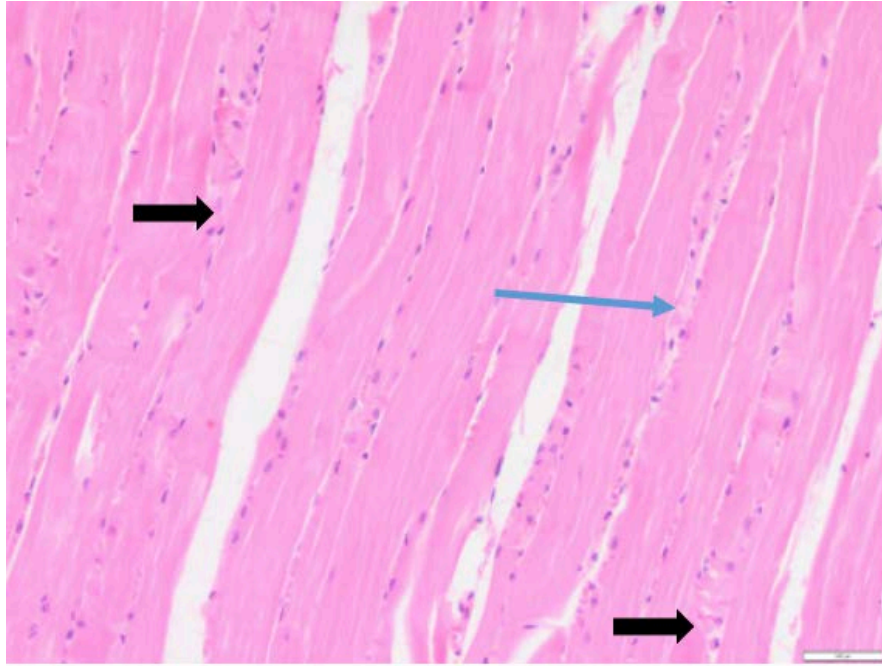
** $p<0.01$



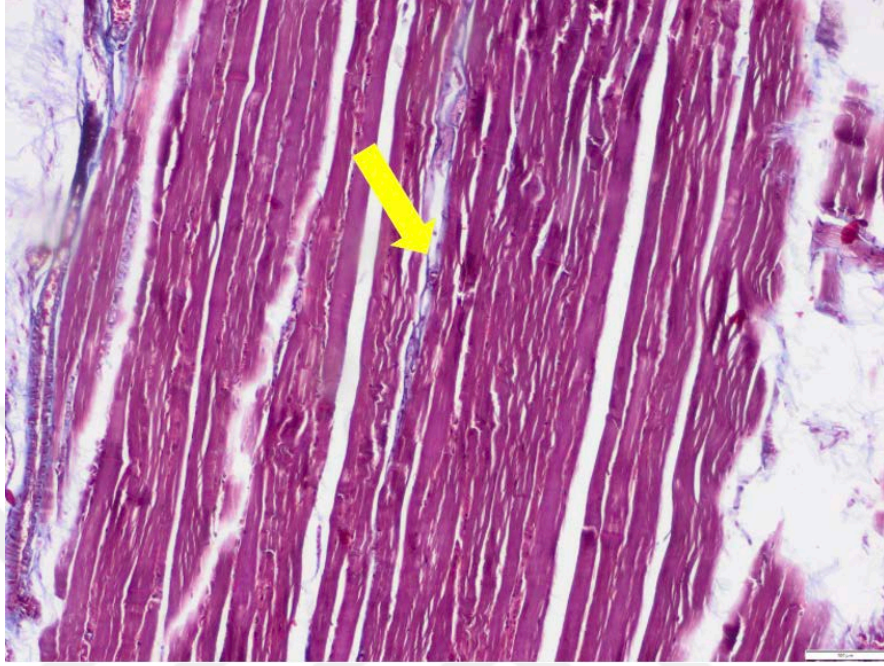
Şekil 4.4. Atrofi derecesi "0" olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (H&E boyalı x200) Atrofi, myozit nekrozu, nükleer değişiklik izlenmeyen normal histopatolojik sınırlarda çizgili kas dokusu



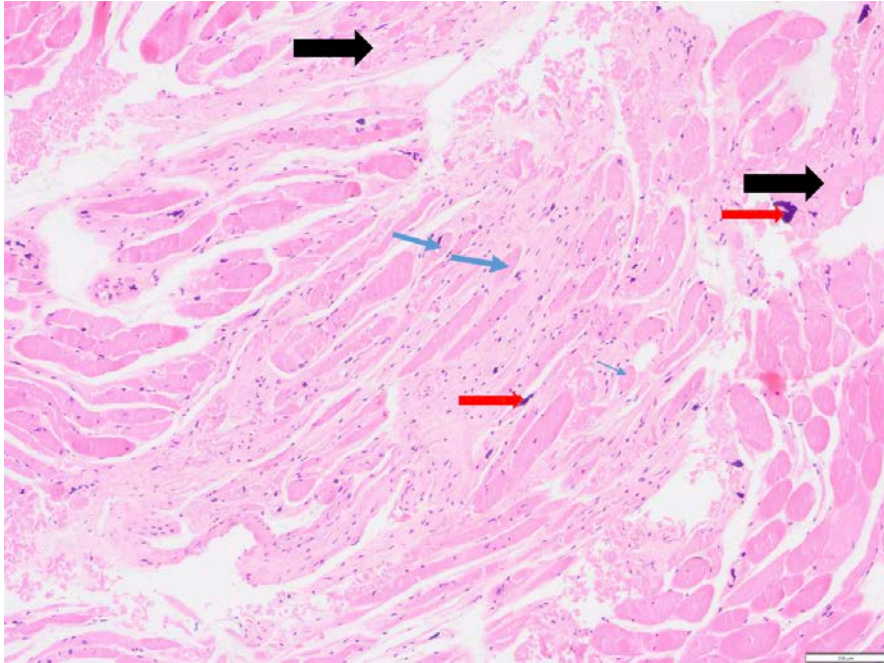
Şekil 4.5. Atrofi derecesi “0” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (Massontrichrome x200)
Fibrosis izlenmeyen normal histopatolojik sınırlarda çizgili kas dokusu



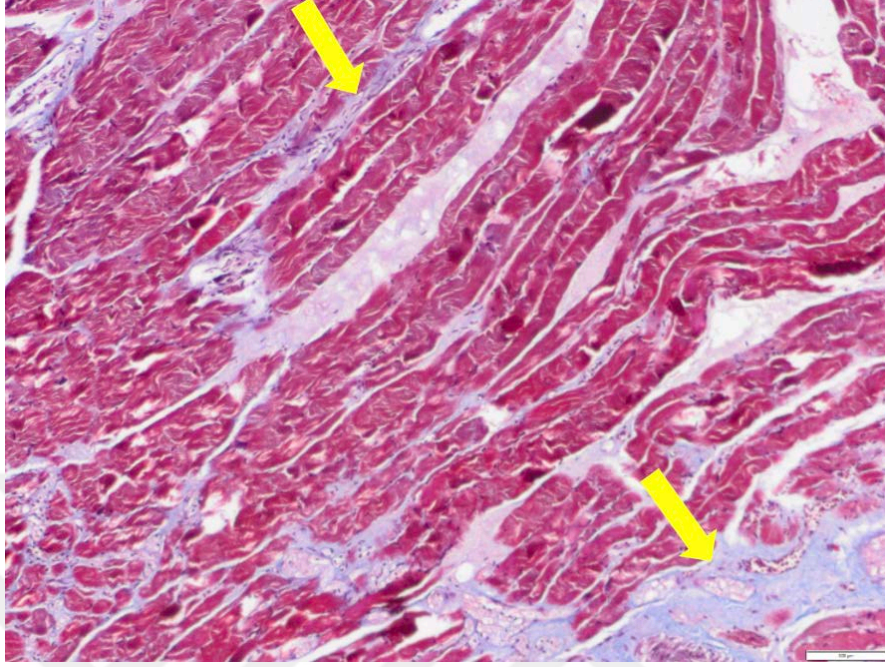
Şekil 4.6. Atrofi derecesi “1” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (H&E boyalı x200)
%10’dan az alanda atrofi (mavi ok ile işaretli), myozit nekrozu, nükleer değişiklik (siyah ok ile işaretli) izlenen



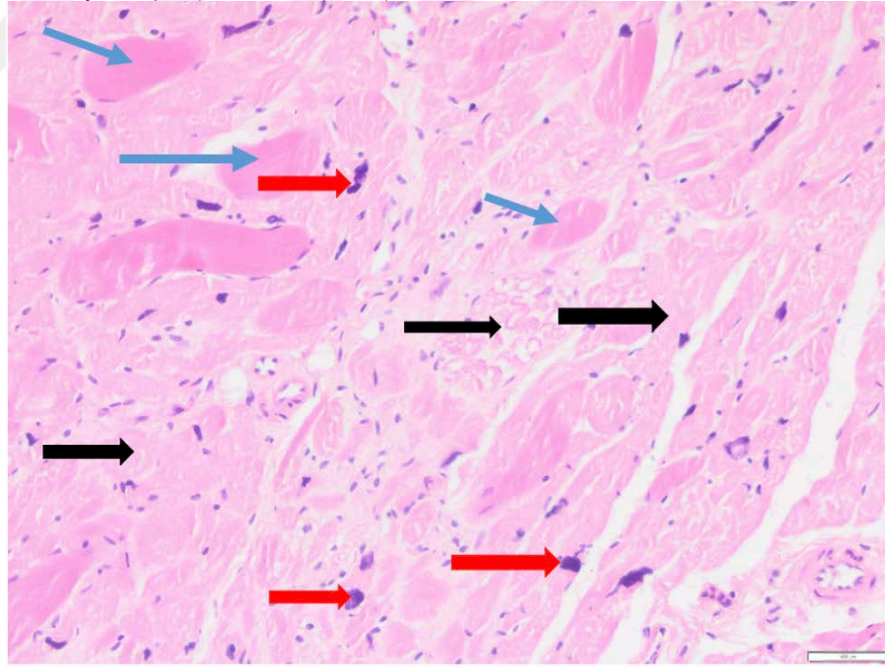
Şekil 4.7. Atrofi derecesi “1” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (Massontrichrome x200) Fibrozis alanları mavi ile boyanmıştır.(sarı ok ile işaretli)



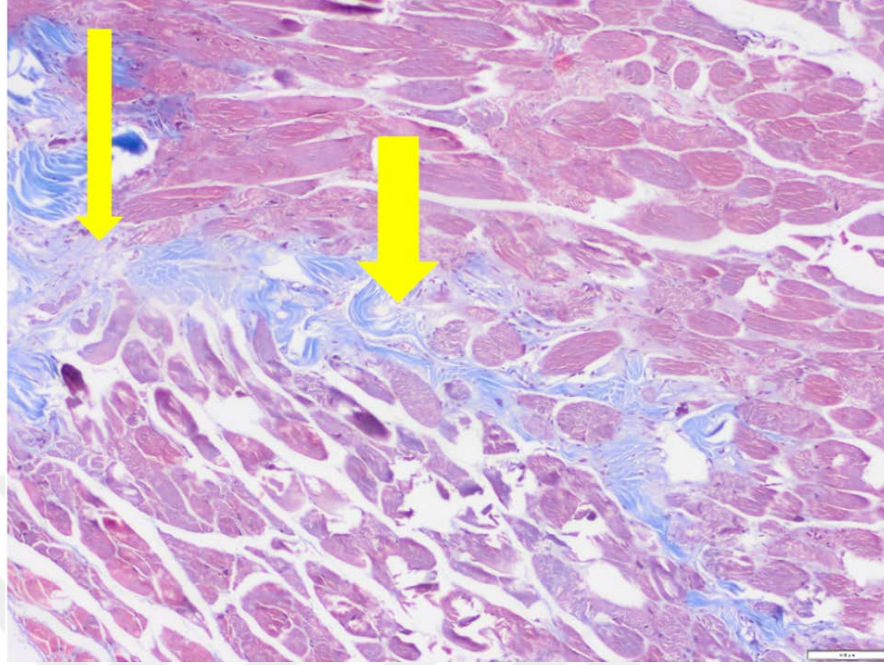
Şekil 4.8. Atrofi derecesi “2” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (H&E boyalı x200) %10-50 arası alanda atrofi (mavi ok ile işaretli), myozit nekrozu (siyah ok ile işaretli), nükleer değişiklik (kırmızı ok ile işaretli)



Şekil 4.9. Atrofi derecesi “2” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (Massontrichrome x200) Fibrozis alanları mavi ile boyanmıştır.(sarı ok ile işaretli)



Şekil 4.10. Atrofi derecesi “3” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (H&E boyalı x200)
%50’den fazla alanda atrofi(mavi ok ile işaretli), myozit nekrozu (siyah ok ile işaretli), nükleer değişiklik (kırmızı ok ile işaretli) (nükleer büyüme, kontür düzensizliği ve hiperkromazi)



Şekil 4.11. Atrofi derecesi “3” olan çizgili kasa ait mikroskopik görünüm (Massontrichrome x200) Fibrozis alanları mavi ile boyanmıştır.(sarı ok ile işaretli)

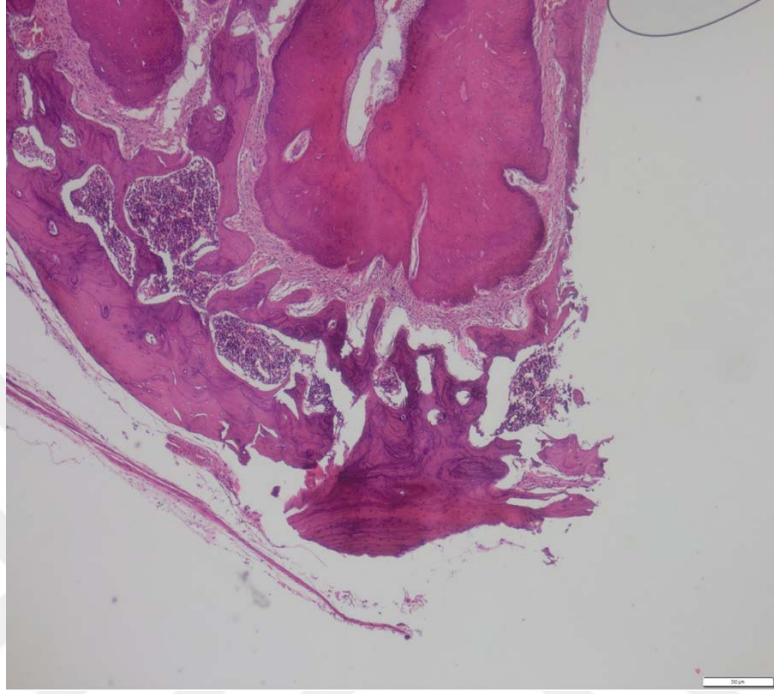
4.5. Histomorfometrik Bulgular

Sağ taraf pozitif alan sıralaması Grup 3, Grup 2, Grup 1 ve Kontrol grubu şeklindeyken, sağ taraf negatif alan sıralaması ise bunun tam tersiydi. Fark analizi sonuçları ise tüm bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi. ($p>0.05$) (Tablo 4.10)

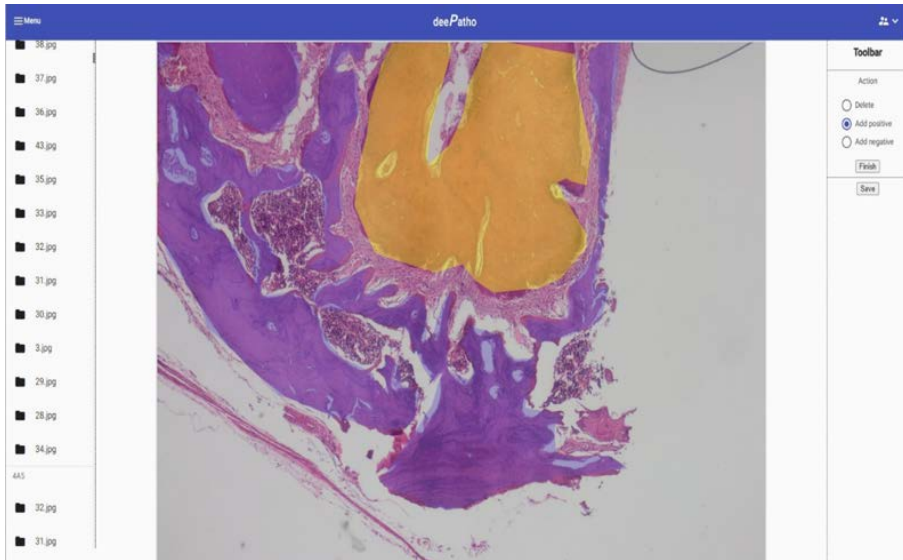
Tablo 4.10. Deney ve kontrol gruplarının kemik ortalama değerleri ve fark analizi sonuçları

Kemik	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
Sağ pozitif	331414.00 $\pm$ 70394.75	356414.00 $\pm$ 41808.65	414888.10 $\pm$ 89430.97	417860.50 $\pm$ 91266.33	0.165 ^a
Sağ negatif	110072.00 $\pm$ 63550.20	79009.25 $\pm$ 68317.39	53949.80 $\pm$ 16751.58	47618.40 $\pm$ 26210.49	0.080 ^b
Sağ total	503986.00 $\pm$ 228507.59	464784.25 $\pm$ 209657.72	544441.90 $\pm$ 183769.85	495117.20 $\pm$ 310166.27	0.903 ^a
Sol pozitif	347250.13 $\pm$ 384695.39	381550.50 $\pm$ 105835.36	308526.90 $\pm$ 153092.72	391160.20$\pm$253671.35	0.379 ^b
Sol negatif	107670.63$\pm$125766.12	34581.75 $\pm$ 48960.98	34022.80 $\pm$ 26906.84	88674.40 $\pm$ 69271.23	0.094 ^b
Sol total	454920.75 $\pm$ 392768.68	416132.25 $\pm$ 115624.47	342549.70 $\pm$ 168849.94	479834.60$\pm$233652.54	0.723 ^b

a. One Way ANOVA Testi, b. Kruskal Wallis Testi, SS: Standart sapma.



Şekil 4.12. Yeni kemik alanları ve eski kemik alanları içeren rat mandibulasına ait ışık mikroskobu görüntüsü (H&E boyalı x40)



Şekil 4.13. deePatho yazılımı ile yeni kemik yapımı alanları mavi, eski kemik alanları sarı ile işaretlenmiştir. (H&E boyalı x40)

5. TARTIŞMA

TMEH'ye sahip hastalarda genellikle çiğneme kaslarında ağrı, klik veya krepitasyon sesi, kısıtlı ağız açıklığı, kısıtlı çene hareketleri ve orofasiyal ağrı gibi klinik bulgular görülmektedir.⁽²⁰²⁾

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi'ne göre, TMEH'ler çiğneme kas bozuklukları ile ilgili olan miyojen TMEH ve temporomandibular eklemin kendisi ile ilgili olan artrojen TMEH olarak iki grupta sınıflandırılır.⁽²⁰³⁾ TMEH hastalarının çoğunda çiğneme kaslarında ağrı ve kas hastalıklarının bulguları görülür. En yaygın tip miyofasiyal ağrıdır.⁽²⁰⁴⁾

Bruksizm, TMEH gelişiminden sorumlu önemli bir risk faktörüdür.⁽²⁰⁵⁾ Birçok çalışmada TMEH ve bruksizm arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu, oral parafonksiyonel alışkanlıkların TMEH sebeplerinden biri olarak sayılabileceği belirtilmiştir.⁽²⁰⁶⁻²¹¹⁾ Bruksizm kaynaklı ağrının sebepleri arasında diş sıkma nedeniyle çiğneme kaslarının aşırı yüklenmesi, lokal kan akışı bozukluğu, mikro dolaşım bozukluğu, iskemi veya kas nosiseptörlerinin hassaslaşması gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.⁽²¹²⁾

Miyofasiyal ağrıya yönelik en yaygın tedavi yaklaşımları oklüzal splintler, fizyoterapi, davranışsal tedaviler ve ilaçlar gibi geri dönüşümlü ve konservatif semptomatik yaklaşımlara dayanır. Kullanılan farmakolojik tedaviler arasında anti-inflamatuvar ilaçlar, kas gevşeticiler, analjezikler, trisiklik antidepresanlar ve BTX gibi seçenekler yer almaktadır.^(6, 213)

Myofasiyal ağrı tedavisinde olduğu gibi bruksizmin tedavisinde de başta oklüzal splintler olmak üzere benzer tedavi yaklaşımları önerilmektedir.^(214, 215) Miyofasiyal ağrı ve bruksizm hastalarının tedavi yaklaşımındaki benzerlikler, her iki durum için de ikna edici bir etiyolojik faktör bulunmaması ve tedavi konusunda bir konsensus oluşmamasından kaynaklanır.⁽²¹³⁾

Geçmişte TMEH ve bruksizm tedavisinde invaziv diş hekimliği prosedürlerini veya cerrahiye içeren tedavilere eğilim bulunmaktaydı. Geçen zamanla birlikte oklüzal

splintler gibi mümkün olduğunca non-invaziv ve konservatif tedaviler daha fazla tercih edilir hale gelmiştir.⁽¹⁾

Bununla birlikte oklüzal splintlerin etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır.⁽¹²⁰⁾ Literatürde iyi tasarlanmış randomize kontrollü klinik çalışmaların ve uzun süreli çalışmaların olmaması, etkinliklerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Çoğu çalışma, OS tasarımıyla bağımsız olarak tedavinin ilk 2 haftasında uyku brüksizmi aktivitesinde bir azalma olduğunu bildirmiştir.⁽²¹⁶⁻²²²⁾ Ancak etkileri geçici ve hastalar arasında oldukça değişkenlik göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda yumuşak materyalden yapılan oklüzal splintlerin, temas noktalarının istenilen şekilde hazırlanmasının zor olması ve diş sıkma refleksini arttırmasından dolayı brüksizmin azaltılması ve zararlı etkilerinin önlenmesinde sert oklüzal apareylerin kullanımının daha yararlı olduğu savunulmuştur.⁽²²³⁾ Yapılan bir klinik çalışmada hastaların yaklaşık %20'sinde, özellikle yumuşak materyalden üretilmiş splintler olmak üzere oklüzal aparey takıldığında uyku sırasında EMG aktivitesinde bir artış olduğu rapor edilmiştir.⁽¹²⁶⁾ Ayrıca, hareketli apareylerde hastanın uyum faktörü, tedavi sonuçları açısından öngörülebilirliği azaltmaktadır.⁽²²⁴⁾ OS tedavisinin etkinliği ile ilgili heterojen sonuçlar nedeniyle, oklüzyonun brüksizm etiolojisinde önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, OS şu anda daha semptomatik bir tedavi türü olarak kabul edilmekte⁽²²¹⁾ ve ağırlıklı olarak diş aşınmasını önlemek için kullanımı önerilmektedir.^(215, 218)

OS'lerin sahip olduğu limitasyonlardan dolayı brüksizm tedavisinde çeşitli farmakolojik ilaçların OS ile birlikte veya tek başına kullanımı gündeme gelmiştir. Bruksizm tedavisinde çeşitli ilaçların kullanımı bildirilmiş olmasına rağmen, kontrollü klinik çalışmalarda sadece klonidin, L-dopa ve klonazepamın nokturnal brüksizmi azalttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında, bir benzodiazepin olan klonazepam önemli ölçüde nokturnal brüksizmi azalttığı; ayrıca uyku verimliliğini, gece uyanık kalma süresini, uyarılma endeksini ve uyuma kalitesini iyileştirdiği raporlanmıştır.⁽²²⁵⁻²²⁷⁾ Bununla birlikte, bağımlılık riski ve diğer psikolojik yan etkiler, uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır.⁽⁹⁵⁾

Daha önce yapılan çalışmalarda bruksizm tedavisi için konservatif tedavi yaklaşımları (oklüzal splintler, benzodiazepin veya L-dopa gibi ilaçlar, çene egzersizleri, diyet ve alışkanlık modifikasyonu ve bilişsel-davranışçı terapi) yöntemlerinden hiçbirinin kesin bir tedavi sunmadığı; semptomları azaltmaya ve bruksizmin anatomik yapılar üzerindeki yıkıcı etkilerini sınırlamaya yardımcı olduğu savunulmuştur. Diğer yandan, bazı hastaların semptomlarının konservatif tedavilere direnç gösterdiği bildirilmiştir.^(3, 4)

Yapılan klinik çalışmalar, bruksizm ve miyofasiyal ağrı tedavisinde son yıllarda giderek yaygınlaşan bir tedavi yaklaşımı haline gelen BTX enjeksiyonlarının etkinliğini göstermiştir.^(205, 228) Yurttutan ve arkadaşları⁽¹⁵⁵⁾ oklüzal splintler ve BTX-A'nın etkilerini karşılaştırdıkları klinik çalışmada oklüzal splint kullanımının BTX-A enjeksiyonlarına ek bir fayda sağlamadığı ve BTX-A uygulaması yapılan grupta daha fazla iyileşme görüldüğünü belirtmişlerdir. Gül ve ark.⁽²²⁹⁾ yaptıkları bir klinik çalışmada, myofasiyal ağrı tanısı konulan 100 hastadan birinci ve ikinci gruba bir ay boyunca sırası ile 60 seans TENS ve 20 seans lazer tedavisi, üçüncü ve dördüncü gruba ise sırasıyla lidokain ve BTX-A tetik nokta enjeksiyonu uygulandı. Tedavi sonucunda araştırmacılar, BTX-A tetik nokta enjeksiyonunun, lidokain tetik nokta enjeksiyonu ile TENS ve lazere göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Jadhao ve ark.⁽²³⁰⁾ yaptıkları bir çalışmada, bruksizm tanısı konan ve miyofasiyal ağrı şikayetleri olan toplam 24 hastada BTX-A'nın etkilerini incelemişlerdir. Bu bilim insanları ilk grupta masseter kas bölgelerine bilateral BTX-A enjeksiyonu, ikinci grupta salin enjeksiyonu yaparken, üçüncü grupta ise herhangi bir enjeksiyon yapmamışlardır. Araştırmacılar 1. hafta, 3. ay ve 6. aylarda VAS skorlaması ile dinlenme ve çiğneme sırasındaki ağrı şiddetini, oklüzal kuvvet analiz sistemi ile oklüzal kuvvetlerin dağılımını ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda dinlenme ve fonksiyon sırasındaki ağrı BTX-A grubunda anlamlı şekilde azalırken, diğer gruplarda sabit kalmıştır. BTX-A grubunda diğer iki gruba kıyasla maksimum oklüzal kuvvette anlamlı bir değişiklik olurken, plasebo ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışma, BTX-A'nın bruksizmi olan kişilerde miyofasiyal ağrı semptomlarını ve oklüzal kuvveti azaltmada etkili olduğu fikrini desteklemiştir.

Sidebottom ve ark.⁽²³¹⁾ yaptıkları bir çalışmada; konservatif tedavilerle cevap alınamayan ve antidepresan ilaç kullanımını reddeden miyofasiyal ağrı tanılı hastalarda masseter

bölgelerine BTX uygulamışlardır. Tedavi sonucunda araştırmacılar, hastaların ağrı skorlarının önemli ölçüde azaldığını ve maksimal ağız açıklıklarında artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Yine Von Lindern ve ark.⁽²³²⁾ konservatif tedavi ile yanıt alınamayan, miyofasiyal ağrı tanısı konmuş 90 hastada BTX-A tedavisi ile ağrı semptomlarında anlamlı iyileşme sağlandığını rapor etmişlerdir. Sipahi Calis ve ark.'larının⁽⁶⁾ yaptıkları bir başka klinik çalışmada ise myojen kaynaklı TMEH tedavisi için BTX enjeksiyonunun, konservatif tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen hastalarda uygulanabilir bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir.

Diğer yandan masseter ve temporal kas kaynaklı ağrı tedavisinde BTX-A enjeksiyonu ve konseratif tedavi uygulayan Chaurand ve ark., her iki tedavinin etkili ve güvenilir olmasına karşın BTX-A ile daha iyi sonuçlar alındığını rapor etmişlerdir.⁽²⁰³⁾

BTX enjeksiyonlarının etkili bir tedavi olduğunu bildiren çalışmalara^(6, 155, 203, 231, 232) rağmen, TMEH için BTX kullanımına ilişkin kesin bir protokol olmadığı gibi, TMEH'li hastalarda BTX'in etkileri konusunda da bir fikir birliği bulunmamaktadır.⁽²⁰⁵⁾

Çiğneme kaslarına BTX enjekte edilmesi sonucu ortaya çıkan kas felci geçici olduğundan, genellikle 3-4 ay arayla tekrarlanan enjeksiyonlar uygulanmaktadır. Bu tür çoklu enjeksiyonların genel olarak güvenli ve etkili olduğu öne sürülmüştür.⁽²³³⁾ Bununla birlikte, Chang ve ark.'nın yaptığı bir klinik çalışmada BTX enjeksiyonundan 3 ay sonra masseter kas hacminin %30'unu kaybettiği gösterilmiştir.⁽²³⁴⁾ Klinik çalışmaların yanı sıra bazı hayvan çalışmaları da BTX enjeksiyonlarına bağlı gelişen kas atrofisini rapor etmiştir.^(8, 17, 19, 235, 236) Kün-Darbois ve ark.⁽²³⁷⁾ bir rat modelinde yaptıkları çalışmada sağ taraftaki 2 ana çiğneme kasına (masseter-temporal) BTX enjekte etmişlerdir. Bu bilim insanları BTX grubundaki tüm deneklerde enjeksiyon yapılan kas gruplarında atrofi geliştiğini rapor etmişlerdir.

Matic ve ark.⁽²³⁵⁾ BTX enjeksiyonlarının kemik büyümesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için bir tavşan modelinde tek taraflı masseter kas enjeksiyonu uygulamışlardır. Çalışma sonucunda, BTX grubunda enjeksiyon yapılan masseter kasların hacminin, kontralateral taraftan daha küçük olduğunu; ancak sham ve kontrol grupları arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Yine Tsai ve ark.⁽²³⁶⁾ tarafından yapılan deneysel bir çalışmada bilateral BTX enjeksiyonu yapılan ve kas hacmi ölçülen sıçanlarda enjeksiyon yapılan masseter hacmini, sadece masseter kas enjeksiyonu

ile %31, eş zamanlı temporal kas enjeksiyonu yapıldığında ise %47 daha düşük olduğu öne sürülmüştür.

Tek doz uygulanan BTX enjeksiyonlarının yanında çoklu enjeksiyonların kas ve kemik dokuları üzerindeki etkileri de araştırmacıların ilgisini çekmiştir.^(17, 18) Kas dokusu için, birden fazla BTX enjeksiyonunun etkilerinin histolojik olarak insan orbicularis oculi üzerinde bir çalışmada⁽²³⁸⁾ ve sıçan veya tavşan arka bacak kasları üzerinde yapılan birkaç çalışmada histolojik olarak incelenmiştir.⁽²³⁹⁻²⁴³⁾ Bu çalışmalar, tek bir enjeksiyon sonrası kasta uzun süreli hasarın meydana geldiği konusunda hemfikirdir, ancak tekrarlanan enjeksiyonların hasarı arttırdığı⁽²⁴³⁾ veya arttırmadığı^(238, 239) konusunda görüş birliği yoktur.

Diğer yandan enjeksiyon sayısının artması, kontralateral kaslar dahil olmak üzere hedef olmayan kaslar üzerindeki etkilerle de ilişkilendirilmiştir.^(240, 241) Daha önce yapılan bazı çalışmalarda tek enjeksiyonun kontralateral masseter kasta etkisi görülmediği öne sürülürken,⁽²⁴⁴⁾ çoklu BTX enjeksiyonlarının kontralateral kasları etkilediği rapor edilmiştir.^(16, 240, 241) Herring ve ark.'nın⁽²⁴⁵⁾ yaptığı çalışmada BTX enjeksiyonu yapılmamış kontralateral masseter lifleri salin solüsyonu yapılan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; liflerdeki minimum çapların daha küçük ve maksimum çapların daha büyük olduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu etkilerin BTX enjekte edilen tarafa benzer ancak çok daha hafif olduğunu lif boyutlarındaki eşitsizliğin kısmi denervasyonun tipik bir işareti olduğunu raporlamışlar. Bu durumun enjeksiyon sayısının artmasıyla oluşan kümülatif etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Meydana gelen bu durumun toksinin difüzyon veya nöral bağlantılar ile iletilmesinden kaynaklandığı öne sürülmüştür.^(246, 247) BTX'in yüksek dozlarında komşu kaslar etkilense bile⁽²⁴⁸⁾, uzak yerleşimli kontralateral kaslar için difüzyon ihtimalinin düşük olduğu öne sürülmüştür. Ramirez-Castaneda ve ark.,⁽²⁴⁷⁾ kontralateral etki için olası mekanizmaların santral sinir sisteminde toksinin retrograd taşınması ve transitozu veya sadece çene kasları değil tüm kas sistemini etkilemesi beklenen vasküler yayılım olarak açıklamışlardır.

Çalışmamızda çoklu enjeksiyonların kontralateral kaslarda etkili olmadığını ancak enjeksiyon sayısının artmasıyla BTX-A yapılan tarafta kas atrofi derecesinin arttığını ve kas ağırlığının azaldığını raporladık.

Çok iyi bilindiği üzere, kas fonksiyonu kemik hacmi ve yoğunluğunun korunmasında önemli bir rol oynar.⁽²⁴⁹⁾ Yapılan hayvan çalışmalarında, kemiğin yeniden şekillenmesini uyaran kas kuvvetinin azaltılmasının kemik hacminin ve mineral içeriğinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.^(235, 250, 251) Bu bilgiyi doğrular bir şekilde BTX bir süredir kemirgenlerde ve tavşanlarda uzuv parezisine neden olarak ‘kullanmamaya bağlı osteopeni’ modeli geliştirilmesi için kullanılmaktadır.⁽²⁵²⁻²⁵⁵⁾

Bu kemik değişikliklerinin özellikle çiğneme kaslarına tekrarlayan BTX enjeksiyonları alan hastalarda kırık riskini arttırabileceği rapor edilmiştir.⁽²⁵⁶⁾ Osteopeni ve azalmış kemik hacmi sonucunda; periodontal hastalık, alveolar kemik kaybı ve diş kaybı riskinin de arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.⁽²⁵⁷⁻²⁶³⁾

Atmaca ve ark.⁽⁷⁾ ratlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada BTX-A’nın OVX’e benzer bir etkiye sahip olup olmadığını KMY açısından değerlendirmek için yaptıkları çalışmada; 51 adet dişi ratı rastgele her biri 17 denekten oluşan üç gruba ayırmıştır. Birinci gruptaki ratlar herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadan kontrol grubunu oluşturmuşlardı.(Grup-1). Grup-2’ye BTX-A, Grup-3’e OVX uygulandı. Grup-2’deki sıçanların sağ femur bölgesine toplam 8 IU BTX-A enjekte etmişlerdi. Başlangıçta ve 14 hafta sonra her gruptaki tüm sıçanların sağ ve sol femurlarının KMY’si ölçüldü. Çalışmanın sonucunda 14.haftada sağ femur KMY’si Grup-1’de diğer gruplara göre yüksekti. Sol femurdaki ortalama KMY sonuçları ise Grup-3’te Grup-1 ve Grup-2’ye istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Araştırmacılar BTX-A’nın KMY açısından osteoporoz üzerinde OVX’e benzer bir etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Yapılan bazı insan çalışmalarında BTX enjeksiyonlarının kondilde kemik hacmi ve dejenerasyon üzerindeki etkisi gösterilmiştir.^(18, 264) Lee ve ark.⁽¹⁸⁾ yaptıkları bir klinik çalışma 1 ve 2 kez BTX-A enjeksiyonu yapılan hastaları kıyaslamışlardır. Çalışmanın sonunda BTX-A enjeksiyonlarının tekrarlayan uygulamalarının mandibular açı alanının genişliğinde bir değişikliğe neden olmadığı ancak mandibular açı alanında kemik hacmi değişikliklerine neden olabileceğini vurgulamışlardır.

Herring ve ark.⁽¹⁶⁾ yaptıkları deneysel bir çalışmada tavşanların masseter kasına 3 kez BTX enjeksiyonu yapılmıştır. Çalışmanın sonunda enjeksiyon tarafındaki mandibula korpus ve kondilde kemik yoğunluğunun azaldığı rapor edilmiştir.

Mattys ve ark.⁽²⁶⁵⁾ genç yetişkin dişi tavşanların unilateral masseter bölgelerine BTX-A enjekte etmişlerdir. Çalışma sonunda araştırmacılar, 1 kez BTX-A enjeksiyonu uygulanan tarafta kemik kaybı görüldüğünü, kortikal ve trabeküler kemiğin ciddi şekilde etkilendiği ve en fazla kemik kaybının orta kondiler bölgede olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada Rafferty ve ark.⁽²⁶⁶⁾ tavşanların masseterine uyguladıkları tek doz BTX enjeksiyonunun kısa ve uzun vadeli etkilerini incelemiş; enjeksiyondan 4 ve 12 hafta sonra enjeksiyon yapılan tarafta subkondral kemik hacminde azalma tespit etmişlerdir. Rafferty ve ark. masseter paralizisinin neden olduğu kemik kaybının zaman geçse de devam ettiğini öne sürmüşlerdir.

Dutra ve ark.⁽²⁶⁷⁾ BTX-A'nın kondil kartilajı ve subkondral kemik üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada farelerin tek taraflı masseterlerine BTX-A enjeksiyonu yapılmış, kontralateral grup kontrol tarafı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda araştırmacılar, kondil kartilajı ve subkondral kemikte mineralizasyon ve matriks birikiminde azalma, kondrosit proliferasyonu ve farklılaşmasında azalma, hücre apoptozunda artış olduğunu rapor etmişlerdir. Kundarbois ve ark.⁽⁸⁾ erişkin sıçanlarda masseter ve temporal kaslara tek taraflı BTX enjeksiyonlarını takiben kondiler ve alveolar kemik değişikliklerini incelemek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda micro-CT analizinde sağ alveolar ve kondiler alanlarda önemli kemik kaybı olduğu ancak kondiler bölgenin (%35) alveoler bölgeye(%20) göre kemik kaybından daha çok etkilendiğini bildirmişlerdir.

BTX enjeksiyonunun kemik doku üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğunu öne süren çalışmaların aksine Balanta-Melo ve ark.⁽²⁶⁸⁾ farelerde yaptıkları bir çalışmada unilateral BTX-A enjeksiyonu sonrası kondil ve alveolar bölgedeki kemik değişikliklerini micro-BT ile incelemişlerdir. Çalışma sonucunda BTX-A yapılan taraf kondilinde belirgin kemik kaybı görülse de alveoler bölgede anlamlı kemik kaybı olmadığını raporlanmıştır. Benzer şekilde Rafferty ve ark.⁽²⁶⁶⁾ tavşanlarda BTX-A uyguladıkları çalışmada enjeksiyon sonrası 4. ve 12. haftadaki etkileri kıyasladıklarında enjeksiyon yapılan taraftaki kondilin ciddi şekilde etkilendiğini ancak mandibula molar bölgedeki kemik hacminin korunduğunu raporlamışlardır.

Raphael ve ark.⁽²⁶⁹⁾ yaptıkları bir klinik çalışmada, TMEH tanısı almış ve çiğneme kaslarına 2'den fazla BTX enjeksiyonu yapılan ve hiç enjeksiyon yapılmayan kadınların kondillerini KIBT ile değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda, BTX enjeksiyonu yapılan tüm kadınlarda, BTX'e maruz kalmayan kadınlara kıyasla subkondral kemik yoğunluğunda azalma görmüş ancak BTX enjeksiyonlarının klinik olarak anlamlı değişiklik yaratmadığını raporlamışlardır.

Chang ve ark.'nın⁽²³⁴⁾ yaptığı klinik bir çalışmada ise tek bir BTX-A enjeksiyonu sonrası masseter kas boyutlarında anlamlı azalma görülürken yapılan BT incelemesi sonucu mandibular korteks kalınlığı, mandibular kemik kalınlığı ve mandibula hacminde anlamlı bir değişim görülmediğini öne sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki fark istatistiksel değere ulaşmamış olmasına rağmen, enjeksiyon sayılarının artmasıyla yeni kemik alanlarında artma ve eski kemik alanlarında azalma olduğu görülmüştür. Ramus, kondil ve koronoid alanlarının birlikte incelendiği çalışmamızda kemik dokuda önemli bir değişikliğin tespit edilememiş olması, daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği üzere mandibulanın farklı alanlarındaki kemik değerlendirme sonuçlarının tutarlılık göstermemesiyle açıklanabilir.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla deneysel olarak osteoporoz geliştirilen ratlarda çiğneme kaslarına çoklu BTX-A enjeksiyonlarının karşılaştırmalı olarak, kas ve kemik dokuları üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır.

Klinik çalışmaların deneysel çalışmalara göre dezavantajı, yanlılık ve kafa karıştırıcı faktörlerin ortaya çıkmasıdır.⁽²⁷⁰⁾ Bu nedenle, BTX enjeksiyonlarının etkilerinin daha detaylı incelenebilmesi için deneysel çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

OP hayvan modelleri, kemik mineral yoğunluğundaki düşüşlerin patogenezi ve potansiyel tedavilerin geliştirilebilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.⁽²⁷¹⁾

Ratlar, deneysel olarak insan hastalıkları modelleri oluşturma konusunda fareler ve diğer organizmalara oranla birçok üstünlük taşır. İnsan ve sıçan iskelet sistemi arasındaki patofizyolojik yanıtların benzerliği ve daha kısa sürede kemik kaybını indükleyebilme yeteneği, sıçanlarda OP modelini değerli ve kabul edilebilir bir preklinik model haline getirmektedir. Ayrıca ratların vücut büyüklüğü, cerrahi prosedürlerin uygulanmasını kolaylaştırmanın yanı sıra belirli anatomik bölgelere ilaç uygulamasının uzak

bölgelerdeki etkilerinin incelenmesi açısından hastalık modeli olarak kullanımını sağlamaktadır. Yüksek doz retinoik asit, ovariektomi (OVX) ve glukokortikoid tedavisi OP'un indüklenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.^(272, 273)

Yapılan çalışmalarda Wistar ratların TME anatomisi ve histolojisi açısından insan TME'si ile büyük benzerlikler taşıdığı gösterilmiştir. İnsan TME'sine benzer olarak Wistar rat TME'sinde de eklem kapsülü, sinovial membran, eklem diski, vaskülarizasyonu zengin kerdodiskal doku, belirgin bir kondil yapısı, kapsüler ligament gibi yapılar bulunmaktadır. Farklı yapılar ise mandibular açının daha belirgin oluşu, glenoid fossanın daha düz olması, artiküler eminensin yokluğu, mandibular kondildeki kondrositlerin daha az olması olarak belirtilmiştir.^(274, 275)

Çalışmamızda deneysel hastalık modeli olarak OP oluşturulmasında cerrahi bir prosedür olan ovariektomi uygulanmıştır. Ovariektomi prosedürünün; cerrahinin komplike olması, hastalık modeli oluşturma sürecinin uzun olması, denek kayıp riskinin fazla olması gibi dezavantajları bulunmakla birlikte yapılan çalışmalarda, ovariektomi hastalık modeli oluşturma konusunda başarılı sonuçlar vermiştir.⁽²⁷⁶⁻²⁷⁹⁾

Sıçanlar genellikle 18-24 aylık olana kadar menopoza girmezler ve bu zamandan sonra yaşlı olarak adlandırılırlar;⁽²⁸⁰⁾ bu nedenle sıçanlar doğal bir menopoz yaşamazlar.⁽²⁸¹⁾ Bu sebeple OVX, sıçanlarda menopozun uyarılması için kullanılır.⁽²⁸¹⁾ Ovariektomize sıçan modeli, menopozda yumurtalıklar tarafından endojen östrojen üretimindeki düşüşün nasıl postmenopozal osteoporoza yol açtığını ve potansiyel müdahalelerin kemik metabolizmasını nasıl koruyabileceğini incelemek için FDA tarafından onaylanmış prelinik modeldir. FDA kılavuzları hangi sıçan suşunun kullanılacağını belirtmese de doğuştan gelen sıçan suşları arasında KMY, kemik boyutu ve biyomekanik kemik gücünde farklılıklar olabileceğinin bilinmesi önemlidir. Yapılan bir çalışmada, ovariektomize sıçanın, menopoz sonrası kadınların yaşayabileceği kayba benzeyen bir alveolar kemik bozulması yaşadığını dahası göstermiştir. Ayrıca uzun kemiklerde ve lomber omurgada meydana gelen iyi karakterize edilmiş kemik mineral kaybı, ovariektomize sıçanın mandibulasında dişi destekleyen alveolar kemik kaybıyla eş zamanlı olarak meydana gelmektedir. Kemik kaybının en sık görüldüğü kalça ve lomber omurga bölgeleri ile alveolar kemik arasındaki bu bağlantı, ileri dönemdeki çalışmalarda

hem iskelet sisteminde kırıkların önlemesi hem de diş kaybını önleyen iki ayrı etkinin değerlendirilmesine olanak sağlar.⁽²⁶³⁾

Özetle, hiçbir hayvan modeli mükemmel olmasa da insan ve sıçan iskeleti arasındaki östrojen eksikliği ve terapötik ajanlara yanıtta benzerlikler, yumurtalıkları alınmış sıçan modelini OP araştırmalarında uygun bir model haline getirmiştir.⁽²⁸²⁾

Farklı sıçan türlerinde OVX'in kemik parametreleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran bire bir çalışma olmamasına rağmen, Sprague-Dawley ve Wistar sıçanları en yaygın kullanılan türlerdir ve ovariectomi sonrası iki türde de benzer etkiler gözlenmektedir.⁽²⁸³⁾

Buna ek olarak, FDA kılavuzları OP çalışmaları için hangi sıçan türünün en uygun olduğunu belirtmemektedir. Bu nedenle, bu konuyu ele almak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.⁽²⁸²⁾

Dişi sıçanların yaşı, OVX sırasında model standardizasyonu için kilit bir rol oynamaktadır.⁽²⁸²⁾ Sıçanlar cinsel ve iskelet olgunluğuna sırasıyla yaklaşık 2,5 ve 10 aylıkken ulaşırken,^(284, 285) yaygın olarak OVX uygulanan 2-11 aylık sıçanlar <6, 6-9 ve >9 aylık olmak üzere üç gruba ayrılabilir.^(286, 287)

6 aylıktan küçük sıçanların OP araştırmalarında kullanımını sınırlayan bazı önemli dezavantajları bulunur. OVX'e yanıt olarak, 3 aylık sıçanlarda kemiğin trabeküler yapısında artış gibi olumsuz etkiler gözlenmesi, yaşlı sıçanlara kıyasla genç sıçanlarda daha hızlı büyüme oranına bağlı olabilir. Buna ek olarak, <6 aylık sıçanlarda OVX sonrası daha yüksek kemik kaybı ve kemiğin yeniden şekillenmesinin daha az olması bu yaş grubu sıçanlarda yanıltıcı olan özelliklerdir.^(286, 288-290)

9 aydan büyük sıçanlar ovariectomize OP modeli için uygun değildir. OVX ve uygulanan ilaçlara verdikleri yanıtlar yavaş olduğundan ve çalışma süresi çok daha uzun olacağından yüksek maliyetlere neden olur.⁽²⁸⁶⁾ Ayrıca, OVX sonrası ortaya çıkan OP etkisi, OVX'in kendisinden ziyade yaşlanma sürecinden kaynaklanıyor olabilir.⁽²⁸⁸⁾ Ayrıca, insanlardan farklı olarak, >9 aylık sıçanlarda kortikal kemiğin trabeküler kemiğe kıyasla daha düşük yanıt verdiği bildirilmiştir.

6-9 aylık sıçanlarda iskelet büyümesi azalır. İskelet büyümesi değerlendirilmediği sürece, OP çalışmaları için minimum sıçan yaşının 6 ay olması önerilmiştir.⁽²⁹¹⁾ 6 aylık sıçanlar, 3 aylık veya 10 aylık sıçanlara kıyasla en iyi osteoporotik yanıt göstermektedir.⁽²⁸⁸⁾ Buna ek olarak, 6-9 aylık sıçanlarda serum ve idrarda kemik döngüsü belirteçleri sabit

bir seviyededir.⁽²⁹²⁾ Sırasıyla <6 ve >9 aylık sıçanlarda gözlenen boylamsal kemik büyümesi ve yaşlanmanın karıştırıcı etkileri 6-9 aylık sıçanlarda gözlenmez.⁽²⁹³⁾

Özetle, mevcut literatüre göre OP araştırmaları için uygun yaş olarak 6-9 aylık sıçanlar önerilmekte ve yaşa bağlı değişikliklerin daha az olması nedeniyle 6 aylık sıçanlar 9 aylık sıçanlara tercih edilmektedir.⁽²⁹⁴⁾ Çalışmamızda; ovariektomi yapılacak rat yaşının seçilmesi için Yousefzadeh ve ark.'nın⁽²⁸²⁾ yaptığı bu çalışma referans alınmış ve 6 aylık ratlar kullanılmıştır.

İnsanlarda BTX genellikle her bir çiğneme kası başına 30 ila 50 U enjekte edilir ve BTX seyreltilmesi 0,2 ml salin içinde 5 U olacak şekilde ayarlanır. Çalışmamızda, sağ taraftaki 2 ana çiğneme kasına 1 U BTX enjekte edildi. Bizim çalışmamızda da hem sıçanlarda kas hacminin küçük olması hem de çalışmada doz miktarı yerine çoklu enjeksiyonların etkilerini değerlendirebilmek için sağ taraftaki 2 ana çiğneme kası olan masseter ve temporal kaslarına 1 U BTX enjekte edildi. BTX'in seyreltilmesini Jean-Darbois ve ark.'nin⁽²³⁷⁾ yaptığı çalışmayı referans alarak 0,2 ml'lik enjeksiyon hacminde 1 U BTX-A olacak şekilde belirledik. Literatürde, kas paralizi ratlarda çiğneme kası başına 1 ila 7.5 U arasındaki dozların uygulandığı ve karşılaştırılabilir sonuçlar veren çalışmalar bulunmaktadır.^(237, 295-297)

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, tek bir sıçan cinsine, tek bir cinsiyete ve tek bir yaşa dayanmaktadır. Örneklem boyutunun küçük olması çalışmanın amaçları için yeterli olsa da sonucun doğrudan klinik uygulamaya aktarılmasını önlemektedir. Birçok hasta her iki massetere birden fazla BTX enjeksiyonu alırken bizim çalışmamızdaki enjeksiyonlar tek taraflıydı. Ayrıca hastalara, çalışmamızda olduğu gibi belirlenmiş olan 2 haftalık aralıklar yerine, daha uzun bir iyileşme süresi ile 3'ten fazla enjeksiyon yapılabilir.

Çalışmamızda enjeksiyon yapılmayan kontrol grubunda veya deney gruplarında BTX-A enjeksiyonu yapılmayan kaslarda salin solüsyonu enjeksiyonu tercih edilebilirdi. Ancak yapılan çalışmalarda fizyolojik salin solüsyonunun kaslarda tespit edilen herhangi bir etkisi olmadığı raporlandığından bu şekilde uygulamayı tercih ettik.^(19, 196, 198, 266)

Diğer bir limitasyon kemik dokunun incelenmesinde micro-BT görüntüleme yapılmamış olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda uzun dönem etkiler değerlendirilmemiştir. Baldwin ve ark.'ları⁽²⁴⁴⁾ tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 3 aylık bir aradan sonra bile kas

histolojik görünümünün normalden uzak olduğunu, olası sebep olarak da inervasyonunun tam olarak düzelmediği fikrini öne sürmüşlerdir. Olası geri dönüşümlü etkiler için farklı doz ve enjeksiyon sayılarına bağlı olarak meydana gelen değişiklikleri daha uzun dönemde değerlendirecek olan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yine de bu çalışmanın sahip olduğu limitasyonlara rağmen elde edilen bilgilerin klinik çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde edilen bulgulara dayanarak;

Osteoporoz geliştirilen ratlarda çiğneme kaslarına uygulanan BTX-A enjeksiyonlarının, enjeksiyon sayısının artmasına bağlı olarak kas dokusunda meydana gelen atrofi düzeyini arttırabileceği ve hatta displazik değişimlere yol açabileceği söylenilebilir.

Yapılan tedavi planlamasında uygulanacak olan enjeksiyon sayısını belirlerken kas dokusunda oluşabilecek atrofinin kasta fibrozise neden olabilme potansiyelinin göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda uygulanan doz ve enjeksiyon sayısındaki BTX-A'nın osteoporoz geliştirilen ratlarda kemik dokuda etkili olmadığı söylenilebilir.

Bu tartışmalı konuda fikir birliğine varılabilmesi ve hekimlerin klinik uygulamada kullanabilecekleri bir kılavuzun oluşturulması için daha kapsamlı preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. O zamana kadar BTX uygulamaları açısından postmenopozal dönemdeki kadınlarda, sekonder osteoporozla yatkınlığı olan hastalarda ve osteoporoz teşhisi konulmuş hasta gruplarında kısa zaman aralıklarıyla uzun dönem takip etmenin faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Patel J, Cardoso JA, Mehta S. A systematic review of botulinum toxin in the management of patients with temporomandibular disorders and bruxism. *Br Dent J*. 2019;226(9):667-72.
2. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular disorders: evaluation and management. *Med Clin North Am*. 2014;98(6):1353-84.
3. Raphael KG, Janal MN, Tadinada A, Santiago V, Sirois DA, Lurie AG. Effect of multiple injections of botulinum toxin into painful masticatory muscles on bone density in the temporomandibular complex. *J Oral Rehabil*. 2020;47(11):1319-29.
4. Fernandez-Nunez T, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(4):e416-e24.
5. Raphael KG, Santiago V, Lobbezoo F. Is bruxism a disorder or a behaviour? Rethinking the international consensus on defining and grading of bruxism. *J Oral Rehabil*. 2016;43(10):791-8.
6. Sipahi Calis A, Colakoglu Z, Gunbay S. The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019;120(4):322-5.
7. Atmaca H, Aydin A, Musaoglu R. Experimental model of osteoporosis: comparison between ovariectomy and botulinum toxin a. *Acta Ortop Bras*. 2013;21(6):340-3.
8. Kun-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*. 2015;77:75-82.
9. Ekman A, Rousu J, Napankangas R, Kuoppala R, Raustia A, Sipila K. Association of self-reported bruxism with temporomandibular disorders - Northern Finland Birth Cohort (NFBC) 1966 study. *Cranio*. 2020:1-6.
10. Khoury S, Carra MC, Huynh N, Montplaisir J, Lavigne GJ. Sleep Bruxism-Tooth Grinding Prevalence, Characteristics and Familial Aggregation: A Large Cross-Sectional Survey and Polysomnographic Validation. *Sleep*. 2016;39(11):2049-56.

11. Ji M-X, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic diseases and translational medicine*. 2015;1(01):9-13.
12. Zhu Z, Xie W, Li Y, Zhu Z, Zhang W. Effect of Naringin Treatment on Postmenopausal Osteoporosis in Ovariectomized Rats: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:6016874.
13. Tokmak Ozsahin ET, Cam B, Dere F, Kurkcu M, Evruke C, Soames R, et al. The effect of alendronate sodium on trabecular bone structure in an osteoporotic rat model. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2017;63(2):165-73.
14. Mattson JS, Cerutis DR, Parrish LC. Osteoporosis: a review and its dental implications. *Compend Contin Educ Dent*. 2002;23(11):1001-4, 6, 8 passim; quiz 14.
15. Hong SW, Kang JH. Decreased mandibular cortical bone quality after botulinum toxin injections in masticatory muscles in female adults. *Sci Rep*. 2020;10(1):3623.
16. Herring SW, Liu Z-J, Rafferty KL, Baldwin MC, Salamati A, Cunningham C, et al. Repeated botulinum treatment of rabbit masseter causes cumulative tissue damage. *Archives of Oral Biology*. 2022;141:105480.
17. Kim N-H, Park R-H, Park J-B. Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010;125(6):1693-705.
18. 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*. 2017;47(4):222-8.
19. Shi Z, Lv J, Xiaoyu L, Zheng LW, Yang XW. Condylar Degradation from Decreased Occlusal Loading following Masticatory Muscle Atrophy. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6947612.
20. 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)*. 2019;11(2).
21. Göksoy T. Yüce Reklam Yayın dağıtım; 2002.
22. Aksoy C.In: Beyazova M FTvR. Temporomandibular Ağrı ve Disfonksiyon. Gökçe-Kutsal Y, editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000.

23. Hylander WL. " Functional anatomy and biomechanics of the masticatory apparatus." Temporomandibular disorders: an evidenced approach to diagnosis and treatment. New York: Quintessence Pub Co 2006.
24. Lai WF, Tsai YH, Su SJ, Su CY, Stockstill JW, Burch JG. Histological analysis of regeneration of temporomandibular joint discs in rabbits by using a reconstituted collagen template. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(3):311-20.
25. Gross JM FJ, Rosen E. , ,. The Temporomandibular Joint. In *Musculoskeletal Examination.* 3 rd Edition: Blackwell Science Inc; 2009.
26. Karlis V GR. TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISEASE: Nonsurgical Management of Temporomandibular Disorders. *Peterson's Principles of Oral & Maxillofacial Surgery*2004.
27. Okeson JP, . P.1-38. Management of temporomandibular disorders and occlusion. *Elsevier Health Sciences*2014.
28. Docherty N., *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry* 2nd. Philadelphia: Saunders Elsevier, p. 256-265.; 2012.
29. White SC, and Michael J. Pharoah. . *Oral radiography principles and interpretation*2004.
30. Gallo LM. Modeling of temporomandibular joint function using MRI and jaw-tracking technologies--mechanics. *Cells Tissues Organs.* 2005;180(1):54-68.
31. Docherty N 2011, doi:10.1038/sj.bdj.2012.517. *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry* 2nd. Philadelphia: Saunders: Elsevier Incorporation; 2012.
32. Sherwood I SI. *Dental Anatomy, Physiology, Histology and Occlusion.* In: *Essentials of Operative Dentistry* 2010.
33. JP O. *Mamangement of Temporomandibular Disorders and Occlusion*2020.
34. Keith DA. Development of the human temporomandibular joint. *Br J Oral Surg.* 1982;20(3):217-24.

35. Shaffer SM, Brismee JM, Sizer PS, Courtney CA. Temporomandibular disorders. Part 1: anatomy and examination/diagnosis. J Man Manip Ther. 2014;22(1):2-12.
36. Yalcin S and Aİ. Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalıklarına Yaklaşım. İstanbul: Vestiyer Yayın Grubu; 2010 10-33 p.
37. Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero JA, Lorente M, Serra I, et al. Anatomy of the temporomandibular joint. Semin Ultrasound CT MR. 2007;28(3):170-83.
38. 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. 1996;109(3):249-62.
39. Arıkan S. Bruksizm Hastalarında Masseter Ve Temporal Botoksun Temporomandibular Eklem Diski Üzerinde Stres Oluşumu Etkilerinin Sonlu Elemanlar Analizi İle İncelenmesi : Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi ; 2022.
40. Michael Miloro GEG, Peter E. Larsen PDW. Peterson's Principles of Oral And Maxillofacial Surgery. 3rd ed. Shelton, Conn.: People's Medical Pub House; ; 2012.
41. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS. Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: a review of the literature. J Oral Maxillofac Surg. 1996;54(3):332-8.
42. Singh M, Detamore MS. Biomechanical properties of the mandibular condylar cartilage and their relevance to the TMJ disc. J Biomech. 2009;42(4):405-17.
43. UL AB. Color Atlas of Dental Medicine (TMJ Disorders and Orofacial Pain The Role of Dentistry in a Multidisciplinary Diagnostic Approach) 2002.
44. Michael Miloro GEG, Peter E. Larsen PDW. . Peterson's Principles of Oral And Maxillofacial Surgery.2012.
45. Langendoen J, Muller J, Jull GA. Retrodiscal tissue of the temporomandibular joint: clinical anatomy and its role in diagnosis and treatment of arthropathies. Man Ther. 1997;2(4):191-8.
46. Miloro M, et al., . Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. . USA: PMPH; 2004.

47. Drake RL VW, Mitchell AWM. . Gray's anatomy for students: Churchill Livingstone; 2005. 874 p.
48. 1997Magee DJ. Temporomandibular Joint. Orthopedic Physical assessment.4th edition. Philadelphia: Saunders p-.
49. Nicolakis P, Nicolakis M, Piehslinger E, Ebenbichler G, Vachuda M, Kirtley C, et al. Relationship between craniomandibular disorders and poor posture. Cranio. 2000;18(2):106-12.
50. Norton N. Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry. 3 ed: Elsevier; 2016.
51. JP. O. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion2008.
52. Osborn JW. The temporomandibular ligament and the articular eminence as constraints during jaw opening. J Oral Rehabil. 1989;16(4):323-33.
53. Bumann A, Ulrich Lotzmann, and James Mah. TMJ disorders and orofacial pain: the role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic approach: Thieme; 2002.
54. Şakul BBB. Baş ve boynun klinik bölgesel anatomisi. Ankara: Özkan Matbaacılık; 2009. 122-5 p.
55. L.J. P. Oral and Maxillofacial Surgery, . Philadelphia: Lippincott-Raven Pub.; 1992.
56. 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. 1996;23(5):336-41.
57. Alamoudi N. Correlation between oral parafunction and temporomandibular disorders and emotional status among saudi children. J Clin Pediatr Dent. 2001;26(1):71-80.
58. Zwijnenburg AJ, Kroon GW, Verbeeten B, Jr., Naeije M. Jaw movement responses to electrical stimulation of different parts of the human temporalis muscle. J Dent Res. 1996;75(10):1798-803.
59. Moller E. The chewing apparatus. An electromyographic study of the action of the muscles of mastication and its correlation to facial morphology. Acta Physiol Scand Suppl. 1966;280:1-229.

60. Bender ME, Lipin RB, Goudy SL. Development of the Pediatric Temporomandibular Joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018;30(1):1-9.
61. Merida-Velasco JR, Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JA, Sanchez-Montesinos I, Espin-Ferra J, Jimenez-Collado J. Development of the human temporomandibular joint. *Anat Rec.* 1999;255(1):20-33.
62. Fonseca R, et al., PA. *Oral and maxillofacial surgery: . Philadelphia: Saunders 2000.*
63. Kaplan AS, L.A. Assael,. *Temporomandibular disorders: diagnosis and treatment. : WB Saunders Company; 1991.*
64. Cuccia AM, Caradonna C, Caradonna D, Anastasi G, Milardi D, Favalaro A, et al. The arterial blood supply of the temporomandibular joint: an anatomical study and clinical implications. *Imaging Sci Dent.* 2013;43(1):37-44.
65. Davidson JA, Metzinger SE, Tufaro AP, Dellon AL. Clinical implications of the innervation of the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg.* 2003;14(2):235-9.
66. Asaki S, Sekikawa M, Kim YT. Sensory innervation of temporomandibular joint disk. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006;14(1):3-8.
67. Rocabado M. Arthrokinematics of the temporomandibular joint. *Dent Clin North Am.* 1983;27(3):573-94.
68. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician.* 2015;91(6):378-86.
69. Spalj S, Slaj M, Athanasiou AE, Zak I, Simunovic M, Slaj M. Temporomandibular disorders and orthodontic treatment need in orthodontically untreated children and adolescents. *Coll Antropol.* 2015;39(1):151-8.
70. Gnauck M, Magnusson T, Ekberg E. Knowledge and competence in temporomandibular disorders among Swedish general dental practitioners and dental hygienists. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(6):429-36.
71. Miettinen O, Lahti S, Sipila K. Psychosocial aspects of temporomandibular disorders and oral health-related quality-of-life. *Acta Odontol Scand.* 2012;70(4):331-6.
72. Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. 1934. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(10 Pt 1):805-19.

73. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res.* 2008;87(4):296-307.
74. Ahlberg J, Nikkila H, Kononen M, Partinen M, Lindholm H, Sarna S, et al. Associations of perceived pain and painless TMD-related symptoms with alexithymia and depressive mood in media personnel with or without irregular shift work. *Acta Odontol Scand.* 2004;62(3):119-23.
75. AYNALI G, YENER M. Temporomandibular eklem bozukluklarında tedavi seçenekleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2012;3(3):150-4.
76. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2693-705.
77. Wadhwa S, Kapila S. TMJ disorders: future innovations in diagnostics and therapeutics. *J Dent Educ.* 2008;72(8):930-47.
78. Wilkes CH. Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(4):469-77.
79. WE. B. Temporomandibular Disorders, Classification, Diagnosis and Management. 3 ed. Chicago 1986.
80. Wright EF. Manual of Temporomandibular Disorders. Second ed. USA: Wiley-Blackwell; 2010.
81. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69(5):683-94.
82. Kakulas BA AR. Diseases of Muscle. 4 ed. Philadelphia: Harper & Row; 1985.
83. Yengin E. Temporomandibular Rahatsızlıklarda Teşhis ve Tedavi. İstanbul: İÜ Diş Hek. Fak. Diş Hek. Yayınları.; 2000.
84. Wise EA, Riley JL, 3rd, Robinson ME. Clinical pain perception and hormone replacement therapy in postmenopausal women experiencing orofacial pain. *Clin J Pain.* 2000;16(2):121-6.
85. Moreno-Fernandez AM, Jimenez-Castellanos E, Iglesias-Linares A, Bueso-Madrid D, Fernandez-Rodriguez A, de Miguel M. Fibromyalgia syndrome and

temporomandibular disorders with muscular pain. A review. *Mod Rheumatol*. 2017;27(2):210-6.

86. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain--basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil*. 2010;37(6):391-410.

87. Peter Selvaratnam KN, Zuluaga aM. Headache, Orofacial Pain and Bruxism. China: Elsevier 2009

88. F. Lobbezoo HLH, M. Naeije. Bruxism. Theory and practice. London: Quintessence, ; 2010.

89. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, Kato T, Koyano K, Lavigne GJ, et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil*. 2013;40(1):2-4.

90. The Glossary of Prosthodontic Terms: Ninth Edition. *J Prosthet Dent*. 2017;117(5S):e1-e105.

91. E. S. Temporomandibuler eklem hastalıklarında klinik bulgular ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Ağız Diş ve Çene Radyolojisi-Özel Konular*. 2015;1(1):89-92.

92. J. O. Management of temporomandibular disorders and occlusion. . St Louis: Mosby-Year Book. Inc; 1998.

93. Firmani M, Reyes M, Becerra N, Flores G, Weitzman M, Espinosa P. [Sleep bruxism in children and adolescents]. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(5):373-9.

94. Lavigne GJ, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil*. 2008;35(7):476-94.

95. Yap AU, Chua AP. Sleep bruxism: Current knowledge and contemporary management. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2016;19(5):383.

96. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Chicago.: AASM; 2001.

97. Kato T, Dal-Fabbro C, Lavigne GJ. Current knowledge on awake and sleep bruxism: overview. *Alpha Omegan*. 2003;96(2):24-32.

98. Kataoka K, Ekuni D, Mizutani S, Tomofuji T, Azuma T, Yamane M, et al. Association Between Self-Reported Bruxism and Malocclusion in University Students: A Cross-Sectional Study. *J Epidemiol*. 2015;25(6):423-30.

99. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG, Kato T, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil.* 2018;45(11):837-44.
100. Shetty S, Pitti V, Satish Babu CL, Surendra Kumar GP, Deepthi BC. Bruxism: a literature review. *J Indian Prosthodont Soc.* 2010;10(3):141-8.
101. Reddy SV, Kumar MP, Sravanthi D, Mohsin AH, Anuhya V. Bruxism: a literature review. *J Int Oral Health.* 2014;6(6):105-9.
102. Goller Bulut D, Avci F, Ozcan G. Ultrasonographic evaluation of jaw elevator muscles in young adults with bruxism and with and without attrition-type tooth wear: A pilot study. *Cranio.* 2020;38(4):248-55.
103. Goldstein RE, Auclair Clark W. The clinical management of awake bruxism. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(6):387-91.
104. Saulue P, Carra MC, Laluque JF, d'Incau E. Understanding bruxism in children and adolescents. *Int Orthod.* 2015;13(4):489-506.
105. Najm AA. Sonographic evaluation of masseter muscle thickness in bruxist and non-bruxist subjects. *Journal of baghdad college of dentistry.* 2014;325(2215):1-8.
106. Koyano K, Tsukiyama Y, Ichiki R, Kuwata T. Assessment of bruxism in the clinic. *J Oral Rehabil.* 2008;35(7):495-508.
107. Svensson P, Jadidi F, Arima T, Baad-Hansen L, Sessle BJ. Relationships between craniofacial pain and bruxism. *J Oral Rehabil.* 2008;35(7):524-47.
108. Johansson A, Johansson AK, Omar R, Carlsson GE. Rehabilitation of the worn dentition. *J Oral Rehabil.* 2008;35(7):548-66.
109. Brunsvold MA. Pathologic tooth migration. *J Periodontol.* 2005;76(6):859-66.
110. Attanasio R. Nocturnal bruxism and its clinical management. *Dent Clin North Am.* 1991;35(1):245-52.
111. Singh A, Tandon R, Singh A, Gupta B. Bruxism: an ignored malady. *Orthodontic Journal of Nepal.* 2014;4(1):48-51.
112. Foley AJ. The daily grind: Assessing bruxism as a potential indicator of stress in archaeological human remains. *Journal of Archaeological Science.* 2020;117:105117.
113. Oral K, Bal Kucuk B, Ebeoglu B, Dincer S. Etiology of temporomandibular disorder pain. *Agri.* 2009;21(3):89-94.

114. Klasser GD, Rei N, Lavigne GJ. Sleep bruxism etiology: the evolution of a changing paradigm. *J Can Dent Assoc.* 2015;81:f2.
115. Lal SJ, Weber KK. *Bruxism management.* 2018.
116. Güleç M, Taşşöker M, ŞENER SÖ. Bruksizmin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Selcuk Dental Journal.* 2019;6(2):221-8.
117. Guaita M, Hogl B. Current Treatments of Bruxism. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(2):10.
118. Lobbezoo F, van der Zaag J, van Selms MK, Hamburger HL, Naeije M. Principles for the management of bruxism. *J Oral Rehabil.* 2008;35(7):509-23.
119. Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: an overview for clinicians. *Br Dent J.* 2018;225(6):497-501.
120. Holmgren K, Sheikholeslam A, Riise C. Effect of a full-arch maxillary occlusal splint on parafunctional activity during sleep in patients with nocturnal bruxism and signs and symptoms of craniomandibular disorders. *J Prosthet Dent.* 1993;69(3):293-7.
121. Ré J-P, Perez C, Darmouni L, Carlier J, Orthlieb J-D. The occlusal splint therapy. *international journal of stomatology & occlusion medicine.* 2009;2:82-6.
122. BULUT AC, Saadet A. Bruksizm tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;14(1):20-5.
123. Magnusson T, Adiels A-M, Nilsson HL, Helkimo M. Treatment effect on signs and symptoms of temporomandibular disorders--comparison between stabilisation splint and a new type of splint (NTI). A pilot study. *Swedish dental journal.* 2004;28(1):11-20.
124. Laskin DM GC, Hylander WL. . *Clinical Management, An evidence based approach to diagnosis and treatment.* 1 ed. Texas: Quintessence; 2006.
125. ElRahmany LA, Elghamrawy SH, Mohamed NS, Raslan HS. Temporomandibular Joint Capsular And Pericapsular Injection Of Sclerosing Agent And Its Effect On The Mouth Opening (An Experimental Study). *Alexandria Dental Journal.* 2019;44(2):91-5.
126. Okeson JP. The effects of hard and soft occlusal splints on nocturnal bruxism. *J Am Dent Assoc.* 1987;114(6):788-91.
127. Al-Saad M, Akeel R. EMG and pain severity evaluation in patients with TMD using two different occlusal devices. *International Journal of Prosthodontics.* 2001;14(1).

128. Kumar A, Spivakovsky S. Bruxism- is botulinum toxin an effective treatment? *Evid Based Dent.* 2018;19(2):59.
129. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *Int Dent J.* 2012;62(1):1-5.
130. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S146-68.
131. Temporomandibular Joint. Orthopedic Physical assessment. 4th edition. Philadelphia: Saunders p-. 1997.
132. Kane MBTIAS, Beasley RW, Thorne CH,, Lippincott SEGaSSPSP, Williams-Wilkins -.
133. Kane CD, Nuss JE, Bavari S. Novel therapeutic uses and formulations of botulinum neurotoxins: a patent review (2012 - 2014). *Expert Opin Ther Pat.* 2015;25(6):675-90.
134. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel).* 2012;4(10):913-39.
135. Tehran DA, Pirazzini M. Novel botulinum neurotoxins: Exploring underneath the iceberg tip. *Toxins.* 2018;10(5):190.
136. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *Jama.* 2001;285(8):1059-70.
137. Ting PT, Freiman A. The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox. *Clin Med (Lond).* 2004;4(3):258-61.
138. Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology.* 1999;53(8):1850-3.
139. Erbguth FJ, Naumann M. On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786-1862). *J Hist Neurosci.* 2000;9(2):218-20.
140. Gunn RA. Botulism: from van Ermengem to the present. A comment. *Rev Infect Dis.* 1979;1(4):720-1.
141. van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen

anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 26: 1-56, 1897. Rev Infect Dis. 1979;1(4):701-19.

142. Snipe PT SH. Studies on botulinus toxin. 3. Acid preparation of botulinus toxin. J Infect Dis 1928;43:152-60.

143. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. Perspect Biol Med. 1997;40(3):317-27.

144. Klein AW. Cosmetic therapy with botulinum toxin, Anecdotal memoirs. Dermatol Surg. 1996;22(9):757-9.

145. Abrams SB, Hallett M. Clinical utility of different botulinum neurotoxin preparations. Toxicon. 2013;67:81-6.

146. Lang AM. A preliminary comparison of the efficacy and tolerability of botulinum toxin serotypes A and B in the treatment of myofascial pain syndrome: a retrospective, open-label chart review. Clin Ther. 2003;25(8):2268-78.

147. Frontera WR DJ, Basford JR, Bockenek WL, Chae J, Robinson LR. . DeLisa'nın Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeleri ve Uygulamaları (Altıncı Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2021.

148. Field M, Splevins A, Picaud P, van der Schans M, Langenberg J, Noort D, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport((R))), OnabotulinumtoxinA (Botox((R))), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin((R))) Neurotoxin Content and Potential Implications for Duration of Response in Patients. Toxins (Basel). 2018;10(12).

149. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. Toxins (Basel). 2021;13(1).

150. Özel HBU, Aslan YU, Sancaklı E. Temporomandibular Rahatsızlıkların Tedavisinde Botulinum Toksin Kullanımı. European Journal of Research in Dentistry. 2022;6(1):46-57.

151. Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-Leon-Hernandez G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferreros O, Hernandez-Pacheco E, et al. Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. Toxins (Basel). 2020;12(2).

152. Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. J Physiol. 1949;109(1-2):10-24.

153. Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science*. 1976;193(4259):1256-8.
154. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev*. 1981;33(3):155-88.
155. Yurttutan ME, Tutunculer Sancak K, Tuzuner AM. Which Treatment Is Effective for Bruxism: Occlusal Splints or Botulinum Toxin? *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(12):2431-8.
156. Pickett A, Rosales RL. New trends in the science of botulinum toxin-A as applied in dystonia. *Int J Neurosci*. 2011;121 Suppl 1:22-34.
157. Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N, Daggett S, Kowalski JW, Lai PY, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):604-11.
158. Kwon TG. Botulinum toxin related research in maxillofacial plastic and reconstructive surgery. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016;38(1):34.
159. Archana MS. Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry. *Saudi Dent J*. 2016;28(2):63-9.
160. Shin S-H, Kang Y-J, Kim S-G. The effect of botulinum toxin-A injection into the masseter muscles on prevention of plate fracture and post-operative relapse in patients receiving orthognathic surgery. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;40:1-5.
161. Tukel HC, Daglioglu YK, Tatli U, Gundogdu LS, Kurkcu M, Benlidayi ME. Effect of Botulinum Toxin Type A on Mandibular Fracture Healing: An Experimental Study in Rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020;78(12):2281 e1- e8.
162. Yamada S, Uchida K, Iwamoto Y, Sugino N, Yoshinari N, Kagami H, et al. Panoramic radiography measurements, osteoporosis diagnoses and fractures in Japanese men and women. *Oral Dis*. 2015;21(3):335-41.
163. Gulsahi A. Osteoporosis and jawbones in women. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015;5(4):263-7.

164. Dutra V, Devlin H, Susin C, Yang J, Horner K, Fernandes AR. Mandibular morphological changes in low bone mass edentulous females: evaluation of panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(5):663-8.
165. Dutra V, Yang J, Devlin H, Susin C. Radiomorphometric indices and their relation to gender, age, and dental status. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(4):479-84.
166. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
167. Gaur B, Chaudhary A, Wanjari PV, Sunil M, Basavaraj P. Evaluation of panoramic Radiographs as a Screening Tool of Osteoporosis in Post Menopausal Women: A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(9):2051-5.
168. Tüzün F. Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. *Osteoporoz Sempozyumu.* 1999:9-15.
169. SM E. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2002;2:1-10.
170. Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, Shiraki M, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab.* 2001;19(6):331-7.
171. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46-56.
172. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-25.
173. Yardımcı ADMY. Osteoporozda sınıflandırma etiyoloji ve risk faktörleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği.* 2019;11(3):114-8.
174. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J.* 2007;83(982):509-17.
175. Ilovar S, Zolger D, Castrillon E, Car J, Huckvale K. Biofeedback for treatment of awake and sleep bruxism in adults: systematic review protocol. *Syst Rev.* 2014;3:42.
176. Kuzan ND, Keskin ED. Osteoporozun Medikal Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yan Etkileri. *Bozok Tıp Dergisi.*

177. Schwab P, Klein RF. Nonpharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(2):213-7.
178. Sindel D. Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2013;59(4).
179. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:155-70.
180. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003;33(4):522-32.
181. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999;281(23):2189-97.
182. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57.
183. Hamdy RC, Chesnut CH, 3rd, Gass ML, Holick MF, Leib ES, Lewiecki ME, et al. Review of treatment modalities for postmenopausal osteoporosis. *South Med J*. 2005;98(10):1000-14; quiz 15-7, 48.
184. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline W, Matuszewski B, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12(10):1700-7.
185. Diab DL, Watts NB. Use of drug holidays in women taking bisphosphonates. *Menopause*. 2014;21(2):195-7.
186. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):99-101.
187. Wells G, Chernoff J, Gilligan JP, Krause DS. Does salmon calcitonin cause cancer? A review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):13-9.

188. Wallaya J, Chailurkit O. Effect of teriparitede on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Metab.* 2003;21:421-27.
189. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England journal of medicine.* 2001;344(19):1434-41.
190. Hunt CD, Idso JP. Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: a review and current research progress. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans.* 1999;12(3):221-33.
191. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30(3):312-21.
192. Kocatürk P. Rat Testis Dokusu Üzerine Akut Borik Asit Uygulamasının 181 Fizyopatolojik ve Histopatolojik Etkileri. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü: Doktora Tezi, Ankara; 1998.
193. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020;18(7):e3000410.
194. Zhang Y, Cheng N, Miron R, Shi B, Cheng X. Delivery of PDGF-B and BMP-7 by mesoporous bioglass/silk fibrin scaffolds for the repair of osteoporotic defects. *Biomaterials.* 2012;33(28):6698-708.
195. van Houdt CI, Ulrich DJ, Jansen JA, van den Beucken JJ. The performance of CPC/PLGA and Bio - Oss® for bone regeneration in healthy and osteoporotic rats. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials.* 2018;106(1):131-42.
196. Kün-Darbois J-D, 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.* 2017;97:35-40.

197. Choi JW, Kim H-J, Moon JW, Kang S-H, Tak H-J, Lee S-H. Compensatory dentoalveolar supraeruption and occlusal plane cant after botulinum-induced hypotrophy of masticatory closing muscles in juvenile rats. *Archives of Oral Biology*. 2019;101:34-42.
198. Wang Z, Sa G, Wei Z, Dai X, Wan Q, Yang X. Obvious morphologic changes in the mandible and condylar cartilage after triple botulinum toxin injections into the bilateral masseter. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2020;158(4):e43-e52.
199. Prisco F, De Biase D, Piegari G, d'Aquino I, Lama A, Comella F, et al. Pathologic characterization of white striping myopathy in broiler chickens. *Poult Sci*. 2021;100(7):101150.
200. Moon YM, Kim YJ, Kim MK, Kim SG, Kweon H, Kim TW. Early effect of Botox-A injection into the masseter muscle of rats: functional and histological evaluation. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2015;37(1):46.
201. Jahangir S, Hosseini S, Mostafaei F, Sayahpour FA, Baghaban Eslaminejad M. 3D-porous beta-tricalcium phosphate-alginate-gelatin scaffold with DMOG delivery promotes angiogenesis and bone formation in rat calvarial defects. *J Mater Sci Mater Med*. 2018;30(1):1.
202. Health NIo. Prevalence of TMJD and its signs and symptoms. *Age*. 2008;35:44.
203. Chaurand J, Pacheco-Ruiz L, Orozco-Saldivar H, Lopez-Valdes J. Efficacy of botulinum toxin therapy in treatment of myofascial pain. *J Oral Sci*. 2017;59(3):351-6.
204. Ferreira CLP, Bellistri G, Montagna S, de Felicio CM, Sforza C. Patients with myogenic temporomandibular disorders have reduced oxygen extraction in the masseter muscle. *Clin Oral Investig*. 2017;21(5):1509-18.
205. Hosgor H, Altindis S. Efficacy of botulinum toxin in the management of temporomandibular myofascial pain and sleep bruxism. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020;46(5):335-40.
206. Glaros AG, Burton E. Parafunctional clenching, pain, and effort in temporomandibular disorders. *Journal of behavioral medicine*. 2004;27(1):91-100.
207. Macfarlane T, Gray R, Kincey J, Worthington H. Factors associated with the temporomandibular disorder, pain dysfunction syndrome (PDS): Manchester case-control study. *Oral diseases*. 2001;7(6):321-30.

208. Gavish A, Halachmi M, Winocur E, Gazit E. Oral habits and their association with signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescent girls. *Journal of oral rehabilitation*. 2000;27(1):22-32.
209. van der Meulen MJ, Lobbezoo F, Aartman IH, Naeije M. Self-reported oral parafunctions and pain intensity in temporomandibular disorder patients. *Journal of orofacial pain*. 2006;20(1).
210. Ahlberg K, Ahlberg J, Könönen M, Alakuijala A, Partinen M, Savolainen A. Perceived orofacial pain and its associations with reported bruxism and insomnia symptoms in media personnel with or without irregular shift work. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2005;63(4):213-7.
211. Kalamir A, Pollard H, Vitiello AL, Bonello R. TMD and the problem of bruxism. A review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2007;11(3):183-93.
212. Jimenez-Silva A, Pena-Duran 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*. 2017;75(1):36-58.
213. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio*. 2008;26(2):126-35.
214. Leeuw Rd. Orofacial pain. Guidelines for assessment, diagnosis, and management. . Chicago, : Quintessence Publishing Co.; 1996.
215. Dao TT, Lavigne GJ. Oral splints: the crutches for temporomandibular disorders and bruxism? *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(3):345-61.
216. Macedo CR, Silva AB, Machado MA, Saconato H, Prado GF. Occlusal splints for treating sleep bruxism (tooth grinding). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD005514.
217. Dube C, Rompre PH, Manzini C, Guitard F, de Grandmont P, Lavigne GJ. Quantitative polygraphic controlled study on efficacy and safety of oral splint devices in tooth-grinding subjects. *J Dent Res*. 2004;83(5):398-403.
218. van der Zaag J, Lobbezoo F, Wicks DJ, Visscher CM, Hamburger HL, Naeije M. Controlled assessment of the efficacy of occlusal stabilization splints on sleep bruxism. *J Orofac Pain*. 2005;19(2):151-8.

219. Harada T, Ichiki R, Tsukiyama Y, Koyano K. The effect of oral splint devices on sleep bruxism: a 6-week observation with an ambulatory electromyographic recording device. *J Oral Rehabil.* 2006;33(7):482-8.
220. Nascimento LL, Amorim CF, Giannasi LC, Oliveira CS, Nacif SR, Silva Ade M, et al. Occlusal splint for sleep bruxism: an electromyographic associated to Helkimo Index evaluation. *Sleep Breath.* 2008;12(3):275-80.
221. Ommerborn MA, Schneider C, Giraki M, Schafer R, Handschel J, Franz M, et al. Effects of an occlusal splint compared with cognitive-behavioral treatment on sleep bruxism activity. *Eur J Oral Sci.* 2007;115(1):7-14.
222. Macaluso GM, Guerra P, Di Giovanni G, Boselli M, Parrino L, Terzano MG. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res.* 1998;77(4):565-73.
223. JP. O. Management of temporomandibular disorders and occlusion-E-book: Elsevier Health Sciences; 2019.
224. Kacer KA, Valiathan M, Narendran S, Hans MG. Retainer wear and compliance in the first 2 years after active orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138(5):592-8.
225. Saletu A, Parapatics S, Anderer P, Matejka M, Saletu B. Controlled clinical, polysomnographic and psychometric studies on differences between sleep bruxers and controls and acute effects of clonazepam as compared with placebo. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 2010;260:163-74.
226. Lobbezoo F, Lavigne G, Tanguay R, Montplaisir J. The effect of the catecholamine precursor L - dopa on sleep bruxism: a controlled clinical trial. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 1997;12(1):73-8.
227. Huynh N, Lavigne GJ, Lanfranchi PA, Montplaisir JY, de Champlain J. The effect of 2 sympatholytic medications—propranolol and clonidine—on sleep bruxism: experimental randomized controlled studies. *Sleep.* 2006;29(3):307-16.
228. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain.* 2002;18(6 Suppl):S198-203.

229. Gül K, Önal SA. Comparison of non-invasive and invasive techniques in the treatment of patients with myofascial pain syndrome. *Agri*. 2009;21(3):104-12.
230. 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 Journal of Dental Research*. 2017;28(5):493.
231. 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*. 2013;51(3):199-205.
232. von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S, Appel T. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(7):774-8.
233. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56 - week PREEMPT clinical program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011;51(9):1358-73.
234. Chang C, Bergeron L, Yu C, Chen P, Chen Y. Mandible changes evaluated by computed tomography following Botulinum Toxin A injections in square-faced patients. *Aesthetic plastic surgery*. 2011;35:452-5.
235. Matic DB, Yazdani A, Wells RG, Lee TY, Gan BS. The effects of masseter muscle paralysis on facial bone growth. *Journal of Surgical Research*. 2007;139(2):243-52.
236. Tsai CY, Shyr YM, Chiu WC, Lee CM. Bone changes in the mandible following botulinum neurotoxin injections. *Eur J Orthod*. 2011;33(2):132-8.
237. Kün-Darbois J-D, 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*. 2015;77:75-82.
238. Borodic GE, Ferrante R. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *J Clin Neuroophthalmol*. 1992;12(2):121-7.
239. Fortuna R, Vaz MA, Sawatsky A, Hart DA, Herzog W. A clinically relevant BTX-A injection protocol leads to persistent weakness, contractile material loss, and an

altered mRNA expression phenotype in rabbit quadriceps muscles. *Journal of biomechanics*. 2015;48(10):1700-6.

240. Fortuna R, Vaz MA, Youssef AR, Longino D, Herzog W. Changes in contractile properties of muscles receiving repeat injections of botulinum toxin (Botox). *Journal of biomechanics*. 2011;44(1):39-44.

241. Fortuna R, Horisberger M, Vaz MA, Herzog W. Do skeletal muscle properties recover following repeat onabotulinum toxin A injections? *Journal of biomechanics*. 2013;46(14):2426-33.

242. Hart DA, Fortuna R, Herzog W. Messenger RNA profiling of rabbit quadriceps femoris after repeat injections of botulinum toxin: Evidence for a dynamic pattern without further structural alterations. *Muscle & Nerve*. 2018;57(3):487-93.

243. Minamoto VB, Suzuki KP, Bremner SN, Lieber RL, Ward SR. Dramatic changes in muscle contractile and structural properties after 2 botulinum toxin injections. *Muscle & nerve*. 2015;52(4):649-57.

244. Baldwin MC, Liu ZJ, Rafferty KL, Keith A, Tamasas B, Kaiyala K, et al. Botulinum toxin in the masseter muscle: Lingering effects of denervation. *Anat Rec (Hoboken)*. 2022;305(5):1215-30.

245. Herring SW, Liu ZJ, Rafferty KL, Baldwin MC, Salamati A, Cunningham C, et al. Repeated botulinum treatment of rabbit masseter causes cumulative tissue damage. *Arch Oral Biol*. 2022;141:105480.

246. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K. Histologic assessment of dose - related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Movement Disorders*. 1994;9(1):31-9.

247. Ramirez - Castaneda J, Jankovic J, Comella C, Dashtipour K, Fernandez HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Movement disorders*. 2013;28(13):1775-83.

248. Cai BB, Francis J, Brin MF, Broide RS. Botulinum neurotoxin type A-cleaved SNAP25 is confined to primary motor neurons and localized on the plasma membrane following intramuscular toxin injection. *Neuroscience*. 2017;352:155-69.

249. Forwood M, Turner C. Skeletal adaptations to mechanical usage: results from tibial loading studies in rats. *Bone*. 1995;17(4):S197-S205.

250. Bouvier M, Hylander WL. The effect of dietary consistency on gross and histologic morphology in the craniofacial region of young rats. *American Journal of Anatomy*. 1984;170(1):117-26.
251. Bresin A, Kiliaridis S, Strid K-G. Effect of masticatory function on the internal bone structure in the mandible of the growing rat. *European Journal of Oral Sciences*. 1999;107(1):35-44.
252. Libouban H, Blouin S, Moreau MF, Basle MF, Audran M, Chappard D. Effects of risedronate in a rat model of osteopenia due to orchidectomy and disuse: densitometric, histomorphometric and microtomographic studies. *Micron*. 2008;39(7):998-1007.
253. Grimston SK, Silva MJ, Civitelli R. Bone loss after temporarily induced muscle paralysis by Botox is not fully recovered after 12 weeks. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1116:444-60.
254. Warner SE, Sanford DA, Becker BA, Bain SD, Srinivasan S, Gross TS. Botox induced muscle paralysis rapidly degrades bone. *Bone*. 2006;38(2):257-64.
255. Rauch F, Hamdy R. Effect of a single botulinum toxin injection on bone development in growing rabbits. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2006;6(3):264.
256. Melo JB, Buvinic S. Mandibular bone loss: a hidden side effect of botulinum toxin type A injection in masticatory muscles. *Journal of Oral Research*. 2018;7(2):44-6.
257. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol*. 2004;31(8):680-4.
258. Wactawski - Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, et al. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *Journal of periodontology*. 1996;67:1076-84.
259. Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R, et al. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;106(2):285-93.

260. Jonasson G, Rythen M. Alveolar bone loss in osteoporosis: a loaded and cellular affair? *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*. 2016;8:95.
261. Taguchi A, Tanimoto K, Suei Y, Wada T. Tooth loss and mandibular osteopenia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1995;79(1):127-32.
262. Krall E, Garcia R, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcified tissue international*. 1996;59(6):433-7.
263. Johnston BD, Ward WE. The ovariectomized rat as a model for studying alveolar bone loss in postmenopausal women. *Biomed Res Int*. 2015;2015:635023.
264. Aziz J, Awal D, Ayliffe P. Resorption of the mandibular condyle after injections of botulinum toxin A. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(9):987-8.
265. 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 Dentofacial Orthop*. 2015;148(6):999-1009.
266. Rafferty KL, Liu ZJ, Ye W, Navarrete AL, Nguyen TT, Salamati A, et al. Botulinum toxin in masticatory muscles: short- and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone*. 2012;50(3):651-62.
267. Dutra EH, MH OB, Lima A, Kalajzic Z, Tadinada A, Nanda R, et al. Cellular and Matrix Response of the Mandibular Condylar Cartilage to Botulinum Toxin. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164599.
268. Balanta-Melo J, Torres-Quintana MA, Bemmam M, Vega C, Gonzalez C, Kupczik K, et al. Masseter muscle atrophy impairs bone quality of the mandibular condyle but not the alveolar process early after induction. *J Oral Rehabil*. 2019;46(3):233-41.
269. Raphael KG, Tadinada A, Bradshaw JM, Janal MN, Sirois DA, Chan KC, et al. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: a pilot study. *J Oral Rehabil*. 2014;41(8):555-63.
270. Abu Nada L, Al Subaie A, Mansour A, Wu X, Abdallah MN, Al-Waeli H, et al. The antidepressant drug, sertraline, hinders bone healing and osseointegration in rats' tibiae. *J Clin Periodontol*. 2018;45(12):1485-97.

271. Komori T. Animal models for osteoporosis. *Eur J Pharmacol.* 2015;759:287-94.
272. Orsolich N, Goluzza E, Dikic D, Lisicic D, Sasilo K, Rodak E, et al. Role of flavonoids on oxidative stress and mineral contents in the retinoic acid-induced bone loss model of rat. *Eur J Nutr.* 2014;53(5):1217-27.
273. Iannaccone PM, Jacob HJ. Rats! *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):206-10.
274. Bagi CM, Berryman E, Moalli MR. Comparative bone anatomy of commonly used laboratory animals: implications for drug discovery. *Comp Med.* 2011;61(1):76-85.
275. Leite AF, Figueiredo PT, Guia CM, Melo NS, de Paula AP. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(3):449-56.
276. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
277. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):338-43; quiz 43.
278. Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone.* 1995;17(4 Suppl):125S-33S.
279. Li M, Shen Y, Wronski TJ. Time course of femoral neck osteopenia in ovariectomized rats. *Bone.* 1997;20(1):55-61.
280. Brooks H, Pollow D, Hoyer P. The VCD mouse model of menopause and perimenopause for the study of sex differences in cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Physiology.* 2016;31(4):250-7.
281. Turner AS. Animal models of osteoporosis-necessity and limitations. *Eur Cell Mater.* 2001;1(66-81):13.
282. Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis: a practical guide. *EXCLI J.* 2020;19:89-107.
283. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease.* 2016;8(6):225-35.

284. Jiang Z, Li Z, Zhang W, Yang Y, Han B, Liu W, et al. Dietary natural N-acetyl-d-glucosamine prevents bone loss in Ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *Molecules*. 2018;23(9):2302.
285. Jee W, Yao W. Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2001;1(3):193-207.
286. Grynepas MD, Chachra D, Lundon K. Bone quality in animal models of osteoporosis. *Drug development research*. 2000;49(3):146-58.
287. Kalu DN. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone and mineral*. 1991;15(3):175-91.
288. Francisco JI, Yu Y, Oliver RA, Walsh WR. Relationship between age, skeletal site, and time post - ovariectomy on bone mineral and trabecular microarchitecture in rats. *Journal of Orthopaedic Research*. 2011;29(2):189-96.
289. Liu CC, Kalu DN. Human parathyroid hormone - (1 - 34) prevents bone loss and augments bone formation in sexually mature ovariectomized rats. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1990;5(9):973-82.
290. Wronski T, Dann L, Horner S. Time course of vertebral osteopenia in ovariectomized rats. *Bone*. 1989;10(4):295-301.
291. Gasser JA, Willnecker J. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography in rodents. *Bone Research Protocols*: Springer; 2012. p. 477-98.
292. Sims N, Morris H, Moore R, Durbridge T. Increased bone resorption precedes increased bone formation in the ovariectomized rat. *Calcified tissue international*. 1996;59(2):121-7.
293. Liu XL, Li CL, Lu WW, Cai WX, Zheng LW. Skeletal site - specific response to ovariectomy in a rat model: change in bone density and microarchitecture. *Clinical oral implants research*. 2015;26(4):392-8.
294. Laib A, Kumer J, Majumdar S, Lane NE. The temporal changes of trabecular architecture in ovariectomized rats assessed by MicroCT. *Osteoporosis International*. 2001;12(11):936-41.
295. Tsai C-Y, Huang R-Y, Lee C-M, Hsiao W-T, Yang L-Y. Morphologic and bony structural changes in the mandible after a unilateral injection of botulinum neurotoxin in adult rats. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010;68(5):1081-7.

296. Tsai C-Y, Chiu WC, Liao Y-H, Tsai C-M. Effects on craniofacial growth and development of unilateral botulinum neurotoxin injection into the masseter muscle. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2009;135(2):142. e1-e6.
297. Kim JY, Kim ST, Cho SW, Jung HS, Park KT, Son HK. Growth effects of botulinum toxin type A injected into masseter muscle on a developing rat mandible. *Oral diseases*. 2008;14(7):626-32.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SELEN ELİF	Uyruğu	TC
Soyadı	MEREY	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	ANTALYA ANADOLU LİSESİ	2011
Lisans/Yüksek Lisans	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2016

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İNGİLİZCE	TIP-DİL	88

Burslar-Ödüller:

Yayınlar:

Bildiriler – Sözlü Sunum:

1. Yıldırım Nelli, Demiray Mehmet, Cipoğlu Selen Elif, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2019). Anti-Hipertansif İlaçlar ve Osseointegrasyon - İmplant Sağkalımı ve Başarısı Üzerine Retrospektif Bir Çalışma. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 26th International Scientific Congress.

2. Merey Selen Elif, Demiray Mehmet, Özalp Öznur, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2022). Evre III MRONJ Tedavisinde Pentoksifilin ve Tokoferol Protokolü: Bir Olgu Sunumu. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 29th International Scientific Congress.

Bildiriler – Poster Sunumu:

1. Cipoğlu Selen Elif, Merey Mehmet Onur, Özbudak İrem Hicran, Özalp Öznur, Şimşek Kaya Göksel, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali (2021). Maksiller Diş Etinde Periferik Odontojenik Miksoma Olgusu. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 28th International Scientific Congress.

2. Erkal Mahmut, Cipoğlu Selen Elif, Sindel Alper, Altay Mehmet Ali, Özalp Öznur. (2021) Evre III MRONJ Tedavisinde Fasıllı Antibiyoterapi ve Cerrahi Yaklaşım: Bir Olgu Sunumu. Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery 28th International Scientific Congress.