

aot

Acta Odontologica Turcica

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi resmi yayını
The official journal of Gazi University Faculty of Dentistry



Eski adı Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi
Formerly The Journal of Gazi University Faculty of Dentistry

ISSN 2147-690X

Cilt Volume

42

Sayı Issue

1

Yıl Year

2025



Yayın İdare Adresi / Editorial Office

Acta Odontologica Turcica

Yayın Kurulu Başkanlığı

06510 Emek / Ankara / Türkiye

Telefon / Telephone: + 90 312 203 40 00 - 4020

Faks / Fax: +90 312 223 92 26

e-posta / e-mail: gudisdergi@gazi.edu.tr

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/gaziaot>



Sayfa düzenlemesi / Layout

Diamed Ajans Reklam ve Tanıtım Hizmetleri

Şeyh Şamil Mah., Bozhöyük Cad., 157. Sokak, No: C3-5 blok /5

Eryaman / Etimesgut / Ankara / Türkiye

Telefon / Telephone: +90 0537 502 88 87

e-posta / e-mail: soner@diamedajans.com

www.diamedajans.com

Yayına verilış tarihi / Date of publication

01.01.2025

Logo ve kapak tasarımı / Logo and cover design

Abbas KETİZMEN

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi resmi yayınıdır
The official journal of Gazi University Faculty of Dentistry

Yılda üç kez elektronik olarak yayınlanır / Published electronically three times a year
Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir / Official languages are Turkish and English
Yaygın süreli yayım / Widespread periodical publication

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi adına sahibi / Owner on behalf of Gazi University Faculty of Dentistry
Prof. Dr. Uğur Ünal (*Rektör / Rector*)

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Clerical Director
Prof. Dr. Kahraman GÜNGÖR (*Dekan / Dean*)

Yayın Kurulu / Editorial Board (2022)

- Tuba TORTOP; (*Baş-Editör / Editor-in-Chief*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Hacer DENİZ ARISU; (*Editör / Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Bağdagül HELVACIOĞLU KIVANÇ; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Sühan GÜRBÜZ; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Çağdaş ÇINAR; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Duygu KARAKIŞ; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Nehir CANIGÜR BAVBEK; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Burcu TOKÖZLÜ; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Gülşün AKAY; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Yeliz KILINÇ; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Ayşegül MENDİ; (*Bölüm Editörü / Assoc. Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Bülent ALTUNKAYNAK; (*İstatistik Editörü / Statistical Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Özge KARADAĞ ATAŞ; (*İstatistik Editörü / Statistical Editor*) Hacettepe Univ., Ankara, Türkiye
Seda KUŞÇU ÖZBUDAK; (*İngilizce Dil Editörü / English Language Editor*) Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Aysel UĞUR; Gazi Univ., Ankara, Türkiye
Ayşe Tuba ALTUĞ DEMİRALP; Ankara Univ., Ankara, Türkiye
Çağrı DELİBAŞI; Medipol Univ., İstanbul, Türkiye
Dilşah ÇOĞULU; Ege Univ., İzmir, Türkiye
Ebru ÖZSEZER DEMİRÜREK; Ondokuz Mayıs Univ., Samsun, Türkiye
Elçin ESENLİK; Akdeniz Univ., Antalya, Türkiye
Esin ALPÖZ; Ege Univ., İzmir, Türkiye
Evrim ELİĞÜZELOĞLU DALKILIÇ; Bezmialem Univ., İstanbul, Türkiye
Kıvanç Bektaş KAYHAN; İstanbul Univ., İstanbul, Türkiye
Kıvanç KAMBUROĞLU; Ankara Univ., Ankara, Türkiye
L. Şebnem TÜRKÜN; Ege Univ., İzmir, Türkiye
Merva SOLUK TEKKEŞİN; İstanbul Univ., İstanbul, Türkiye
Mete ÜNGÖR; Medipol Univ., İstanbul, Türkiye
Neslihan ARHUN; Başkent Univ., Ankara, Türkiye
Nurcan BUDUNELİ; Ege Univ., İzmir, Türkiye
Nuriye Işıl SAYGUN; University of Health Sciences, Ankara, Türkiye
Övül KÜMBÜLOĞLU; Ege Univ., İzmir, Türkiye
R. Ebru TİRALI; Başkent Univ., Ankara, Türkiye
Serdar UYSAL; Hacettepe Univ., Ankara, Türkiye
Ülkü BAŞER; İstanbul Univ., İstanbul, Türkiye

Gazi Üniversitesi Senatosunun 01.05.1998 tarih ve 4 sayılı toplantısında alınan 98/40 sayılı kararı uyarınca fakültemiz dergisinin, hakemli dergi olarak sayılması ve fakülte imkanları ile bastırılması kabul edilmiştir.



Bu dergi TÜBİTAK/ULAKBİM Ulusal Tıp Veri Tabanı (Türk Tıp Dizini), Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline, Sherpa/Romeo, Ebsco, CrossRef, J-Gate, Google Scholar, OpenAire, ProQuest, DOAJ ve Index Copernicus tarafından indekslenmekte olup TDB Sürekli Diş Hekimliği Eğitim Yüksek Kurulu tarafından kredilenmiştir.

This journal has been indexed by TÜBİTAK/ULAKBİM National Database, Türkiye Citation Index, Turk Medline, Sherpa/Romeo, Ebsco, CrossRef, J-Gate, Google Scholar, OpenAire, ProQuest, DOAJ, and Index Copernicus, and credited by TDB Continual Dental Medicine Education High Commission.



Acta Odontologica Turcica

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Sayfa / Page

ÖZGÜN ARAŞTIRMA MAKALELERİ / ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

Self-care tendencies and their pain-relieving effects in patients with endodontic pain: a descriptive survey

Endodontik ağrılı hastalarda öz-bakım eğilimleri ve bunların ağrıyı rahatlatma etkinlikleri

Hande Bengü, Mügem Aslı Ekici, Ozlem Ilk, Güven Kayaoğlu.....1

Evaluation of the quality, reliability, readability of websites on temporomandibular joint pain

Temporomandibular eklem ağrısına ilişkin web sitelerinin kalite, güvenilirlik ve okunabilirliğinin değerlendirilmesi

Selcen Eser Mısır, Perihan Dalgali, Kübra Gülnur Topsakal, Merve Aksoy13

Üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks ilişkilerinin konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi

Evaluation of upper airway volume, maxillary morphology and osteomeatal complex relationships with Cone-Beam Computed Tomography

Nursel Arpay Gümüş, Zühre Akarslan20

Üniversal rezin kompozitlerin mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişiminin üzerine farklı ağız gargaralarının etkileri

Effects of different mouthwashes on microhardness, surface roughness and color change of universal resin composites

Ayşenur Bulut, Cansu Dağdelen Ahışa, Oya Bala, Sinem Akgül29

VAKA SUNUMU / CASE REPORT

Megalith of the Wharton's duct: Review of literature and a case report

Wharton kanalı megaliti: Literatür derlemesi ve bir olgu sunumu

Sercan Küçükkurt.....36

DERLEME / REVIEW

Kemik yapımını artıran uygulamalar: derleme

Applications enhancing bone formation: a review

Işıl Karapınar, Altan Doğan43

Original research article

Self-care tendencies and their pain-relieving effects in patients with endodontic pain: a descriptive survey

Hande Bengü ¹, Mügem Aslı Ekici ¹,Özlem İlk ², Güven Kayaoğlu ^{1*}¹Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Gazi University, ²Department of Statistics, Middle East Technical University, Ankara, Turkey

ABSTRACT

OBJECTIVE: This paper aims to search for sociodemographic/dental models predicting the self-care orientations in endodontic patients and to explore the effectiveness of the applied methods in relieving pain.

MATERIALS AND METHOD: Patients with a history of endodontic pain presenting at the endodontic clinic of Gazi University were subjected to a survey. Their sociodemographic and clinical data were obtained. They were asked to select from a structured list whether they had used any self- or formal care methods. Pain relief was measured using a 5-point standard Likert scale. Statistical analyses were done using multivariate logistic regression, Wilcoxon and Kruskal-Wallis tests, and Benjamini-Hochberg correction.

RESULTS: Among 356 patients, 90% applied self-care alone or in combination with formal care. Maximum pain level, age, and pattern of dental clinic attendance were the variables that predicted orientations to various subcategories of self-care behaviors, with the first two variables remaining statistically or marginally significant in all tested conditions ($P < .05$ or $< .10$). Among the home remedies, drinking or local application of alcohol and intraoral cold treatment by the patient provided significantly greater pain relief than the others ($P = .001$). Medication under the guidance of a professional was more effective than self-medication ($P < .001$; except for NSAIDs, which were similarly effective in both cases).

CONCLUSION: Before applying to the dental school hospital, most of the patients used various self-care methods for relieving toothache. Maximum pain and age were the common covariates of various self-care orientations. Overall, formal care relieved pain better than self-care. Home remedies generally displayed little effectiveness.

KEYWORDS: Drug misuse; endodontics; home treatment; public health; toothache; traditional medicine

CITATION: Bengü H, Ekici MA, İlk O, Kayaoğlu G. Self-care tendencies and their pain-relieving effects in patients with endodontic pain: a descriptive survey. *Acta Odontol Turc* 2025;42(1):1-12

EDITOR: Bağdagül Helvacıoğlu Kıvanç, Gazi University, Ankara, Turkey

COPYRIGHT: © 2025 Bengü *et al.* This work is licensed under a [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium are permitted provided the original author and source are credited.

FUNDING: None declared.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest related to this study.

[Abstract in Turkish is at the end of the manuscript]

INTRODUCTION

Tooth pain is a sign that warns the patient that something is wrong with the tooth and that they should take care of the situation. The accepted standard of care for tooth pain is obviously professional dental treatment. However, patients may tend to apply non-professional methods (self-care) solely or before eventually consulting a professional (formal care),¹⁻⁴ possibly due to their socio-cultural backgrounds, the intensity of their complaint, concerns about dental treatment, access to healthcare systems, *etc.*, Self-care is a universally recognized practice that often has beneficial effects and encompasses interpretation and treatment of symptoms, as well as disease prevention.⁵ Practices such as using home remedies, self-medication, speaking with a relative/friend (non-professionals), alternative healthcare, *etc.*, are considered among self-care behaviors.^{1-3,6}

Among the self-care applications, home remedies are therapies that can be carried out at home, typically using everyday products and ingredients to treat illnesses or enhance health. They are very popular among people,²⁻⁹ and an online search (*e.g.*, Google, Yahoo) inquiring “How to relieve tooth pain OR toothache?” returns predominantly with various home remedy recommendations (*e.g.*, salt water rinse, clove oil, garlic, *etc.*).

Received: March 17, 2024; Accepted: May 6, 2024

*Corresponding author: Dr. Güven Kayaoğlu, Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Gazi University, 06490, Emek, Ankara, Turkey
E-mail: guvenk@gazi.edu.tr; guvenkayaoglu@gmail.com

Self-medication is regarded by many dental pain sufferers as first-aid, and it can indeed be useful.^{1-3,5-7,10-13} However, inappropriate self-medication can do more harm than good (*e.g.*, development of bacterial resistance against antibiotics, gastrointestinal complications with NSAID use, *etc.*). However, with previous experiences or recommendations from non-professionals, self-medication is often used by endodontic patients.

Studies have been done concerning self-care applications in oral or dental problems.^{1-3,5,6,9} However, there are limited studies that have focused particularly on endodontic patients.¹⁰⁻¹² Also, there is little knowledge about how self-care strategies relieve dental pain.^{1,3} To this end, the aims of this study were:

- 1) to determine whether patients with endodontic pain refer to any care method before applying to the dental school hospital (self-care or formal care), determine the varieties and frequencies of the methods used by these patients, and search for sociodemographic and dental models explaining endodontic patients' self-care practice behavior (primary aim),
- 2) to examine the effectiveness of the applied methods in relieving the pain (secondary aim).

MATERIALS AND METHOD

This is a descriptive study in which endodontic patients' self- or formal care practice behaviors were recorded via a survey, and their pain relief was analyzed exploratively with clinically relevant comparisons. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Gazi University Faculty of Dentistry (decision no: GUDHKAEK. 2022.19/2; 06.10.2022) and was carried out according to the STROBE checklist for observational studies.¹⁴

Establishing the list of self-care applications

Categorized lists of self-care behaviors for dental pain were taken as templates.^{2,3} Following translation into the Turkish language and cultural adaptation, the categorized items were presented to 115 endodontic patients, and the patients were asked whether they applied any of these items or any other unlisted application for pain relief. Other applications reported by the patients were added to the draft list (provided that an item was reported by at least 2 different patients). How a new item would be placed in the categorization was discussed and decided by two investigators (H.B. and G.K.). Otherwise, existing items that were not selected by at least two patients were removed from the draft list. The final version of the applications list is shown in Figure 1.

The questionnaire

The data were collected standardized for all patients and were based on patients' self-reports, dental/medical charts, and clinical examination findings. The questionnaire consisted mainly of 3 parts:

- 1) sociodemographic and clinical data,
- 2) the categorized list of self- and formal care methods,
- 3) a rating scale for measuring the effectiveness of the care method: (5-point standard Likert scale containing the following ordinal gradations: 0 = no pain relief, 1 = a little pain relief, 2 = moderate pain relief, 3 = a lot of pain relief, and 4 = complete pain relief).¹⁵

Study design

This study was carried out at the general endodontic training clinic of the Faculty of Dentistry, Gazi University. Patients with a history of spontaneous pain requiring primary endodontic treatment of a tooth (the exposure) were included in the study between November 2022 and July 2023. The exclusion criteria and the flowchart of the study are shown in Figure 2. To avoid interviewer bias toward selecting a patient with a greater intensity of pain, any patient with a previous pain intensity ≥ 1 (0-10; NRS) was included in the study.

Using convenience sampling, the investigators questioned all scheduled patients successively. An informed consent was obtained, and the contents of the form were shown and read aloud to the patient. Some items like 'spoke to a relative, friend or neighbor' (mostly resulted in recommendations for seeing a dentist) or 'professional services' (mostly resulted in prescription or referral to dental school hospital) could not be rated. Also, to reduce recall bias, patients were told not to rate the pain relief if they could not remember. Missing data that occurred this way or due to improper data collection by the investigator were neglected, and the analyses were conducted with the available data.

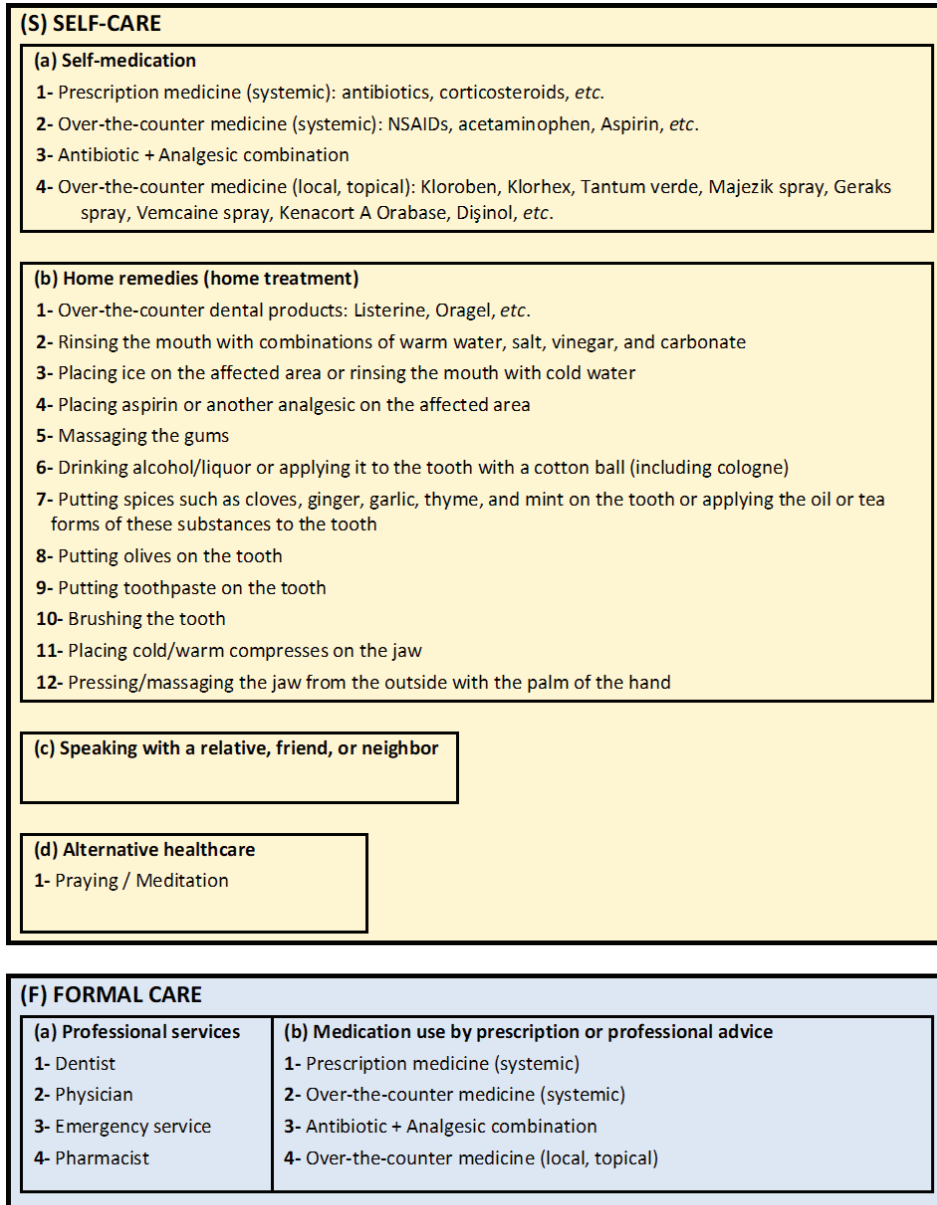
Diagnostics included routine radiographical and clinical examination (*e.g.*, inspection, palpation, percussion, *etc.*). The patients' preoperative indefinite pulpal diagnoses were confirmed upon endodontic access by observing the bleeding coming from the pulp chamber. Partially necrotic teeth (pulp necrobiosis) were considered necrotic.

Statistical analyses

Model search

The factors affecting the self-care practice were evaluated by constructing multivariate models. The dependent variable was the self-care use by the patient. A two-valued dependent variable was formed by coding a patient applying self-care as 1 and coding others as 0. Below, three tested self-care conditions are shown (behavioral outcomes):

- 1) Self-medication (Sa); if applied (code 1), otherwise (code 0)
- 2) Home remedies (Sb); if applied (code 1), otherwise (code 0)
- 3) Home remedies (Sb) OR spoke with a relative, friend, or neighbor (Sc) OR alternate healthcare (Sd): if at least one applied (code 1), otherwise (code 0)



Other (please explain)

Figure 1. The final version of the applications list

For each condition, models were sought in 2 separate contexts: dental and sociodemographic. The dental context included the independent variables: sex, age (years), ASA health status,¹⁶ tooth type, jaw, duration of pain (days), AAE pulpal and periapical status,¹⁷ maximum and minimum pain levels (NRS; 0-10, each), whereas the sociodemographic context included: sex, age, ASA health status, education level, household income, marital status, residence, and pattern of dental clinic attendance. Sex, age, and health status as potential confounders were common in both contexts and included in statistical analyses for control. No categorization was done for the numerical variables, age, duration of pain, and pain levels. These were analyzed as continuous data.

First, univariate analyses were performed using logistic regression and correlation tests (Kendall's; between the binary dependent variable and continuous independent variables), and variable selection was performed ($P \leq .10$, as default). Additional dummy variables were tested for education level, marital status, and periapical status. Significant (candidate) variables were entered into a multivariate analysis, so a saturated model was obtained. A final reduced model was established (statistically significant: $P < .05$ or marginally significant: $.05 < P < .10$) with a backward stepwise regression approach, eliminating the insignificant variables one by one, and deleting the one with the greatest p-value each time. A combined model was also tested. Analyses were done using R Statistical Software (v4.2.1).¹⁸

Pain relief

The pain relief analysis included the data of all patients, regardless of their pulpal status. Non-parametric Wilcoxon rank sum test was used for the comparison of the two groups. Non-parametric Kruskal-Wallis test was used for the comparison of more than two groups and post-hoc pairwise comparisons were done using the Benjamini-Hochberg correction. Relevant statistical comparisons were made between and among self-care and formal care applications (comparisons designated №1-8). If the observation number was less than 10, it was not included in the statistical analysis. Statistical significance was set at $P < .05$. An analysis of pain relief restricted to patients with symptomatic irreversible pulpitis was also performed.

Sample size calculation

In calculating the sample size for logistic regression models, Peduzzi's approach was used.¹⁹ This approach calculates the sample size as $n=10(k)/p$, where k represents the number of independent variables, and p represents the smallest probability of dependent variable levels. The k value was 10 for the dental model (the model with the greatest number of independent variables). According to the pilot test findings [$p=\min(0.34,0.66)$], p was 0.34. Thus, the minimum required number of patients was $n=10(10)/0.34=295$.

RESULTS

From 999 patients examined for eligibility, 643 were excluded, so the final dataset included 356 patients (see Figure 2 for exclusions and the flowchart). The descriptive sociodemographic and dental data are shown in Table 1. Most patients had applied self-and/or formal care before presenting to the observation setting ($n=339$). Furthermore, 89.9% of the patients applied self-care alone or in combination with formal care (Table 1).

Model search

Univariate findings are shown in Table 2 (here, only of patients who applied at least one of Sb, Sc, or Sd; data not shown for the other conditions). Among the tested models, the combination model performed better than the separate dental or sociodemographic models (included more statistically significant variables and had greater accuracy, sensitivity, and specificity values). For the three models, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test indicated no evidence of poor fit ($P > .10$). The coefficients and performances of the multivariate models are given in Table 3. Note that maximum pain was the strongest predictor variable, and results in Table 3 were adjusted for possible confounders of age and pattern of dental clinic attendance since these were found to be marginally or statistically significant in the saturated models ($P < .10$).

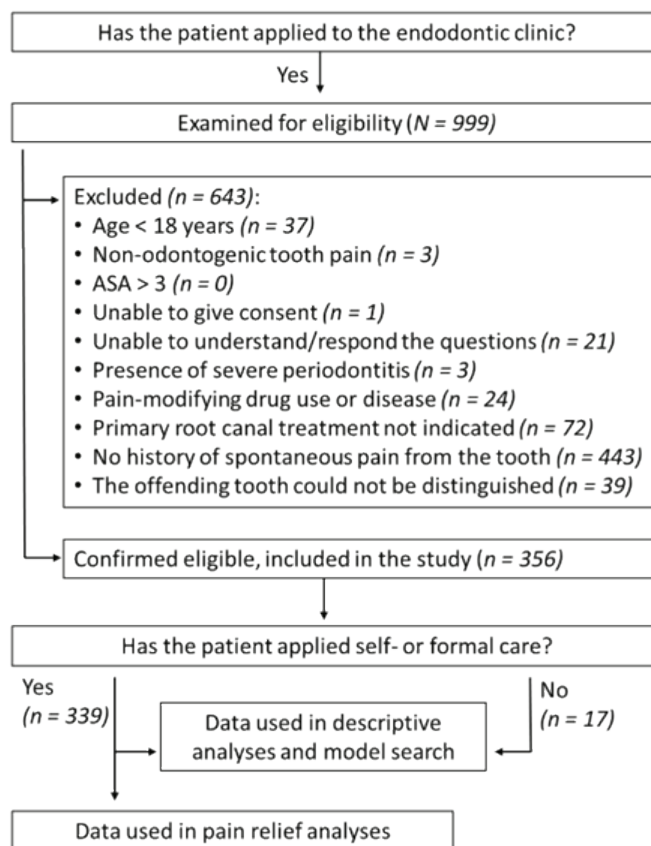


Figure 2. The flowchart of the study

Table 1. Descriptive sociodemographic and dental variables are presented as n (%), if not mentioned otherwise. Frequencies of patients who applied self-care, formal care, or none are shown at the end of the table.

<p>Sex and age male: 134 (mean age \pm standard deviation: 38.4 \pm 14.5 years; range: 18–79 years) female: 222 (mean age \pm standard deviation: 35.0 \pm 13.3 years; range: 18–73 years) total: 356 (mean age \pm standard deviation: 36.3 \pm 13.8 years; range: 18–79 years)</p>
<p>Jaw mandible: 184 (51.8) maxilla: 171 (48.2) missing data: 1</p>
<p>Tooth type posterior: 324 (91.3) anterior: 31 (8.7) missing data: 1</p>
<p>ASA 1: 121 (34) 2: 228 (64) 3: 7 (2)</p>
<p>Education level none: 1 (0.3) primary school: 47 (13.2) middle school: 35 (9.8) high school: 151 (42.4) associate degree: 24 (6.7) bachelor's degree: 86 (24.2) postgraduate degree: 12 (3.4)</p>
<p>Household income below minimum wage: 26 (7.3) minimum wage: 97 (27.2) above minimum wage: 233 (65.4)</p>
<p>Marital status married: 211 (59.3) separated: 0 (0) divorced: 9 (2.5) widowed: 4 (1.1) never married: 132 (37.1)</p>
<p>Residence urban: 173 (48.6) suburban: 180 (50.6) rural: 3 (0.8)</p>
<p>Pattern of dental clinic attendance goes when has a problem: 301 (84.6) goes occasionally: 28 (7.9) goes regularly: 27 (7.6)</p>
<p>Duration of pain: average: 84.4 days (standard deviation: 155.8 days; range: 1-1095 days)</p>
<p>Pulpal status symptomatic irreversible pulpitis: 224 (62.9) necrosis: 132 (37.1)</p>
<p>Periapical status normal apical tissue: 59 (16.6) symptomatic apical periodontitis: 247 (69.4) asymptomatic apical periodontitis: 26 (7.3) chronic apical abscess: 5 (1.4) acute apical abscess: 19 (5.3)</p>
<p>Maximum pain (NRS; 0-10): mean: 8.1 (standard deviation: 1.9, range: 1-10)</p>
<p>Minimum pain (NRS; 0-10): mean: 2.9 (standard deviation: 1.6, range: 0-10) missing data: 1</p>
<p>Frequency of patients applying methods (in general) Self-care only: 151 (42.4) Formal care only: 19 (5.3) Both: 169 (47.5) None: 17 (4.8)</p>
<p>Frequency of patients applying methods (specific)† Sa: 244 (68.5) Sb: 230 (64.6) Sc: 76 (21.3) Sd: 12 (3.4) Sb OR Sc OR Sd: 250 (70.2) Fa: 189 (53.1) Fb: 144 (40.4)</p>

†Because a patient may have applied more than 1 method, the sum can exceed 100%. Abbreviations; Sa: self-medication, Sb: home remedies, Sc: Speaking with a relative, friend, or neighbor, Sd: alternative healthcare, Fa: professional services, Fb: medication use by prescription or professional advice, ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System, NRS: numerical rating scale,

Table 2. Univariate statistical results using logistic regression tests (dependent variable is the application of 'home remedies' (Sb) OR 'speaking with a relative, friend, or neighbor' (Sc) OR application of 'alternate healthcare' (Sd); (code 1: if applied, code 0: otherwise)

Variable	Code 0; n (%)	Code 1; n (%)	Odds ratio (90% CI)	P value
Education level				
Other (n=273)	75 (27.47)	198 (72.53)	1	
Middle school or less (n=83)	31 (32.53)	52 (62.65)	0.635 (0.412-0.986)	.086 *
Marital status				
Other (n=224)	74 (33.04)	150 (66.96)	1	
Never married (n=132)	32 (24.24)	100 (75.76)	1.542 (1.03-2.332)	.081 *
Household income				
Other (n=123)	38 (30.89)	85 (69.11)	1	
>Minimum wage (n=233)	68 (29.18)	165 (70.82)	1.085 (0.725-1.613)	.737
Residence				
Other (n=183)	59 (32.24)	124 (67.76)	1	
Urban (n=173)	47 (27.17)	126 (72.83)	1.276 (0.87-1.874)	.296
Pattern of dental clinic attendance				
Other (n=55)	9 (16.36)	46 (83.64)	1	
Goes when has a problem (n=301)	97 (32.23)	204 (67.77)	0.411 (0.21-0.751)	.021 **
Sex				
Male (n=134)	47 (35.07)	87 (64.93)	1	
Female (n=222)	59 (26.58)	163 (73.42)	1.492 (1.011-2.201)	.09 *
Age (cont. data)				
			0.977 (0.964-0.991)	.005 **
ASA				
Other (n=235)	69 (29.36)	166 (70.64)	1	
ASA1 (n=121)	37 (30.58)	84 (69.42)	0.944 (0.636-1.415)	.812
Jaw				
Mandible (n=184)	51 (27.72)	133 (72.28)	1	
Maxilla (n=171)	55 (32.16)	116 (67.84)	0.809 (0.551-1.185)	.361
Tooth type				
Anterior (n=31)	8 (25.81)	23 (74.19)	1	
Posterior (n=324)	98 (30.25)	226 (69.75)	0.802 (0.381-1.577)	.606
Duration of pain (cont. data)				
			1.000 (0.999-1.001)	.999
Pulpal status				
Necrosis (n=132)	34 (25.76)	98 (74.24)	1	
SIP (n=224)	72 (32.14)	152 (67.86)	0.732 (0.487-1.092)	.204
Periapical status				
Other (n=297)	87 (29.29)	210 (70.71)	1	
Normal (n=59)	19 (32.20)	40 (67.80)	0.872 (0.531-1.461)	.655
Max pain (cont. data)				
			1.354 (1.222-1.507)	< .001 **
Min pain (cont. data)				
			1.171 (1.03-1.341)	.049 **

Statistically significant variables are marked with asterisk (* $P \leq .10$, ** $P < .05$). Abbreviations; ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System, SIP: symptomatic irreversible pulpitis

Table 3. The final (reduced) multivariate combined models for the 3 tested self-care conditions, and their accuracy performances at different threshold values

Sa	Estimate	Std. Error	z value	P value	Odds ratio (90% CI)	(Threshold) accuracy, sensitivity, specificity
H-L test, P = .469						
(Intercept)	-0.973	0.605	-1.607	.108	0.378 (0.138, 1.017)	(0.6) 0.70, 0.84, 0.38
Age	-0.015	0.008	-1.768	.077	0.985 (0.972, 0.999)	(0.65) 0.68, 0.77, 0.48
Max pain	0.291	0.063	4.590	<.001	1.338 (1.207, 1.488)	(0.685) [§] 0.63, 0.66, 0.54
Sb						
H-L test, P = .374						
(Intercept)	-0.599	0.656	-0.913	.361	0.549 (0.186, 1.618)	(0.5) 0.66, 0.89, 0.25
Age	-0.019	0.008	-2.296	.022	0.981 (0.968, 0.995)	(0.6), 0.65, 0.77, 0.44
Pattern of dental clinic attendance	-0.637	0.350	-1.822	.068	0.529 (0.291, 0.925)	(0.65) [§] 0.65, 0.68, 0.60
Max pain	0.309	0.064	4.817	<.001	1.362 (1.228, 1.517)	
Sb OR Sc OR Sd						
H-L test, P = .280						
(Intercept)	0.066	0.692	0.095	.924	1.068 (0.344, 3.384)	(0.6) 0.71, 0.86, 0.36
Age	-0.021	0.009	-2.396	.017	0.979 (0.966, 0.993)	(0.65) 0.69, 0.79, 0.46
Pattern of dental clinic attendance	-1.004	0.404	-2.486	.013	0.367 (0.181, 0.690)	(0.7) [§] 0.67, 0.70, 0.59
Max pain	0.309	0.066	4.696	<.001	1.362 (1.225, 1.522)	

§Mean; Abbreviations; CI: Confidence Interval, H-L test: Hosmer-Lemeshow test, Sa: self-medication, Sb: home remedies, Sc: speaking with a relative, friend, or neighbor, Sd: alternative healthcare (i.e., praying/meditation)

Pain relief analysis

The descriptive pain relief data and the statistical comparisons between/among the groups are shown in Table 4 (data from all patients, regardless of the pulpal status) and Figure 3, respectively. The statistical outcomes were mostly similar even when the input data was restricted to patients with symptomatic irreversible pulpitis (Figure 3). Differently, in patients

with symptomatic irreversible pulpitis, no statistically significant difference was found between formal use of prescription medicine (systemic; i.e., antibiotic [Fb1]) and formal use of antibiotic + analgesic combination ([Fb3]; $P > .05$) [N₅], and both revealed significantly greater scores compared to the formal use of over-the-counter (OTC) medicine (systemic [Fb2], and local/topical [Fb4]) ($P = .026$) (Figure 3).

Table 4. Number of patients applying a specific care method, and their descriptive pain relief scores (5-point scale; 0-4). All patients' data are presented here regardless of the pulpal status.

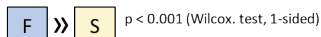
	n	mode	median	min-max
SELF CARE (TOTAL)	874 [n(available score)=790]‡	1	1	0-4
Sa (Self-medication)	320 [n(available score)=315]	2	2	0-4
Sa1 (prescription medicine; systemic)	4	N/A†	N/A	0-4
Sa1 (antibiotic)	3	N/A	N/A	0-4
Sa1 (corticosteroid)	0	-	-	-
Sa1 (opiate)	1	3	3	3-3
Sa2 (OTC medicine; systemic)	257 [n(available score)=252]	2	2	0-4
Sa2 (NSAID)	150 [n(available score)=148]	4	3	0-4
Sa2 (acetaminophen)	100 [n(available score)=97]	1	2	0-4
Sa2 (NSAID + acetaminophen)	2	N/A	2.5	2-3
Sa2 (Aspirin; API: acetylsalicylic acid)	1	4	4	4-4
Sa2 (unknown analgesic)	4	4	3.5	1-4
Sa3 (antibiotic +analgesic combination)	9	1	1	0-4
Sa4 (OTC medicine; local, topical)	50	0	2	0-4
Sa4 (Kloroben, Andorex; API: chlorhexidine gluconate, benzydamine HCl)	18	2	1	0-4
Sa4 (Klorhex; API: chlorhexidine gluconate)	1	2	2	2-2
Sa4 (Majezik spray/mouthwash; API: flurbiprofen)	8	N/A	2	0-4
Sa4 (Vemcaine spray; API: lidocaine)	4	4	4	0-4
Sa4 (Dişinol; API: clove oil, phenol, chlorobutanol)	9	2	2	0-4
Sa4 (unknown spray/mouthwash)	10	0	0.5	0-4
Sb (Home remedies)	466 [n(available score)=463]	0	1	0-4
Sb1 (OTC dental products; Listerine)	19	0	0	0-3
Sb2 (Rinsing the mouth w/ warm water...)	123 [n(available score)=122]	0	1	0-4
Sb2 (salt + vinegar)	11	1	1	0-4
Sb2 (vinegar)	11	0	0	0-4
Sb2 (warm water)	6	1	1.5	1-3
Sb2 (salt + warm water)	82 [n(available score)=81]	0	1	0-4
Sb2 (carbonate + warm water)	7	1	1	0-3
Sb2 (vinegar + carbonate + salt)	1	0	0	0-0
Sb2 (vinegar + carbonate)	1	2	2	2-2
Sb2 (carbonate + salt + warm water)	4	0	0.5	0-1
Sb3 (Placing ice on the affected area...)	13	2	2	0-3
Sb4 (Placing Aspirin or...)	4	1	1	0-3
Sb5 (Massaging the gums)	13	0 & 1	1	0-3
Sb6 (Drinking/applying alcohol...)	19	4	3	0-4
Sb6 (Drinking alcohol/liquor)	3	N/A	2	0-3
Sb6 (Applying alcohol/liquor/cologne to the tooth...)	16	4	3	0-4

Sb7 (Putting spices...)	95 [n(available score)=94]	0	1	0-4
Sb7 (clove)	65 [n(available score)=64]	0	1	0-4
Sb7 (garlic)	16	0	1	0-3
Sb7 (thyme)	9	1	1	0-4
Sb7 (ginger)	3	0	0	0-1
Sb7 (mint oil)	1	2	2	2-2
Sb7 (sage)	1	0	0	0-0
Sb8 (olive)	25	0	0	0-2
Sb9 (toothpaste)	6	2	2	0-4
Sb10 (brushing the tooth)	97 [n(available score)=96]	0	1	0-4
Sb11 (Placing cold/warm compress...)	37	1	1	0-4
Sb11 (cold compress)	32	1	1	0-4
Sb11 (warm compress)	5	2	2	0-3
Sb12 (Pressing/massaging the jaw...)	4	1	1	0-2
Sb.Marginals	11	0	1	0-2
Sc (Speaking with a relative...)	76 [n(available score)=0]	-	-	-
Sd (Alternative healthcare: praying...)	12	1	1	0-3
FORMAL CARE (TOTAL)	373 [n(available score)=177]	4	3	0-4
Fa (Professional services)	200 [n(available score)=6]	2 & 4	2.5	0-4
Fa1 (dentist)	149 [n(available score)=5]	2 & 4	2	0-4
Fa2 (physician)	25 [n(available score)=0]	-	-	-
Fa3 (emergency service)	14 [n(available score)=1]	3	3	3-3
Fa4 (pharmacist)	12[n(available score)=0]	-	-	-
Fb (Medication use by prescription...)	173 [n(available score)=171]	4	3	0-4
Fb1 (Prescription medicine; systemic)	25 [n(available score)=24]	4	4	0-4
Fb1 (antibiotic)	25 [n(available score)=24]	4	4	0-4
Fb1 (corticosteroid)	0	-	-	-
Fb1 (opiate)	0	-	-	-
Fb2 (OTC medicine; systemic)	40 [n(available score)=39]	3 & 4	3	0-4
Fb2 (NSAID)	32	4	3	0-4
Fb2 (acetaminophen)	3	2	2	1-2
Fb2 (Aspirin; API: acetylsalicylic acid)	0	-	-	-
Fb2 (unknown analgesic)	5 [n(available score)=4]	3	3	2-3
Fb3 (antibiotic + analgesic combination)	86	4	3	0-4
Fb4 (OTC medicine; local, topical)	22	1	2	0-4
Fb4 (Kloroben, Andorex; API: chlorhexidine gluconate, benzydamine HCl)	8	1	1	0-3
Fb4 (Klorhex; API: chlorhexidine gluconate)	3	1	2	1-3
Fb4 (Benzzydamine HCl)	1	3	3	3-3
Fb4 (Majezik spray/mouthwash; API: flurbiprofen)	2	N/A	1.5	1-2
Fb4 (Vemcaine spray; API: lidocaine)	2	N/A	2.5	2-3
Fb4 (Dişinol; API: clove oil, phenol, chlorobutanol)	1	4	4	4-4
Fb4 (unknown spray/mouthwash)	5	0	2	0-4

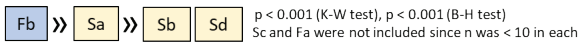
†N/A: Not applicable. There were not many observations in a specific score to reliably report these summary statistics. ‡Scoring was not always possible for various reasons (e.g., the patient could not remember the pain relief, actions such as referral to a hospital, recommendations to see a dentist, prescription/suggestion of a drug were not scorable). Abbreviations; S: self-care, F: formal care, Sa: self-medication, Sb: home remedies, Sc: Speaking with a relative, friend, or neighbor, Sd: alternative healthcare, Fa: professional services, Fb: medication use by prescription or professional advice, Sa1: self-medication with prescription medicine (systemic), Sa2: self-medication with over-the-counter medicine (systemic), Sa3: self-medication with antibiotic + analgesic combination, Sa4: self-medication with over-the-counter medicine (local, topical), Sb1: over-the-counter dental products (Listerine was the only product used by the patients; active pharmaceutical ingredients: eucalyptol, menthol, methyl salicylate, thymol), Sb2: rinsing the mouth with combinations of warm water, salt, vinegar and carbonate, Sb3: placing ice on the affected area or rinsing the mouth with cold water, Sb4: placing aspirin or another analgesic on the affected area, Sb5: massaging the gums, Sb6: drinking alcohol/liquor or applying it to the tooth with a cotton ball, Sb7: putting spices such as cloves, ginger, garlic, thyme and mint on the tooth or applying the oil or tea forms of these substances to the tooth, Sb8: putting olives on the tooth, Sb9: putting toothpaste on the tooth, Sb10: brushing the tooth, Sb11: placing cold/warm compresses on the jaw, Sb12: pressing/massaging the jaw from the outside with the palm of the hand, Fb1: formal use of prescription medicine (systemic), Fb2: formal use of over-the-counter medicine (systemic), Fb3: formal use of antibiotic + analgesic combination, Fb4: formal use of over-the-counter medicine (local, topical), NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug, API: active pharmaceutical ingredient

Pain relief statistical comparisons (all patients)

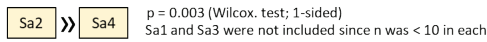
№1. Overall comparison between the S and F blocks



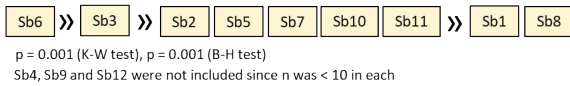
№2. Comparison among the groups within the S and F blocks



№3. Comparison among self-medication (Sa) subgroups



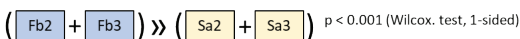
№4. Comparison among home remedies (Sb)



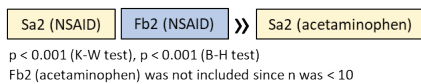
№5. Comparison among professionally prescribed/advised medication



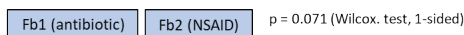
№6. Comparison between self- and formal use of an analgesic alone or in combination with antibiotic



№7. Comparison among self- or formal use of NSAIDs or acetaminophen

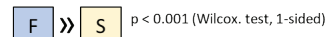


№8. Comparison between systemic use of professionally prescribed/advised antibiotic and NSAIDs

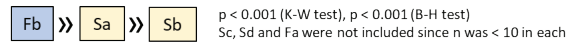


Pain relief statistical comparisons restricted to SIP patients only

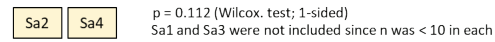
№1. Overall comparison between the S and F blocks



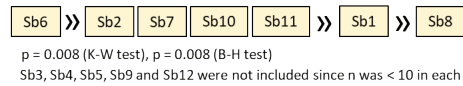
№2. Comparison among the groups within the S and F blocks



№3. Comparison among self-medication (Sa) subgroups



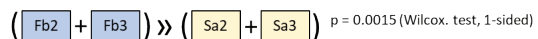
№4. Comparison among home remedies (Sb)



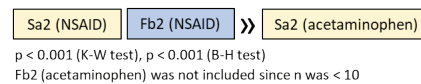
№5. Comparison among professionally prescribed/advised medication



№6. Comparison between self- and formal use of an analgesic alone or in combination with antibiotic



№7. Comparison among self- or formal use of NSAIDs or acetaminophen



№8. Comparison between systemic use of professionally prescribed/advised antibiotic and NSAIDs

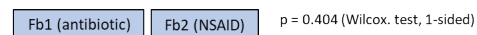


Figure 3. Statistical comparisons of pain relief (left panel: regardless of the pulpal status, right panel: only of the SIP patients). The symbol “>>” designates the presence and direction of the statistical significance ($\alpha = 0.05$ for all analyses). Abbreviations; S: self-care, F: formal care, Sa: self-medication, Sb: home remedies, Sc: Speaking with a relative, friend, or neighbor, Sd: alternative healthcare, Fa: professional services, Fb: medication use by prescription or professional advice, Sa1: self-medication with prescription medicine (systemic), Sa2: self-medication with OTC medicine (systemic), Sa3: self-medication with antibiotic + analgesic combination, Sa4: self-medication with OTC medicine (local, topical), Sb1: OTC dental products (Listerine was the only product used by the patients), Sb2: rinsing the mouth with combinations of warm water, salt, vinegar and carbonate, Sb3: placing ice on the affected area or rinsing the mouth with cold water, Sb4: placing aspirin or another analgesic on the affected area, Sb5: massaging the gums, Sb6: drinking alcohol/liquor or applying it to the tooth with a cotton ball, Sb7: putting spices such as cloves, ginger, garlic, thyme and mint on the tooth or applying the oil or tea forms of these substances to the tooth, Sb8: putting olives on the tooth, Sb9: putting toothpaste on the tooth, Sb10: brushing the tooth, Sb11: placing cold/warm compresses on the jaw, Sb12: pressing/massaging the jaw from the outside with the palm of the hand, Fb1: formal use of prescription medicine (systemic; antibiotics were the only medicine prescribed), Fb2: formal use of OTC medicine (systemic), Fb3: formal use of antibiotic + analgesic combination, Fb4: formal use of OTC medicine (local, topical), NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug, Wilcox. test: Wilcoxon rank sum test with continuity correction, K-W test: Kruskal-Wallis test, B-H test: Benjamini-Hochberg Correction for post-hoc pairwise comparisons

DISCUSSION

Maximum pain level, age, and pattern of dental clinic attendance were the variables that predicted the home remedy use. The statistical significance of these three variables increased when the dependent variables were extended to include speaking with a relative, friend, or neighbor and alternative healthcare in addition to home remedies. Further, when we looked at variables affecting self-medication, two of these variables (maximum pain and age) remained in the models, suggesting maximum pain and age as the common predictors of self-care.

As expected, the frequency of self-care increased as the maximum pain score increased. This finding is similar to the findings of a previous study in which dental pain sufferers reported increased use of OTC medication and home remedies parallel to an increase in their pain intensity.⁹ Also, in line with our findings, among a variety of oral health problems, oral pain was associated with greater odds of self-use of OTC medicine in dentate rural older adults.⁶

The younger-aged patients resorted to self-care more frequently than the older patients. One explanation may be that younger patients were more familiar with the internet and could easily obtain self-care information from there. A previous study reported that looking for information about home remedies in the media, including the internet, was a typical behavior among patients,⁸ and patients even share their dental problems and seek advice on online social platforms.⁷ Our finding contrasts with a previous study where the elderly more often applied self-care methods for dental pain.⁹ In another study concerning toothache, age had no significant effect on using a self-care method.³ These disparate findings may be due to socio-cultural and economic differences among the study populations.

Unexpectedly, those who occasionally or regularly made dental visits more frequently applied at least one of the following self-care methods: home remedies, speaking with a relative, friend, or neighbor, and alternate healthcare. This finding can be explained by the possible motivation of regular dental attenders to take a more active interest and role in their health.⁸

Regarding sex, previous studies have found in univariate analyses that females more often applied various forms of self-care strategies.^{6,8-10} This trend was seen in our study, too. However, when controlled with the other variables, sex was not statistically significant. In another multivariate modeling study, sex and income, similar to our study, were not significant variables when tested for various self-care applications.³

Greater pain relief scores were found with the use of formally prescribed medicine compared to the self-use of medicine [N_o2]. When analyzed further in detail, formally prescribed analgesics alone or in combination with antibiotics still revealed greater pain relief scores compared to the self-use of the same [N_o6]. However, pain relief was comparable between the formal and self-use of NSAIDs, and greater for these two groups compared to the self-use of acetaminophen [N_o7]. Thus, one reason for the significant difference between the formal- and self-medication groups may be the greater number of acetaminophen use in the self-medication group (97 versus 3 observations), which decreases the group's median score.

Consistent with the findings of a previous study,²⁰ dentists preferred the prescription of NSAIDs to acetaminophen. The finding that pain relief with NSAIDs was greater than with acetaminophen is consistent with the findings of previous studies in which acute postoperative pain after third molar surgery or endodontic treatment was evaluated.^{21,22}

Unexpectedly, among the prescribed medicines, antibiotics (alone) revealed greater pain relief scores compared to antibiotic + analgesic combinations when all patients' data were analyzed [N_o5]. Interestingly, a similar finding was reported in another study, where penicillin alone controlled postoperative endodontic pain more effectively than penicillin and ibuprofen combination.²¹ Incompatibility of the combination may be the reason for the unexpected finding. Conversely, when the data was restricted to include only the patients with symptomatic irreversible pulpitis, no significant difference existed between the two [N_o5].

Among the home remedies, drinking alcohol or applying it to the tooth was the most effective pain relief method [N_o4]. Alcohol, when taken systemically, elevates the pain threshold and provides analgesia in a dose-response relationship, probably by anxiolytic and central NMDA-receptor blocking mechanisms.²³ Locally, ethanol, being a TRPV1 (capsaicin receptor) agonist, activates the TRPV1 receptors when tested on isolated neurons of the peripheral nervous system and potentiates responses to capsaicin and other agonists (e.g., heat, protons).²⁴ Following the initial excitation, a so-called 'capsaicin desensitization' occurs as the neuron transitions to a lasting refractory state, other types of sensory receptors are also cross-desensitized, and so the neuron becomes reversibly inactivated.²⁵

Placing ice on the affected area or rinsing the mouth with cold water was the second most effective

self-applied pain relief method [N_o4]. Cold tests are often used clinically to identify the diseased tooth by provoking hypersensitivity; but ironically, here, intraoral cold applications provided moderate pain relief. The relief mechanisms can be explained by the vasoconstriction of pulpal blood vessels or the outward hydrodynamic movement of the tubular fluid in response to the cold stimulus, resulting in intrapulpal pressure decrease.²⁶ Patients who reported relief from intraoral cold application in this study were likely in the earliest stages of irreversible pulpitis.

The remaining home remedies (except OTC dental products and putting olives on the tooth, which ranked as the least effective) ranked after intraoral cold applications in terms of pain relief, had similar effects among each other and provided mostly non to minimum pain relief [N_o4].

The limitations of this study include recall bias since the obtained pain relief scores relied on the patient's memory. However, this risk is diminished as it is assumed that dental pain is not quickly forgotten,²⁷ and research reveals that postoperative pain relief (24 hours) correlates highly with recalled relief (6 weeks) in emergency endodontic patients.²⁸ Another limitation was the inability to know the actual pulpal/periapical status of the tooth at the time the patient sought relief. The possibility of their change over time should be considered when interpreting the results. Another bias is that this study was carried out on patients who applied to our clinic for definitive treatment. Therefore, this study lacks the information of those who did not seek such treatment. Speculatively, these non-observed patients may be quite satisfied with whatever pain-coping method they are using, and their inclusion could change, at least, the pain relief findings in this study.

Regarding the generalizability of the findings, although patients with a wide age range were included over a relatively long time, the setting in which this study was conducted was an urban location. Therefore, the rural population was underrepresented in this study. Again, generalizability in this study is limited considering the lack of patients who did not seek or did not have access to dental care in some way and so could not be interviewed.

CONCLUSION

Before applying to the dental school hospital, most patients used various self-care methods to relieve their toothache. Maximum pain level and age were the common covariates of various self-care orientations. Overall, formal care relieved pain better than self-care. Medication under the guidance of a professional was more effective than self-use (except for NSAIDs, which provided relief equally either way). Home remedies generally provided little relief, while few of them provided moderate to much relief.

ACKNOWLEDGMENTS

This work is part of the PhD thesis of Hande Bengü at Gazi University. We remember with love and respect our friend and colleague, Professor Dr. Bülent Altunkaynak, who contributed to the analytical aspects of this study but passed away on October 22, 2022.

REFERENCES

1. Stoller EP, Gilbert GH, Pyle MA, Duncan RP. Coping with tooth pain: a qualitative study of lay management strategies and professional consultation. *Spec Care Dentist*. 2001;21:208-15.
2. Cohen LA, Harris SL, Bonito AJ, Manski RJ, Macek MD, Edwards RR, et al. Coping with toothache pain: a qualitative study of low-income persons and minorities. *J Public Health Dent*. 2007;67:28-35.
3. Cohen LA, Bonito AJ, Akin DR, Manski RJ, Macek MD, Edwards RR, et al. Toothache pain: behavioral impact and self-care strategies. *Spec Care Dentist*. 2009;29:85-95.
4. Anwar M, Green JA, Norris P, Bukhari NI. Self-medication, home remedies, and spiritual healing: common responses to everyday symptoms in Pakistan. *Health Psychology and Behavioral Medicine*. 2015;3:281-95.
5. Gilbert GH, Stoller EP, Duncan RP, Earls JL, Campbell AM. Dental self-care among dentate adults: contrasting problem-oriented dental attenders and regular dental attenders. *Spec Care Dentist*. 2000;20:155-63.
6. Arcury TA, Bell RA, Anderson AM, Chen H, Savoca MR, Kohrman T, et al. Oral health self-care behaviors of rural older adults. *J Public Health Dent*. 2009;69:182-9.
7. Heavilin N, Gerbert B, Page JE, Gibbs JL. Public health surveillance of dental pain via Twitter. *J Dent Res*. 2011;90:1047-51.
8. Parisius LM, Stock-Schröer B, Berger S, Hermann K, Joos S. Use of home remedies: a cross-sectional survey of patients in Germany. *BMC Fam Pract*. 2014;15:116.
9. Jaiswal AK, Pachava S, Sanikommu S, Rawlani SS, Pydi S, Ghanta B. Dental pain and self-care: a cross-sectional study of people with low socio-economic status residing in rural India. *Int Dent J*. 2015;65:256-60.
10. Nusstein JM, Beck M. Comparison of preoperative pain and medication use in emergency patients presenting with irreversible pulpitis or teeth with necrotic pulps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96:207-14.
11. Touré B, Kane AW, Diouf A, Faye B, Boucher Y. Preoperative pain and medications used in emergency patients with irreversible acute pulpitis or acute apical periodontitis: a prospective comparative study. *J Orofac Pain*. 2007;21:303-8.
12. Emad S, Abedi S, Dehghani Z, Ghahramani Y. Prevalence of Self-Medication with Antibiotics amongst Clients Referred to Outpatient University Dental Clinics in Iranian Population: A Questionnaire-Based Study. *Iran Endod J*. 2020;15:1-5.
13. De-Paula KB, Silveira LS, Fagundes GX, Ferreira MB, Montagner F. Patient automedication and professional prescription pattern in an urgency service in Brazil. *Braz Oral Res*. 2014;28:S1806-83242014000100250.
14. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18:805-35.
15. Bernstein SL, Bijur PE, Gallagher EJ. Relationship between intensity and relief in patients with acute severe pain. *Am J Emerg Med*. 2006;24:162-6.
16. American Society of Anesthesiologists (ASA). Physical Status Classification System. Available at <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. Accessed March 16, 2024.
17. American Association of Endodontists (AAE). Glossary of Endodontic Terms <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/glossary-endodontic-terms/>. Accessed March 16, 2024.

18. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [URL https://www.R-project.org/](https://www.R-project.org/).
19. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1373-9.
20. Mickel AK, Wright AP, Chogle S, Jones JJ, Kantorovich I, Curd F. An analysis of current analgesic preferences for endodontic pain management. *J Endod*. 2006;32:1146-54.
21. Torabinejad M, Cymerman JJ, Frankson M, Lemon RR, Maggio JD, Schilder H. Effectiveness of various medications on postoperative pain following complete instrumentation. *J Endod*. 1994;20:345-54.
22. Chou R, Wagner J, Ahmed AY, Blazina I, Brodt E, Buckley DI, et al. Treatments for Acute Pain: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Dec. Report No.: 20(21)-EHC006. PMID: 33411426.
23. Thompson T, Oram C, Correll CU, Tsermentseli S, Stubbs B. Analgesic Effects of Alcohol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Experimental Studies in Healthy Participants. *J Pain*. 2017;18:499-510.
24. Trevisani M, Smart D, Gunthorpe MJ, Tognetto M, Barbieri M, Campi B, et al. Ethanol elicits and potentiates nociceptor responses via the vanilloid receptor-1. *Nat Neurosci*. 2002;5:546-51.
25. Fischer MJM, Ciotu CI, Szallasi A. The Mysteries of Capsaicin-Sensitive Afferents. *Front Physiol*. 2020;11:554195.
26. Cecic PA, Hartwell GR, Bellizzi R. Cold as a diagnostic aid in cases of irreversible pulpitis. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;56:647-50.
27. Cohen LA, Bonito AJ, Akin DR, Manski RJ, Macek MD, Edwards RR, et al. Toothache pain: a comparison of visits to physicians, emergency departments and dentists. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:1205-16.
28. Wu LT, Lin CS, Yang SF. Association between pain, anxiety, and pain relief in patients receiving emergent endodontic treatment. *Clin Oral Investig*. 2022;26:275-85.

Endodontik ağırlı hastalarda öz-bakım eğilimleri ve bunların ağrıyı rahatlatma etkinlikleri

ÖZET

AMAÇ: Endodontik hastalarda öz bakım yönelimlerini öngören sosyodemografik/dental modelleri araştırmak ve uygulanan yöntemlerin ağrıyı gidermedeki etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Gazi Üniversitesi endodonti kliniğine başvuran, endodontik ağrı öyküsü olan hastalara anket uygulandı. Hastaların sosyodemografik ve klinik verileri alındı. Öz-bakım veya formal bakım yöntemlerinden hangisine başvurduklarını yapılandırılmış bir listeden seçmeleri istendi. Ağrı rahatlaması 5 noktalı standart Likert ölçeği kullanılarak ölçüldü. İstatistiksel analizler çok değişkenli lojistik regresyon, Wilcoxon ve Kruskal-Wallis testleri ve Benjamini-Hochberg düzeltmesi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Toplam 356 hastanın %90'ı öz-bakımı tek başına veya formal bakımla birlikte uyguladı. Maksimum ağrı düzeyi, yaş ve diş hekimine gitme düzeni, öz-bakım yönelimlerini öngören değişkenlerdi; bunların ilk ikisi, test edilen tüm koşullarda istatistiksel veya marjinal olarak anlamlı bulundu ($P < .05$ veya $< .10$). Ev tedavileri arasında, alkol içmek veya yerel olarak alkol uygulamak ve hasta tarafından yapılan ağız içi soğuk tedavisi, ağrıyı diğer yöntemlere göre anlamlı olarak daha fazla rahatlatı

($P = .001$). Bir sağlık profesyonelinin rehberliğinde ilaç tedavisi, kendi kendine ilaç tedavisinden daha etkiliydi ($P < .001$; her iki durumda da benzer şekilde etkili olan non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar hariç).

SONUÇ: Hastaların çoğu diş hekimliği fakóltesi hastanesine başvurmadan önce diş ağrısını hafifletmek için çeşitli öz-bakım yöntemlerini kullandılar. Maksimum ağrı ve yaş,

Çeşitli öz-bakım yönelimlerinin ortak değişkenleriydi. Genel olarak formal bakım, öz-bakımdan daha iyi rahatlama sağladı. Ev tedavileri genellikle çok az işe yaradı.

ANAHTAR KELİMELER: Diş ağrısı; endodonti; ev tedavisi; geleneksel tıp; halk sağlığı; uygunsuz ilaç kullanımı

Original research article

Evaluation of the quality, reliability, readability of websites on temporomandibular joint pain

Selcen Eser Mısır ^{1,*} Perihan Dalgacı ¹
Kübra Gülnur Topsakal ¹ Merve Aksoy ²

¹Department of Orthodontics, Gülhane Faculty of Dental Medicine, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

²Department of Pediatric Dentistry, Gülhane Faculty of Dental Medicine, University of Health Sciences, Ankara Turkey

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the reliability, quality, and readability of websites providing information on temporomandibular joint pain.

MATERIALS AND METHOD: An internet search was performed on Google Chrome (Google, Mountain View, California, USA) on June 9, 2023, with the keywords “jaw pain” and the links of the first 50 websites were saved. Four different evaluation tools the DISCERN instrument, The Ensuring Quality Information for Patients (EQIP), the Journal of the American Medical Association (JAMA) benchmark, Readability Index were used to evaluate 37 sites that met the inclusion criteria. SPSS 25 statistical software was used for the statistical analyses and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS: Within the scope of the study, the first 50 websites were registered and a total of 37 websites met the inclusion criteria and were evaluated. The mean values for DISCERN, EQIP, and the JAMA index were 2.05 ± 0.911 , 62.4 ± 11.6 and 0.486 ± 0.692 , respectively. In addition, those with high credibility constituted %5.4 ($n=2$) of the total number of sites and %50 ($n=1$) of these sites were uploaded by private hospitals, and %50 ($n=1$) by blogs (web logs).

CONCLUSION: Based on the findings of this study, it can be concluded that the quality, reliability and readability of websites providing information about jaw pain on the internet vary but are at a medium-low level. Professional associations and organizations, such as the Turkish Orthodontic Society (TOD), may conduct similar research and publish the results to ensure the quality and reliability of the information in publicly available online resources.

KEYWORDS: Internet; public health dentistry; social media; temporomandibular joint pain

CITATION: Mısır SE, Dalgacı P, Topsakal KG, Aksoy M. Evaluation of the quality, reliability, readability of websites on temporomandibular joint pain. Acta Odontol Turc 2025;42(1):13-9

EDITOR: Nehir Canıgür Bavbek, Gazi University, Ankara, Turkey

COPYRIGHT: © 2025 Mısır *et al.* This work is licensed under a [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Unrestricted use, distribution and reproduction in any medium is permitted provided the original author and source are credited.

FUNDING: None declared.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest related to this study.

[Abstract in Turkish is at the end of the manuscript]

INTRODUCTION

In today's world, the internet is widely used as a source of information in various fields, including healthcare. Individuals with treatment needs often conduct research on health-related issues and treatments on internet websites before seeking professional help.^{1,2} With the increasing number of treatment options, patients desire to gain knowledge of the benefits, uncertainties, and risks associated with these options.³ Well-informed patients are less anxious and more cooperative when consulting with healthcare professionals.^{4,5} Therefore, the reliability, quality, and accuracy of information on these websites are of great importance. There are numerous sources of information available to patients, and the number of scientific literature is growing at an unprecedented rate.⁶ However, professionals and individuals providing health information are not controlled and it is not possible to assess the quality of the information they provide.⁴

Today, temporomandibular joint pain is the most common maxillofacial discomfort after toothache and the most common persistent pain in the maxillofacial region in terms of chronicity.⁷ Typically, temporomandibular joint pain is musculoskeletal discomfort located in both joints and masticatory muscles. This condition, which is

Received: December 18, 2023; Accepted: June 13, 2024.

*Corresponding author: Dr. Selcen Eser Mısır, ¹Department of Orthodontics, Gülhane Faculty of Dental Medicine, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

E-mail: selceneser@gmail.com

4 times more common in women than in men, is observed in 10-15% of the general population and 22.4% of the Turkish population. Temporomandibular dysfunction (TMD) is a musculoskeletal disorder characterized by pain in the joint region and is seen in 10-15% of the general population. The occurrence of pain in the jaw and surrounding tissues during jaw movements in the temporomandibular joint greatly affects the daily life of the patient and the 22.4% prevalence of TMD in the Turkish population emphasizes the treatment needs of patients.⁶⁻⁸

In light of the beforementioned data, this study aims to evaluate the quality, reliability, and readability of internet websites providing information on temporomandibular joint pain using EQIP and JAMA criteria, DISCERN, and Ateşman readability index.

MATERIALS AND METHOD

Since the study did not use samples obtained from humans or animals and publicly available data was used, an ethical committee approval was not required. The Google Trends (Google, Mountain View, California, USA) application was recruited to determine the most searched term related to jaw pain on the internet.⁹ The terms "jaw pain," "jaw joint pain," and "temporomandibular joint pain" were listed, and it was determined that the most searched term in the last 5 years was "jaw pain" (Figure 1). Google Chrome (Google, Mountain View, California, USA) search tool was decided to be used since it is the most widely used search engine in Turkey.¹⁰ The keyword "jaw pain" was written in the Google Chrome browser, and the websites in Turkish language were searched. Cookies and location services of the computer and internet provider were disabled to avoid location-related errors. Studies have shown that internet users tend to be more interested in the first 50 results, and their potential for researching beyond this number of websites is low.¹¹ Accordingly, the first 50 websites were decided to be evaluated in the current study. The links were saved in a Word document, and websites without Turkish information, with only video recordings or links, duplications, websites question-answer

forums, scientific publications, and lecture links, as well as advertising and marketing ones, were excluded from the study. A total of 37 websites that met the inclusion criteria were evaluated using four different assessment methods.

Reliability Index Adapted from Quality Criteria for Consumer Health Information (DISCERN)

The Quality Criteria for Consumer Health Information, known as DISCERN, was developed by Oxford University in 1999 to assess the quality of content. It consists of 16 questions divided into three sections: reliability, treatment options, and overall score.^{12,13} In the current study, the adapted version of the DISCERN criteria, comprising 5 questions regarding reliability was used. The websites were rated on a scale of 1 to 5. The ones receiving a score of 1 or 2 were considered poor, those with a score of 3 were considered moderate, and those with a score of 4 or 5 were considered highly reliable.¹⁴

Ensuring Quality Information for Patients (EQIP) Expanded Scale for Assessing the Quality of Patient Information Documents

EQIP is a contemporary system for evaluating the quality of health information. This scale consists of 18 questions related to the content of the document, 6 questions related to identification data, and 12 questions regarding document structure. The EQIP score is calculated using four score values (yes, partially, no, not applicable), and the overall score ranges from 0 to 100. The EQIP tool developed by Moulton *et al.*¹⁵ consisted of 20 questions and later an expanded EQIP of 36 questions was introduced by Charvet-Berard *et al.*¹⁶ The current study recruited the expanded version of EQIP, which demonstrated higher inter-rater reliability compared to the original EQIP tool.

The EQIP score is calculated using the following formula: $\text{Score} = \frac{[(\text{Yes} \times 1) + (\text{Partially} \times 0.5) + (\text{Not applicable} \times 0)]}{36} \times 100$

Journal of American Medical Association (JAMA) Criteria

As another evaluation tool, the study utilized the JAMA

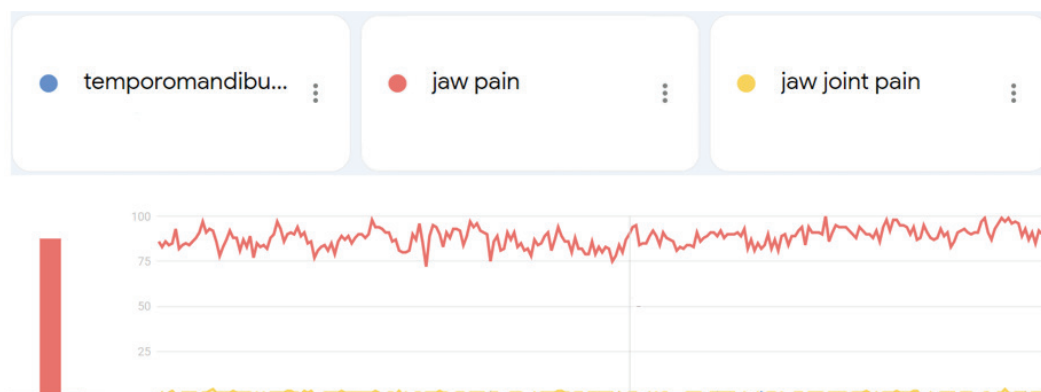


Figure 1. Google Trends results

criteria published by the American Medical Association to assess information standards. The evaluation was based on four measures: currency, copyright, authorship, and bibliography. In JAMA scoring, 4 is the highest score, and 0 is the lowest.^{17,18}

Ateşman Readability Index

The Ateşman readability index is a formula suitable for the Turkish language, considering average word and sentence lengths. It was used to analyze the readability of texts found on websites. The text contents were transferred to an online readability calculation tool. The obtained data were then recorded in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). The scores ranged between 0 -100 and the higher scores indicate easier readability.¹⁰⁻¹²

Statistical Analysis

The data were recorded using Microsoft Office Excel. Descriptive statistics such as minimum, maximum, mean, standard deviation, and median were used to describe the characteristics of the websites included in the evaluation. Additionally, the distribution of websites according to reliability was presented in percentages. To examine the correlation among the evaluation criteria, the Spearman correlation coefficient was used. The statistical analysis was conducted using SPSS 25 statistical software. A significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1. Distribution of included and excluded websites

	N	%
Included Websites	37	74.0
Commercial	7	14.0
Video Content	3	6.0
Duplication	1	2.0
Non-Turkish Language	1	2.0
Other	1	2.0
Total	50	100.0

N: Number of samples

Table 2. The descriptive statistics for all the evaluated websites

	N	Mean±SD	Min	Max	Median
DISCERN (Reliability)	37	2.05±0.911	1.00	4.00	2.00
JAMA	37	0.486±0.692	0.00	3.00	0.00
EQIP	37	62.4±11.6	33.9	86.2	62.9
Readability	37	60.2±10.0	30.1	74.8	62.5

Table 3. Distribution of evaluated websites according to credibility criteria and their sources

Source of Site	Poor Reliability (n=25) N(%)	Moderate Reliability (n=10) N(%)	High Reliability (n=2) N(%)	Total N(%)
Private Hospitals	6 (24.0)	5 (50.0)	1 (50.0)	12 (32.4)
Private Dental Clinic	14 (56.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	18 (48.6)
Blog	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (2.7)
Maxillofacial Surgeon	1 (4.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
ENT Specialist	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
News Sites	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)
Total	25 (100.0)	10 (100.0)	2 (100.0)	37 (100.0)

N: Number of samples

RESULTS

As a result of the internet search conducted within the scope of the study, the links of the first 50 websites were recorded, and a total of 37 sites were selected for evaluation according to the inclusion criteria. Of the 50 internet sites, 14% (n=7) were excluded because they contained advertising and marketing content, 6% (n=3) had only video content, 2% (n=1) were duplicates of other sites, 2% (n=1) were not in Turkish, and 2% (n=1) were excluded for other reasons (Table 1). Table 2 presents the descriptive statistics of all the included sites. The mean values for the evaluated criteria were as follows: DISCERN 2.05±0.911, JAMA index 0.486±0.692, EQIP average 62.4±11.6, and readability average 60.2±10.0 (Table 2). When intra-class correlation was examined, it was found to be 0.976 for EQIP, 0.883 for DISCERN, and 1 for JAMA. EQIP and JAMA were found to have excellent reliability, while DISCERN showed good reliability.

Of the DISCERN criteria, the items questioning whether "Are the aims clear and achieved?" and the items questioning whether "Is the information presented balanced and unbiased?" were met the most. The least met DISCERN criteria on the websites were "Are additional sources of information listed for patient reference?" and no mention of "Are areas of uncertainty mentioned?"

According to the JAMA tool, the most unmet item on the websites was the absence of citations in the texts and the absence of references in the texts. At the same time, criteria such as the date the texts were updated and the date they were added were also found to be missing. In the texts, the most common criteria are author information and disclosure.

When examining the distribution of the 37 websites evaluated based on the inclusion criteria and their sources, it was found that 48.6% (n=18) of these sites were uploaded by private dental clinics, 32.4% (n=12)

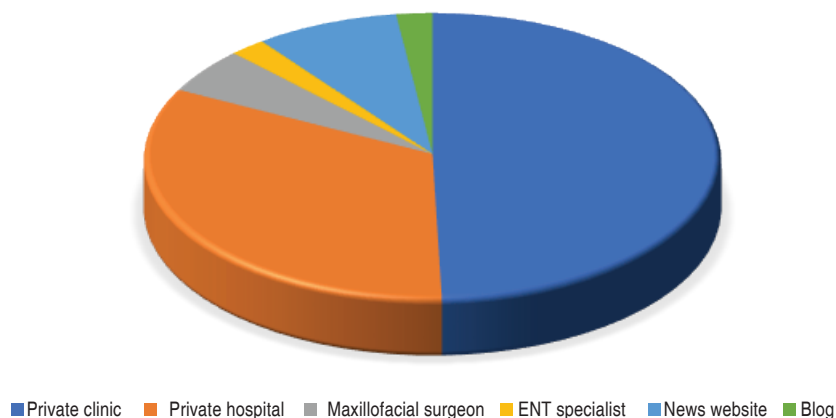


Figure 2. Distribution of the evaluated internet sites according to their sources

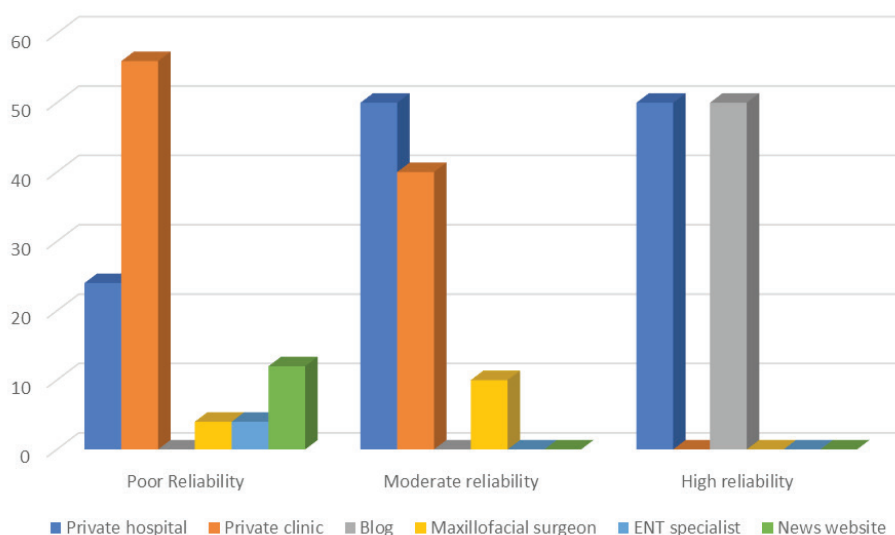


Figure 3. Distribution of the websites based on reliability and their sources

by private hospitals, 8.1% (n=3) by news sources, 5.4% (n=2) by maxillofacial surgeons, 2.7% (n=1) by an Otorhinolaryngologist (ENT) specialist, and 2.7% (n=1) were blog-style sites (Table 3, Figure 2). The blogger added text as a patient being treated for TMD.

When examining the distribution of the websites included in the evaluation based on the reliability criteria and their sources, it is observed that among the sites with poor reliability (n=25), 24% (n=6) were uploaded by private hospitals, 56% (n=14) by private dental clinics, 12% (n=3) by news sources, 4% (n=1) by maxillofacial surgeons, and 4% (n=1) by an ENT specialist. Among the sites with moderate reliability (n=10), the majority 50%, (n=5) were created by private hospitals, followed by 40% (n=4) by private dental clinics, and 10% (n=1) by maxillofacial surgeons. The websites with high reliability (n=2) accounted for 5.4% of the total evaluated sites, and these sites were uploaded by 50% (n=1) private hospitals and 50% (n=1) blogs (Figure 3).

According to Table 4, which shows the correlation between the evaluation criteria, a positive correlation was found between the reliability index and the JAMA index and between the reliability index and EQIP, between EQIP and JAMA (p<0.001, p=0.015, and p=0.008 respectively). No correlation was found between readability and other evaluation criteria (p>0.05, Table 4).

Table 4. Correlation data between evaluation criteria

	r	p
DISCERN (Reliability)- JAMA	0.618	<.001
DISCERN (Reliability)-EQIP	0.398	0.015
DISCERN (Reliability)- Readability	0.097	0.569
JAMA- Readability	0.049	0.773
EQIP- Readability	0.007	0.969
EQIP- JAMA	0.432	0.008

r: Spearman correlation coefficient, p<0.05.

DISCUSSION

The purpose of this study was to evaluate the reliability, quality, and readability of internet websites providing information on temporomandibular joint pain. As a result, it was found that websites with a moderate level of readability exhibited weak reliability. DISCERN-reliability was calculated as 2.05 ± 0.911 , JAMA 0.486 ± 0.692 , EQIP 62.4 ± 11.6 , and readability as 60.2 ± 10.0 .

Olkun and Ari Demirkaya¹² conducted a previous study, and they evaluated the information on the web pages related to lingual orthodontics and reported that the quality of information was low. Lena and Dindaroglu¹³ reported that the content of Youtube™ videos regarding lingual orthodontics was inadequate. Canigür Bavbek and Baloş Tuncer¹⁹ have also evaluated Turkish websites on orthognathic surgery, and they found that the quality of the scientific content on the websites differed between low and medium. In another study conducted by Kılınç and Sayar²⁰, the reliability and the general quality of the videos were found to be low and moderate, respectively. Paksoy *et al.*²¹ also evaluated a similar study and they found that the quality of the social media videos on dental implants differed between low to medium. Similar to the previous studies, the results of the current study revealed that the quality of the texts was low, and the content was moderately readable.

In the current study, the mean values for the Ateşman readability index were found to be 60.2 ± 10.0 . This result is similar to the study conducted by Akbulut¹⁰ and shows a medium difficulty level of readability in the current study. Accordingly, it shows that the texts can be understood by 11-12th grade readers.¹⁰ Previously, it was reported that the readability level should not be lower than the 6th-grade level.²²

The extended version of the EQIP that we used in the current study showed higher inter-rater reliability than that of the original EQIP tool.¹³ This expanded tool is in line with the EQIP.¹³ Previously, Melloul *et al.*²³ conducted a study and they revealed that none of the 32 websites examined in their study met all 36 criteria of the EQIP tool. Likewise, none of the 37 websites evaluated in the current study met all the criteria in the EQIP tool. In the current study, the mean EQIP value was calculated as 62.9%. Palma *et al.*²⁴ calculated the EQIP score as 75 percent in their study. Previously, Sabaté and Diego²⁵ evaluated the EQIP value as 44% in their study. This difference can be explained with due to the fact that Sabaté and Diego²⁵ used only 3 criteria in the EQIP formula, partially, yes, or no. They also used a 20-question unexpanded EQIP tool. According to the EQIP score, the authors make the following recommendations. >75% keep the manuscript in publication, revise in 2 to 3 years; 51-75% keep the manuscript in publication, revise in 1 to 2 years; 26-50% keep the manuscript in publication, start editorial review immediately and change it in 6 months to 1 year;

and 0-25% remove the manuscript from publication immediately. A percentage of 0-25% of written texts should cease to be published.²⁵ In the current study, the EQIP score was 62.4, which is sustainable, but pages about jaw pain should be reviewed within 1.2 years in accordance with the outcomes of the before mentioned study.²⁵

There are numerous studies and guidelines in the literature outlining recommendations for the preparation of eligible patient information.²⁶ Although several studies in the literature have reported the best ways to communicate information to patients, there are no standard analyses for information quality.^{27,28} Many qualitative assessments were performed and non-standard questionnaires were applied to specific groups.¹³ Sing *et al.*²⁹ calculated the DISCERN-reliability index of universities and professional organizations as 3.9, while medical advertisements and non-profit companies as 2.5. In the current study, this index was calculated as 2.05 ± 0.911 . Olkun and Olkun³⁰ calculated DISCERN 3.31 in a previous study. Vaira *et al.*³¹ examined whether YouTube™ videos informing patients on the temporomandibular joint are useful and reliable and they calculated the discern score as 2.519 ± 1.267 and evaluated the overall quality as modest.

Similar to the study conducted by Öztürk¹, in the current study, it was determined that a significant rate of bibliography was not used on the websites according to the results of the JAMA analysis. As in our study, it was determined that evidence-based healthcare information was missing at an alarming rate on websites. In another timeliness criterion evaluated by the JAMA tool, it was observed that websites related to history were deficient. In parallel with the study by Öztürk¹, the lack of the date when the information was written or updated drew attention. Gökçen and Gümüşsuyu³² calculated the JAMA score as 1.8 in the videos they examined. They reported that the quality of the videos was low. Kunze *et al.*³³ revealed that the JAMA score was 2.02 and they found a significant interaction between video source and JAMA scores. Those added by physicians and medical sources showed higher JAMA scores. In the current study, although 48.6% of the documents were prepared by private dental clinics, a low JAMA score (0.486) was calculated.

To the best of our knowledge, this is the first study in which Turkish texts about temporomandibular joint pain were analyzed with 4 different tools. It is thought that this study can be useful to be taken into consideration by specialists when referring patients for online texts on temporomandibular joint pain. This study also shows the necessity of improving the quality of public texts with the help of different tools before they are published.

Limitations

The process of assessing information and documentation is still a developing area. Therefore, revisions of the tools may be necessary. Only websites were evaluated for a certain period. Websites, which

are a dynamic environment, are being updated and the information is constantly changing. Furthermore, subjective measurement may have an impact on the results of the assessments.

CONCLUSION

Based on the findings of our study, it is possible to say that the quality, reliability, and readability of the sites providing information about jaw pain on the internet are at a medium-low level, although they vary. It is recommended that professional associations and organizations in the relevant field, such as the Turkish Orthodontic Society, conduct such research and publish the results in order to ensure the quality and reliability of the information in publicly available online resources. Based on the results of our study, healthcare professionals should ensure that patients receive more accurate and reliable information by directing them to evidence-based educational materials and up-to-date information on the internet.

ACKNOWLEDGEMENT

None

REFERENCES

- Öztürk T. Üniversitelere ait internet web sitelerinin ortodonti hastaları için sağladığı bilgi kalitesinin değerlendirilmesi. *Selcuk Dental Journal*. 2021;8:1-106.
- Andreassen HK, Bujnowska-Fedak MM, Chronaki CE, Dumitru RC, Pudule I, Santana S, *et al*. European citizens' use of e-health services: a study of seven countries. *BMC Public Health* 2007;7:53.
- Meredith P, Emberton M, Wood C. New directions in information for patients. *BMJ* 1995;311:4-5.
- Desai T, Shariff A, Dhingra V, Minhas D, Eure M, Kats M. Is content really king? An objective analysis of the public's response to medical videos on Youtube. *PLoS One*. 2013;8:824-69.
- Türp JC, Schmutzer G, Brähler E, Häuser W. Prevalence of self-reported jaw pain in Germany: Two cross-sectional surveys of the general German population. *Clin Oral Invest* 2016;20:1895-901.
- Chang WD, Lee CL, Lin HY, Hsu YC, Wang CJ, Lai PT. A meta-analysis of clinical effects of low-level laser therapy on temporomandibular joint pain. *J Phys Ther Sci* 2014;26:1297-300.
- Deste Gökay G, Görürgöz C, Doğanay Yıldız E. Temporomandibular disfonksiyon ile ilgili Türkçe YouTube™ videolarının içerik değerlendirilmesi: kesitsel çalışma. *Türkiye Klinikleri J Dent Sci* 2022;28:31-40.
- Fitzmaurice DA, Adams JL. A Systematic review of patient information leaflets for hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:259-62.
- Google Trends. Accessed June 9, 2023 <https://trends.google.com.tr/trends/?geo=TR>
- Akbulut AS. İnternet ortamındaki şeffaf plak tedavisi ile ilgili bilgilerin okunabilirlik analizi. *Necmettin Erbakan Üniv Diş Hek Derg* 2022;4:1-7
- Erişim tarihi: 01-06-2023, <https://gs.statcounter.com/browser-market-share/all/turkey/>
- Olkun HK, Demirkaya AA. Evaluation of internet information about lingual orthodontics using DISCERN and JAMA tools. *Turk J Orthod* 2018;31:50-4.
- Lena Y, Dindaroğlu F. Lingual orthodontic treatment: A YouTube™ video analysis. *Angle Orthod* 2018;88:208-14.
- Ateşman E. Measuring readability in Turkish. *AU Tömer Dil Derg* 1997;58:171-4.
- Moult B, Franck LS, Brady H. Ensuring quality information for patients: development and preliminary validation of a new instrument to improve the quality of written health care information. *Health Expect* 2004;7:165-75.
- Charvet-Berard AI, Chopard P, Perneger TV. Measuring quality of patient information documents with an expanded EQIP scale. *Patient Educ Couns* 2008;70:407-11.
- Vaona A, Marcon A, Rava M, Buzzetti R, Sartori M, Abbinante C, *et al*. Quality evaluation of JAMA patient pages on diabetes using the ensuring quality information for patient (EQIP) tool. *Prim Care Diabetes* 2011;5:257-63.
- Olkun HK, Demirkaya AA, Aras B. The quality of internet information on lingual orthodontics in the English language, with DISCERN and JAMA. *J Orthod* 2019;46:20-6.
- Canigur Bavbek N, Baloş Tuncer B. Information on the internet regarding orthognathic surgery in Turkey: Is it an adequate guide for potential patients? *Turk J Orthod* 2017;30:78-83.
- Kılınc DD, Sayar G. Assessment of reliability of YouTube videos on orthodontics. *Turk J Orthod* 2019;32:145-50.
- Paksoy T, Şen SC, Ustaoglu G, Bulut DG. What do TikTok videos offer us about dental implant treatment? *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2023;124:101320.
- Cotugna N, Vickery CE, Carpenter-Haeefe KM. Evaluation of literacy level of patient education pages in health-related journals. *J Community Health* 2005;30:213-9
- Melloul E, Raptis DA, Oberkofler CE, Dutkowski P, Lesurtel M, Clavien PA. Donor information for living donor liver transplantation: where can comprehensive information be found? *Liver Transpl* 2012;18:892-900.
- Palma AF, Zuk G, Raptis DA, Franck S, Eylert G, Frueh FS, *et al*. Quality of information for women seeking breast augmentation in the internet. *Journal Plast Surg Hand Surg* 2016;50:262-71.
- Sabaté RL, Diego L. Are we offering patients the right medicines information? a retrospective evaluation of readability and quality in online patient drug information. *European J Hosp Pharm* 2021;28:144-8.
- Vahabi M, Ferris L. Improving written patient education materials: a review of the evidence. *Health Educ J* 1995;54:99-106.
- Bernier MJ. Developing and evaluating printed education materials: a prescriptive model for quality. *Orthop Nurs* 1993;12:39-46.
- Arthur VAM. Written patient information: a review of the literature. *J Adv Nurs* 1995;21:1081-6.
- Singh AG, Singh S, Singh PP. Youtube for information on rheumatoid arthritis—a wakeup call? *J Rheumatol* 2012;39:899-903.
- Olkun HK., Olkun RS. Evaluation of the quality of information on the internet about 2019 coronavirus outbreak in relation to orthodontics. *Health Technol* 2021;11:437-41.
- Vaira LA, Sergnese S, Salzano G, Magliotto F, Arena A, Carraturo E, *et al*. Are YouTube videos a useful and reliable source of information for patients with temporomandibular joint disorders? *J Clin Med* 2023;12:817.
- Gokcen HB, Gumussuyu GA. Quality analysis of disc herniation videos on Youtube. *World Neurosurg* 2019;124:799-804.
- Kunze KN, Cohn MR, Wakefield C, Hamati F, LaPrade RF, Forsythe B, *et al*. YouTube as a source of information about the posterior cruciate ligament: a content-quality and reliability analysis. *Arthrosc Sports Med Rehabil* 2019;27:109-14.

Temporomandibular eklem ağrısına ilişkin web sitelerinin kalite, güvenilirlik ve okunabilirliğinin değerlendirilmesi

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı temporomandibular eklem ağrısı hakkında bilgi veren web sitelerinin güvenilirliğini, kalitesini ve okunabilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Google Chrome (Google, Mountain View, California, ABD) üzerinde 9 Haziran 2023 tarihinde "jaw pain" anahtar kelimeleri ile internet araması yapıldı ve ilk 50 web sitesinin linkleri kaydedildi. Dahil edilme kriterlerini sağlayan 37 sitenin değerlendirilmesinde dört farklı değerlendirme aracı DISCERN aracı, Hastalar için Kaliteli Bilgi Sağlanması (EQIP) aracı, Journal of the American Medical Association (JAMA) kriterleri, Readability Index kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS 25 istatistik yazılımı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışma kapsamında ilk 50 web sitesi kayıt altına alınmış ve toplam 37 web sitesi dahil edilme kriterlerine uygunluk göstermiş ve değerlendirilmiştir. DISCERN, EQIP ve JAMA indeksi için ortalama değerler sırasıyla 2.05 ± 0.911 , 62.4 ± 11.6 ve 0.486 ± 0.692 idi. Ayrıca, yüksek güvenilirliğe sahip olanlar toplam site sayısının %5,4'ünü ($n=2$) oluştururken, bu sitelerin %50'si ($n=1$) özel hastaneler ve %50'si ($n=1$) bloglar (web günlükleri) tarafından yüklenmiştir.

SONUÇ: Bu çalışmanın bulgularına dayanarak, internette çene ağrısı ile ilgili bilgi veren sitelerin kalitesi, güvenilirliği ve okunabilirliğinin sonuçları farklılık göstermekle birlikte, orta-düşük düzeyde olduğu sonucuna varılabilir. Türk Ortodonti Derneği (TOD) gibi mesleki dernek ve kuruluşlar, kamuya açık çevrimiçi kaynaklardaki bilgilerin kalitesini ve güvenilirliğini sağlamak için benzer araştırmalar yapabilir ve sonuçları yayınlayabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Halk sağlığı diş hekimliği; internet; sosyal medya; temporomandibular eklem ağrısı

Özgün araştırma makalesi

Üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks ilişkilerinin konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi

Nursel Arpay Gümüş ,¹ Zühre Akarslan ¹

¹Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Üst hava yolu hacminin, maksiller morfolojiye ve osteomeatal komplekse ait yapıların birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 18-35 yaşlar arasında bulunan 83'ü erkek ve 117'si kadın toplam 200 genç erişkin hastadan alınan Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. ITK-Snap yazılım programı kullanılarak ölçümler yapıldı. Üst hava yolu hacmi, maksiller iskeletsel genişlik, maksiller dental genişlik, palatal derinlik, nazal kavite genişliği, nazal kavite taban genişliği, apertura piriformis açısı ölçüldü. Bu parametrelerin yaş, cinsiyet, iskeletsel maloklüzyon ile ilişkileri değerlendirildi.

BULGULAR: Erkeklerde, üst hava yolu hacmi, maksiller iskeletsel genişlik, maksiller dental genişlik, palatal derinlik, nazal kavite ve nazal kavite taban genişliği daha yüksek iken, apertura piriformisin maksiller açısı istatistiksel olarak daha düşük idi. Sınıf I iskeletsel maloklüzyona sahip hastalarda, maksiller iskeletsel genişlik, apertura piriformisin maksiller açısı Sınıf III iskeletsel maloklüzyona sahip hastalara göre daha yüksek; palatal derinlik istatistiksel olarak daha düşük idi. Hasta yaşı ile nazal kavite ($p=0.004$) ve nazal kavite taban genişliği ($p=0.001$) pozitif yönlü, maksiller iskeletsel ark genişliği ($p=0.011$) negatif yönlü anlamlı korelasyon gösterdi. Üst hava yolu hacmi ile maksiller iskeletsel ark genişliği ($p<0.001$), palatal derinlik ($p<0.001$) ve nazal kavite genişliği ($p=0.023$) arasında pozitif yönlü ve apertura piriformisin maksiller açısı ($p=0.005$) arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon belirlendi.

SONUÇ: Genç yetişkinlerde, üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal komplekse ait yapıların boyutları birbirleri ile ilişkili olabilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Farinks; konik ışınli bilgisayarlı tomografi; maksilla; nazal kavite

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN: Gümüş Arpay N, Akarslan Z. Üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks ilişkilerinin Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi ile değerlendirilmesi. Acta Odontol Turc 2025;42(1):20-8

EDİTÖR: Gülsün Akay, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

YAYIN HAKKI: © 2025 Arpay Gümüş ve Akarslan. Bu eserin yayın hakkı [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ile ruhsatlandırılmıştır. Sınırsız kullanım, dağıtım ve her türlü ortamda çoğaltım, yazarlar ve kaynağın belirtilmesi kaydıyla serbesttir.

FINANSAL DESTEK: Bulunmamaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI: Bulunmamaktadır.

[Abstract in English is at the end of the manuscript]

GİRİŞ

Solunum sistemi; ağız, burun, farinks, larinks, trakea, bronşlar, bronşioler ve alveollerden oluşan dinamik bir yapıdır. Solunum sisteminin önemli bir komponenti olan üst hava yolu nazofarengal, orofarengal ve hipofarengal hava yolu olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır.¹

Solunum fonksiyonu ile dentofasiyal ve kraniyofasiyal yapıların gelişim süreci birbirini etkilemektedir. Bu yapıların birbirleri ile yakın komşulukta olması sebebiyle aralarında bir etkileşim olduğu düşünülmektedir.² Üst hava yolu ile çene-yüz bölgesindeki yapılar arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırmacıların ilgisini çeken bir konudur.

Solunum yolunda oluşan patolojiler çenelerin konumunda, şeklinde ve boyutunda değişikliklere sebep olabilmektedir. Oluşan bu farklılıklar sonucunda üst hava yolunda varyasyonlar meydana gelmektedir. Septum deviasyonu, adenoid veya tonsiller hipertrofileri gibi patolojiler nazal obstrüksiyona sebep olmaktadır. Nazal obstrüksiyon sonucunda nazal solunum engellendiği için ağız solunumu ortaya çıkabilmektedir.³ Ağız solunumu görülen hastalarda derin damak oluşabildiği gösterilmiştir. Nazal obstrüksiyona sebep olan bu patolojiler iskeletsel ve dental değişikliklere neden

Makale gönderiliş tarihi: 7 Mart, 2024; Yayına kabul tarihi: 17 Haziran, 2024
*İletişim: Dr. Nursel Arpay Gümüş, Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Emek, Ankara, Türkiye;
E-posta: nurselarpay@gazi.edu.tr

olmaktadır. Bu durum üst hava yolu deformasyonuna sebep olarak problemin derinleşmesine neden olacak predispozan bir faktördür.⁴

Hava yolu boyutlarının yeterli olmadığı hastalarda büyüme ve gelişim olumsuz etkilenmektedir. Büyüme ve gelişimin olumsuz etkilenmesi kraniyofasiyal yapılar da deformasyonlara sebep olabilmektedir. Hava yolu değerlendirilmesi için yapılan ölçümler, deformitenin etiopatolojisi ile ilgili bilgi vermeyi amaçlamaktadır. Bu sayede teşhis ve en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi kolaylaşmaktadır.²

Yapılan bir çalışmaya göre hızlı maksiller ekspansiyon tedavisinin etkisi ile midpalatal sütürda genişleme, nazal kavite duvarlarında ayrılma olmaktadır. Nazal kavite genişliğinde artışa bağlı olarak uzun dönemde üst hava yolu hacminde artış, nazal hava yolu direncinde azalma ve toplam nazal akımda artış gözlenmiştir.⁵

Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT), üst hava yolunda bulunan sert dokuların üç boyutlu olarak değerlendirilmesi ve bu bölgedeki anatomik yapıların ölçümlerinde kullanılır. Bilgisayarlı Tomografi'ye (BT) kıyasla daha düşük maliyetli olması, daha düşük radyasyon maruziyeti, daha kısa tarama süresine sahip olması KIBT'nin, hava yolunu değerlendirmek ve ölçümler yapmak için tercih edilen bir görüntüleme yöntemi haline gelmesini sağlamıştır.⁶

Üst hava yolu hacminin değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda çoğunlukla lateral sefalometrik radyografi kullanılmaktadır. Bununla birlikte, üç boyutlu dinamik bir yapının KIBT gibi üç boyutlu görüntüleme teknikleri ile incelenmesinin daha doğru ve güvenilir olduğu düşünülmektedir.⁷

Üç boyutlu yapılarda hacim ölçümü için farklı yazılım programları kullanılmaktadır. Bu programların güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ITK-Snap programının hata payının %2'den daha az olduğu ve altın standart olarak kabul edildiği bildirilmiştir.⁸

Bu çalışmanın amacı, üst hava yolu hacminin; maksiller dental genişliğin, maksiller iskeletsel genişliğin, palatal derinliğin dahil edildiği maksiller morfolojinin; nazal kavite genişliğinin, nazal kavite tabanı genişliğinin, apertura piriformisin maksiller açısının dahil edildiği osteomeatal kompleksin birbirleri ile ilişkisinin radyolojik olarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu 07.12.2021 tarihinde yapılan toplantıda onaylandı (Araştırma Kod No: 2021-1117). G*Power 3.1 programında, %95 güven seviyesinde Güç Analizi kullanılarak örneklem boyutlu hesaplandı. Minimum 196 örneklem sayısına ulaşılması gerektiği tespit edildi.

Çalışmada; Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim

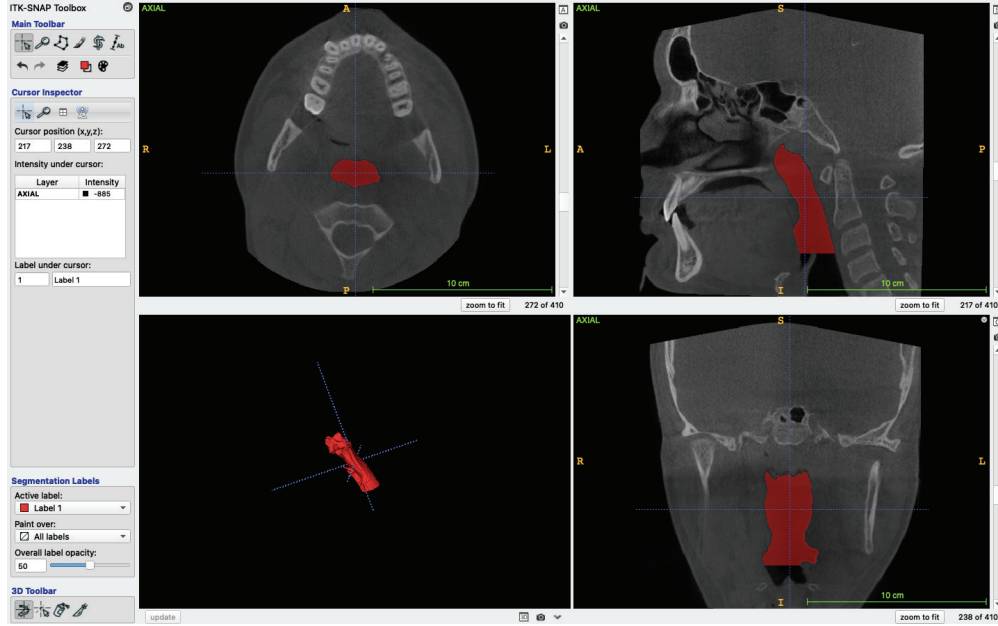
Dalı'na ait arşivdeki, 2015- 2018 yılları arasında çekilen, 18-35 yaş aralığındaki kadın ve erkeklere ait 200 adet KIBT görüntüsü kullanıldı. Görüntülerin seçilmesi sırasında; orofarengal ve nazofarengal hava yolunun, ölçüm yapılması amaçlanan maksiller morfolojiye ve osteomeatal komplekse ait yapılarının tamamının görüntülediği Field of View (FOV)'a sahip görüntüler dahil edildi. Bu görüntüler, Planmeca Promax 3D (Planmeca, Helsinki, Finlandiya) cihazı ile 12 mA, 90 kVp, 0,4 mm³ voksel boyutu ve 160x92 mm FOV alanına, 13.5 sn'lik tarama süresine sahip görüntülerdi. Kraniyofasiyal bölgede; malformasyonu ve patolojisi olan, travma ve cerrahi operasyon geçiren hastalar ile artefaktların bulunduğu görüntüler çalışmaya dahil edilmedi.

KIBT görüntülerin değerlendirilmesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi alanında üç yıllık tecrübesi bulunan bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Değerlendirmeler; araştırmacı ile monitör arasında yaklaşık 50 cm uzaklık bulunan, sakin ve ışığı azaltılmış ideal bir ortamda yapıldı. Doğrusal, açısız ve hacimsel ölçümlerde gözlemci içi uyum sağlanması için, ölçümler tamamlandıktan bir ay sonra, görüntüler tekrar değerlendirildi. Kappa değeri 0.92 olarak tespit edildi.

DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) formatında elde edilmiş KIBT görüntüleri, Planmeca Romexis Viewer 4.6.2.R ile görüntülenerek hacimsel değerlendirme ve ölçüm yapılmak üzere araştırmacının kişisel bilgisayarına (MacBook Air, 2017, Intel Core i5, ABD) aktarılarak ITK-SNAP (Version 3.8.0., June 12, 2019, Penn Image Computing and Science Laboratory, Philadelphia, ABD) programında ölçüldü.

Üst Hava Yolu Hacminin Ölçülmesi

Farengal hava yolunun üç boyutlu değerlendirmesinde orofarengal ve nazofarengal hacimlerinin toplamı değerlendirildi. Üst hava yolu hacminin ölçümünde; posteriyör sınır, arka farengal duvar, anterior sınır Posteriyör Nazal Spina (PNS)'dan geçen Frankfurt Horizontal Düzlem (FHD)'e dik olarak bulunan düzlem, inferiyör sınır 3. vertebranın en alt ve en ön hizasından geçen ve FHD paralel olan doğru, üst sınır ise nazofarengal hava yolunun tepe noktası olarak belirlendi.⁹ Hacmi ölçülecek alanın belirlenmesinin ardından "Thresholding" modu ile hacim ölçümü istenen bölgenin sınırları düzenlendi. İlgili bölgenin sınırlarının içerisini doldurarak kontür işlemi başlatılacak ve çizilen sınırlar içinde kalacak olan baloncuklar, boyutları ve lokasyonu ayarlanarak yerleştirildi. Segmentasyonun son aşamasında, kontürü şekillendirecek olan kuvvet parametreleri ayarlandıktan sonra, iterasyon başlatıldı. Kontürleme işlemi, otomatik olarak devam ettirilerek, tüm ilgili alanlar tamamlandıktan sonra eksik veya fazla olan kısımlar manuel olarak düzeltildi. İşlem sonunda üç boyutlu üst hava yolu hacmi rekonstrüksiyonu elde edildi (Resim 1).



Resim 1. Sınırları belirlenmiş üç boyutlu hava yolunun rekonstrüksiyonu

Maksillaya Ait Yapıların Ölçülmesi

Maksillaya ait yapılardan; maksiller dental genişlik, maksiller iskeletsel genişlik, palatal derinlik ölçümleri yapıldı.

Maksiller dental ark genişliği, koronal kesitlerde, maksiller birinci daimî molarların santral fossalarının en derin noktaları arasındaki intermaksiller mesafe olarak ölçüldü (Resim 2.A.).¹⁰

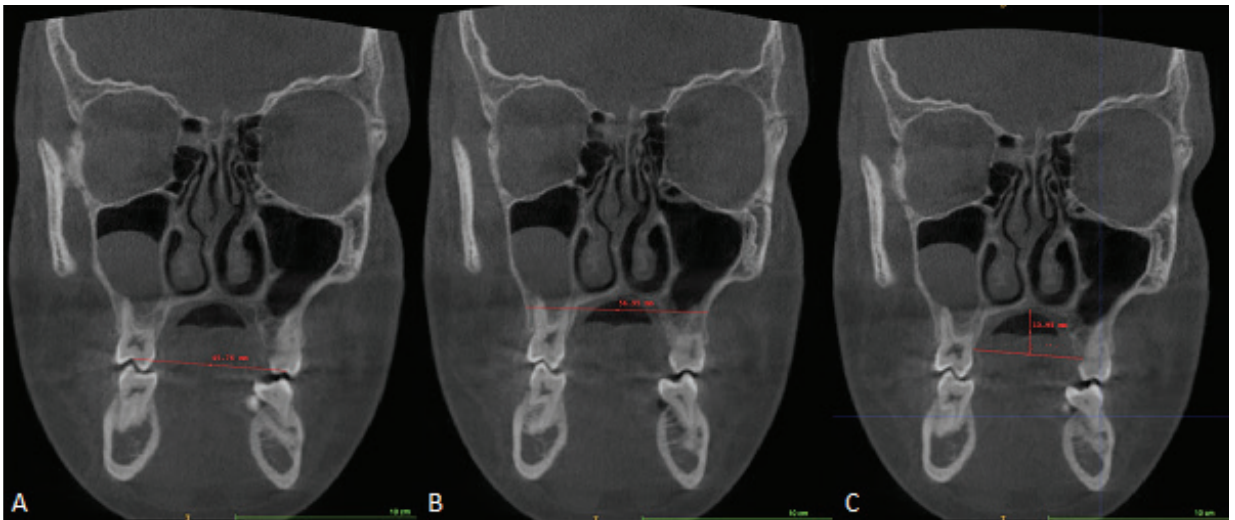
Maksiller iskeletsel genişlik, koronal KIBT kesitlerinde, maksillanın zigomatik proçes ile kesiştiği alanda, posteriyör maksilla konkavitesinin en derin noktaları arasındaki genişlik olarak ölçüldü (Resim 2.B.).¹¹

Maksiller iskeletsel genişlik, ilgili bölgede, 1 mm'lik koronal kesitler edilip bu kesitlerin her birinde ölçüm yapılarak en yüksek olarak bulunan değer kaydedildi.

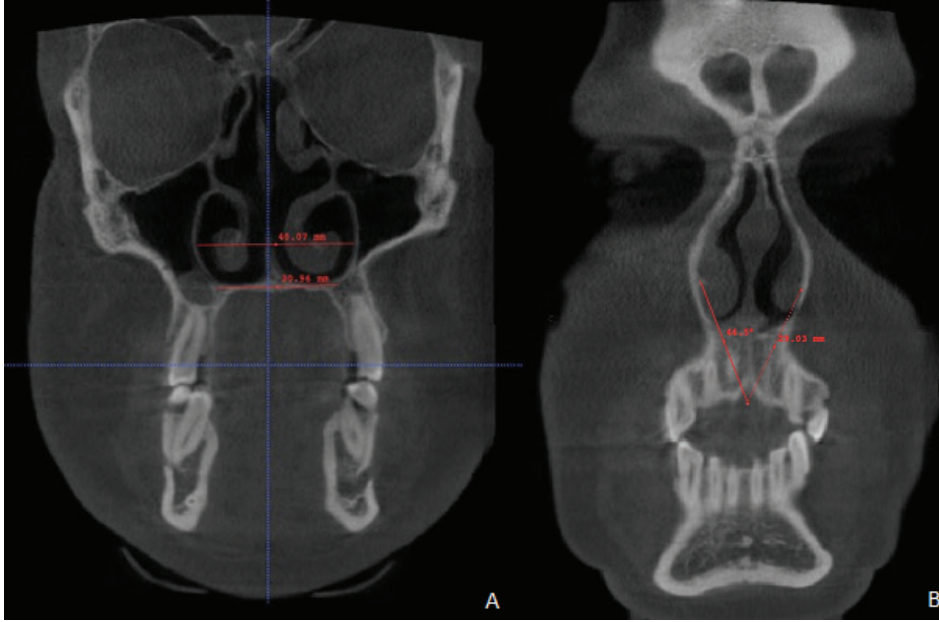
Palatal derinlik, koronal KIBT kesitinde, maksiller birinci molarların palatinal krest tepe noktaları (intermolar genişlik) birleştirilerek damağın en tepe noktasından intermolar genişlik çizgisine dik olacak şekilde ölçüldü (Resim 2.C.).¹¹

Osteomeatal Komplekse Ait Yapıların Ölçümü

Osteomeatal komplekste; nazal kavite genişliği, nazal kavite taban genişliği, apertura piriformisin maksiller açısı ölçüldü.



Resim 2. Maksillaya ait yapıların ölçülmesi A. Maksiller dental ark genişliği, B. Maksiller iskeletsel ark genişliği, C. Palatal derinlik



Resim 3. Osteomeatal komplekse ait yapıların ölçülmesi A. Nazal kavite ve nazal kavite taban genişliği, B. Apertura piriformisin maksiller açısı

Nazal kavite genişliği, koronal kesitte, sağ ve sol lateral piriform rimler arasındaki en geniş doğrusal mesafe ölçülerek hesaplandı (Resim 3.A.).¹¹

Nazal kavite taban genişliği, nazal kavite genişliği ölçülürken kullanılan kesitte, nazal kavitenin inferiyor sınırında kavite sınırları arasındaki en geniş noktalar transvers olarak ölçülerek en geniş ölçülen değer kullanıldı (Resim 3.A.).¹²

Apertura piriformisin maksiller açısı, inferior nazal konkaların bağlantı çizgilerinin bilateral olarak, nazopalatin kanalın açılma noktası ile yaptığı açı ölçülerek elde edildi (Resim 3.B.).¹³

İskeletsel Maloklüzyonların Değerlendirilmesi

Steiner sınıflandırması kullanılarak Sınıf I ($0 < ANB < 4$), Sınıf II ($ANB > 4$ 'ten büyük), Sınıf III (0 'den küçük) şeklinde üç gruba ayırarak sınıflandırma yapıldı.¹⁴

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Sürüm 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılım verilerde ortalama \pm standart sapma (SS) ve normal dağılmayan verilerde ortanca (minimum-maksimum) ile birlikte ortalama \pm SS değerleri kullanıldı. Ölçümle elde edilen sayısal veriler için normal dağılım varsayımının belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi, Histogram ve Q-Q grafikleri birlikte kullanıldı. Sayısal veriler için varyansların homojenliği varsayımının sınanması amacıyla Levene testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasında ölçümle elde edilen sayısal verilerin karşılaştırılması için öncelikle verilerin normal dağılıp dağılmadığına bakıldı. Normal

dağılım veriler, bağımsız gruplarda t-testi (Student's t-test); normal dağılmayan veriler, Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Sayısal iki veri arasındaki doğrusal ilişki araştırmaları için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlı korelasyon belirlenen iki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi modellemek amacıyla tek değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlı farklılık sınırı için $P < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada, 18- 35 yaş arasındaki (yaş ortalaması 27.17 ± 5.43), 83 erkek (%41.5) ve 117 kadın (%58.5) hasta olmak üzere toplam 200 hasta değerlendirildi. İskeletsel maloklüzyon sınıflamasına göre hastaların 158 (%79.0)'inin Sınıf I ve 42 (%21.0)'sinin Sınıf III kategorisinde olduğu belirlendi.

Erkekler ve kadınlar arasında üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular Tablo 1'de sunuldu. Erkeklerin kadınlara göre üst hava yolu hacimleri istatistiksel olarak yüksek idi ($p < 0.001$) Erkeklerin kadınlara göre maksiller morfoloji değerleri; maksiller iskeletsel ark genişliği, maksiller dental ark genişliği ve palatal derinlik değerleri istatistiksel olarak yüksek idi (sırasıyla; $p = 0.006$; $p < 0.001$; $p < 0.001$). Erkeklerin kadınlara göre osteomeatal kompleks değerlerinden; nazal kavite genişliği ve nazal kavite taban genişliği değerleri istatistiksel olarak yüksek (sırasıyla; $p = 0.006$; $p = 0.001$) ve apertura piriformisin maksiller açısı düşük idi ($p < 0.001$).

İskeletsel sınıflandırmaya göre Sınıf I ve Sınıf III arasında üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve

Tablo 1. Erkek ve kadın cinsiyetleri arasında üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular

	Cinsiyet		P değeri
	Erkek (n=83)	Kadın (n=117)	
Üst hava yolu hacmi (mm x 10 ⁶)	24.6 (12.2 – 66.9) 25.61 ± 9.83	21.1 (11 – 40.1) 20.85 ± 5.31	<0.001 ^b U = 3387
Maksiller iskeletsel ark genişliği (mm)	57.08 ± 4.33	55.29 ± 4.54	0.006 ^a t (198) = 2.78
Maksiller dental ark genişliği (mm)	47.64 ± 3.69	45.45 ± 3.88	<0.001 ^a t (198) = 3.99
Palatal derinlik (mm)	14.77 ± 2.47	13.3 ± 2.66	<0.001 ^a t (198) = 3.94
Nazal kavite genişliği (mm)	35.3 ± 3.36	34.02 ± 3.16	0.006 ^a t (198) = 2.75
Nazal kavite taban genişliği (mm)	18.78 ± 2.52	17.49 ± 2.94	0.001 ^a t (198) = 3.24
Apertura piriformisin maksiller açısı	46.57 ± 5.79	52.33 ± 9.68	<0.001 ^a t (198) = -4.84

^aBağımsız gruplarda t-test (Ortalama ± standart sapma)^bMann Whitney U test (Medyan (min-max) ve ortalama ± standart sapma)**Tablo 2.** İskeletsel sınıflandırma grupları arasında üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular

	İskeletsel sınıflandırma		P değeri
	Sınıf I (n=158)	Sınıf III (n=42)	
Üst hava yolu hacmi (mm x 10 ⁶)	21.6 (11 – 45.6) 22.01 ± 6.14	23.15 (12.2 – 66.9) 25.88 ± 11.97	0.173 ^b U = 3772
Maksiller iskeletsel ark genişliği (mm)	56.38±4.3	54.73±5.16	0.036 ^a t (198) = 2.11
Maksiller dental ark genişliği (mm)	46.34±3.7	46.41±4.8	0.921 ^a t (198) = -0.1
Palatal derinlik (mm)	13.51±2.32	15.41±3.34	<0.001 ^a t (198) = -4.25
Nazal kavite genişliği (mm)	34.6±3.33	34.33±3.22	0.637 ^a t (198) = 0.47
Nazal kavite taban genişliği (mm)	17.96±2.9	18.26±2.62	0.537 ^a t (198) = -0.62
Apertura piriformisin maksiller açısı	48.76 (29.86 – 77.77) 50.84±8.66	44.73 (32.23 – 71.4) 46.55±8.36	<0.001 ^b U = 2093

^aBağımsız gruplarda t-test (Ortalama ± standart sapma);^bMann Whitney U test (Medyan (min-max) ve ortalama ± standart sapma)

osteomeatal kompleks değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular Tablo 2'de sunuldu. Sınıf I ve Sınıf III grupları arasında üst hava yolu hacimleri istatistiksel olarak farklı değil idi ($p=0.173$). Sınıf I'de bulunan hastaların Sınıf III'te bulunan hastalara göre maksiller morfoloji değerleri; maksiller iskeletsel ark genişliği istatistiksel olarak yüksek ($p=0.036$), palatal derinlik ise düşük idi ($p<0.001$). Sınıf I ve Sınıf III grupları arasında maksiller dental ark genişliği ise farklı değildi ($p=0.921$). Sınıf I'de bulunan hastaların Sınıf

III'te bulunan hastalara göre osteomeatal kompleks değerlerinden apertura piriformisin maksiller açısı istatistiksel olarak yüksek idi ($p<0.001$). Sınıf I ve Sınıf III grupları arasında nazal kavite genişliği ve nazal kavite taban genişliği ise farklı değildi (sırasıyla; $p=0.637$; $p=0.537$).

Hasta yaşları ile üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks değerleri arasındaki ilişki araştırmalarına yönelik korelasyon analizi bulguları Tablo 3'te sunuldu. Hasta yaşları ile maksiller iskeletsel

ark genişliği arasında negatif yönlü, nazal kavite genişliği ve nazal kavite taban genişliği arasında pozitif yönlü istatistiksel korelasyon belirlendi (Sırasıyla, $r=-0.180$, $p=0.011$; $r=0.205$, $p=0.004$; $r=0.233$, $p=0.001$). Hasta yaşları ile üst hava yolu hacmi, maksiller dental ark genişliği, palatal derinlik ve apertura piriformisin maksiller açısı arasında istatistiksel korelasyon bulunamadı (Sırasıyla, $p=0.067$; $p=0.861$; $p=0.153$; $p=0.320$).

Üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks değerleri arasındaki ilişki

araştırmalarına yönelik korelasyon analizi bulguları Tablo 4'te sunuldu. Üst hava yolu hacmi ile maksiller iskeletsel ark genişliği, palatal derinlik ve Nazal kavite genişliği arasında pozitif yönlü ve apertura piriformisin maksiller açısı arasında negatif yönlü istatistiksel olarak korelasyon belirlendi (Sırasıyla, $r=0.255$, $p<0.001$; $r=0.323$, $p<0.001$; $r=0.161$, $p=0.023$; $r=-0.197$, $p=0.005$). Üst hava yolu hacmi ile maksiller dental ark genişliği ve nazal kavite taban genişliği arasında istatistiksel olarak korelasyon bulunamadı (Sırasıyla, $p=0.342$; $p=0.326$).

Tablo 3. Hasta yaşları ile üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks değerleri arasındaki ilişki araştırmalarına yönelik korelasyon analizi bulguları (n=200)

		Yaş
Üst hava yolu hacmi (mm)	r	-0.130
	p	0.067
Maksiller iskeletsel ark genişliği (mm)	r	-0.180*
	p	0.011
Maksiller dental ark genişliği (mm)	r	-0.013
	p	0.861
Palatal derinlik (mm)	r	-0.101
	p	0.153
Nazal kavite genişliği (mm)	r	0.205**
	p	0.004
Nazal kavite taban genişliği (mm)	r	0.233**
	p	0.001
Apertura piriformisin maksiller açısı	r	0.071
	p	0.320

r: Pearson korelasyon katsayısı * $p<0.05$, ** $p<0.001$

Tablo 4. Üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks değerleri arasındaki ilişki araştırmalarına yönelik korelasyon analizi bulguları (n=200)

		Maksiller iskeletsel ark genişliği	Maksiller dental ark genişliği	Palatal derinlik	Nazal kavite genişliği	Nazal kavite taban genişliği	Apertura piriformisin maksiller açısı
Üst hava yolu hacmi (mm)	r	0.255**	0.068	0.323**	0.161*	0.070	-0.197**
	P	<0.001	0.342	<0.001	0.023	0.326	0.005
Maksiller iskeletsel ark genişliği (mm)	r		0.618**	0.112	0.156*	0.048	0.033
	P		<0.001	0.116	0.027	0.498	0.644
Maksiller dental ark genişliği (mm)	r			0.142*	0.290**	0.148*	-0.062
	P			0.045	<0.001	0.036	0.381
Palatal derinlik (mm)	r				0	-0.044	-0.128
	P				0.999	0.534	0.071
Nazal kavite genişliği (mm)	r					0.706**	0.086
	P					<0.001	0.226
Nazal kavite taban genişliği	r						-0.008
	P						0.908

r: Pearson korelasyon katsayısı * $p<0.05$, ** $p<0.001$

TARTIŞMA

İskeletsel varyasyonları tanımak, hava yolunun anatomisini, fizyolojisini anlamak, bu bölgenin doğasını kavramamıza ve ilişkilerini anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Weissheimer ve ark.⁸ üst hava yolunun üç boyutlu değerlendirilmesinin doğruluğunu karşılaştırmak için 6 adet yazılım programını kıyasladıkları çalışmalarında Dolphin3D, ITK-Snap, Mimics, OsiriX programlarından elde edilen verilerdeki %2'den az hata payının olduğu ve bu programların altın standart kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Bu sebeple çalışmamızda ITK-Snap yazılım programı kullanıldı.

Üst hava yolu hacmi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Literatürde, hava yolunu oluşturan sert ve yumuşak dokuların farklı dönemlerde farklı büyüme atımları gösterdiği, bu nedenle hava yolu boyutlarının yaş ile korele olmadığı bildirilmiştir.¹⁵

Üst hava yolu hacminin erkeklerde daha yüksek olduğu tespit edildi. Elde edilen bu sonuç literatür ile uyumludur.¹⁶ Çene, yüz kemikleri ve dişlerin gelişimi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Kadınlarda, erken cinsel olgunlaşmaya bağlı olarak büyüme erkekler göre erken sonlanmaktadır. Yetişkin erkek ve kadınlar arasındaki boyut farkının en büyük sebebinin bu olduğu düşünülmektedir.¹⁷

Üst hava yolu hacminin Sınıf I ve III iskeletsel maloklüzyon ile ilişkili olmadığı tespit edildi. Bu sonuç literatür ile uyumludur.¹⁸ Sınıf III iskeletsel maloklüzyonlar; maksiller retrognati, mandibular prognati ve bu iki durumun kombinasyonu şeklinde gruplandırılır. Sınıf I ve Sınıf III maloklüzyonlar arasında bir ilişki bulunamamasının sebebi bu sınıflandırmanın yapılmaması olabilir.

Maksiller iskeletsel ark genişliği ile yaş arasında negatif bir ilişki saptandı. Alvaran ve ark.¹⁹ 5-17 yaşlar arasındaki bireylerde, maksilla ve mandibulanın iskeletsel ark genişliklerini kıyasladıkları çalışmalarında, maksiller iskeletsel ark genişliğinin yaş ile birlikte artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu durum Alvaran ve ark.¹⁹ tarafından yapılan çalışma ile ve bizim çalışmamıza dahil edilen bireylerin yaş aralıklarındaki fark ile ilişkili olabilir.

Maksiller iskeletsel ark genişliğinin erkeklerde kadınlara göre daha geniş olduğu tespit edildi. Bu sonuç, Alvaran ve ark.¹⁹ tarafından yapılan çalışma ile uyumludur.

Maksiller iskeletsel ark genişliğinin Sınıf I iskeletsel maloklüzyona sahip bireylerde, Sınıf III iskeletsel maloklüzyona sahip bireylere oranla daha büyük olduğu sonucuna varıldı. Bu durum literatür ile uyumludur.²⁰

Maksiller dental ark genişliği ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Yeşilova²¹, maksiller dental ark genişlik ile yaş arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir. Bununla birlikte, maksiller dental genişliğin erkeklerde daha yüksek olduğunu tespit edildi. Bu

bilgiler, literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.^{22,23} Sınıf I ve III iskeletsel maloklüzyona sahip hastaların maksiller dental genişlikleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Chen ve ark.²⁰ Sınıf III iskeletsel maloklüzyona sahip hastaların maksiller dental genişliğinin Sınıf I iskeletsel maloklüzyona sahip hastalara oranla daha dar olduğunu bulmuşlardır. Dindaroğlu ve Duran²⁴ Sınıf I ve Sınıf III iskeletsel maloklüzyona sahip hastalarda maksiller dental genişliği kıyasladıkları çalışmalarında, gruplar arasında belirgin bir farklılık bulamamışlardır.

Palatal derinlik ile yaş arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu durum literatür ile uyumludur.²⁵ Palatal derinliğin erkeklerde daha yüksek olduğu tespit edildi. Khera ve ark.²⁶ erkeklerin daha yüksek palatal derinliğe sahip olduklarını saptamışlardır. Bu durum literatür ile uyumludur.²⁷ Yaptığımız çalışmada, Sınıf III maloklüzyona sahip bireylerin, iskeletsel sınıf I maloklüzyona sahip bireylere kıyasla daha yüksek palatal derinliğe sahip olduğu tespit edildi. Staley ve ark.²⁸ bu durumun maksiller arkin daralması sonucu mandibulanın geride konumlanmasına karşılık gelişen telafi edici bir mekanizma olduğunu savunmaktadır.

Nazal kavite genişliği ile yaş arasında pozitif ilişki saptandı. Hommerich ve Riegel²⁹ 20 yaşından sonra apertura piriformisin gelişmeye devam ettiğini ve nazal kavite genişliğinin yaş ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada, nazal kavite genişliğinin erkeklerde daha geniş olduğu sonucuna varıldı. Ashgar ve ark.³⁰ yaptıkları çalışmalarında ırk fark etmeksizin erkeklerin nazal kavite genişliklerinin yüksek çıktığını bildirmişlerdir. Elde edilen bu sonuç ile literatür ile benzerlik göstermektedir.³¹

Yaptığımız çalışmada, nazal kavite genişliği ve nazal kavite taban genişliğinin iskeletsel maloklüzyon ile ilişkili olmadığını, fakat apertura piriformis açısının Sınıf I maloklüzyona sahip hastalarda daha geniş olduğu belirlendi. Çevresel faktörler, büyüme ve gelişim sırasındaki kuvvetler yoluyla yüz ve çevresindeki yapıların oluşmasında etkili olup DNA dizisinde değişiklik yapmadan ilgili gen bölgelerinin aktivasyonunu ve inaktivasyonunu sağlar. Bu şekilde yüz büyümesinin ve şekillenmesinin genetik ve/veya çevresel faktörler tarafından belirlenmesi öngörülebilirliği zorlaştırmaktadır.³² Bu çalışmada olduğu gibi burun ile iskeletsel maloklüzyonlar arasındaki ilişkiyi sadece milimetrik veya açısal ölçümlerle tam olarak açıklamak oldukça zordur. Gülşen ve ark.³³ yüz iskelet yapıları ve burun profili arasındaki ilişkili inceledikleri çalışmalarında, nazal kemiğin uzunluğunun ANB açısı ile yani sagittal iskeletsel maloklüzyon ve cinsiyet ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur.³⁴

Çalışmamızda, üst hava yolu hacmi ile maksiller iskeletsel genişliğin, maksiller dental genişliğin ve nazal kavite genişliğinin birbirleri ile pozitif ilişkili olduğu tespit edildi. Tespit edilen bu sonuç literatür ile uyum sağlamaktadır.³⁵ Maksiller iskeletsel genişlik ile nazal kavite taban genişliği ile pozitif ilişkili olduğu tespit

edildi. Bu sonuç ile uyumlu çalışmalar bulunmaktadır.³⁶ Maksilleriskeletsel genişliğin, maksiller dental genişliğin, nazal kavite genişliğinin birbirleri ile pozitif ilişkili olduğu tespit edildi. Chamberland ve Proffit¹⁰, yaptıkları çalışmada, aynı sonucu elde etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada palatal derinlik ile maksiller iskeletsel genişlik arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. de Gijit ve ark.³⁷ yaptıkları çalışmada; nazal kavite genişliğinin maksiller iskeletsel genişlik ile birlikte artış gösterirken palatal derinlik ile maksiller iskeletsel genişlik arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın limitasyonları; iskeletsel maloklüzyon sınıflamasının dağılımının homojen olmaması, tek cihaz, tek merkezde, tek ırka ait bireylerden elde edilen görüntülerin kullanılmasıdır. İleri çalışmalarda, daha büyük örneklem ile homojen dağılımın sağlandığı üç boyutlu değerlendirmeler kullanılabilir.

SONUÇ

Yetişkin bireylerde, üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal komplekse ait yapılar; yaş, cinsiyet ve iskeletsel maloklüzyonlara bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu çalışma; bu değişikliklerin farkında olarak olası bir fizyopatoloji durumunda teşhise ve tedaviye katkı sağlamayı, antropolojik, anatomik ve klinik çalışmalara ışık tutmayı amaçlamaktadır.

TEŞEKKÜR VE ANMA

Bu makale, Nursel Arpay Gümüş'ün "Üst hava yolu hacmi, maksiller morfoloji ve osteomeatal kompleks ilişkilerinin değerlendirilmesi" isimli uzmanlık tezinin bir bölümüdür.

KAYNAKLAR

1. Yavuz B, Kocadereli İ. Sınıf II maloklüzyonlarda uygulanan tedavi yaklaşımlarının üst hava yolu üzerine etkileri. EÜ Dişhek Fak Derg 2013;34:66-72.
2. Kechagia N. Ortodontide hava yolu ölçüm. Aydın Dent J 2020;6:105-14.
3. McNamara Jr J. A. Influence of respiratory pattern on craniofacial growth. Angle Orthodont 1981;51:269-300.
4. Stefanini R, Tufik S, Soares M, Haddad F, Bittencourt L, Santos-Silva R, et al. Systematic evaluation of the upper airway in the adult population of Sao Paulo, Brazil. Otolaryngol Head Neck Surg 2012;146:757-63.
5. Baratieri C, Alves M, de Souza M, de Souza Araujo, Maia C. Does rapid maxillary expansion have long-term effects on airway dimensions and breathing? Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;140:146-56.
6. Cortella S, Shofar F, Ghafari J. Transverse development of the jaws: norms for the posteroanterior cephalometric analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1997;112:519-22.
7. Feng X, Li G, Qu Z, Liu L, Näsström K, Shi X-Q. Comparative analysis of upper airway volume with lateral cephalograms and cone-beam computed tomography. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2015;147:197-204.
8. Weissheimer A, De Menezes L, Sameshima G, Enciso R, Pham J, Grauer D. Imaging software accuracy for 3-dimensional analysis of the upper airway. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2012;142:801-13.
9. Brasil D, Kurita L, Groppo F, Haiter-Neto F. Relationship of

craniofacial morphology in 3-dimensional analysis of the pharynx. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2016;149:683-91.

10. Chamberland S, Proffit W. R. Short-term and long-term stability of surgically assisted rapid palatal expansion revisited. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;139:815-22.
11. Alagöz E, Ünver T, Gökmen K, Dolanmaz D. Cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme sonrası değişikliklerin değerlendirilmesinde radyografik görüntülemenin önemi: derleme çalışması. Selcuk Dent J 2022;9:288-98.
12. Garrett J, Caruso J, Rungcharassaeng K, Farrage J, Kim J, Taylor, G. Skeletal effects to the maxilla after rapid maxillary expansion assessed with cone-beam computed tomography. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2008;134:8. e1-8.e11.
13. Williams R, Patel V, Chen Y, Tangbumrungham N, Thamboo A, Most S, et al. The upper airway nasal complex: structural contribution to persistent nasal obstruction. Otolaryngol Head Neck Surg 2019;161:171-7.
14. Steiner C. Cephalometrics for you and me. Am J Orthod 1953;39:729-55.
15. Schendel S, Jacobson R, Khalessi S. Airway growth and development: a computerized 3-dimensional analysis. J Oral Maxillofac Surg 2012;70:2174-83.
16. Inamoto Y, Saitoh E, Okada S, Kagaya H, Shibata S, Baba M, et al. Anatomy of the larynx and pharynx: effects of age, gender and height revealed by multidetector computed tomography. J Oral Rehabil 2015;42:670-7.
17. Proffit W, Fields H, Msd D, Larson B, Sarver D. Contemporary Orthodontics. 6th ed. South Asia: Elsevier India; 2019.
18. de Freitas M R, Alcazar N, Janson G, de Freitas, Henriques J. Upper and lower pharyngeal airways in subjects with Class I and Class II malocclusions and different growth patterns. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006;130:742-5.
19. Alvaran N, Roldan S, Buschang P. Maxillary and mandibular arch widths of Colombians. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2009;135:649-56.
20. Chen F, Terada K, Yang L, Saito I. Dental arch widths and mandibular-maxillary base widths in Class III malocclusions from ages 10 to 14. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2008;133:65-9.
21. Yesilova E. Farklı yaş gruplarında bizigomatik genişlik, maksilla ve foramen magnumda cinsiyete bağlı değişiklikler. Selcuk Dent J 2021;8:156-62.
22. Cappella A, Gibelli D, Vitale A, Zago, M, Dolci C, Sforza C, et al. Preliminary study on sexual dimorphism of metric traits of cranium and mandible in a modern Italian skeletal population and review of population literature. Leg Med 2020;44:101.
23. Franklin D, Cardini A, Flavel A, Kuliukas A. Estimation of sex from cranial measurements in a Western Australian population. Forensic Sci Int 2013;229:158. e1-. e8.
24. Dindaroğlu F, Duran G. Maksiller İskeletsel ve Dişsel Transversal Yön Boyutlarının Farklı Maloklüzyon Grupları Arasında Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi. EÜ Dişhek Fak Derg 2017;38:151-7.
25. Primožič J, Perinetti G, Richmond S, Ovsenik M. Three-dimensional longitudinal evaluation of palatal vault changes in growing subjects. Angle Orthod 2012;82:632-6.
26. Khara A, Singh G, Sharma P, Singh A. Relationship between dental arch dimensions and vertical facial morphology in class I subjects. J Indian Orthod Soc 2012;46:316-24.
27. Kareem F, Rauf A, Rasheed T, Hussain F. Correlation of three dimensions of palate with maxillary arch form and perimeter as predictive measures for orthodontic and orthognathic surgery. Child 2021;8:514.
28. Staley R, Stuntz W, Peterson L. A comparison of arch widths in adults with normal occlusion and adults with Class II, Division 1 malocclusion. Am J Orthod 1985;88:163-9.
29. Hommerich C, Riegel A. Measuring of the piriform aperture in humans with 3D-SSD-CT-reconstructions. Ann Anat 2002;184:455-9.
30. Asghar A, Dixit A, Rani M. Morphometric study of nasal bone and piriform aperture in human dry skull of indian origin. J Clin Diagn Res 2016;10:AC05.

31. Moreddu E, Puymeraill L, Miche J, Achache M, Dessi P, Adalian P. Morphometric measurements and sexual dimorphism of the piriform aperture in adults. *Surg Radiol Anat* 2013;35:917-24.
32. Hartsfield J, Morford L, Otero M. Genetic factors affecting facial growth. In: Bourzgui F, editor. *Orthodontics-Basic Aspects and Clinical Considerations*. Ed. Rijeka, Croatia: Intech Open: 2012. p.125-52.
33. Gulsen A, Okay C, Aslan I, Uner O, Yavuzer R. The relationship between craniofacial structures and the nose in Anatolian Turkish adults: A cephalometric evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130:131.e15-2. 25.
34. Umale V, Singh K, Azam A, Bhardwaj M, Kulshrestha R. Evaluation of nasal proportions in adults with class I and class II skeletal patterns: a cephalometric study. *J Orthod Sci* 2017;6:41.
35. El H, Palomo J. Three-dimensional evaluation of upper airway following rapid maxillary expansion: a CBCT study. *Angle Orthod* 2014;84:265-73.
36. Gürler G, Akar N, Delilbaşı Ç, Kaçar İ. Skeletal changes following surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME). *Eur Oral Res* 2018;52:9
37. de Gijt J, Gül A, Tjoa S, Wolvius E, van der Wal K, Koudstaal M. Follow up of surgically-assisted rapid maxillary expansion after 6.5 years: skeletal and dental effects. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017;55:56-60.

Evaluation of upper airway volume, maxillary morphology and osteomeatal complex relationships with Cone-Beam Computed Tomography

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the relationships between upper airway volume, maxillary morphology and structures of the osteomeatal complex.

MATERIALS AND METHOD: Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) images taken from a total of 200 young adult patients, 83 male, 117 female, aged between 18-35, were evaluated retrospectively. Measurements were made using the ITK-Snap software program. Upper airway volume, maxillary skeletal width, maxillary dental width, palatal depth, nasal cavity width, nasal cavity floor width, and apertura piriformis angle were measured. The relationships of these parameters with age, gender, and skeletal malocclusion were evaluated.



RESULTS: In males, the upper airway volume, maxillary skeletal width, maxillary dental width, palatal depth, nasal cavity and nasal cavity floor width were higher, while the maxillary angle of the apertura piriformis was lower. In patients with Class I skeletal malocclusion, the maxillary skeletal width and the maxillary angle of the apertura piriformis were higher than in patients with Class III skeletal malocclusion; palatal depth was lower. There was a significant positive correlation between patient age and nasal cavity and nasal cavity floor width ($p=0.001$), while maxillary skeletal arch width ($p=0.011$) showed negative significant correlation. A statistically significant positive correlation was determined between upper airway volume and maxillary skeletal arch width ($p<0.001$), palatal depth ($p<0.001$) and nasal cavity width ($p=0.023$), and negative correlation was determined between the maxillary angle of the apertura piriformis ($p=0.005$).

CONCLUSION: The volume of the upper airway, the dimensions of the structures of maxilla and osteomeatal complex may be related to each other in young adults.

KEYWORDS: Cone-beam computed tomography; maxilla; nasal cavity; pharynx

Özgün araştırma makalesi

Üniversal rezin kompozitlerin mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişiminin üzerine farklı ağız gargaralarının etkileri

Ayşenur Bulut ¹, Cansu Dağdelen Ahışa ¹,

Oya Bala ¹, Sinem Akgül ¹

1Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, üç farklı üniversal rezin kompozitin (Omnichroma, G-aenial A'chord ve Charisma Diamond One) mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişimi üzerine farklı ağız gargaralarının (Andorex ve Listerine Cool Mint) etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada kullanılan rezin kompozitlerin her biri için 30 adet olacak şekilde toplam 90 adet örnek hazırlandı, sonrasında yapay tükürükte 24 saat bekletildi. Başlangıç mikrosertlik ölçümleri Vickers sertlik ölçüm cihazı, yüzey pürüzlülük ölçümleri profilometre cihazı ve renk ölçümleri ise spektrofotometre cihazı kullanılarak yapıldı. Sonrasında, hazırlanan örnekler rastgele üç gruba ayrıldı. Grup 1'deki örnekler yapay tükürük içinde, Grup 2'deki örnekler Andorex ağız gargarasında, Grup 3'teki örnekler Listerine Cool Mint ağız gargarası içerisinde 24 saat bekletildi. Takiben, her örneğin mikrosertlik, yüzey pürüzlülüğü ve renk ölçümleri tekrar alındı. Elde edilen veriler tek yönlü varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile istatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde analiz edildi.

BULGULAR: Tüm üniversal rezin kompozitler ağız gargaraları içerisinde bekletildikten sonra mikrosertlik değerlerinde azalma, yüzey pürüzlülük değerlerinde ise artış olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). En fazla renk değişimi, Andorex ağız gargarası içerisinde bekletilen gruptaki örneklerden elde edildi. Andorex ağız gargarası içerisinde bekletilen Omnichroma ile hazırlanan örneklerin renk değişimi diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$).

SONUÇ: Üniversal rezin kompozitlerin mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişiminde kullanılan ağız gargaralarının içerikleri rol oynayabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Dental rezin kompozit; gargaralar; renk; yüzey özellikleri

Makale gönderiliş tarihi: 12 Mart, 2024; Yayına kabul tarihi: 02 Temmuz, 2024
*İletişim: Dt. Ayşenur Bulut, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye;
E-posta: ayşenurcelik@gazi.edu.tr

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN: Bulut A, Dağdelen Ahışa C, Bala O, Akgül S. Üniversal rezin kompozitlerin mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişimi üzerine farklı ağız gargaralarının etkileri. Acta Odontol Turc 2025;42(1):29-35

EDİTÖR: Hacer Deniz Arısu, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

YAYIN HAKKI: © 2025 Bulut ve ark. Bu eserin yayın hakkı [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ile ruhsatlandırılmıştır. Sınırsız kullanım, dağıtım ve her türlü ortamda çoğaltım, yazarlar ve kaynağın belirtilmesi kaydıyla serbesttir.

FINANSAL DESTEK: Bulunmamaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI: Bulunmamaktadır.

[Abstract in English is at the end of the manuscript]

GİRİŞ

Günümüzde hem anterior hem de posterior dişlerin restorasyonunda yaygın olarak kullanılan rezin kompozitlerin su emilimi göstermesi, aşınması, polimerizasyon esnasında büzülmesi ve buna bağlı olarak restorasyon kenarlarında mikrosızıntı oluşması gibi problemler hala önemini korumaktadır.¹ Nano teknolojinin diş hekimliğinde kullanılmasıyla üretilen nano dolduruculu ve nanohibrit rezin kompozitler ile doldurucu partiküllerin boyutu, miktarı ve rezin matrikse ilave edilme şekline müdahale edilerek bu problemler azaltılmaya çalışılmıştır.² Ayrıca, doldurucu partiküllerin nano boyuta düşürülmesi daha iyi polisajlanabilen ve dolayısıyla da daha estetik restorasyonların yapımına imkan sağlamıştır.^{3,4} Buna rağmen, bu materyallerin farklı opasite ve translusensiyeye sahip diş dokularının (mine ve dentin) rengi ile uyumu konusunda problemler hala söz konusudur.⁴ Bu problemleri azaltmak ve/veya ortadan kaldırmak için Vita Classic renk skalasında mevcut farklı renk tonlarına sahip rezin kompozitlerin tabakalama tekniği ile kullanımı önerilmiştir.^{2,3} Birçok klinik ve *in vitro* çalışmada renk tonunun tabakalama yöntemi ile daha başarılı olarak elde edildiği rapor edilmiştir.^{4,5,6} Ancak tabakalama tekniği ile doğru renk tonunun elde edilmesi teknik hassasiyet gerektirir. Bu teknik hassasiyetin azaltılması amacıyla son yıllarda üniversal rezin kompozitler piyasaya sürülmüştür. Bu rezin kompozitlerin bazılarında renk tonu birkaç renk ile elde edilirken, bazılarında tek bir renk ile elde

edilmektedir. Üreticilerin bu rezin kompozitleri piyasa sürerken belirttikleri "bukalemun etkisi" sayesinde diş dokuları ile daha etkin renk uyumunun elde edilebildiği gösterilmiştir.⁵

Rezin kompozit teknolojisindeki gelişmelere rağmen, bu materyaller ağız içerisinde fonksiyon görmeye başladıktan sonra sürekli ve aralıklı olarak tükürük, yiyecek-içecek, sıcaklık değişimi ve ağız bakım ürünlerinin etkilerine maruz kalırlar. Birçok çalışmada ağız ortamına maruz kalma sonucunda rezin kompozitlerin sertlik ve pürüzlülük gibi yüzey özelliklerinde ve renginde değişim olduğu gösterilmiştir.^{7,8} Rezin kompozitlerin yüzey özellikleri ve renk değişimine neden olan faktörler genelde intrinsek ve ekstrinsek olarak iki ana grup altında toplanır. İntrinsek faktörleri rezin kompozitin yapısal özellikleri (içerdiği doldurucu tipi, miktarı, fotobaslatıcı tipi ve dönüşüm derecesi) oluşturur ve bu faktöre bağlı olarak rezin kompozitin su emiliminde artma gözlenir.⁶ Ekstrinsek faktörleri ise günlük olarak tüketilen yiyecek ve içeceklerin renklendirici içeriği, asiditesi ve sıcaklığı gibi faktörler oluşturur. Bunların yanı sıra bireylerin günlük olarak kullandığı ağız bakım ürünleri de rezin kompozit yüzeyinde ekstrinsek olarak bozulma ve renk değişimine neden olabilir.^{9,10,11}

Ağız bakım ürünlerinden biri olan ağız gargaları, periodontal hastalıkların tedavisinde, ağız kokusunu azaltmak amacıyla, ortodontik tedavi ve cerrahi operasyonlarda diş plağı oluşumunun önlenmesinde, kemoterapi ve radyoterapi sonrası mukozitlerin iyileşmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ağız gargalarının sık kullanımı yumuşak dokuları ve ağız özelliklerini olumsuz etkileyebilir.^{12,13,14} Ağız gargaları, genellikle klorheksidin glukonat, etanol (alkol), esansiyel yağlar, nemlendiriciler, tatlandırıcılar, renklendiriciler ve dengeleyiciler içerirler. Bunlara ilaveten, içeriklerine

anti-enflamatuar, anestezi, antibakteriyel, antifungal, antihistaminik ve remineralize edici ajanların da ilave edildiği ağız gargaları bulunmaktadır. Gargaraların içeriğinde bulunan alkolün konsantrasyonu farklılık gösterebilir, bu nedenle bazı ürünlerde alkol bulunmamaktadır.¹² Nitekim, alkolün dimetakrilat için iyi bir çözücü olduğu, rezin kompozitlerin mekanik özelliklerini etkilediği, su emilimi ve çözünürlüğünü arttırdığı bildirilmektedir.¹³

Piyasada farklı içeriğe sahip olarak kullanıma sunulan ağız gargalarının rezin kompozitlerin yüzey özellikleri ve renk değişimi üzerinde nasıl bir etki gösterdiği önemli bir konudur. Bu konuda literatürde bazı çalışmalar bulunmasına rağmen, son yıllarda piyasaya sürülen üniversal rezin kompozitlerin yüzey özellikleri ve renk değişimi üzerinde ağız gargalarının etkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada üç farklı üniversal rezin kompozitin ((Omnichroma (Tokuyama, Tokyo, Japonya), G-aenial A'chord (GC, Tokyo, Japonya) ve Charisma Diamond One (Kulzer, Hanau, Almanya)) mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişimi üzerine farklı ağız gargalarının ((Andorex (Delta Vital, İstanbul, Türkiye) ve Listerine Cool Mint (Johnson & Johnson, New Jersey, ABD)) etkisinin *in vitro* olarak araştırılması amaçlandı.

Çalışmanın sıfır hipotezi; test edilen üniversal rezin kompozitlerin mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişimi üzerinde kullanılan ağız gargalarının içeriğinin herhangi bir etkisi yoktur şeklindedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklerin hazırlanması

Çalışmada kullanılan rezin kompozitler ve ağız gargalarına ait bilgiler Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan rezin kompozitler ve ağız gargalarının yapısal özellikleri

Rezin kompozitler (Üretici firma)	Tipi	Doldurucu içeriği (%wt)	Doldurucu tipi ve boyutu	Monomer yapısı	Lot Numarası
Omnichroma (Tokuyama, Tokyo, Japonya)	Nanodoldurucu tek renk üniversal rezin kompozit	79.0	Küresel SiO ₂ ve ZrO ₂ (260 nm)	UDMA, TEGDMA	1152
Charisma Diamond One (Heraeus Kulzer, Hanau, Almanya)	Nanohibrit üniversal rezin kompozit	77.0	Ba, Al, F cam ve koloidal silika (5 nm-20 µm)	TCD-Urethaneacrylate, UDMA	K010021
G-aenial Achord (GC, Tokyo, Japonya)	Nanohibrit üniversal rezin kompozit	82.0	Silikon dioksit, stronsiyum cam, pigment (16 nm)	Bis-MEPP, UDMA, TEGDMA Bis-EMA	2104202
Çalışmada kullanılan ağız gargaları (Üretici firma)	Kimyasal yapısı				Ph
Andorex (Delta Vital, İstanbul, Türkiye)	Benzidamin HCL (%0.15), klorheksidin glukonat (%0.12), gliserol, etanol, sorbitol, E102, polisorbata 20, nane aroması				5.5-7
Listerine Cool Mint (Johnson & Johnson, New Jersey, ABD)	Okaliptüs yağı (%0.092), mentol (%0.042), metil salisilat (%0.060), timol (%0.064), su, alkol (%21.6), sorbitol, kıvamlandırıcı, poloksamer 407, benzoik asit, sodyum sakkarin, sodyum benzoat				3.92

Bis-EMA: Etkisillenmiş bisfenol-A-dimetakrilat, Bis-GMA: Bisfenol A ve glisidil dimetakrilat, Bis MEPP: 2,2-Bis (4- methacryloxypropyloxyphenyl) propan, TEGDMA: trietilen glkol dimetakrilat, UDMA: üretan dimetakrilat

Her bir rezin kompozit için 30 adet olmak üzere toplam 90 adet örnek hazırlandı (n=10). Örneklerin hazırlanmasında, 6 mm çapında ve 2 mm derinliğinde disk şeklinde pleksiglass kalıplar kullanıldı. Kalıplar mikroskop camı üzerine yerleştirilen şeffaf bir bandın üzerine yerleştirildikten sonra, kalıpların içine rezin kompozit plastik bir spatülle yerleştirildi. Takiben, rezin kompozitin üzerine ikinci bir şeffaf bant ve mikroskop camı yerleştirildi. Resin kompozitlerin polimerizasyonu Light Emitted Diode (LED, D-Light Pro, GC, Tokyo, Japonya) ışık cihazı kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda 20 s süre ile mikroskop camının üzerinden ışık uygulanarak gerçekleştirildi. LED ışık cihazının çıkış gücü, her on örnekte bir dijital radyometre (Bluephase Meter II, Ivoclar Vivadent, New Jersey, ABD) kullanılarak kontrol edildi. Polimerizasyonu tamamlanan örneklerin üst yüzeylerine orta, ince ve süper ince alüminyum oksit emdirilmiş polisaj diskleri (Sof-Lex, 3M ESPE, Saint Paul, MN, ABD) kullanılarak yüzey polisajı uygulandı. Polisaj işlemi düşük turlu alet kullanarak, su soğutması altında yapıldı. Her beş örnekte bir yeni bir disk kullanıldı. Hazırlanan örnekler birbirlerinden ayrı olarak yapay tükürük içinde 24 saat süre ile bekletildi. Bu sürenin sonunda, her bir örnek yüzeyinin başlangıç mikrosertlik, pürüzlülük ve renk ölçümleri alındı. Daha sonra, her bir rezin kompozit için hazırlanan örnekler rastgele üç gruba ayrıldı.

Grup 1'deki örnekler yapay tükürük içinde bekletilerek kontrol grubu oluşturuldu. Grup 2'deki örnekler Andorex ağız gargarasında, Grup 3'teki örnekler Listerine Cool Mint ağız gargarası içerisinde 24 saat bekletildi.¹³ Takiben, örnekler ağız gargaralarından içinden çıkarıldı ve 10 s süreyle yapay tükürük ile yıkayıp, hafifçe kurulandı. Bu uygulamadan sonra, örnek yüzeylerinin mikrosertlik, pürüzlülük ve renk ölçümleri tekrar alındı. Ayrıca kullanılan ağız gargaralarının pH'ları da pH metre cihazı (MP 220; Mettler-Toledo, Schwerzenbach, Almanya) kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi.

Mikrosertlik değerlerinin ölçümü

Örneklerin başlangıç ve ağız gargaralarında bekletildikten sonra mikrosertlik değerleri (VHN) Vickers sertlik ölçüm cihazı (HMV Microhardness Tester, Kyoto, Japonya) kullanılarak ölçüldü. Test esnasında 15 sn süre ile 50 gramlık yük uygulanarak cihaz çalıştırıldı. Her bir örnek yüzeyinden üç farklı ölçüm alındı ve bu değerlerin ortalaması hesaplandı.

Yüzey pürüzlülüğünün ölçümü

Yüzey pürüzlülük ölçümleri (Ra), profilometre cihazı (SJ-101 Mitutoyo Surfes, Kanagawa, Japonya) kullanılarak gerçekleştirildi. Cihazın ölçüm uzunluğu 0.8 mm, çalışma hızı 0.05 mm/s olarak belirlendi. Her bir örnek yüzeyinden üç farklı ölçüm alınarak bu değerlerin ortalaması hesaplandı.

Renk değişimi (ΔE_{00})

Hazırlanan rezin kompozit örneklerin L, a ve b koordinatlarına göre renk ölçümleri spektrofotometre cihazı (Vita Easy Shade Compact, Vita Zahnfabrik, Bad

Säckingen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Her ölçümden önce üretici firma talimatları doğrultusunda cihaz kalibre edildi. Renk ölçümleri her bir örnek için üç defa tekrarlandı ve renk koordinatlarının ortalamaya değerleri alınarak kaydedildi. Elde edilen değerler CIEDE2000 renk değişimi formülüne yerleştirilerek örneklerin renk değişim değerleri hesaplandı.¹¹

$$\Delta E_{00} = \left[\left(\frac{\Delta L^*}{K_L S_L} \right)^2 + \left(\frac{\Delta C^*}{K_C S_C} \right)^2 + \left(\frac{\Delta H^*}{K_H S_H} \right)^2 + R_T \left(\frac{\Delta C^*}{K_C S_C} \right) \left(\frac{\Delta H^*}{K_H S_H} \right) \right]^{1/2}$$

Formüde ΔL^* , ΔC^* ve ΔH^* sırası ile parlaklık, doygunluk ve ton değerlerini vermektedir. R_T ise doygunluk ve ton değerleri arasındaki etkileşimi veren bir değerdir. K_L , K_C eşik değer $\Delta E_{00} \geq 1.8$ olarak alınmıştır.¹¹

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS yazılım paketi (SPSS 22.0.0.0, IBM Corp, ILL, Chicago, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile incelendi, verilerin normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Başlangıç ve bitiş değerleri arasındaki farklılık bağımlı gruplarda t testi kullanılarak karşılaştırıldı, solüsyonlar ve rezin kompozitler arasındaki farkın anlamlılığında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespitinde Tukey HSD testi gerçekleştirildi. Tüm testlerde 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Mirosertlik

Çalışmada test edilen tüm universal rezin kompozit örneklerin ağız gargaralarına maruz bırakılması sonrasında mikrosertlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği saptandı ($p < 0.05$). Mikrosertlik değerlerinde en fazla azalma her iki ağız gargarasında da Charisma Diamond One ile hazırlanan örneklerde görüldü ($p < 0.05$). En az anlamlı azalma ise Omnichroma ile hazırlanan ve Listerine Cool Mint ağız gargarasında bekletilen örneklerden elde edildi ($p < 0.05$). G-aenial A'chord ile hazırlanan ve Andorex ağız gargarası içerisinde bekletilen örneklerde ise mikrosertlik değerlerinin Listerine Cool Mint ağız gargarası içerisinde bekletilen örneklere kıyasla daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 2).

Çalışmada kullanılan universal rezin kompozitlerin her birinde kontrol, Andorex ve Listerine Cool Mint gruplarından elde edilen mikrosertlik değerleri karşılaştırıldığında; başlangıç ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, ağız gargarasında bekletildikten sonra elde edilen mikrosertlik ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Ağız gargara gruplarının her birinde Omnichroma, G-aenial A'chord ve Charisma Diamond One ile hazırlanan örneklerin mikrosertlik değerleri karşılaştırıldığında; kontrol grubu ve Andorex ağız gargarasının kullanıldığı grupta G-aenial A'chord ve

Tablo 2. Çalışmada test edilen tüm gruplardan elde edilen ortalama mikrosertlik değerleri (VHN) ve gruplar arası istatistiksel ilişki

Rezın Kompozitler	Ağız Gargaraları	Mikrosertlik Ölçümleri		p
		Başlangıç	Ağız garagasında beklletildikten sonra	
		Ortalama VHN ± Standart sapma	Ortalama VHN ± Standart sapma	
Omnichroma	Kontrol	87.80 ± 3.64 ^a	87.92 ± 3.37 ^a	0.878
	Andorex	86.72 ± 5.6 ^c	72.41 ± 3.30 ^c	0.005
	Listerine Cool Mint	88.98 ± 6.48 ^e	76.32 ± 2.74 ^g	0.005
	p	0.804	<0.001	
G'aenial Achord	Kontrol	101.87 ± 3.65 ^b	101.78 ± 3.35 ^b	0.859
	Andorex	101.92 ± 8.83 ^d	84.94 ± 4.91 ^d	0.005
	Listerine Cool Mint	105.53 ± 9.08 ^f	91.39 ± 2.70 ^h	0.007
	p	0.628	<0.001	
Charisma Diamond One	Kontrol	104.25 ± 3.15 ^b	103.43 ± 2.96 ^b	0.635
	Andorex	102.98 ± 7.39 ^d	85.59 ± 3.94 ^d	0.005
	Listerine Cool Mint	106.23 ± 6.42 ^f	87.07 ± 3.17 ^g	0.005
	p	0.442	<0.001	

Sütunlarda üst simge olarak verilen aynı küçük harfler test edilen üniversal rezin kompozitlerin mikrosertlik değerleri arasında anlamlı fark olmadığını göstermektedir (p<0.05).

Charisma Diamond One ile hazırlanan örneklerin mikrosertlik değerlerinin Omnichroma ile hazırlanan örneklerin mikrosertlik değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Listerine Cool Mint ağız gargarasının kullanıldığı grubun başlangıç mikrosertlik ölçümleri arasında da benzer ilişki gözlenirken (p<0.05), Listerine Cool Mint ağız gargarasında beklletildikten sonra test edilen üç rezin kompozitin mikrosertlik değerleri arasında anlamlı farklılığın olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo 2).

Yüzey pürüzlülüğü

Çalışmada tüm üniversal rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülük değerlerinin hem kontrol grubunda hem de her iki ağız gargarasında beklletildikten sonra artış gösterdiği görüldü (p<0.05) (Tablo 3).

Tüm gruplarda başlangıç ve ağız gargarasında beklletildikten sonra elde edilen yüzey pürüzlülük değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde; sadece G-aenial A'chord ile hazırlanan kontrol grubundaki örneklerin yüzey pürüzlülük değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (p<0.05) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmada test edilen tüm gruplardan elde edilen ortalama pürüzlülük (Ra) ve gruplar arası istatistiksel ilişki

Rezın Kompozitler	Ağız Gargaraları	Yüzey pürüzlülüğü		p
		Başlangıç	Ağız garagasında beklletildikten sonra	
		Ortalama Ra ± Standart sapma	Ortalama Ra ± Standart sapma	
Omnichroma	Kontrol	0.064 ± 0.009 ^a	0.075 ± 0.010 ^a	0.011
	Andorex	0.074 ± 0.012 ^c	0.107 ± 0.028 ^c	0.005
	Listerine Cool Mint	0.069 ± 0.013 ^e	0.086 ± 0.015 ^e	0.028
	p	0.201	0.004	
G'aenial Achord	Kontrol	0.073 ± 0.014 ^a	0.085 ± 0.007 ^a	0.052
	Andorex	0.084 ± 0.011 ^c	0.107 ^c ± 0.015 ^c	0.009
	Listerine Cool Mint	0.074 ± 0.011 ^e	0.095 ± 0.011 ^e	0.008
	p	0.117	0.003	
Charisma Diamond One	Kontrol	0.136 ± 0.013 ^b	0.148 ± 0.015 ^b	0.020
	Andorex	0.135 ± 0.016 ^d	0.160 ± 0.019 ^d	0.008
	Listerine Cool Mint	0.149 ± 0.010 ^f	0.164 ± 0.013 ^f	0.037
	p	0.05	0.104	

Sütunlarda üst simge olarak verilen aynı küçük harfler test edilen rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülük değerleri arasında anlamlı fark olmadığını göstermektedir (p<0.05).

Kontrol, Andorex ve Listerine gruplarından elde edilen yüzey pürüzlülük değerleri karşılaştırıldığında; başlangıç ölçümlerinde ağız gargara grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0.05$), ağız gargalarında bekletildikten sonra Omnichroma ve G-aenial A'chord ile hazırlanan örneklerden elde edilen yüzey pürüzlülük değerlerinin ağız gargara grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu görüldü ($p<0.05$). Charisma Diamond One ile hazırlanan örneklerden elde edilen yüzey pürüzlülük değerlerinin ise ağız gargara grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı (Tablo 3).

Ağız gargara gruplarının her birinde çalışmada kullanılan rezin kompozitlerin mikrosertlik değerleri karşılaştırıldığında; tüm gruplarda Charisma Diamond One ile hazırlanan örneklerde hem başlangıç hem de ağız gargalarında bekletildikten sonra elde edilen yüzey pürüzlülük değerlerinin Omnichroma ve G-aenial A'chord ile hazırlanan örneklere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3).

Renk değişimi

Çalışmada tüm gruplarda en yüksek renk değişimini gösteren ΔE_{00} değerleri Omnichroma ile hazırlanan örneklerden elde edildi. Test edilen universal rezin kompozitlerin herbirinden elde edilen ΔE_{00} değerleri karşılaştırıldığında; kontrol ve Andorex ağız gargarası içinde bekletilen örneklerde test edilen universal rezin kompozitlerden elde edilen ΔE_{00} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu ($p<0.05$), Listerine ağız gargarası içerisinde bekletilen örneklerde ise ΔE_{00} değerleri açısından kullanılan universal rezin kompozitlerin arasında istatistiksel olarak farklılığın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Her bir universal rezin kompozitin içinde ağız gargara gruplarından elde edilen ΔE_{00} değerleri karşılaştırıldığında; test edilen universal rezin kompozitlerin tümünde de en yüksek ΔE_{00} değerlerinin Andorex ağız gargarasında bekletilen örneklerden elde edildiği, bunu sırasıyla Listerine ağız gargarasında bekletilen örneklerin ve kontrol grubundaki örneklerden elde edilen ΔE_{00} değerlerinin izlediği ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmada test edilen tüm gruplardan elde edilen ortalama ΔE_{00} değerleri ve gruplar arası istatistiksel ilişki

Ağız Gargaraları	Renk Değişimi				p
	Omnichroma	G-aenial A'chord	Charisma Diamond One		
	Ortalama $\Delta E_{00} \pm$ Standart sapma	Ortalama $\Delta E_{00} \pm$ Standart sapma	Ortalama $\Delta E_{00} \pm$ Standart sapma		
Kontrol	2.06 \pm 0.40	0.86 \pm 0.61	1.09 \pm 0.52	0.001	
Andorex	4.55 \pm 0.56	3.69 \pm 0.55	3.55 \pm 0.45	0.006	
Listerine	2.77 \pm 0.57	2.62 \pm 0.17	2.19 \pm 0.51	0.059	
p	<0.001	<0.001	<0.001		

TARTIŞMA

Üniversal rezin kompozitlerin mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişimi üzerine farklı içeriğe ve pH'ya sahip iki farklı ağız gargarasının etkisinin incelendiği bu çalışmada, hazırlanan rezin kompozit örneklerin yüzeylerine polisaj uygulandıktan sonra 24 saat yapay tükürük içerisinde bekletildi. Böylece örnek yüzeylerinde ağız ortamında bulunan tükürüğün doğal etkisinin oluşturulması amaçlandı.

Literatürde ağız gargalarının rezin kompozit restorasyonların yüzey özellikleri üzerinde etkisinin olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır.^{14,15} *In vitro* olarak yapılan çalışmalarda hazırlanan örnekler test edilen ağız gargalarının içinde belirli sürelerde bekletilmektedir. Ancak, rezin kompozit örneklerin ağız gargaları içerisinde bekletilme süreleri farklılık gösterdiğinden, çalışmalardan elde edilen bulgular farklı olabilmektedir. Bununla birlikte, 12 saat süre ile rezin kompozit örneklerin ağız gargarası içerisinde bekletilmesinin bir yıl boyunca günde bir kez 2 dk gargara yapmaya eş değer olduğu belirtilmiştir.¹³ Ağız

gargaralarını üreten firmalar ise etkin fonksiyon görmesi için gargaların günde iki kez 2 şer dk kullanımını önermektedir.¹⁶ Bu bilgilere dayanarak günde iki defa kullanımı taklit edebilmek amacıyla hazırladığımız rezin kompozit örnekler 24 saat süre¹³ ile ağız gargaları içerisinde bekletildi ve ağız gargalarının bir yıllık kullanıma eş değer etki oluşturması hedeflendi.

Çalışmada, test edilen universal rezin kompozitlerin mikrosertliği, yüzey pürüzlülüğü ve renk değişiminde ağız gargalarının içeriğinin anlamlı bir etki gösterdiği saptandı. Çalışmanın sıfır hipotezi reddedildi.

Test edilen tüm universal rezin kompozitlerin mikrosertlik değerlerinin ağız gargaları içerisinde bekletildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gösterdiği saptandı. Mikrosertlik değerlerindeki azalmaya çalışmada kullanılan ağız gargalarının alkol içermesi neden olabilir. Alkol ağız gargalarına çözücü, tat arttırıcı ve antiseptik ajan olarak ilave edilmektedir. Ancak ağız gargalarına ilave edilen alkol oranı yüksek olduğunda, alkolün rezin kompozitin polimer matriksinde plastikleşmeye neden

olduğu ve bunun sonucunda rezin kompozit yüzeyinde yumuşama gözlemlendiği belirtilmiştir. Alkol oranının yanı sıra, ağız gargarasının pH'sı da yüksek olursa rezin kompozitin yüzey mikrosertlik değerlerinde anlamlı düzeyde azalma ve yüzey özelliklerinde bozulmanın görüleceği rapor edilmiştir.^{17,18} Bu çalışmada kullanılan ağız gargaralarının ölçülen pH değerleri Andorex için 5.5-7, Listerine Cool Mint için ise 3.92'dir. Her iki ağız gargarasının da mikrosertlik değerlerinde en fazla azalma Charisma Diamond One ile hazırlanan örneklerde görüldü. Ancak bu azalmanın Listerine Cool Mint ağız gargarasında Andorex ağız gargarasına göre anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı. Buna Listerine Cool Mint ağız gargarasının düşük pH'ya sahip olması neden olabilir. En az anlamlı azalma ise Omnichroma ile hazırlanan ve Listerine Cool Mint ağız gargarasında bekletilen örneklerden elde edildi. G-aenial A'chord ile hazırlanan ve Andorex ağız gargarası içerisinde bekletilen örneklerde ise mikrosertlik değerlerinin Listerine Cool Mint ağız gargarası içerisinde bekletilen örneklere kıyasla daha yüksek olduğu saptandı. Test edilen üniversal rezin kompozitlerin yüzey mikrosertlik değerlerinin farklı olmasında üniversal rezin kompozitlerin kimyasal farklılıklarının (doldurucu tipi, miktarı, boyutu, monomer yapısı) rolü olabilir.

Charisma Diamond One ve G-aenial Achord ile hazırlanan rezin kompozit örneklerin hem başlangıç hem de ağız gargarasında bekletildikten sonra elde edilen mikrosertlik değerlerinin Omnichroma ile hazırlanan örneklerle göre daha yüksek olduğu görüldü. Elde ettiğimiz bu bulgu literatür ile benzerlik göstermektedir.¹⁹ Çünkü Omnichroma'nın içeriğinde TEGDMA bulunmaktadır.¹⁹ Bu monomer diğer monomere göre daha fazla hidrofilik özellik göstermektedir. Buna bağlı olarak da Omnichroma'nın daha fazla hidrolitik bozunmaya uğrayacağı beklenebilirdi. Omnichroma içeriğinde bulunan küresel şekle sahip 260 nm boyutundaki doldurucuların mikrosertlik değerindeki farklılığa neden olduğu düşünülebilir.¹⁹

Çalışmada yüzey pürüzlülük değerlerinin ağız gargarasında bekletildikten sonra artış gösterdiği görüldü. Bu durum ağız gargaraları içeriğindeki alkol oranından kaynaklanabilir. Alkolün rezin matris ile doldurucu ara yüzünde çekme gerilimleri oluşturarak doldurucu partiküllerin uzaklaşmasını kolaylaştırdığı ve dolayısıyla pürüzlülük değerlerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir.¹⁸ Penugonda ve ark.¹⁸ tarafından yapılan bir çalışmada, rezin kompozitlerin yüzey pürüzlülüğünün ağız gargaralarının içerdiği alkol oranıyla doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeninin polimerik matrisin şişmesi ve reaksiyona girmemiş monomerlerin ve oligomerlerin sızması olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada Andorex ağız gargarası içerisinde bekletilen rezin kompozit örneklerde yüzey pürüzlülüğünde daha fazla artış olduğu tespit edildi. Bu durum Andorex ağız gargarası içerisinde yer alan alkol, klorheksidin glukonat ve benzydamin hidroklorür içeriğinden kaynaklanabilir. Klorheksidin glukonat

yüksek iyonik konsantrasyona sahiptir.²⁰ Bu da rezin kompozitten çözünebilir bileşenlerin salınmasına ve dolayısıyla yüzey pürüzlülüğünün artmasına neden olur. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Abo El Naga ve Yousef²⁰ tarafından yapılan bir çalışmada, klorheksidin glukonat içeren ağız gargaralarına maruz bırakılan rezin kompozit örneklerinin yüzey pürüzlülüğünün arttığı bildirilmiştir.

Omnichroma ile hazırlanan rezin kompozit örneklerin Andorex ağız gargarası içerisinde bekletilmesi sonucunda yüzey pürüzlülük değerlerinde daha anlamlı bir artış olduğu görüldü. Omnichromanın doldurucu oranı diğer rezin kompozitlere göre daha azdır ve ana seyreltici monomer olarak TEGDMA içerir.¹⁹ TEGDMA diğer metakrilat monomere kıyasla suda daha yüksek çözünürlük sergilemektedir. Su emiliminin, rezin matrisi ve matris/doldurucu partikül ara yüzeyinde hidrolitik bozunmaya neden olduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak doldurucu partiküllerin rezin matrisinden ayrılmasının kolaylaştığı ve dolayısıyla rezin kompozitin yüzey pürüzlülüğünün arttığı belirtilmiştir.¹⁹

Çalışmada elde edilen diğer bir bulgu ise üniversal rezin kompozitlerden elde edilen ΔE_{00} değerlerinin Andorex ağız gargarasının kullanıldığı grupta Listerine Cool Mint ağız gargarasına göre daha yüksek elde edilmesidir. Diğer bir deyişle, test edilen üniversal rezin kompozitlerin renk değişiminde Andorex ağız gargarasının daha anlamlı etki oluşturmuştur. Andorex ağız gargarası esasen klorheksidin glukonat ile benzydamin hidroklorür içermektedir. Klorheksidin'in boyayıcı etkisi bilinmektedir.²¹ Baig ve ark.²² tarafından yapılan bir çalışmada, %0.2 klorheksidin glukonat içeren ağız gargarasının nano dolduruculu rezin kompozitlerde fark edilebilir renk değişikliğine neden olduğu belirtilmiştir. Çalışmamız sonuçları da Baig ve ark.²² sonuçlarını destekler niteliktedir. Ayrıca listerine Cool Mint ağız gargarasında da renk değişiminin olduğu gözlemlendi. Ancak bu değişimde üniversal rezin kompozitin yapısal özelliklerinin bir rolü olmadığı görüldü.

Bu çalışma, *in vitro* olarak gerçekleştirilen bir çalışma olduğundan tam olarak ağız ortamını taklit etmemektedir. Şöyle ki, ağız içerisinde fonksiyon gören çoğu restorasyonun sadece tek bir yüzeyi ağız ortamı şartlarına maruz kalır. Ancak çalışmada hazırlanan örneklerin tüm yüzeyleri ağız gargarası ile temas etmiştir. Bu çalışmanın bir kısıtlamasıdır. Bu nedenle, günümüzde popüler olan üniversal rezin kompozitlerin yüzey özellikleri ve renk değişimi ile ilgili başka çalışmalar yapılmasının klinik olarak faydalı olacağı kanısındayız.

SONUÇ

Bu çalışmanın sınırları dahilinde;

Çalışmada kullanılan üniversal rezin kompozitlerin tümünde de ağız gargarasında bekletildikten sonra mikrosertlik değerinde azalma, yüzey pürüzlülük

değerinde artma gözlemlendi. Ayrıca renk değişimini gösteren ΔE_{00} değerlerinde de artma olduğu tespit edildi.

Mikrosertlik değerlerinde en fazla azalma Charisma Diamond One ile hazırlanan ve Listerine Cool Mint ağız gargarasının kullanıldığı grupta görüldü.

Yüzey pürüzlülük değerlerinde en fazla artma Omnichroma ile hazırlanan ve Andorex ağız gargarasının kullanıldığı gruptaki örneklerden elde edildi.

En yüksek renk değişimini gösteren ΔE_{00} değerleri Omnichroma ile hazırlanan örneklerden elde edildi. Ünlversal rezin kompozitlerin tümünde de en yüksek ΔE_{00} değerleri Andorex ağız gargarasında bekletilen örneklerden elde edildi.

KAYNAKLAR

1. Mansurov ZA. Recent Achievements and Future Challenges in Nanoscience and Nanotechnology. Eurasian Chem J 2020; 22: 241–53.
2. Moszner N, Salz U. New developments of polymeric dental composites. Prog Polym Sci 2001; 26: 535-76.
3. Ferracane JL. Resin composite- state of the art. Dent Mater 2011; 27: 29-8.
4. Vichi A, Ferrari M, Davidson CL. Color and opacity variations in three different resin based composite products after water aging. Dent Mater 2004; 20: 530-34.
5. Aydın N, Karaođlanođlu S, Oktay EA, Ersöz B. Investigation of single shade composite resin surface roughness and color stability. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2021; 31: 207-14.
6. Akgül S, Gündođdu C, Çalışkan Z, Çelik A, Bala O. Farklı İçeceklerin Ünlversal Resin Kompozitlerin Renk Stabilitesi ve Yüzey Özelliklerine Etkisinin İncelenmesi. Selcuk Dent J 2022; 9: 445-50.
7. Ozer S, Sen Tunc E, Tuloglu N, Bayrak S. Solubility of two resin composites in different mouthrinses. Biomed Res Int 2014;1-5.
8. Dos Santos PA, Garcia PP, De Oliveira AL, Chinelatti MA, Palma-Dibb RG. Chemical and morphological features of dental composite resin: influence of light curing units and immersion media. Microsc Res Tech 2010; 73: 176-81.
9. Miranda DDA, Bertoldo CEDS, Aguiar FHB, Lima D, Lovadino JR. Effects of mouthwashes on Knoop hardness and surface roughness of dental composites after different immersion times. Brazil Oral Res 2011; 25: 168-73.
10. Bagheri R, Burrow MF, Tyas M. Influence of foodsimulating solutions and surface finish on susceptibility to staining of aesthetic restorative materials. J Dent 2005; 33: 389-98.
11. Menon A, Ganapathy DM, Mallikarjuna AV. Factors that influence the colour stability of composite resins. Drug Invent Tod 2019; 11: 744-49.
12. Tekçe N, Tuncer S, Demirci M, Serim ME, Baydemir C. The effect of different drinks on the color stability of different restorative materials after one month. Restor Dent Endod 2015; 40: 255-61.
13. Gurgan S, Onen A, Koprulu H. *In vitro* effects of alcohol-containing and alcohol-free mouthrinses on microhardness of some restorative materials. J Oral Rehabil 1997; 24: 244-6.
14. De Moraes Sampaio GA, Peixoto LR, de Vasconcelos Neves G, do Nascimento Barbosa D. Effect of mouthwashes on color stability of composite resins: A systematic review. J Prosth Dent 2021; 126: 386-92.
15. Villalta P, Lu H, Okte Z, Garcia-Godoy F, Powers JM. Effects of staining and bleaching on color change of dental composite resins. J Prosthet Dent 2006; 95: 137-42.
16. Moran JM. Chemical plaque control-prevention for the masses. Periodonto 2000; 15: 109-17.

17. Yesilyurt C, Yoldas O, Altintas SH, Kusgoz A. Effects of food-simulating liquids on the mechanical properties of a silorane-based dental composite. Dent Mater J 2009; 28: 362-7.

18. Penugonda B, Settembrini L, Scherer W, Hittelman E, Strassler H. Alcohol-containing mouthwashes: effect on composite hardness. J Clin Dent 1994; 5: 60-2.

19. Oivanen M, Keulemans F, Garoushi S, Vallittu PK, Lassila L. The effect of refractive index of fillers and polymer matrix on translucency and color matching of dental resin composite. Biomater Investig Dent 2021; 8: 48-3.

20. Abo El Naga A, Yousef M. Evaluation of different restorative materials after exposure to chlorhexidine. J Am Sci 2012; 8: 628-31.

21. Carpenter G, Pramanik R, Proctor G. An *in vitro* model of chlorhexidine-induced tooth staining. J Periodont Res 2005; 40: 225-30.

22. Baig AR, Shori DD, Shenoj PR, Ali SN, Shetti S, Godhane A. Mouthrinses affect color stability of composite. J Conserv Dent 2016; 19: 355.

Effects of different mouthwashes on microhardness, surface roughness and color change of universal resin composites

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the effect of different mouthwashes (Andorex and Listerine Cool Mint) on the microhardness, surface roughness and color change of different universal resin composites (Omnichroma, G-aenial A'chord and Charisma Diamond One).

MATERIALS AND METHOD: A total of 90 specimens were prepared, 30 for each of the resin composites used in the study, the prepared samples were kept in artificial saliva for 24 hours. Initial microhardness measurements were measured by using a Vickers hardness measuring device, surface roughness measurements were made by using a profilometer device, and color measurements were made by using a spectrophotometer device. The specimens were randomly divided into three groups. Each group was immersed in artificial saliva, in Andorex mouthwash, and in Listerine Cool Mint mouthwash for 24 hours respectively. Microhardness, surface roughness, and color measurements were measured again. The obtained data were analyzed with a one-way analysis of variance and Tukey's multiple comparison test at a statistical significance level of $p<0.05$.

RESULTS: It was observed that all universal resin composites showed a decrease in surface microhardness values and an increase in roughness values after immersed in mouthwash. The greatest color change was obtained from the specimens which were immersed in Andorex mouthwash. The color change of the specimens prepared with Omnichroma immersed in Andorex mouthwash was significantly higher than the other groups ($p<0.05$).

CONCLUSION: The ingredients of the mouthwashes used may play a role in the microhardness, surface roughness, and color change of universal resin composites.

KEYWORDS: Composite dental resin; color; mouthwashes; surface properties

Case report

Megalith of the Wharton's duct: Review of literature and a case report

Sercan Küçükkurt *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Istanbul Aydın University, Istanbul, Türkiye***ABSTRACT**

Sialolithiasis, the most common disorder affecting salivary glands, occurs when calcified formations obstruct the ducts or glands. Typically, these formations, known as sialoliths, measure between 5 and 10 mm; however, those exceeding 15 mm are classified as megaliths. While sialoliths commonly manifest in the submandibular glands, they can develop in any salivary gland duct, with the Wharton's duct of the submandibular gland being a frequent site. These stones, formed from calcified organic material within the secretory system, can lead to pain, swelling, and disruptions in saliva flow. Chronic sialolithiasis, the primary contributor to acute and chronic infections in salivary glands, is closely associated with stone formation. The precise cause remains unclear, yet it is linked to chronic sialadenitis and partial obstruction. On the contrary, megaliths are exceptionally rare and tend to occur more frequently in male patients. The present article presents a case involving a 19 mm long megalith detected at the duct mouth of the left submandibular gland, which was treated through surgical intervention. Additionally, a comprehensive literature review on this specific topic was conducted.

KEYWORDS: Salivary gland calculi; sialolithiasis; Wharton's duct**CITATION:** Küçükkurt S. Megalith of the Wharton's duct: Review of literature and a case report. *Acta Odontol Turc* 2025;42(1):36-42**EDITOR:** Yeliz Kılınc, Gazi University, Ankara, Türkiye**COPYRIGHT:** © 2025 Küçükkurt. This work is licensed under a [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Unrestricted use, distribution and reproduction in any medium is permitted provided the original author and source are credited.**FUNDING:** None declared.**CONFLICT OF INTEREST:** None declared.*[Abstract in Turkish is at the end of the manuscript]***INTRODUCTION**

Sialolithiasis, the primary concern affecting salivary glands, involves the development of salivary stones within ducts or glands and is estimated to occur in approximately 1.2% of adults.^{1,2} This condition, also called salivary calculi, predominantly manifests in the submandibular gland and its duct, constituting more than 80% of documented cases.^{3,4}

The submandibular gland is particularly susceptible to sialolithiasis due to the distinctive characteristics of Wharton's duct, which include its lengthy and convoluted path and the specific properties of saliva.^{2,3} Notably, there is a significant gender difference, with males being twice as likely as females to experience this condition. It tends to affect individuals in their fourth to sixth decades of life.^{1,4}

While most cases exhibit intermittent pain and swelling, the severity depends on the degree of obstruction and the resulting pressure in the gland, particularly noticeable during meals.^{3,4} Radiographically, salivary stones usually appear as visible masses, but not all are discernible through standard X-rays. The diagnostic arsenal incorporates cone-beam computed tomography (CBCT) for assessing the submandibular duct.^{3,5}

Giant sialoliths, commonly known as megaliths, represent a rare form of sialolithiasis characterized by salivary stones exceeding 15 mm in any dimension.^{6,7} This distinct subset of sialoliths is primarily found in the submandibular gland and its duct, presenting diagnostic challenges due to their infrequency and potential impact on salivary gland function. A comprehensive literature review reveals only 29 reported cases of megaliths in Wharton's duct in the past 22 years, underscoring their rarity and emphasizing the importance of heightened clinical awareness.⁶

This article presents a case involving a megalith, a sizable salivary stone measuring 19 mm in length, detected at the duct mouth of the left submandibular gland. The case was successfully treated through surgical intervention. Additionally, a comprehensive literature review was conducted to provide a detailed exploration of relevant information and insights from existing studies and reports.

Received: November 14, 2023; Accepted: January 22, 2024

*Corresponding Author: Dr. Sercan Küçükkurt, Istanbul Aydın University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Beşyol Mahallesi, Akasya Sokak No: 6, Küçükçekmece, Istanbul, Türkiye; E-mail: sercankucukkurt@aydin.edu.tr

CASE REPORT

A 54-year-old man sought treatment at Istanbul Aydın University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, due to persistent and painful purulent discharge from the unilateral submandibular ducts. The patient had no significant medical history, and no underlying conditions contributing to sialolith formation were identified.

Upon thorough examination, it was revealed that the issue originated as a minor swelling, evolving over nine months and eventually rupturing, leaving a yellowish-white mass on the right floor of the mouth. The patient underwent discomfort and the release of pus from the affected area. The enlargement exhibited a slow initiation, progressively growing in magnitude. The patient also reported an altered taste sensation for one year, accompanied by occasional pus discharge.

No symptoms of dysphagia or tongue elevation were reported. The patient was conscious, cooperative, and within normal vital sign limits. Pain, described as dull and intermittent, was associated with meals, with the swelling enlarging during and after meals.

Extraoral examination showed a localized swelling in the left submandibular region, exhibiting tenderness and softness upon palpation, with normal overlying skin. Intraoral examination revealed edematous flooring on the left side of the mouth. Bimanual palpation detected a hard mass measuring approximately 2 × 1 cm in the left canine region. The overlying mucosa displayed standard color, except where a break exposed the underlying yellowish mass. Milking of the left submandibular gland resulted in minimal saliva but pus discharge. Notably, the entity has not adhered to underlying structures (Figure 1).

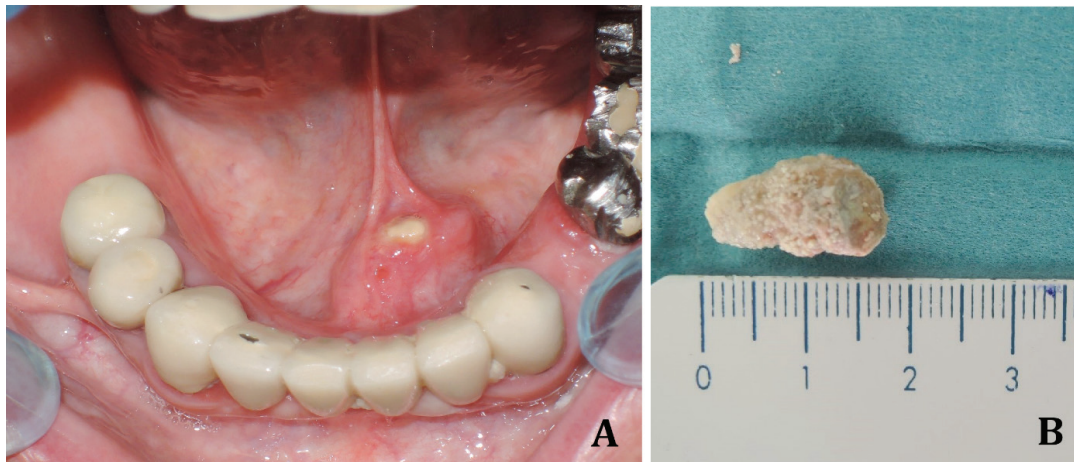


Figure 1. (A) Preoperative intraoral image, (B) Appearance after the sialolith removal, measuring 19 mm in length and 12 mm in diameter.

The mandible's orthopantomogram (OPG) showed a calcified mass resembling an impacted canine tooth in the left canine region. The OPG displayed a radioopaque mass in the left body of the mandible, measuring approximately 2 × 1 cm, extending 1

cm above the apices of teeth 33 and 34 and 4 cm below the lower border of the mandible. Subsequent computerized tomographic (CT) scans confirmed the presence of a cylindrical and elongated sialolith within the left Wharton's duct, leading to the diagnosis of the left submandibular duct sialolith (Figure 2).

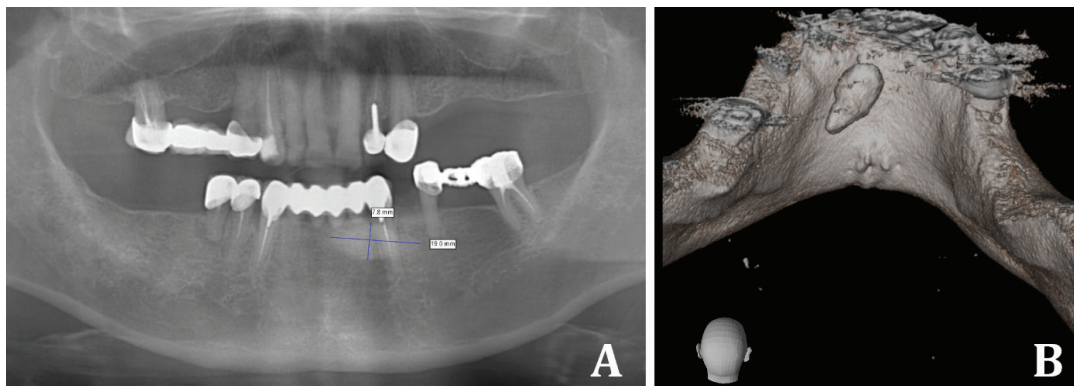


Figure 2. Image of the lesion on the (A) OPG and (B) a three-dimensional model created using CBCT.

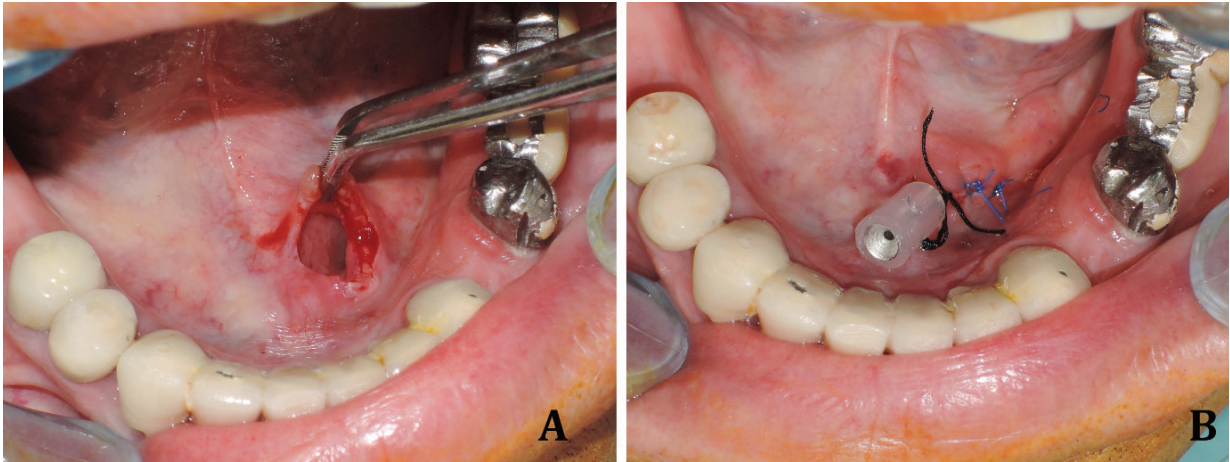


Figure 3. (A) Access to the lesion was achieved with a conservative incision, revealing the expanded duct opening after removing the lesion, (B) Suturing of the incision line with polypropylene sutures and fixation of the catheter placed to preserve canal integrity with silk stitches.

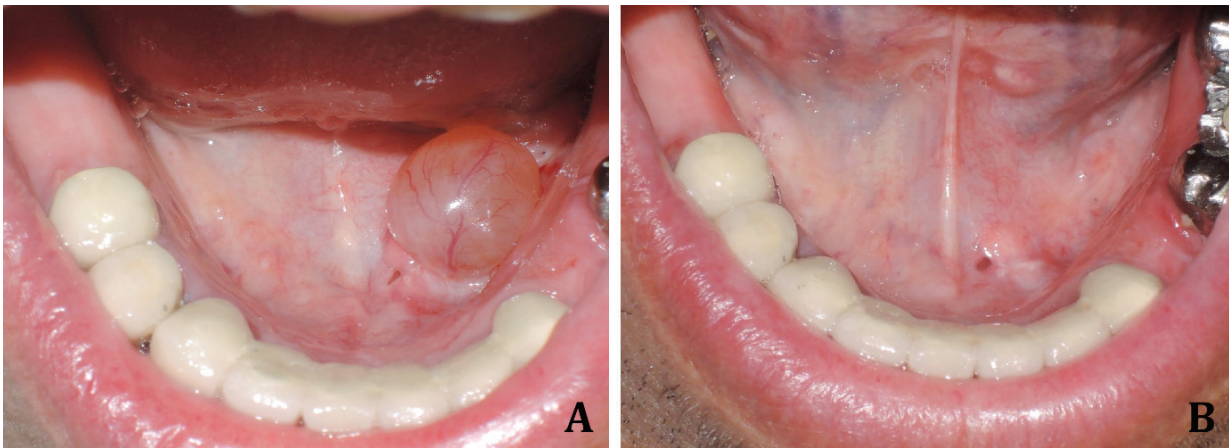


Figure 4. (A) On the 10th-day post-operation, dimensional almost normalization of the salivary gland duct opening and the region, presumed to be a ranula formed after surgical trauma, (B) Intraoral view in the first month after the operation.

With informed consent, the giant sialolith was surgically removed via an intraoral approach under local anesthesia, using transoral sialolithotomy and sialodochoplasty for minimal invasiveness. Upward and medial pressure was applied to stabilize the floor of the mouth and accurately locate the sialolith. A longitudinal incision was made over the stone, followed by meticulous mucosal dissection to expose and mobilize the sialolith. The wound was closed only at the mucosal layer. Examination post-removal revealed a hard, yellow, elongated stone measuring 19 mm in length and 12 mm in diameter. A drainage catheter was inserted postoperatively to manage purulent discharge. On the tenth day post-surgery, a ranula formation

was noticed in the area, believed to be a result of surgical trauma. The ranula was addressed through a straightforward surgical intervention (Figure 3).

Postoperatively, the patient received antibiotics (amoxicillin + clavulanate, 2000 mg/day) and an analgesic (Dexketoprofen 25 mg/day) for five days. The drainage catheter was removed after 48 hours. Reassessment on the seventh postoperative day indicated normalcy in the left submandibular gland, with clear salivary flow from the healed duct (Figure 4). After a three-year follow-up, it was observed that the patient showed no symptoms, displaying adequate glandular function and normal, uninterrupted salivary flow.

DISCUSSION

In the literature review using the PUBMED database, a total of 59 case reports were found in 51 articles as a result of the search with the terms “Giant Submandibular Sialolith,” “Large Submandibular Sialolith” and “Submandibular Megalith” among the articles published between 2000 and 2023 (Table 1).

When the dimensions of the sialoliths reported in the case reports are listed according to the largest value in the dimensions, the largest sialolith was reported as 72 mm by Rai and Burman⁸ in 2009. The average size of 59 cases was found to be 32.5 mm. When the area between 15-35 mm was divided into megaliths, and those over 35 mm were divided into giant sialoliths, the average size of 35 megalith cases was found to be 25.2 mm, and the average size of 24 giant sialoliths was found to be 43.1 mm. While the general average age of the cases is 47.5, it is 46.5 for giant sialoliths and 48.1 for megaliths. Fifty-one of the cases are male, and only 8 of them are female. This age range and male dominant gender status appear to be compatible with the data in the literature.^{1,9}

Sialoliths, common in sialadenitis, are calcified formations in salivary ducts or glands. They consist of glycoproteins, mucopolysaccharides, and inorganic substances. These stones form around a central core, appearing as radiopaque masses mostly in submandibular glands.^{9,10}

Giant sialoliths or megaliths are a rare subset of salivary gland disorders. In the literature, stones exceeding 15 mm in any dimensional value are referred to as megaliths, while those surpassing 35 mm are classified as giants.^{11,12}

They mainly affect males, with the submandibular gland being the primary location in 94% of cases.^{1,13} The etiology and pathogenesis align with conventional sialolithiasis theories, involving the deposition of calcium salts around an initial organic nidus.^{2,13} Diagnosis involves various radiographic studies, and treatment plans vary based on the stone type and location.^{7,14} Options include simple approaches, surgery, or advanced methods like shock wave treatment and sialoendoscopy.^{3,15}

Sialolithiasis, a condition characterized by the formation of salivary gland stones, is prevalent among individuals between the ages of 30 and 50, and it tends to affect males more frequently.^{1,9} It is notably rare in children. The submandibular duct or gland (80%) is the most commonly affected, followed by the parotid gland (18%), and rarely the sublingual gland (2%).^{2,16,17}

The etiology and pathogenesis of sialoliths are intricate and not completely comprehended, reflecting the complex and multifaceted nature of their origin and development. Sialoliths develop when calcium salts accumulate around an initial organic core. This core consists of altered salivary mucins, bacteria, and shed epithelial cells.^{11,15,18} Traditional theories propose a

Table 1. Evaluation of 59 cases included in 51 articles obtained as a result of scanning between 2000 and 2023 using the PUBMED database

REFERENCE	SIZE (mm)	AGE	GENDER
Rai and Burman ⁸	72	60	M
Chaidas <i>et al.</i> ⁶	58	72	M
Rauso <i>et al.</i> ⁴¹	56	56	M
Shahoon <i>et al.</i> ⁴²	55	25	M
Lim <i>et al.</i> ⁴³	50	59	M
Sakthivel <i>et al.</i> ⁴⁴	50	42	M
Bodner ⁴⁵	45	50	M
Rodrigues <i>et al.</i> ²¹	45	48	F
Akinyamoju and Adisa ³²	44	54	M
Singh <i>et al.</i> ¹⁵	42	40	M
Fowell and MacBean ⁴⁶	41	58	M
Iwai <i>et al.</i> ⁴⁷	41	53	M
Abraham <i>et al.</i> ¹²	40	45	M
Pandarakalam <i>et al.</i> ⁴⁸	40	68	M
Mathew <i>et al.</i> ⁴⁹	39	50	M
Omezli <i>et al.</i> ²	37	35	M
Ledesma-Montes <i>et al.</i> ⁵⁰	36	34	M
Arslan <i>et al.</i> ²⁴	35	42	M
Chan and Patel ⁵¹	35	27	M
El Gehani <i>et al.</i> ⁵²	35	41	M
Emir <i>et al.</i> ⁵³	35	57	M
Goh <i>et al.</i> ⁵⁴	35	34	M
Iqbal <i>et al.</i> ¹⁶	35	55	M
Raveenthiran <i>et al.</i> ⁵⁵	35	10	F
Krishnan <i>et al.</i> ⁵⁶	34	41	M
Alkurt and Peker ⁵⁷	31	65	M
Bhullar <i>et al.</i> ⁵⁸	31	45	M
Bodner ⁴⁵	30	45	M
Bodner ⁴⁵	30	25	M
Cottrell <i>et al.</i> ⁵⁹	30	75	M
Demircan and Isler ⁶⁰	30	62	M
Oliveira <i>et al.</i> ²²	30	42	M
Yıldırım ⁶¹	30	56	M
Alkurt and Peker ⁵⁷	28	45	M
Al Hussona ⁶²	28	21	M
Gupta <i>et al.</i> ⁴	28	48	M
Kumar <i>et al.</i> ⁶³	28	29	M
Mohsin <i>et al.</i> ¹⁴	28	47	M
Shetty and Sharma ⁶⁴	27	50	M
Biddle and Arora ⁶⁵	26	48	M
Bodner ⁴⁵	26	46	M
El Gehani <i>et al.</i> ⁵²	25	32	F
Gadve <i>et al.</i> ⁶⁶	25	45	M
Krishnan <i>et al.</i> ⁵⁶	25	32	F
Mao <i>et al.</i> ¹¹	25	75	F
Soares <i>et al.</i> ⁶⁷	25	54	F
Thong <i>et al.</i> ²⁰	25	71	M
Rivera-Serrano and Schaitkin ⁶⁸	23	69	M
Ungari <i>et al.</i> ⁶⁹	23	70	M
Boffano and Gallesio ³⁶	22	48	M
Graziani <i>et al.</i> ⁷⁰	22	61	M
Arun Kumar <i>et al.</i> ⁷¹	20	10	M
Nilesh <i>et al.</i> ⁷²	20	37	M
Oteri <i>et al.</i> ¹³	20	40	F
Bodner ⁴⁵	19	61	M
Brooks <i>et al.</i> ⁷	19	63	M
Bodner ⁴⁵	18	61	M
Ben-Shoshan and Lacroix ⁷³	17	16	M
Oteri <i>et al.</i> ¹³	15	51	F
MEAN	32.5	47.5	51M, 8 F

mm: Millimeter, M: Male, F: Female

two-phase process: forming a central core through salt precipitation and layered deposition. Metabolic factors and variations in the sphincter-like mechanism of the duct may contribute. Reduced salivary flow, stagnation, dehydration, changes in salivary pH, foreign bodies, and physical trauma further contribute.^{9,14} Sialoliths are not exclusive to systemic issues and can also be linked to conditions like gout, Sjögren's syndrome, the use of anticholinergics and antisialogogues medications, local trauma, head and neck radiotherapy, advanced age, and renal impairment, all of which can contribute to the formation of sialoliths.^{9,19}

Clinical features of sialolithiasis encompass symptoms such as pain, swelling, and tenderness, particularly heightened during meals when there is an increase in salivary flow. Secondary infections may lead to fever, redness, and pus discharge. Common indicators include tenderness, trismus, decreased salivary flow, and purulent discharge at the duct's opening. Palpation along the duct may reveal a sialolith. Some cases may be asymptomatic.¹⁹⁻²²

The Mealtime Syndrome presents as moderate to severe pain and swelling in major salivary glands, particularly the submandibular gland, triggered by meal-related salivary flow stimulation. Obstruction by sialoliths leads to saliva accumulation, causing pain and swelling.^{15,23} Patients may experience difficulty swallowing, tenderness, trismus, decreased salivary flow, and occasionally, purulent discharge. Careful clinical examination and radiographic imaging are essential for diagnosis and management.²³

Radiographic features play a crucial role in the diagnosis of sialolithiasis, offering essential details about the size, location, and mineral composition of the calculi. Submandibular gland sialoliths are usually visible on conventional radiographs as they are radiopaque in 80–94% of cases. The elongated or smooth cylindrical appearance of ductal sialoliths and the round or oval configuration within the gland help characterize them.^{24,25} However, sialoliths might be too small or insufficiently mineralized in the early stages to show up on X-rays. Radiolucent submandibular sialoliths, which do not appear clearly on X-rays, pose a diagnostic challenge and are documented in 20% to 43% of cases.^{12,23} Various imaging methods, including sialography, xeroradiography, ultrasonography, scintigraphy, and advanced techniques like computerized tomography and magnetic resonance imaging, complement conventional radiography, providing a comprehensive diagnostic approach.^{3,5,14,25}

The diagnosis of sialoliths entails a comprehensive evaluation, including an analysis of patient history, clinical examination, and the utilization of imaging methods. Symptoms include pain, swelling, and issues during or after meals. Clinical examination helps identify potential problems. Radiographic methods like panoramic and occlusal radiographs are crucial for visualizing calcified sialoliths. Advanced

techniques such as sialography, ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging provide additional details.^{14,25,26} Sialography is useful for radiolucent stones, while ultrasound helps locate stones within the gland. These tools together provide a precise understanding of the sialolith's characteristics, guiding personalized management plans.^{8,27}

Histopathologic features of sialoliths reveal gross characteristics such as rigid calcified masses exhibiting concentric layers and a central core. The stones, mainly made up of glycoproteins, mucopolysaccharides, and cellular debris, may exhibit concentric layers surrounding a central core of amorphous material.^{28,29} Microscopically, the calcified mass reveals a layered structure, with microcrystalline apatite or whitlockite as the primary minerals. If the associated duct is removed, there may be evidence of squamous, oncocyctic, or mucous cell metaplasia. Periductal inflammation is a common finding, indicating the interaction between stone formation and the glandular environment.^{30,31}

The prognosis for individuals with sialoliths is generally favorable, especially when prompt and appropriate management is implemented. Small stones treated conservatively often lead to complete resolution.^{22,32,33} Larger stones may require surgical removal or advanced techniques but are also associated with favorable outcomes. Surgical removal of the gland may be necessary in cases of chronic inflammation or recurrent infections, potentially affecting salivary function. Early diagnosis and intervention are crucial to prevent complications.^{3,9,14,32-34}

The management and treatment of sialoliths are contingent upon factors such as size, location, and the presence of multiple stones. For small, single stones, conservative measures such as applying local heat, massaging the gland, and using sialogogues may be employed. Mechanical removal or sialolithectomy may be attempted for stones located at the periphery. Sialolithectomy, involving intraoral ductotomy, is an option for stones in specific ductal regions. Surgical removal, either intraorally or extraorally under general anesthesia, becomes necessary for multiple stones, those near the gland hilum, or when recurrent infections compromise the gland.^{18,33-37}

Advanced, non-invasive techniques like Extracorporeal Shortwave (ESW) and Intracorporeal Endoscopic lithotripsy (sialoendoscopy) provide alternatives for fragmenting stones without major surgery. ESW lithotripsy uses shock waves externally, while sialoendoscopy delivers shock waves directly to the stone surface, allowing for precise intervention.^{18,33,38-40} Tailoring the approach based on individual sialolith characteristics helps clinicians select the most appropriate management strategy, emphasizing a personalized approach for optimal outcomes.

REFERENCES

1. Wang YH, Chen YT, Chiu YW, Yu HC, Chang YC. Time trends in the prevalence of diagnosed sialolithiasis from Taiwanese nationwide health insurance dental dataset. *J Dent Sci* 2019;14:365-9.
2. Omezli MM, Ayrançi F, Sadik E, Polat ME. Case report of giant sialolith (megalith) of the Wharton's duct. *Niger J Clin Pract* 2016;19:414-7.
3. Zenk J, Koch M, Klintworth N, König B, Konz K, Gillespie MB, *et al.* Sialendoscopy in the diagnosis and treatment of sialolithiasis: a study on more than 1000 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147:858-63.
4. Gupta A, Rattan D, Gupta R. Giant sialoliths of submandibular gland duct: Report of two cases with unusual shape. *Contemp Clin Dent* 2013;4:78-80.
5. Anicin A, Urbancic J. Sialendoscopy and CT navigation assistance in the surgery of sialolithiasis. *Radiol Oncol* 2021;55:284-91.
6. Chaidas K, Lialiaris S, Pavlou AV, Katotomicheleakis M, Papouliakos S. A Rare Case of a Giant Sialolith Within Wharton's Duct. *Cureus* 2023;15:e35969.
7. Brooks JK, Macauley MR, Price JB. Concurrent giant sialoliths within the submandibular gland parenchyma and distal segment of Wharton's duct: Novel case report. *Gerodontology* 2021;38:437-40.
8. Rai M, Burman R. Giant submandibular sialolith of remarkable size in the comma area of Wharton's duct: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1329-32.
9. Kraaij S, Karagozoglu KH, Forouzanfar T, Veerman EC, Brand HS. Salivary stones: symptoms, aetiology, biochemical composition and treatment. *Br Dent J* 2014;217:E23.
10. Pachisia S, Mandal G, Sahu S, Ghosh S. Submandibular sialolithiasis: A series of three case reports with review of literature. *Clin Pract* 2019;9:1119.
11. Mao JS, Lee YC, Chi JC, Yi WL, Tsou YA, Lin CD, *et al.* Long-term rare giant sialolithiasis for 30 years: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2023;11:5382-90.
12. Abraham ZS, Mathias M, Kahinga AA. Unusual giant calculus of the submandibular duct: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2021;84:106139.
13. Oteri G, Procopio RM, Ciccio M. Giant Salivary Gland Calculi (GSGC): Report Of Two Cases. *Open Dent J* 2011;5:90-5.
14. Mohsin SF, Riyaz MA, Alqazlan AA. Detection and Management of Giant Submandibular Gland Sialolith. *Pak J Med Sci* 2022;38:2030-3.
15. Singh AK, Yeola M, Raghuvanshi P, Singh N. Giant Wharton's duct sialolithiasis causing sialo-oral fistula: a rare case report with literature review. *J Family Med Prim Care* 2020;9:5793-5.
16. Iqbal A, Gupta AK, Natu SS, Gupta AK. Unusually large sialolith of Wharton's duct. *Ann Maxillofac Surg* 2012;2:70-3.
17. Babu LK, Jain MK. Giant Submandibular Sialolith: A Case Report and Review of Literature. *Int J Head Neck Surg* 2011;2:154-7.
18. Koch M, Mantsopoulos K, Muller S, Sievert M, Iro H. Treatment of Sialolithiasis: What Has Changed? An Update of the Treatment Algorithms and a Review of the Literature. *J Clin Med* 2021;11:231.
19. Parkar MI, Vora MM, Bhanushali DH. A Large Sialolith Perforating the Wharton's Duct: Review of Literature and a Case Report. *J Maxillofac Oral Surg* 2012;11:477-82.
20. Thong HK, Othman IA, Ramli R, Sabir Husin Athar PP. Painless Giant Submandibular Gland Sialolith: A Case Report. *Cureus* 2021;13:e19429.
21. Rodrigues GHC, Carvalho VJG, Alves FA, Domaneschi C. Giant submandibular sialolith conservatively treated. *Autops Case Rep* 2017;7:9-11.
22. Oliveira Tde P, Oliveira IN, Pinheiro EC, Gomes RC, Mainenti P. Giant sialolith of submandibular gland duct treated by excision and ductal repair: a case report. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016;82:112-5.
23. Ashindoitiang JA, Nwagbara VIC, Ugbem T, Odoks RK, Udo Solomon A, Akpan SO, *et al.* Huge sialolith of the submandibular gland: a case report and review of literature. *J Int Med Res* 2023;51:3000605221148443.
24. Arslan S, Vuralkan E, Cobanoglu B, Arslan A, Ural A. Giant sialolith of submandibular gland: report of a casedagger. *J Surg Case Rep* 2015;2015.
25. Goncalves M, Schapher M, Iro H, Wuest W, Mantsopoulos K, Koch M. Value of Sonography in the Diagnosis of Sialolithiasis: Comparison With the Reference Standard of Direct Stone Identification. *J Ultrasound Med* 2017;36:2227-35.
26. Corvino A, Caruso M, Varella C, Di Gennaro F, Pignata S, Corvino F, *et al.* Diagnostic imaging of parotid gland oncocytoma: a pictorial review with emphasis on ultrasound assessment. *J Ultrasound* 2021;24:241-7.
27. Rzymyska-Grala I, Stopa Z, Grala B, Golebiowski M, Wanyura H, Zuchowska A, *et al.* Salivary gland calculi - contemporary methods of imaging. *Pol J Radiol* 2010;75:25-37.
28. Marchal F, Kurt AM, Dulgerov P, Lehmann W. Retrograde theory in sialolithiasis formation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:66-8.
29. Harrison JD. Causes, natural history, and incidence of salivary stones and obstructions. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:927-47.
30. Teymoortash A, Wollstein AC, Lippert BM, Peldszus R, Werner JA. Bacteria and pathogenesis of human salivary calculus. *Acta Otolaryngol* 2002;122:210-4.
31. Brady JM, McKinney L, Stanback JS. Scanning electron microscopy of submandibular sialoliths: a preliminary report. *Dentomaxillofac Radiol* 1989;18:42-4.
32. Akinyamaju AO, Adisa AO. Non-surgical extraction of a massive sialolith in the Wharton's duct of a Nigerian. *Afr J Med Med Sci* 2015;44:177-80.
33. Badash I, Raskin J, Pei M, Soldatova L, Rassekh C. Contemporary Review of Submandibular Gland Sialolithiasis and Surgical Management Options. *Cureus* 2022;14:e28147.
34. Capaccio P, Torretta S, Ottavian F, Sambataro G, Pignataro L. Modern management of obstructive salivary diseases. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:161-72.
35. Faizal B, Gangadharan S, Thankappan K. Comparison between Sialendoscopy and Conventional Methods in the Treatment of Sialolithiasis. *Malays J Med Sci* 2017;24:94-100.
36. Boffano P, Gallesio C. Surgical treatment of a giant sialolith of the Wharton duct. *J Craniofac Surg* 2010;21:134-5.
37. Springborg LK, Moller MN. Submandibular gland excision: long-term clinical outcome in 139 patients operated in a single institution. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1441-6.
38. Escudier MP, Brown JE, Drage NA, McGurk M. Extracorporeal shockwave lithotripsy in the management of salivary calculi. *Br J Surg* 2003;90:482-5.
39. Capaccio P, Ottaviani F, Manzo R, Schindler A, Cesana B. Extracorporeal lithotripsy for salivary calculi: a long-term clinical experience. *Laryngoscope* 2004;114:1069-73.
40. Zenk J, Bozzato A, Winter M, Gottwald F, Iro H. Extracorporeal shock wave lithotripsy of submandibular stones: evaluation after 10 years. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:378-83.
41. Rauso R, Gherardini G, Biondi P, Tartaro G, Colella G. A case of a giant submandibular gland calculus perforating the floor of the mouth. *Ear Nose Throat J* 2012;91:E25-7.
42. Shahoon H, Farhadi S, Hamed R. Giant sialoliths of Wharton duct: Report of two rare cases and review of literature. *Dent Res J (Isfahan)* 2015;12:494-7.
43. Lim EH, Nadarajah S, Mohamad I. Giant Submandibular Calculus Eroding Oral Cavity Mucosa. *Oman Med J* 2017;32:432-5.
44. Sakthivel P, Yogal R, Singh S, Sharma P, Singh CA. Giant Sialolith of Submandibular Duct. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2017;56:262-4.
45. Bodner L. Giant salivary gland calculi: diagnostic imaging and surgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:320-3.
46. Fowell C, MacBean A. Giant salivary calculi of the submandibular gland. *J Surg Case Rep* 2012;2012:6.
47. Iwai T, Izumi T, Ohya T, Oguri S, Tohna I. Giant Sialolith of the Submandibular Gland. *J Clin Diagn Res* 2017;11:ZJ03-ZJ4.
48. Pandarakalam C, Goebel WM, Seyer B. Chronic sclerosing sialadenitis or Kuttner's tumor associated with a giant sialolith: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e38-40.
49. Mathew J, Pothanikat JJK, Vinod Kumar RB, Padikadan NO, Arakkal NJ. Extremely Large Submandibular Sialolith Removal - A Case Report. *Ann Maxillofac Surg* 2022;12:237-9.

50. Ledesma-Montes C, Garces-Ortiz M, Salcido-Garcia JF, Hernandez-Flores F, Hernandez-Guerrero JC. Giant sialolith: case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:128-30.
51. Chan EK, Patel ND. Giant calculus of the submandibular salivary duct. *Ear Nose Throat J* 2006;85:306, 8.
52. El Gehani R, Krishnan B, Shehomi MI. Submandibular giant sialoliths: report of two cases and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2010;89:E1-4.
53. Emir H, Kaptan ZK, Uzunkulaoglu H, Dogan S. A rare case of asymptomatic bilateral submandibular gland sialolithiasis: a giant, fistulized calculus on the right and multiple calculi on the left. *Ear Nose Throat J* 2010;89:502-4.
54. Goh LC, Chitra BK, Shaariyah MM, Ng WS. Transcervical approach to the removal of a deep-seated giant submandibular calculus and the submandibular gland. *BMJ Case Rep* 2016;2016.
55. Raveenthiran V, Hayavadana Rao PV. Giant calculus in the submandibular salivary duct: report of the first prepubertal patient. *Pediatr Surg Int* 2004;20:163-4.
56. Krishnan B, Gehani RE, Shehomi MI. Submandibular giant sialoliths-2 case reports and review of the literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;61:55-8.
57. Alkurt MT, Peker I. Unusually large submandibular sialoliths: report of two cases. *Eur J Dent* 2009;3:135-9.
58. Bhullar RS, Dhawan A, Bhullar K, Malhotra S. Giant submandibular gland duct sialolith mimicking an impacted canine tooth. *Natl J Maxillofac Surg* 2015;6:89-92.
59. Cottrell D, Courtney M, Bhatia I, Gallagher G, Sundararajan D. Intraoral removal of a giant submandibular sialolith obstructing Wharton's duct: a case report. *J Mass Dent Soc* 2011;60:14-6.
60. Demircan S, Isler S. Case reports: Giant sialolith. *Br Dent J* 2015;219:48.
61. Yildirim A. A case of giant sialolith of the submandibular salivary gland. *Ear Nose Throat J* 2004;83:360-1.
62. Al-Hussona AA. Unusually large submandibular gland stone. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2015;25:56-8.
63. Kumar ND, Sherubin JE, Bagavathy K. Sialolithiasis: An Unusually Large Salivary Stone. *J Maxillofac Oral Surg* 2021;20:227-9.
64. Shetty BN, Sharma P. Unusual case of a projecting intraoral giant sialolith. *Indian J Surg* 2010;72:155-7.
65. Biddle RJ, Arora S. Giant Sialolith of the Submandibular Salivary Gland. *Radiol Case Rep* 2008;3:101.
66. Gadve V, Mohite A, Bang K, Shenoi SR. Unusual giant sialolith of Wharton's duct. *Indian J Dent* 2016;7:162-4.
67. Soares EC, Costa FW, Pessoa RM, Bezerra TP. Giant salivary calculus of the submandibular gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:128-9.

68. Rivera-Serrano CM, Schaitkin BM. Bilateral giant submandibular sialoliths and the role for salivary endoscopy. *Am J Otolaryngol* 2011;32:85-7.
69. Ungari C, Cicconetti A, Cerbelli E, Sulpasso A, Filiaci F. Giant submandibular sialolith: a case report. *Clin Ter* 2022;173:217-21.
70. Graziani F, Vano M, Cei S, Tartaro G, Mario G. Unusual asymptomatic giant sialolith of the submandibular gland: a clinical report. *J Craniofac Surg* 2006;17:549-52.
71. Arunkumar KV, Garg N, Kumar V. Oversized submandibular gland sialolith: a report of two cases. *J Maxillofac Oral Surg* 2015;14:116-9.
72. Nilesh K, Kothi HS, Vande A, Reddy S. Giant sialolith mimicking an impacted tooth. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e233434.
73. Ben-Shoshan M, Lacroix Y. A giant sialolith in a 16-year-old boy presenting to the emergency room. *Arch Dis Child* 2014;99:883.

Wharton kanalı megaliti: Literatür derlemesi ve bir olgu sunumu

ÖZET

Tükürük bezlerini etkileyen en yaygın hastalık olan siyalolitiazis, kalsifiye oluşumların kanalları veya bezleri tıkamasıyla ortaya çıkar. Tipik olarak, sialolit olarak bilinen bu oluşumlar 5 ila 10 mm arasındadır; ancak 15 mm'yi aşanlar megalit olarak sınıflandırılır. Sialolitler herhangi bir tükürük bezi kanalında gelişebilirken, en sık olarak submandibular bezlerde, özellikle de submandibular bezin Wharton kanal ağzında ortaya çıkar. Salgı sistemi içindeki kalsifiye organik materyalden oluşan bu taşlar ağrıya, şişmeye ve tükürük akışında bozulmalara yol açabilir. Tükürük bezlerindeki akut ve kronik enfeksiyonlara birincil katkıda bulunan kronik siyalolitiazis, taş oluşumuyla yakından ilişkilidir. Kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, kronik siyaladenit ve kısmi tıkanıklıkla bağlantılıdır. Aksine, megalitler son derece nadirdir ve erkek hastalarda daha sık görülme eğilimindedir. Bu makalede, sol submandibular bezin kanal ağzında tespit edilen ve cerrahi müdahale ile tedavi edilen 19 mm uzunluğunda megalit içeren bir olgu sunulmuştur. Ayrıca, konuyla ilgili kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Siyalolitiazis; tükürük bezi taşları; Wharton kanalı

Derleme

Kemik yapımını artıran uygulamalar: derleme

Işıl Karapınar , Altan Doğan 

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Kemik dokusu yaşam boyunca yeniden şekillenerek sürekli olarak kendini onarır ve yeniler. Kemikğin yeniden şekillenmesinde osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler görev alır. Kemikğin yeniden şekillenme süreci, dolaşımdaki çeşitli hormonlar ve diğer lokal düzenleyici faktörler tarafından düzenlenir. Travma, kalıtsal eksiklikler ve patojeniteler kemik kaybına neden olabilmektedir. Klinik pratikte ise var olan kemik kaybını onarmak ya da rejenerasyonunu sağlamak oldukça zorlayıcı bir durumdur. “Doku mühendisliği” kavramının ortaya konulmasından bu yana son 25 yıldır kemik doku rejenerasyonu için stratejiler sürekli olarak gelişmektedir. Doku mühendisliğinde kemik yapımını desteklemek amacıyla çeşitli taşıyıcı iskele sistemleri, osteojenik özelliğe sahip mezenkimal kök hücreler ve osteoindüktif özellikte olan büyüme faktörleri, ilaçlar ve hormonlar araştırma konusu olmuştur. Nanoteknolojinin de rejeneratif mühendislik alanında uygulanmaya başlanması, taşıma sistemlerinin doku rejenerasyonu için gerekli olan biyouyumluluk, kimyasal ve mekanik özelliklerinin gelişmesini sağlarken aynı zamanda osteoindüktif materyallerin ve osteojenik hücrelerin salım konsantrasyonlarının kontrol edilebilmesini sağlamıştır. Bu derleme; kemik rejenerasyonunun artırılmasında osteoindüktif materyallerin güncel literatürler doğrultusunda mekanizmalarını, etkinliklerini ve klinik kullanımdaki yerlerini ortaya koymak ve ileride yapılabilecek çalışmalara ışık tutması amacıyla hazırlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Alendronat; BMP2 protein, insan; büyüme farklılaşma faktörleri; doku mühendisliği; hormonlar; ilaçlar; kemik yenilenmesi

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN: Karapınar I, Doğan A. Kemik Yapımını Artıran Uygulamalar: Derleme. Acta Odontol Turc 2025;42(1):43-56

EDITÖR: Sühan Gürbüz, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

YAYIN HAKKI: © 2025 Karapınar ve Doğan. Bu eserin yayın hakkı [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ile ruhsatlandırılmıştır. Sınırsız kullanım, dağıtım ve her türlü

Makale Gönderiliş Tarihi: 7 Temmuz, 2023; Yayına Kabul Tarihi: 15 Ekim, 2023

*İletişim: Dr. Işıl Karapınar, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-mail: dtisil.karapinar@gmail.com

ortamda çoğaltım, yazarlar ve kaynağın belirtilmesi kaydıyla serbesttir.

FINANSAL DESTEK: Bulunmamaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI: Bulunmamaktadır.

[Abstract in English is at the end of the manuscript]

GİRİŞ

Kemik, organik ve inorganik bileşenlerden oluşan metabolik olarak aktif denge sağlayan bir organdır. Travma, kalıtsal eksiklik ve patojenite gibi durumlar kemik kaybına neden olabilir. Kemik kaybını yerine koymak için otojen kemik grefti, allogreft, ksenogreft ve alloplastik kemik greftleri kullanılmaktadır.¹ Kemik rejenerasyonunda kullanılan greft, sünger, membran ve iskele gibi malzemeler biyouyumluluk, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteojenik özelliklerine göre değerlendirilir. Materyalin osteojenik ve osteoindüktif özellikte olması kemik rejenerasyon mekanizmasında direkt rol oynaması nedeniyle öncelikle tercih sebebi olmaktadır.² Kemik dokusunun biyomimetik yapısı ve fonksiyonu göz önüne bulundurulduğunda kemik rejenerasyonunu artırmaya yönelik yeni materyaller ve yöntemler araştırılmaktadır. Güncel doku mühendisliği uygulamaları, kaybolan dokunun yerine konması açısından önemli bir alandır.¹

Doku mühendisliği, hücrelerin, iskele yapıların ve biyoaktif faktörlerin kullanılmasıyla hasar görmüş dokuların, organların fonksiyon ve morfolojisinin onarımını hedefleyen disiplinler arası bir alandır.³ Doku tamiri veya rejenerasyonunun doğal süreci; hücre göçü, proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu şeklinde devam eder. Tüm bu süreç esnasında matris bileşenleri, büyüme faktörleri ve diğer pek çok protein sentezlenir ve salgılanır. Rejenerasyonda önemli bir rol alan büyüme faktörleri, sinerjistik etki yaratan proteinler ve ilaçların birlikte kullanılmasıyla doku mühendisliğinde araştırma konusu olmuştur.⁴

Anjiyogenez, kemik iyileşmesinin ve yeniden şekillenmenin ilk adımıdır. Yeni oluşan damarlar, konak hücreleri tarafından gereksinim duyulan besin ve oksijeni sağlar. Yara iyileşmesi sırasında damarlanma ve kemik oluşumunu indükleyecek lokal faktörlerin defekt bölgesine salımı kemik rejenerasyonunda rol oynar.⁵ Osteojenik özelliğe sahip maddelerden oluşan lokal ilaç salım sistemleri özellikle büyük kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda umut vaat

edici stratejiler sunmaktadır. Bu lokal ilaç sistemleri defekt bölgesine uygun konsantrasyonda uygulanarak osteojenik etkinin görülmesini sağlarken sistemik uygulamanın olası yan etkilerinden kaçınılımı olur.⁶ Dokuların kemik rejenerasyon kapasitesini artırmak için greft, membran ve iskelelerle birlikte pek çok indükleyici materyal lokal olarak kullanılmaktadır. Bu materyalleri üç ana başlık ve alt başlıklar halinde özetleyebiliriz (Şekil 1). Literatürdeki kemik yapımını destekleyen çalışmalara ait uygulamalar Tablo 1’de verilmiştir.

1. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri hücrelerin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve migrasyonunu kontrol eden polipeptitlerdir.⁷ Büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyonda rutin kullanımıyla ilgili bilgiler halen sınırlıdır. Büyüme faktörlerinin defekt bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşabilmesi için kontrollü salım yapabileceği özelliğine sahip üç boyutlu yapı iskelelerinin stabilizasyonu ve biyoaktivitelerinin korunmasının sağlanması amacıyla çalışmalar devam etmektedir.⁸

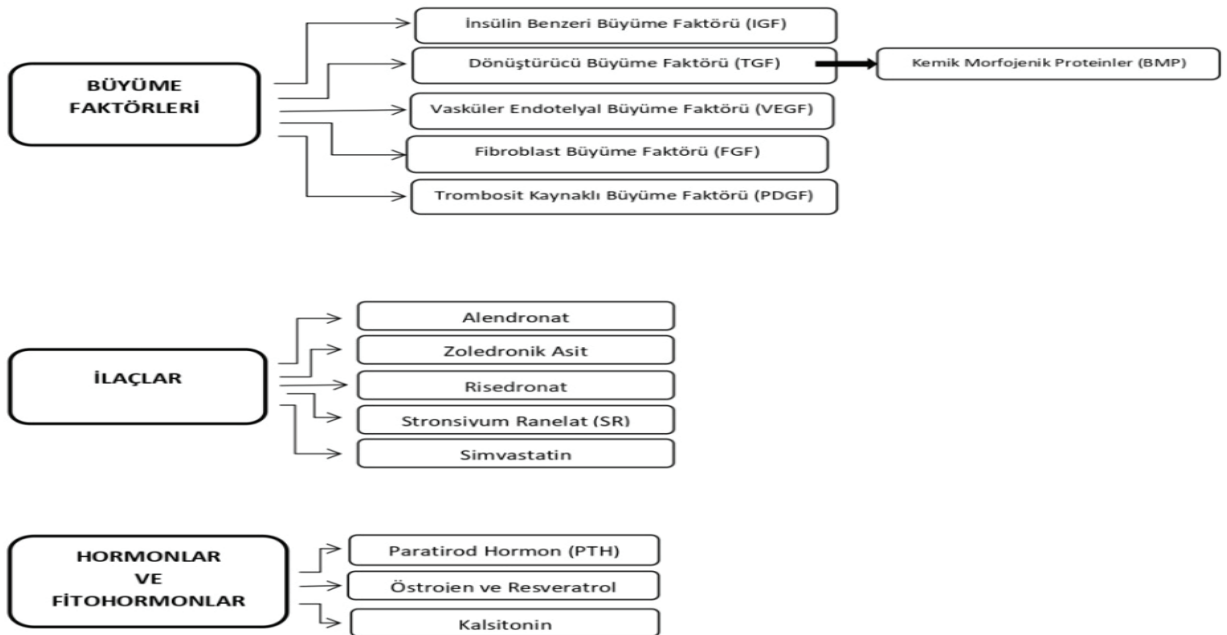
1.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

İnsülin belirli bir konsantrasyon aralığında glukoz alımını, alkalen fosfat (ALP) ve kolajen üretimini artırabilir. İnsülin reseptörü olmayan osteoblastların osteojenik diferansiyasyonu azalmış olup ALP, osteokalsin (OCN), Runt aracılı transkripsiyon faktör-2 (RUNX2) ve nükleer faktör kappa- β (NFkappa β) ligand aracılı faktör seviyelerinin azalmış olduğu saptanmıştır. NFkappa β osteoklast diferansiyasyonu için önemli bir rol oynar. İnsülin reseptörleri hem osteoblast hem de osteoklastlarda bulunurken, insülin reseptör substratı (IRS) sadece osteoblastlarda bulunur. IRS, insülin ve IGF’nin sinyal iletiminde önemli bir faktördür.⁹ IGF, apoptozu baskılayarak mezenkimal hücrelerin

proliferasyonunu artırır. Osteoblastlar tarafından üretilen izoformları kök hücrelerin proliferasyonunu ve osteoblastların farklılaşmasını sağlarken kemik matris birikimini indükler.⁹⁻¹¹ IGF-1, kemik rejenerasyonunun temellerinden birini oluşturan anjiyogenezisi artırır.⁹

1.2. Dönüştürücü Büyüme Faktörü β (TGF- β)

TGF- β ailesi üyeleri, hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasının yanı sıra migrasyon ve hücre sağ kalımını içeren çok sayıda farklı biyolojik etkiyi düzenler.¹⁰ TGF- β , kemik yapımının erken aşamalarında kemiği oluşturan hücreler ve makrofajlar için güçlü bir kemotaktik olduğu bilinmektedir. TGF- β ; osteoblastlar, degranüle trombositler, enflamatuvar hücreler, endotel, kondrositler ve ekstrasellüler matris tarafından üretilir. Ayrıca TGF- β , kolajen, ALP, OCN ve osteopontin (OPN) gibi hücre dışı proteinlerin yanı sıra kemik morfolojik protein (BMP) sentezi için sinyal gönderir.¹¹ TGF- β molekülleri, reseptörlere bağlanamayan inaktif öncü moleküller olarak salgılanır ve enzimatik ayrışma ile aktive edilir. TGF- β , epitel ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederken, fibroblastlar, kondrositler ve osteoblastlar gibi mezenkimal hücreler ile mezenkimal kök hücrelerin (MSC) proliferasyonunu teşvik ederler.¹⁰ TGF- β tip II kolajeni inhibe ederken, tip I kolajeni aktive eder.¹² TGF- β , eksojen olarak uygulandığında farklı çevresel koşullara veya dozajdaki değişikliğe bağlı farklı hücresel yanıtlar gösterir.^{10,13} TGF- β eksikliği genellikle daha düşük mineralizasyona ve daha az kemik oluşumuna yol açmaktadır.¹¹ Srouji ve ark.¹⁴ yaptığı bir çalışmada, TGF- β ve IGF içeren hidrojel iskeleler, sıçanlarda oluşturulan segmental defektlere uygulanmıştır. İki, 4 ve 6 haftalık incelemede TGF- β ’nin uygun bir biyobozunmaya sahip olduğu ve osteointegrasyona olumlu etkisi olduğu görülmüştür.¹⁴



Şekil 1. Doku mühendisliğinde kullanılan kemik rejenerasyonunu destekleyen uygulamalar

Tablo 1. Kemik yapımını destekleyen çalışmalar

Kemik Yapımını Artıran Materyal	Gruplar	Çalışma Süresi	Değerlendirme Kriterleri	Çalışma Sonucu	Referans
TGF-β, IGF-1	TGF-β, IGF-1, TGF-β+IGF-1 yüklü hidrojel iskeleler	2., 4. ve 6. haftalar	Sıçan tibiasına oluşturulan segmental defektlerden radyografik analiz yapılmıştır.	Kemik dolumu en fazla TGF-β+IGF-1 grubunda görülmüştür. TGF-β'nin biyobozunmaya uygun olduğu ve osseointegrasyona katkısı olduğu bulunmuştur.	14
BMP-7	Elektrospinning yöntemiyle BMP-7 eklenen nanohidroksiksiapatit PCL iskele	7., 14. ve 21. günler	MC3T3E1 hücre kültüründe membranın osteoblastik diferansiyasyona etkisi değerlendirilmiştir.	BMP-7'nin fibroblastik hücre proliferasyonu ile birlikte OPN ve OCN ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur.	19
BMP-2	BMP-2+kolajen sünger, BMP-2+β-TCP, β-TCP, kolajen sünger	2. ve 8. haftalar	Sıçan kalvariasına kritik boyutta oluşturulan defektlere, histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.	En fazla yeni kemik oluşumu BMP-2+β-TCP grubunda görülmüştür. OPN ekspresyonu hem BMP-2+β-TCP hem BMP-2+kolajen sünger gruplarında görülürken, OCN hiçbir grupta gözlenmemiştir.	21
BMP-2	BMP-2 yüklü heparin nanopartiküllü fibrin jel, BMP-2 yüklü fibrin jel, heparin nanopartiküllü fibrin jel ve fibrin jel	4. hafta	Sıçan kalvariasına kritik boyutta oluşturulan defektlere, histomorfometrik, dansitometrik ve immüno histokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.	Histolojik ve radyografik olarak en fazla kemik dolumu sağlayan grup BMP-2+heparin nanopartiküllü fibrin jel grubudur. Aynı zamanda BMP-2+heparin nanopartiküllü fibrin jel grubuna göre daha fazla ALP ve OCN ekspresyonu göstermiştir.	20
BMP-2	1.25 µg BMP-2 +kolajen sünger, 2.5 µg BMP-2+kolajen sünger, 5.0 µg BMP-2 +kolajen sünger, 10.0 µg BMP-2 +kolajen sünger, 20.0 µg BMP-2 +kolajen sünger	2., 4. ve 8. haftalar	Sıçanların kalvariasına kritik boyutta oluşturulan defektler histolojik ve radyografik olarak incelenmiştir.	2.5 µg ve daha yüksek dozlarda yüksek kapanma oranı görülmüştür.	22
BMP-2, FGF-2	BMP-2 ve FGF-2 yüklü çift katlı kalsiyum fosfat-kolajen-HA iskele, BMP-2 yüklü çift katlı kalsiyum fosfat-kolajen-HA iskele ve kalsiyum fosfat-kolajen-HA iskele	3. hafta	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirmesi yapılmıştır. Ardından fare kalvariasında açılan kritik boyuttaki defektler mikro-BT ile incelenmiştir.	Mikro-BT incelemesinde BMP-2+FGF-2 grubunun BMP-2 grubuna göre daha fazla kemik oluşturduğu görülmüştür. BMP-2 ve FGF-2, ALP ekspresyonunu artırmıştır. FGF-2, BMP-2'ye göre daha az olgun kemik oluşturduğu görülmüştür.	4
FGF-18	100 ve 500 ng konsantrasyonlarda FGF-18 içeren enjekte edilebilir kalsiyum sülfat içerikli kitin-PLGA hidrojel	1., 3., 6. ve 8. haftalar	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirmesi yapılmıştır. Ardından fare kalvariasına oluşturulan 3mm'lik defektlere mikro-BT incelemesi yapılmıştır.	500 ng FGF-18 içeren enjekte edilebilir kalsiyum sülfat içeren kitin-PLGA hidrojel'in ALP aktivitesini anlamlı derecede artırdığı ve daha hızlı şekilde olgun kemik oluşturduğu görülmüştür.	23
Zoledronik Asit	Zoledronik asit+PLA+tietilsitrat +Pluronic F127 iskele, nanoIGF ile stimüle edilmiş zoledronik asit iskele ve nanoIGF+Zoledronik asit+PLA+tietilsitrat +Pluronic F127 iskeleler	2. ve 8. haftalar	Tavşan tibiasına açılan kritik boyuttaki defektlere histokimyasal analiz yapılmıştır.	IGF'nin zoledronik asitin salım hızını azalttığı ve nanoIGF+Zoledronik asit+PLA+tietilsitrat +Pluronic F127 membranının lamellar kemik oluşumunu artırırken daha hızlı kemik oluşumu sağladığı görülmüştür.	26

Alendronat	5 mg ve 1mg Alendronat içeren bifazik kalsiyum fosfat iskeleler	4. ve 8. haftalar	Sıçan tibiasında oluşturulan segmental defektlere radyografik, histolojik ve immünohistokimyasal analizler yapılmıştır.	5 mg Alendronat içeren bifazik kalsiyum fosfat iskelelerin 8. haftada kemik hacmini artırdığı, ALP, OCN aktivitesinde ve kalsiyum içeriğinde artış görülmüştür.	33
Alendronat	0.1 ml %1 Alendronat jel+SRP, SRP	30.gün	Deneysel olarak oluşturulan periodontitisi olan sıçanların periodontal ceplerine histolojik analiz yapılmıştır.	Alendronatın kemik dolumunu, kolajen üretimini ve fibroblast sayısını artırdığı görülmüştür.	32
Alendronat	0.1 ml %1 Alendronat jel+SRP, SRP	2. ve 6. aylar	Kemik içi defekte sahip periodontitisli hastalara klinik ve radyolojik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın kemik dolumunu uyararak, sondlama derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.	28
Alendronat	%1 Alendronat jel+Cerrahi tedavi, Cerrahi tedavi	3. ve 6. aylar	Klinik olarak periodontitisi olan hastalara klinik ve radyolojik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın sondlama derinliğini azlattığı, daha iyi bir klinik ataşman kazancı sağlamıştır. Radyografik olarak ise kemik onarımını artırdığı görülmüştür.	34
Alendronat	Topikal sodyum-alendronat+SRP, SRP	7., 15. ve 30. günler	Deneysel olarak oluşturulan periodontitisi olan sıçanların periodontal ceplerine histolojik ve immünohistokimyasal analizler yapılmıştır.	Sodyum-alendronat'ın kemik dolumu sağladığı görülmüştür. Yüksek ALP ve OPG ekspresyonu gösterirken düşük RANKL ve TRAP pozitif hücre gözlenmiştir.	35
Alendronat	0.1 ml %1 Alendronat jel+SRP, SRP	2. ve 6. aylar	Tip II diyabeti olan periodontitis hastalarına klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın tip II diyabeti olan periodontitis hastalarında kemik dolumunu uyararak, sondlama derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.	36
Alendronat	0.1 ml %1 Alendronat jel+SRP, SRP	3., 6. ve 12. aylar	Mandibular klas II furkasyon defektlere sahip hastalara klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın vertikal ve horizontal olarak kemik yapımını artırdığı ve sondlama derinliğinde azalma sağladığı görülmüştür.	37
Alendronat, PRF	PRF+%1 Alendronat jel+Cerrahi tedavi, PRF+Cerrahi tedavi, Cerrahi tedavi	9. ay	3 duvarlı SD \geq 5 mm olan kemik içi defektlere sahip orta dereceli periodontitis hastalarında klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın kemik dolumunu, PRF'e göre daha fazla uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.	38
Alendronat, PRF	PRF+%1 Alendronat jel, PRF	3 ve 6. aylar	Faz I tedavi sonrasında SD \geq 5 mm olan ve CAL \geq 3 mm olan ve sınıf II furkasyon defekti olan hastalara klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın kemik dolumunu, PRF'e göre daha fazla uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.	39
Zoledronik Asit	Kontrol, ovariectomize, ovariectomize+sistemik zoledronik asit	2. ve 8. haftalar	Tavşanların bilateral olarak tibiasına yerleştirilen otojen kemik grefti ve hidroksiapatit kaplı titanyum implantlar, histolojikve mikro-BT analizi ile değerlendirilmiştir.	Zoledronik asitin mineralize kemik hacmini ve implant-kemik temas oranını artırdığı görülmüştür.	41

Zoledronik Asit	Kontrol+Zoledronik asit, sentetik kemik grefti+zoledronik asit, ksenogreft+Zoledronik asit	6. ve 12. haftalar	Sıçanlara oluşturulan kalvaryl kritik boyuttaki defektler histolojik olarak değerlendirilmiştir.	Zoledronik asitin, ksenogreftin rezorpsiyonunu azalttığı ve kemik formasyonunu sentetik kemik grefti grubuna göre daha fazla artırdığı görülmüştür.	42
Zoledronik Asit	1 µmol l-1 Zoledronik asit+jelatin nanopartiküllü titanyum iskele, 10 µmol l-1 Zoledronik asit+jelatin nanopartiküllü titanyum iskele, 50 µmol l-1 Zoledronik asit+jelatin nanopartiküllü titanyum iskele	8. hafta	Ovariektomize tavşanların femoral kondilinde oluşturulan defektlerin histolojik ve mikro-BT incelemesi yapılmıştır.	50 µmol l-1 ZA yüklü iskelenin osteogenezi ve kemik büyümesini daha fazla desteklediği görülmüştür.	43
Zoledronik Asit	Jelatin sünger+Zoledronik asit, jelatin sünger+salin solüsyonu	2. ay	Randomize klinik çalışmada hastaların bilateral olarak çekilen üçüncü molar dişlerin soketlerine BT değerlendirmesi yapılmıştır.	Zoledronik asitin lokal uygulamasının radyografik olarak kemik iyileşmesini artırdığı gözlemlenmiştir.	44
Risedronat	Otojen kemik grefti, otojen kemik grefti+5 mg Risedronat, 5 mg Risedronat	4. ve 8. haftalar	Tavşanlarda açılan kalvaryl kritik boyuttaki defektlere histolojik, immüno histokimyasal ve radyografik değerlendirmeler yapılmıştır.	Risedronatın greft üzerinde erken dönemde anti- rezorptif özellik gösterdiği, geç dönemde ise yeni kemik oluşumunu desteklediği gözlemlenmiştir.	45
Risedronat	Risedronat yüklü kitosan-polivinil alkol iskele+%10'luk nanobiyoaktif cam, Risedronat yüklü kitosan-polivinil alkol iskele+%30'luk nanobiyoaktif cam, Kitosan-polivinil alkol iskele+%10'luk nanobiyoaktif cam, Kitosan- polivinil alkol iskele+%30'luk nanobiyoaktif cam, Kitosan-polivinil alkol iskele	12. hafta	İskele yapısıyla ilgili mekanik dayanıklılık testi yapılmış ve pörözite testi SEM ile değerlendirilmiştir. Osteosarkom hücreleri üzerindeki etkisi ve köpeklerin kritik boyuttaki mandibular defektler histolojik, immüno histokimyasal ve radyografik olarak incelenmiştir.	Risedronatın hücreler üzerinde, proliferasyonu ve ALP seviyesini artırdığı, mandibuler defekte ise trabeküler kemik yapısını artırdığı ve kolajen üretimini desteklediği gözlemlenmiştir.	46
Stronsiyum Ranelat	Sistemik olarak verilen 625 mg/kg/gün (5/7 gün) Stronsiyum ranelat, plasebo	4., 8. ve 12. haftalar	6 aylık dişi sıçanların tibiasına açılan kritik boyuttaki defektler; mikro-BT, nanomekanik test ve dalga boyu X-ışını dağılım spektroskopisi ile değerlendirilmiştir. Plazmada IGF-1 varlığı incelenmiştir.	Stronsiyum ranelatın kemik defektinin dolmasını önemli ölçüde hızlandırdığı, defekt bölgesindeki kortikal ve trabeküler mikromimariyi iyileştirdiğini gözlemlenmiştir.	52
Stronsiyum Ranelat	Kolajen sünger, kolajen sünger+5 mM Stronsiyum ranelat, kolajen sünger+50 mM Stronsiyum ranelat	2., 4. ve 6. haftalar	Sıçanlara oluşturulan kalvaryl kritik boyuttaki defektler histolojik ve mikro-BT değerlendirilmesi yapılmıştır.	50 mM Stronsiyum ranelatın kemik rejenerasyonunu artırdığı ve hızlandırdığı gözlemlenmiştir.	53

Stronsiyum Ranelat	Stronsiyum ranelat ve HA mikroküreleri eklenen aljinat hidrojel RGD iskele, Kalsiyum ve HA mikroküreleri eklenen aljinat hidrojel RGD iskele	15. ve 60. günler	Sıçanların femuruna oluşturulan silindirik defektler histolojik ve mikro-BT değerlendirilmesi yapılmıştır. Serumda Stronsiyum ranelat varlığı incelenmiştir.	Stronsiyum ranelatın artmış kemik iyileşmesiyle birlikte, erken kemik oluşumu desteklediği gözlemlenmiştir.	54
Stronsiyum Ranelat	Ovariectomize, kontrol, ovariectomize+sistemik stronsiyum ranelat 625 mg/kg/gün	4. hafta	Sıçanların femuruna oluşturulan defektler mikro-BT, FTIR ve EDS analizleri ile değerlendirilmiştir.	Stronsiyum ranelatın, kemik onarımını desteklediği ve yeni oluşan kemiğin mikromimarisini iyileştirdiği gözlemlenmiştir.	55
PTH	Polipropilen fumarat+hidrojel iskele, plasebo, polipropilen fumarat+hidrojel iskele+1 µg PTH 1-84, polipropilen fumarat+hidrojel iskele+3 µg PTH 1-84, polipropilen fumarat+hidrojel iskele+10 µg PTH 1-84, polipropilen fumarat+hidrojel iskele+30 µg PTH 1-84	3., 7., 21., 56. ve 84. günler	Sıçan femuruna oluşturulan kritik boyuttaki defektler mikro-BT ile değerlendirilmiştir.	3 ve 10 µg PTH'nin kemik hacmini ve mineral yoğunluğunu daha fazla artırdığı saptanmıştır.	61
PTH (1-34)	Kontrol, 0.5 mg PTH (1-34)-TBC, 0.1 mg PTHrP-1-TBC, 0.5 mg PTHrP-1-TBC	12. hafta	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından sıçanların kalvariasına oluşturulan kritik boyuttaki defektlere histolojik, immünohistokimyasal ve mikro-BT değerlendirilmesi yapılmıştır.	0.5 mg PTHrP-1-TBC'nin diğer gruplara göre daha fazla OCN, COL-1 RUNX-2 ekspresyonlarını artırdığı aynı zamanda kontrollü salım göstererek kemik oluşumunu ve anjiyogenezi artırdığı görülmüştür.	62
PTH	Kontrol, 0.5 mg PTH (1-34)-MBG, iPTH (1-34)-MBG (0.04 mg/gün, 50 gün boyunca aralıkla), 0.1 mg PTHrP-2-MBG, 0.5 mg PTHrP-2-MBG	3., 6. ve 9. haftalar	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından sıçanların kalvariasında oluşturulan kritik boyuttaki defektlere histolojik ve mikro-BT değerlendirilmesi yapılmıştır.	0.5 mg PTHrP-2'nin anjiyogenez için indüksiyon yaptığı ve remodelasyon hızını artırdığı görülmüştür.	59
PTH	Jel-nHAP, jel-nHAP-10 PTH, jel-nHAP-20 PTH, jel-nHAP-50 PTH	12. hafta	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından sıçanların kalvariasında oluşturulan kritik boyuttaki defektlere histolojik ve immüno histokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.	Jel-nHAP-50 PTH'nin OCN ve RUNX2 ekspresyonlarını ve kemik yapımını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.	60

PTH, Stronsiyum Ranelat	15 mg Stronsiyum ranelat+poloksomer tablet, 15 mg Stronsiyum ranelat+kitosan mikropartiküllü poloksomer tablet+2.5 µg PTH, 15 mg Stronsiyum ranelat+ poloksomer tablet+2.5 µg PTH, 2.5 µg PTH+poloksomer tablet, 2.5 µg PTH+ kitosan mikropartiküllü poloksomer tablet, mikropartiküllü poloksomer tablet	4. ve 8. haftalar	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından ovariektomize sıçanların kritik boyuttaki defektlerine histolojik değerlendirme yapılmıştır.	Stronsiyum ranelatin tek başına anlamlı derece kemik dolumu sağlamadığı ancak PTH'la birlikte sinerjistik etki göstererek kemik dolumunu artırdığı görülmüştür.	63
PTH	Kontrol, 0.1 mg/ml PTHrP-1+COL-1, 0.3 mg/ml PTHrP-1+COL-1, 0.5 mg/ml PTHrP-1+COL-1	3. ve 6. haftalar	Sıçanların kuadrisepsinde oluşturulan ceplere radyolojik, histolojik ve immüno histokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.	0.3 mg/ml PTHrP-1+COL-1 blok materyalinin diğer konsantrasyonlara göre COL-1, ALP, OCN ve RUNX2'yi artırarak osteojenik aktiviteyi artırdığı ve ektopik kemik oluşumuna neden olduğu saptanmıştır.	64
Resveratrol	(0:10, 1:10, 2:10, 3:10, 4:10, 5:10) ağırlık yüzdelerindeki Resveratrol+nHA+kitosan nanopartikül	6. hafta	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından ovariektomize sıçanların femurunda oluşturulan defektlere histolojik ve mikro-BT değerlendirmesi yapılmıştır.	Resveratrol yüklü mikroküreler; TNF-α, IL-1β ve iNOS inflamatuvar belirteçlerin düşürülmesini sağlamışlardır. Özellikle Resveratrol ağırlık yüzdesi 5:10 olan grubun, kemik rejenerasyonunu hızlandırdığı görülmüştür.	71
Kalsitonin	Kontrol, kalsitonin ilişkili peptit (CGRP), CGRP antagonisti (CGRP8-37)	14. gün	Sıçanların mandibulasında distraksiyon osteogenezi uygulaması yapılmış ve çalışma grupları lokal olarak distraksiyon kallusuna enjekte edilmiştir. Ardından mandibular dokular histolojik, immüno histokimyasal ve mikro-BT değerlendirmesi yapılmıştır.	CGRP'nin distraksiyon osteogenezi sırasında kemik oluşumunu hızlandırdığı saptanmıştır.	75

Kemik Morfojenik Proteinler (BMP)

TGF-β ailesinin bir üyesi olan. BMP'ler, transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu düzenleyerek iskelet ve kemik rekonstrüksiyonunu kontrol eder.^{7,10} BMP'nin sinyal iletiminde Smad proteinleri (Smad 1 ve 5) serin/tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu sağlar.^{10,11} BMP'ler farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden ALP, OCN, RUNX2 gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu sağlayarak öncü hücrelerin aktif osteoblastlara dönüşmesini sağlayarak kıkırdak ve kemik oluşumunu indükler.^{7,10,15} BMP'ler *in vitro* olarak, osteoblastların ve kemik mezenkimal stromal hücrelerinin ALP ekspresyonunu

arttırmaktadırlar.¹³ Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı BMP ürünleri, Infuse (BMP-2), OP-1 (BMP-7), iFaktör (P-15) gibi ticari ürünler klinik olarak kemik gelişiminin desteklenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan Infuse'un 2007 yılında, sinüs ogmentasyonu ve soket koruma gibi maksillofasial yetersizliklerde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.¹⁶ Mbalaviele ve ark. nın¹⁷ yaptığı bir *in vivo* araştırma sonucunda, kemik oluşumunun artırılmasında BMP-2'nin β-katenin ile sinerjistik olarak görev aldığı gözlenmiştir. BMP'ler vaskülerizasyonda en etkili uyarıcıdır.⁸ Özellikle BMP-2 olmak üzere, BMP-4, BMP-5 ve BMP-7, kemik

oluşumu için osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını destekler.^{7,8} Ancak yarı ömrü kısa olan BMP-2'nin kısa süreli biyoaktivitesini artırmak için yapılan aşırı doz yüklemesi ektopik kemik oluşumuna yol açmaktadır.⁷ BMP'ler kemik kırıklarını iyileştirmek, periodontal kemik defektlerini tedavi etmek, kemik greftlerinin terapötik etkilerini artırmak gibi klinikte pek çok alanda kullanılmaktadır.¹² Gürbüz ve ark. nın¹⁸ yaptığı bir çalışmada polikaprolakton (PCL) iskele kolajen, nanohidroksiapatit çekirdekler ve BMP-7 elektrosponnig yöntemiyle yüklenerek 3 farklı katmandan oluşan bir membran üretilmiştir. Üretilen bu membran *in vitro* olarak osteoblastik aktivite açısından incenmiştir. Çalışma sonucunda BMP-7'nin osteoblastik farklılaşmayı artırdığını gözlemlemişlerdir. Chung ve ark. nın¹⁹ yaptığı bir çalışmada BMP-2, nanopartiküllü fibrin jel kompleksine yüklenmiştir. Bunun sonucunda BMP-2'nin kemiğin yeniden şekillenmesini önemli ölçüde artırdığını ve oluşan yeni kemiğin daha olgun ve yüksek oranda mineralize olduğu görülmüştür. Kim ve ark.nın²⁰ yaptığı bir çalışmada, BMP-2 farklı taşıyıcılarla subkutan olarak sıçana yerleştirilmiştir. İkinci ve 8. haftalarda yapılan immünohistokimyasal ve histometrik incelemelerde BMP-2 yüklü grupların diğer gruplara göre oluşan yeni kemik miktarında artış olduğu gözlemlenmiştir. Pelaez ve ark.nın²¹ yaptığı bir çalışmada, BMP-2'nin en etkili dozunu bulmak amacıyla sıçana kritik boyutta defekt modeli oluşturulmuş ve kolajen sünger yardımıyla çeşitli dozlardaki BMP-2 defekt bölgesine uygulanmıştır. Çalışma sonucunda BMP-2'nin osteoindüktif bir doz eşiğine geldiğinde lokal kemik oluşumunu hızlandırdığı görülmüştür. Yapılan çalışma modelinde bu eşiğe, 1.25/2.5 µg'lik dozlarda ulaşılmıştır. BMP-2'nin 2.5 µg'dan yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu, kemik oluşumunda ya da olgunlaşmasında artış gözlenmediği ve artan dozlarının yan etkilere neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

1.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, fizyolojik ve patolojik anjiyogenezde çok önemli bir faktör olup doku rejenerasyonunda rol oynamaktadır.^{7,8,10} VEGF çoğunlukla, Faktör-1a (HIF-1a) yoluyla hipoksi ile indüklenir.¹⁰ İnterlökin-6'nın (IL-6) uyarılmasıyla makrofajlar ve trombositler tarafından üretilir.⁷ VEGF, neovaskülarizasyonu kolaylaştırarak endotel hücrelerin göçünü destekler. VEGF'nin Runx2 transkripsiyonu yoluyla osteoblastogenezi artırabileceği gösterilmiştir. VEGF, intramembranöz kemik oluşumunun yanı sıra endokondral kemik oluşumunu da artırmaktadır. VEGF; TGF-β₁, BMP-2 ve BMP-7 düzenlenmesini yukarı yönde artırarak anjiyogenez ve osteogenez arasında bir pozitif ilişkiye neden olur.^{10,15} VEGF'nin yarı ömrü altı ila sekiz saat arasındadır, bu da sürekli aktiviteyi sürdürmek için kontrol uygulamasının gerekli olduğunu göstermektedir.⁷

1.4. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

FGF, tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır.⁷ FGF, hem endotel hücrelerinin hem de MSC'lerin proliferasyonunu

artırarak anjiyogenezde görev alır.^{7,10,11} Mezenkimal kaynaklı rejenerasyonda, FGF kırıkta farklılaşmasını destekler ve kırıkta vaskülarizasyonu artırarak endokondral kemikleşmeyi hızlandırır. FGF ailesinin 22 farklı alt grubundan biri olan FGF-2, kronik yaralar ve iskemik organ durumları gibi gelişmiş revaskülarizasyon gerektiren durumlarda yararlı bir farmakolojik ajan olarak kabul edilir.¹⁰ FGF/FGF reseptör sinyalizasyonu doğrudan osteoblast farklılaşmasını indüklemeyi ancak osteoblast farklılaşmasını düzenler.³ Kemik dokusunda osteoblastlar tarafından üretilen FGF-2, onarım ve yeniden şekillenme sırasında salınır ve kemik matriksi içinde birikir. FGF-2, hücre sayısını ve vaskülarizasyonu artırarak kemik oluşumunun erken aşamasına katkı sağlar.¹⁰ Ancak yüksek dozlarda FGF-2 uygulaması kemik oluşumunu inhibe eder.⁴ FGF-2'nin yanı sıra FGF-18'de, osteoprogenitör hücrelerin BMP-2 duyarlılığını artırır.^{4,22} FGF-18 aynı zamanda ALP ekspresyonunu artırarak kemik dolumu sağlar.¹ Bu nedenle FGF'ler BMP-2'ye olan sinerjistik etkileri nedeniyle çalışmalarda çoğunlukla birlikte kullanılır.^{1,4,22} FGF-18, biyoseramiklerle yaptığı elektrostatik etkileşim sayesinde kontrollü salım sağlar ve bu da kemik rejenerasyonunu destekler.¹ FGF'ler osteoindüktif etkiye sahip olmasalar bile uygun koşullar altında osteogenezisi hızlandırır.³

1.5. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Trombositler, içinde yüksek miktarlarda büyüme faktörleri bulduran vücudun hücresel elemanlarından biridir. Yara kapanmasını hızlandıran ve doku onarımını destekleyen çeşitli büyüme faktörleri, kolajen liflere bağlandıktan sonra ya da trombin ile temas ettikten sonra trombositlerin alfa granüllerinde depolanır. Trombositler, bir yaralanma bölgesinde ortaya çıkan yara iyileşme sürecinde rol oynayan ilk elemanlar arasında yer alır.¹⁰ Otojen kan alımından elde edilen trombosit konsantrasyonları, potansiyel rejeneratif biyomazemeler olarak ortaya çıkmıştır. İlk defa Choukroun ve ark.²³ tarafından tanımlan trombosit konsantrasyon ürünüdür. Trombosit konsantrasyonlarının hazırlanmasında antikoagülan içermeyen tüpler kullanılır. Trombositlerde keşfedilen PDGF'ler otokrin olarak üretilen granül şeklindeki polipeptitlerdir. PDGF'ler trombositler, fibroblastlar, nöronlar, makrofajlar, preosteoklastlar ve düz kas hücreleri tarafından eksprese edilirler. Biyolojik mekanizmalarını kullanmak için genellikle otokrin ve parakrin mekanizmaları kullanılır.²⁴ Kemik onarımının veya yara iyileşmesinin çok erken bir aşamasında salınarak ve MSC, makrofajlar ve osteoblastlar için mitojenik ve kemotaktik bir madde olarak görev yapar.¹¹ GEM 21S, rekombinant insan trombosit kaynaklı büyüme faktörü B homodimeri (PDGF-BB) ve beta-trikalsiyum fosfattan oluşan kemik greftidir. GEM 21S'in otojen kemik grefti ile benzer şekilde kaynama gösterdiği ve düşük yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. GEM 21S sıklıkla ortopedi operasyonlarında kullanılsa da periodontal

kemik içi defektlerde, furkasyon defektlerinde ve periodontal defektin eşlik ettiği diş eti çekilmelerinin tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.²⁵

2. İlaçlar

2.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, inorganik pirofosfatlara benzer bir yapıya sahip sentetik moleküllerdir. Osteoporoz tedavisinde klinik olarak kullanılan azot içeren bifosfonatlar, osteoklastları inhibe ederler. Fosfonatların osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesi, yeni oluşan kemik bölgesindeki dengeyi katabolik yanıtta anabolik yanıtta değiştirerek başarılı bir kemik iyileşmesi sağlar.²⁶ Pirofosfonatlar kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicileri olup serumda bulunurlar. Kalsiyum şelasyonu oluşturarak kemik mineralizasyon sürecini düzenlerler. Hidroksiapatit agresyonunun çözümlenmesinde ve kristal oluşumunun inhibisyonunda görev alırlar. Bifosfonatlar osteoklastların apoptozisine neden olmasının yanı sıra hücre dışı sinyal düzenleyici kinazların fosforlanmış fraksiyonuyla etkileşerek osteoblast ve osteosit apoptozunu engeller. Hücresel düzeyde ise kolejenaz enzimini inhibe ederek kolajen biyosentezini artırır.²⁷

Alendronat

Alendronat (ALN), kemiğin rezorpsiyonunu engelleyen bir aminobisfosfonattır.²⁸ Matris metalloproteinazları inhibe ederek prostoglandin sentezinin inhibisyonuna neden olur.²⁷ ALN'nin sistemik kullanımının alveoler kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve yoğunluğunu artırdığı, hem hayvan hem de insan modellerinde gösterilmiştir.²⁹ ALN, osteoklastların hücre iskeletini değiştirerek farklılaşmasını önler ve apoptozuna neden olur.³⁰ ALN; BMP-2, ALP, kolajenaz-1 (COL-1), IL-1, IL-6 ve OCN aktivitelerinin artmasını destekler.²⁷ Önceki raporlar, çene osteonekrozu ile sistemik ALN kullanımı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.³¹ Bu nedenle, ALN'nin lokal kullanımı, yan etkilerinden kaçınmak için bir alternatif olarak önerilmiştir. Kajimoto ve ark. nın³² yaptığı bir çalışmada sıçanlarda deneysel periodontitis oluşturulmuştur. Kök yüzey düzleştirilmesine ek olarak uygulanan %1 ALN jelinin, furkasyon bölgesinde kemik rejenerasyonunu artırdığı görülmüştür. Park ve ark.³³ tarafından sıçan tibiasında defekt oluşturulduğu bir çalışmada, ALN (5 mg/1 mg) ilave edilen bifazik kalsiyum fosfat (BCP) iskele uygulanmıştır. ALN konsantrasyonu 5 mg olan grupta 8 hafta sonunda, kemik hacminde kazanç ile birlikte ALP, OCN aktivitesinde ve kalsiyum içeriğinde artış gözlemlenmiştir. Carvalho Dutra ve ark.nın³⁴ yaptığı bir randomize klinik çalışmada, periodontitisli 32 hastanın cerrahi tedavisi sırasında kemik içi defektlere %1 ALN jeli lokal olarak uygulamışlardır. Cerrahi tedaviden sonraki 3 ve 6 aylık kontrollerde ALN grubunun plasebo grubuna göre sondlama derinliğinde daha fazla azalma ve daha iyi bir klinik ataşman kazancı gözlemlenmiştir. Dijital radyografi ile yapılan ölçümlerde ise, ALN grubunun önemli ölçüde periodontal kemik onarımında etkili olduğu görülmüştür. De Almeida ve ark.nın³⁵

yaptığı bir çalışmada, sıçanlara deneysel periodontitis oluşturulmuş ve kök yüzey düzleştirilmesine ilave olarak sodyum-ALN lokal olarak uygulanmıştır. Yapılan histomorfometrik analizler sonucunda ALN uygulanan grubun uygulanmayan gruba göre daha fazla furkasyon dolumu sağladığı görülmüştür. Yapılan immünohistokimyasal analizde ise ALN grubunda diğer gruplara göre daha fazla osteoprotegrin (OPG), daha az reseptör aktivatör nükleer kappa β (RANKL) ve Tartarik asit rezistan asit fosfataz pozitif hücre gözlemlenmiştir. Pradeep ve ark.nın³⁶ yaptığı bir çalışmada, kemik içi defekti olan tip II diyabetli periodontitis hastalarında %1 ALN jel kök yüzey düzleştirmesini takiben kök yüzeyine uygulanmıştır. İki ve 6 aylık radyografik ve klinik değerlendirme sonucu lokal olarak uygulanan %1 ALN jelinin, kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür. Pradeep ve ark.nın³⁷ yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmada, mandibular klas II furkasyon defektlerinde kök yüzey düzleştirilmesini takiben %1 ALN jel uygulanmıştır. Üç, 6 ve 12. aylarda yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede %1 ALN jeli kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür. Kanoriya ve ark.nın³⁸ yaptığı başka bir randomize klinik çalışmada, kemik içi defekte sahip kronik periodontitisli hastalara %1 ALN jel ve PRF, açık cerrahi ile kök yüzey düzleştirilmesine ilave olarak kemik içi cebe uygulanmıştır. Dokuz aylık kontrolde %1 ALN jel uygulanan grubun diğer gruplara göre kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür. Sharma ve Pradeep²⁸ yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmada, kemik içi defekte sahip kronik periodontitisli hastalara %1 ALN jel kök yüzey düzleştirilmesini takiben uygulanmıştır. İki ve 6 aylık radyografik ve klinik değerlendirme sonucu lokal olarak uygulanan %1 ALN jelinin kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür. Wanikar ve ark. nın³⁹ yaptığı bir klinik çalışmada, furkasyon defekti olan hastalara %1 ALN jel ve PRF kök yüzey düzleştirilmesine ilave olarak kemik içi cebe uygulanmıştır. Üç ve 6 aylık radyografik ve klinik muayene sonucu %1 ALN jel uygulanan grubun diğer gruplara göre daha fazla kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.

Tüm bu yapılan çalışmalar ışığında %1 ALN'nin lokal uygulaması, cerrahi periodontal tedavi sırasında kemik içi defektlerin tedavisi veya kemik rejenerasyonunda umut verici ve faydalı bir destekleyici ajan olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar doku mühendisliğinde önemli bir yer almaktadır.

Zoledronik Asit

Zoledronik asit (ZA), uzun etkili bir bifosfonat olup osteoporozda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. ZA, kallus hacminin artırılmasında rol oynar ancak sistemik kullanımda gastrointestinal tahriş, alveol kemik nekrozu, böbrek fonksiyonlarının bozulması gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir.⁴⁰ Li ve ark. nın⁴¹ yaptığı bir çalışmada, tavşanlara

deneysel osteoporoz oluşturulmuş ve sistemik olarak verilen ZA'nın, implant uygulamasıyla birlikte otojen greftlemede iyileşmeye etkisi incelenmiştir. ZA'nın sistemik tedavisinin, mineralize kemik hacmini ve implant-kemik temas oranını artırdığı görülmüştür. Koparal ve ark.⁴² tarafından sıçanlara oluşturulan kalvaryal defektlere, greft yerleştirilmiş ve cerrahi operasyondan sonra bir hafta boyunca intravenöz ZA uygulanmıştır. Histopatolojik analiz sonucunda ZA'nın kemik oluşumuna katkısı olduğu sonucuna varılmıştır. Yang ve ark.⁴³ tarafından ovariektomize tavşanların femoral kondiline defekt oluşturulmuş, bu defektlere 1, 10 ve 50 $\mu\text{mol l}^{-1}$ ZA yüklü iskeleler yerleştirilmiştir. Histolojik ve mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) analizlerinde, 50 $\mu\text{mol l}^{-1}$ ZA yüklü iskelenin osteogenezi ve kemik büyümesini daha fazla desteklediği görülmüştür. Ahmed ve ark.⁴⁴ yaptığı bir randomize klinik çalışmada hastaların bilateral olarak üçüncü molar dişleri çekilmiş, çekim soketlerinden birine ZA emdirilmiş sünger yerleştirilmiştir. Çekimin hemen sonrasında ve 2 ay sonra soketlerden çekilen BT'de kemik dansite değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda ZA'nın lokal uygulamasının radyografik olarak kemik iyileşmesini artırdığı gözlemlenmiştir.

Risedronat

Risedronat, ağızdan alındığında düşük emilime sahip olmakla birlikte yüksek hidrofilik özellikte bir bifosfonattır. Risedronatın ALN ve ZA'ya göre kemiğe daha düşük bir afinitesi vardır.⁴⁵ Risedronat, osteoblastik diferansiyasyonu artırarak kemik gelişimini destekler. Kolajen liflerin artmasını ve trabeküler boşluğun azalmasını sağlar.⁴⁶ Özer ve ark.⁴⁵ tarafından yapılan bir çalışmada risedronatın greft üzerinde erken dönemde anti-rezorptif özellik gösterdiği, geç dönemde ise yeni kemik oluşumunu desteklediği gözlemlenmiştir. Mostafa ve ark.⁴⁶ tarafından yapılan bir çalışmada, risedronat kitosan iskeleye yerleştirilmiş, osteosarkom hücrelerinde ve köpeklerin kritik boyuttaki mandibular defektlerindeki etkinliği incelenmiştir. Risedronatın hücreler üzerinde, proliferasyonu ve ALP seviyesini artırdığı, mandibular defekte ise trabeküler kemik yapısını artırdığı ve kolajen üretimini desteklediği gözlemlenmiştir.

2.2. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum ranelat (SR), aktif ranelik asit organik molekülü ile iki kararlı stronsiyum atomundan (Sr^{2+}) oluşur.⁴⁷ Osteoporoz tedavisinde son dönemde kullanılmaya başlanan bir ilaç olan SR, preosteoblastların bölünmesini uyarak kolajen ve kolajen olmayan proteinlerin sentezini artırır. Aynı zamanda osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır. Böylece kemik oluşumunu destekler.⁴⁸ SR, HA moleküllerindeki kalsiyum iyonlarının yerini alarak yeni kemik oluşum alanlarında birikir.⁴⁹ SR'nin aktive ettiği kemik iliği stromal hücrelerinin osteojenik farklılaşması, siklooksijenaz 2 aracılı prostaglandin E2'yi açığa çıkarır. Ek olarak, SR, OPG'yi yukarı yönde regüle

ederken osteoblastik hücreler de NFkappa β /RANK-ligand ekspresyonunu azaltır. Böylece stronsiyum ranelat RANK/RANK-ligand/OPG sistemini modüle ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır.⁵⁰ SR'nin hem hayvan çalışmalarında hem de klinik deneylerde doza bağımlı olarak doğrudan kemiğe dahil olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Zacchetti ve ark.⁵² tarafından yapılan bir çalışmada, ovariektomize kemirgenlerde sistemik SR (625 mg/kg/gün) uygulamasının, kemik defektinin dolmasını önemli ölçüde hızlandırdığı, defekt bölgesindeki kortikal ve trabeküler mikromimariyi ve ayrıca yeni oluşan kemiğin özelliklerini iyileştirdiğini gözlemlenmiştir. Masalskas ve ark.⁵³ yaptığı bir çalışmada, 50 mM SR oluşturulan defekt bölgesine taşıyıcı yardımıyla lokal olarak uygulanmıştır. Altı haftalık iyileşme periyodu sonunda mikro-BT kullanılarak yapılan histomorfometrik analiz sonucu sıçanların kemik defektlerinde tam bir rejenerasyon sergilediği görülmüştür. Henriques Lourenço ve ark.⁵⁴ yaptığı bir çalışmada; SR ve HA mikroküpleri eklenen aljinat hidrojel iskele, kritik boyutlu bir metafiz defektine enjekte edilmiş daha sonra histolojik olarak kemik iyileşmesi gözlemlenmiştir. Altmış gün sonrasında yapılan incelemelerde artmış kemik iyileşmesiyle birlikte, erken kemik oluşumu gözlemlenmiştir. Rosa ve ark.⁵⁵ yaptığı bir çalışmada ovariektomize sıçanların femuruna defekt oluşturulmuş ve sistemik olarak SR uygulanmıştır. İyileşme periyodunun 30. gününde yapılan enerji dağılım spektrometresi ve mikro-BT analizlerinde SR'nin, kemik onarımını desteklediği ve yeni oluşan kemiğin mikromimarisini iyileştirdiği görülmüştür.

2.3. Simvastatin

Simvastatin, statin grubuna ait küçük molekülü bir ilaçtır.¹⁵ Klinik olarak hiperkolesterolemi tedavisinde serum kolesterol seviyesini düşürmek için kullanılır. Aynı zamanda kemik hücrelerinde BMP-2 ekspresyonunu artırır. Yeni kemik oluşumu üzerinde etkileri görülen koenzim A redüktaz inhibitörü olarak da bilinir.^{6,15} Simvastatin, preosteoklastların birleşmesini engelleyerek ostoklastogenezisi azaltır. VEGF ekspresyonunu artırarak anjiyogenezini stimüle eder. Jin ve ark.⁶ yaptığı bir derlemede lokal simvastatinin osteojenik diferansiyasyonu artırması için en iyi konsantrasyonun 1 μM olduğu sonucuna varılmıştır. 1 μM 'den fazla konsantrasyondaki simvastatinin ise sitotoksik etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ancak simvastatinin taşıyıcı malzemeye göre optimal konsantrasyonu değişebilmektedir. Örneğin kullanılan taşıyıcıya göre yüksek dozda hızlı salım ya da düşük dozda yavaş salım sağlayarak kemik rejenerasyonunun kontrol edilmesi hedeflenmiştir.⁵⁶ Simvastatinin kemik rejenerasyonundaki anabolik etkilerinden yararlanmak için sistemik ya da lokal olarak uygulanabilir; ancak sistemik olarak uygulanan simvastatinin kemik defekt bölgesindeki biyoyararlanımı karaciğer emilimi sebebiyle düşüktür. Ayrıca, simvastatinin lokal olarak uygulanması uygulanacak dozun azalmasını sağlar böylece karaciğer hasarı, böbrek hastalığı ve

rabdomiyoliz gibi sistemik uygulamadaki yan etkilerden kaçınılabılır.⁶

3. Hormonlar ve Fitohormonlar

Hormonlar temel olarak uyarıcı, inhibitör ve kimyasal haberci olarak görev yapmaktadırlar.⁵⁷ Kandaki kalsiyum seviyelerini ve homeostazını kontrol eden¹⁵ kalsitonin, paratiroid hormonu (PTH), östrojenler ve büyüme hormonları kemik metabolizmasıyla doğrudan bağlantılı olduğundan kemik rejenerasyonuna etkileri araştırılmıştır.⁵⁸

3.1. Paratiroid hormonu (PTH)

PTH, serum kalsiyum ve fosfor dengesini korumada önemli bir faktördür. Osteoblastları ve osteoklastları aktive eden pro-anjiyogenik bir hormondur.^{59,60} PTH'nin kemiğin yeniden şekillenmesini uyardığı bilinmektedir. Aynı zamanda PTH (1-34), FDA tarafından osteoporoz tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.^{61,62} PTH tedavisi uygulanan osteoporozu olan kadınlarda, PTH kullanımı kemik hacminin ve kemik mineral yoğunluğunun artışına neden olur.⁶¹ Aralıklı PTH uygulaması, Wnt sinyal yolunu uyararak osteoblast aktivitesinde artışı sağlarken VEGF ve anjiyopoetin-1 gibi büyüme faktörlerinin üretimi ile kemik oluşumuna destek verir. Ancak sürekli maruz kalma durumunda osteoklast aktivitesini artırır.¹⁵ Aşırı osteoklastogeneze bağlı katabolik etkiler PTH (1-34)'ün lokal kemik onarımı için kullanımını sınırlar. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için sistemik olarak PTH'nin aralıklı verilmesi ya da lokal olarak hazırlanan iskelelerde PTH'nin aralıklı salımı çalışılmıştır.⁶² PTH aynı zamanda BMP-2, OCN, RUNX2 gibi osteojenik proteinlerin ekspresyonunu artırmaktadır.⁶⁰ Önceki çalışmalarda peptid modifikasyonu ve kontrollü ilaç salımıyla birlikte yeni bir PTH formu olan PTH (rP-1) geliştirilmiştir. Modifiye edilmiş peptid, PTH (1-34)'den yapısal olarak farklıdır ve PTH (1-34)'den daha etkin özelliklere sahiptir.⁵⁹ PTH (rP-1), proinflatuar M1 makrofajların polarizasyonunu kontrol ederek osteoklast aktivasyonunu azaltır. Böylece osteojenik ve anjiyogenik özellik sağlar. PTH (rP-1)'in bu özelliği doku mühendisliğinde lokal kemik rejenerasyonunun artırılmasını sağlamaktadır.⁶¹ Wojda ve ark.⁶¹ tarafından sıçan femurunda defekt oluşturulmuştur. Oluşturulan defektlere rekombinant PTH (1-84) eklenmiş polipropilen fumarat iskele kemik iyileşme yanıtını incelemek için uygulanmıştır. Üç, 7, 21, 56 ve 84. günlerde sakrifiye edilen sıçanlara uygulanan 1-30 µg konsantrasyon aralığındaki PTH histolojik olarak ve mikro-BT ile incelenmiştir. Bunun sonucunda optimize PTH aralığı 3-10 µg olarak bulunmuştur. Göker ve ark.⁶³ tarafından ovarektomize sıçanlara kalvaryal defekt oluşturulmuş ve PTH lokal olarak defektlere uygulanmıştır. Dördüncü ve 8. haftalarda sakrifiye edilen sıçanlar histolojik olarak incelenmiştir. PTH, 4. haftada maksimum yeni kemik formasyonu gösterirken 8. haftada etkisinin azaldığı görülmüştür. Zou ve ark.⁶⁰ yaptığı bir çalışmada rekombinant PTH (1-34)'ü taşıyıcı yardımıyla sıçanlarda oluşturulan kraniyal defektlere yerleştirmiş ve kemik rejenerasyonuna etkisini araştırmışlardır.

On iki hafta sonra sakrifiye edilen sıçanlara yapılan histomorfolojik ve immünohistokimyasal incelemeler sonucunda PTH'nin kemik rejenerasyonu için zemin hazırladığı görülmüştür. Wang ve ark.⁶⁴ tarafından sıçan kafatasında defekt oluşturulmuş, daha sonra defekt bölgesine yerleştirilen PTH (rP-1) radyolojik, histolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Yapılan analizlerde PTH (rP-1)'in iyi bir kemik rejenerasyonu ve anjiyogenez gösterdiği sonucuna varmışlardır.

3.2. Östrojen ve Resveratrol

Östrojenler, özellikle 17β-östradiol (E2), memelilerde kemik homeostazının korunmasından sorumludur. E2 eksikliği kemik erimesine ve kemik iliğinde yağ dokusunun artmasına neden olmaktadır. E2, hücre zarıyla ilişkili östrojen reseptörleri (ER'ler) yoluyla, mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve ekstraselüler sinyal regüle kinaz 1/2 (Erk1/2)'yi aktive ederek adipositler yerine MSC'lerin farklılaşmasını ve osteoblast aktivitelerini artırırken, osteoklastların rezorpsiyon fonksiyonunu inhibe etmektedir.^{15,65} BMP-2, TGF-1 ve IGF-1'i indükleyerek osteogenezi destekler.⁵⁷ Chen ve ark.⁶⁶ yaptığı bir çalışmada etilendiamintetraasetik asit nanokompozit taşıyıcıya E2 yüklemişlerdir. Sürekli E2 salımı sıçan kalvaryasından elde edilen osteoblastik kök hücrelerinde (MC3T3-E1) artmış ALP, OPN, OCN ve kalsiyum birikimine yol açtığı görülmüştür.

Resveratrol; üzüm, yer fıstığı ve diğer bitkilerden ekstrakte edilen bir fitoöstrojendir.⁶⁷ Fitoöstrojenler; yapısal veya fonksiyonel olarak memeli östrojenleri gibi davranan, memelilerde östrojenik hareketi uyaran, E2'ye benzeyen bileşiklerdir.⁶⁸ Osteoblastik aktivasyonun artırılmasına katkısı olan sentetik olarak üretilmiş veya doğal kaynaklardan izole edilmiş küçük moleküllü ilaçlar (<1000 Da), maliyet ve etkinlik açısından değerlendirildiğinde kolay üretilebilir olması, stabil olması ve işlenebilir olmasıyla doku mühendisliğinde araştırma konularından biri olmuştur.⁶⁹ Resveratrol, uzun süreli kullanımında bile toksik etki göstermeden, kanser tedavisi, anti-oksidasyon, kardiyal koruma, anti-inflatuar ve kemik rejenerasyonu gibi farklı amaçlar için kullanılmaktadır.⁶⁷ Resveratrol, osteojenik farklılaşmayı ve matriks mineralizasyonunu artırırken adipojenik transkripsiyon faktörlerini azaltır.¹⁵ Alveoler kemik kaybının önlenmesi ile ilgili olarak, resveratrolün IL-17'yi azalttığı, nükleer faktör eritroid 2 bağlantılı faktör yolunu aktive ettiği, oksidatif stresi ve proinflatuar sitokin üretimini azalttığı bilinmektedir.⁷⁰ Li ve ark.⁷¹ osteoporotik kemik iyileşmesinin incelediği bir çalışmada, resveratrol mikro kürelerinin, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), IL-1β, indüklenbilir nitrik oksit sentaz gibi enflatuar belirteçleri aşağı yönde regülasyonunu sağlayarak anti-enflatuar yanıtı tetiklediği görülmüştür. Aynı zamanda kemik MSC'lerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağladığı gözlemlenmiştir. Sri ve ark.⁷² yaptığı bir *in vitro* araştırmada resveratrolün 16 gün boyunca sürekli salımı, iskelet yapısının osteojenik potansiyelini artırmıştır.

3.3. Kalsitonin

Kalsitonin, büyük cerrahi deformitelerin tedavisinde kullanılan, terapötik formuna bağlı olarak uzun süreli tüketim gerektiren bir hormon ilacıdır. Tiroid bezinin C hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin osteoklastlara doğrudan etki ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Bunun yanı sıra kalsitonin kemik büyüme hızını uyarıcı etkiye sahiptir.⁷³ Kalsitonin genine bağlı peptit (CGRP) ise kemikte üretilir ve üretimi yaşla birlikte azalır. Fizyolojik düzeyde CGRP; osteogenez, osteoklastogenez, adipogenez ve anjiyogenez gibi süreçleri etkiler. Anabolik bir etki sağlayan CGRP'nin kemik homeostazında önemli bir rolü vardır.⁷⁴ Jia ve ark.nın⁷⁵ yaptığı bir çalışmada, sıçan mandibulasında distraksiyon osteogenezini sağlamak amacıyla kesi hattı oluşturulmuştur. Distraksiyon süresi boyunca sıçanlara 10^{-8} mmol/l ve 10^{-6} mmol/l oranlarında CGRP enjekte edilmiştir. Sıçanların kemik iliği MSC'ler üzerinde enzim bağlı immünosorbent deneyi ve immünohistokimyasal incelemeler yapılmıştır. Bunun sonucunda CGRP'nin kemik mineral yoğunluğunu anlamlı derecede artırdığı, MSC'lerin diferansiyasyonunu ve migrasyonunu artırarak kemik oluşumunu desteklediği gözlemlenmiştir.

SONUÇ

Doku mühendisliğinin temelini oluşturan; kök hücreler, taşıyıcı iskeleler ve osteoindüktif materyaller kemik rejenerasyonunun artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Osteoindüktif etkiye sahip olan materyallerden büyüme faktörleri, ilaçlar ve hormonlar son dönemde araştırma konusu olmuştur. Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen sonuçlarda; TGF- β , BMP'ler, FGF, IGF, VEGF, PDGF, ALN, ZA, simvastatin, risedronat, SR, PTH, östrojen, resveratrol ve kalsitoninin kemik yapımını desteklediği görülmüştür. Ticari preparat olarak BMP-2 (Infuse), BMP-7 (OP-1), PDGF-BB (GEM 21S) ve iFaktör (P-15) standart bir kullanım konsantrasyonuna ve taşıyıcısına sahip olmasına rağmen diğer materyallerin defekt bölgesine uygulanmasında, uygun salım protokollerinin ve uygun konsantrasyonlarının belirlenmesinde halen net bir sonuca varılamamıştır. Kemik yapımını desteklediği görülen bu materyallerin daha etkin kullanımı için uygun taşıyıcıların, osteoindüktif materyallerin çeşitli formlarının ve konsantrasyonlarının araştırıldığı geniş kapsamlı çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Murugaiyan K, Amirthalingam S, Hwang NS-Y, Jayakumar R. Role of FGF-18 in Bone Regeneration. *J Funct Biomater* 2023;14:36.
2. Kazimierczak P, Przekora A. Osteoconductive and osteoinductive surface modifications of biomaterials for bone regeneration: A concise review. *Coatings* 2020;10:971.
3. Charoenlarp P, Rajendran AK, Iseki S. Role of fibroblast growth factors in bone regeneration. *Inflamm Regen* 2017;37:10.
4. Gronowicz G, Jacobs E, Peng T, Zhu L, Hurley M, Kuhn LT. Calvarial bone regeneration is enhanced by sequential delivery of FGF-2 and BMP-2 from layer-by-layer coatings with a biomimetic calcium phosphate barrier layer. *Tissue Eng Part A* 2017;23:1490-501.

5. Liu Y, Guo L, Li X, Liu S, Du J, Xu J, *et al.* Challenges and tissue engineering strategies of periodontal-guided tissue regeneration. *Tissue Eng Part C Methods* 2022;28:405-19.
6. Jin H, Ji Y, Cui Y, Xu L, Liu H, Wang J. Simvastatin-incorporated drug delivery systems for bone regeneration. *ACS Biomater Sci Eng* 2021;7:2177-91.
7. Jing Y, Chen X. Bone Microenvironment. In: Su J, Chen X, Jing Y, editors. *Biomaterials Effect on the Bone Microenvironment: Fabrication, Regeneration, and Clinical Applications*. 1st ed. Wiley-VCH; 2023. p.1-41.
8. Zhu T, Cui Y, Zhang M, Zhao D, Liu G, Ding J. Engineered three-dimensional scaffolds for enhanced bone regeneration in osteonecrosis. *Bioact Mater* 2020;5:584-601.
9. Zhang X, Xing H, Qi F, Liu H, Gao L, Wang X. Local delivery of insulin/IGF-1 for bone regeneration: carriers, strategies, and effects. *J Nanotheranostics* 2020;4:242-55.
10. Seppänen-Kajansinkko, R. Hard Tissue Engineering. In: Seppänen-Kajansinkko, R. *Tissue Engineering in Oral and Maxillofacial Surgery*. 1st ed. Springer Nature; 2019. p. 85-96.
11. Chang J, Zhang X, Dai K. Bioactive materials for bone regeneration. 1st ed. Academic Press; 2020. p.65-9.
12. Nazirkar G, Singh S, Dole V, Nikam A. Effortless effort in bone regeneration: a review. *Int J Dent Oral Health* 2014;6:120-4.
13. Bal Z, Kushioka J, Kodama J, Kaito T, Yoshikawa H, Korkusuz P, *et al.* BMP and TGF β use and release in bone regeneration. *Turk J Med Sci* 2020;50:1707-22.
14. Srouji S, Blumenfeld I, Rachmiel A, Livne E. Bone defect repair in rat tibia by TGF- β 1 and IGF-1 released from hydrogel scaffold. *Cell Tissue Bank* 2004;5:223-30.
15. Martin V, Bettencourt A. Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2018;82:363-71.
16. Suárez-López del Amo F, Monje A, Padiál-Molina M, Tang Z, Wang H-L. Biologic agents for periodontal regeneration and implant site development. *Biomed Res Int* 2015;2015:957518.
17. Mbalaviele G, Sheikh S, Stains JP, Salazar VS, Cheng SL, Chen D, *et al.* β -Catenin and BMP-2 synergize to promote osteoblast differentiation and new bone formation. *J Cell Biochem* 2005;94:403-18.
18. Gürbüz S, Demirtaş TT, Yüksel E, Karakeçili A, Doğan A, Gümüşdereioğlu M. Multi-layered functional membranes for periodontal regeneration: Preparation and characterization. *Mater Lett* 2016;178:256-9.
19. Chung YI, Ahn KM, Jeon SH, Lee SY, Lee JH, Tae G. Enhanced bone regeneration with BMP-2 loaded functional nanoparticle-hydrogel complex. *J Control Release* 2007;121:91-9.
20. Kim C-S, Kim J-I, Kim J, Choi S-H, Chai J-K, Kim C-K, *et al.* Ectopic bone formation associated with recombinant human bone morphogenetic proteins-2 using absorbable collagen sponge and beta tricalcium phosphate as carriers. *Biomaterials* 2005;26:2501-7.
21. Pelaez M, Susin C, Lee J, Fiorini T, Bisch FC, Dixon DR, *et al.* Effect of rh BMP-2 dose on bone formation/maturation in a rat critical-size calvarial defect model. *J Clin Periodontol* 2014;41:827-36.
22. Sivashanmugam A, Charoenlarp P, Deepthi S, Rajendran A, Nair SV, Iseki S, *et al.* Injectable shear-thinning CaSO₄/FGF-18-incorporated Chitin-PLGA hydrogel enhances bone regeneration in mice cranial bone defect model. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017;9:42639-52.
23. Choukroun, J, Adda, F, Schoeffler, C, Vervelle, A. P. R. F. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 2001;42:e62.
24. Pandey P, Khan F, Upadhyay TK, Seungjoon M, Park MN, Kim B. New insights about the PDGF/PDGFR signaling pathway as a promising target to develop cancer therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother* 2023;161:114491.
25. Gillman CE, Jayasuriya AC. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol App* 2021;130:112466.
26. Kūçūktürkmen B, Öz UC, Toptaş M, Devrim B, Saka OM, Bilgili H, *et al.* Development of Zoledronic Acid Containing Biomaterials for Enhanced Guided Bone Regeneration. *J Pharm Sci* 2021;110:3200-7.

27. Priyadarshini V, Maity S, Amruthesh A. Bisphosphonates and Periodontics. *J Cardiovasc Dis Res* 2021;12:1899-908.
28. Sharma A, Pradeep A. Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012;83:11-8.
29. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, *et al.* Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005;76:1113-22.
30. Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol* 2002;73:813-22.
31. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012;30:171-82.
32. de Campos Kajimoto N, de Paiva Buischi Y, Loomer PM, Bromage TG, Ervolino E, Fucini SE, *et al.* Adjuvant therapy with 1% alendronate gel for experimental periodontitis treatment in rats. *J Periodontal Implant Sci* 2021;51:374-85.
33. Park K-W, Yun Y-P, Kim SE, Song H-R. The effect of alendronate loaded biphasic calcium phosphate scaffolds on bone regeneration in a rat tibial defect model. *Int J Mol Sci* 2015;16:26738-53.
34. Carvalho Dutra B, Oliveira AMSD, Oliveira PAD, Miranda Cota LO, Silveira JO, Costa FO. Effects of topical application of 1% sodium alendronate gel in the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A 6-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2019;90:1079-87.
35. De Almeida J, Ervolino E, Bonfietti LH, Novaes VCN, Theodoro LH, Fernandes LA, *et al.* Adjuvant therapy with sodium alendronate for the treatment of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2015;86:1166-75.
36. Pradeep A, Sharma A, Rao NS, Bajaj P, Naik SB, Kumari M. Local drug delivery of alendronate gel for the treatment of patients with chronic periodontitis with diabetes mellitus: a double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012;83:1322-8.
37. Pradeep A, Kumari M, Rao NS, Naik SB. 1% alendronate gel as local drug delivery in the treatment of Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013;84:307-15.
38. Kanoriya D, Pradeep A, Singhal S, Garg V, Guruprasad C. Synergistic approach using platelet-rich fibrin and 1% alendronate for intrabony defect treatment in chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2016;87:1427-35.
39. Wanikar I, Rathod S, Kolte AP. Clinico-radiographic evaluation of 1% alendronate gel as an adjunct and smart blood derivative platelet rich fibrin in grade II furcation defects. *J Periodontol* 2019;90:52-60.
40. Li M, Wan P, Wang W, Yang K, Zhang Y, Han Y. Regulation of osteogenesis and osteoclastogenesis by zoledronic acid loaded on biodegradable magnesium-strontium alloy. *Sci Rep* 2019;9:933.
41. Li JP, Li P, Hu J, Dong W, Liao NN, Qi MC, *et al.* Early Healing of Hydroxyapatite-Coated Implants in Grafted Bone of Zoledronic Acid-Treated Osteoporotic Rabbits. *J Periodontol* 2014;85:308-16.
42. Kopal M, Gülsün B, Deveci E, Agacayak KS, Hamidi A. Effect of Zoledronic Acid Application on Different Graft Materials in Calvarial Bone Defect Models. An Experimental Analysis. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2016;38:117-25.
43. Yang X-j, Wang F-q, Lu C-b, Zou J-w, Hu J-b, Yang Z, *et al.* Modulation of bone formation and resorption using a novel zoledronic acid loaded gelatin nanoparticles integrated porous titanium scaffold: an *in vitro* and *in vivo* study. *Biomed Mater* 2020;15:055013.
44. Ahmed B, Alkhouri I, Albassal A, Shehada A. An Evaluation of the Effectiveness of Local Delivery of Zoledronic Acid in Accelerating Bone Healing After the Extraction of Mandibular Third Molars. *Cureus* 2023;15:e35503.
45. Özer T, Guliyeva V, Aktaş A, Barış E, Ocak M. Effects of a locally administered risedronate/autogenous bone graft combination on bone healing in a critical-size rabbit defect model. *J Orthop Surg Res* 2023;18:1-11.
46. Mostafa AA, Mahmoud AA, Hamid MAA, Basha M, El-Okaily MS, Abdelkhalek AFA, *et al.* An *in vitro/in vivo* release test of risedronate drug loaded nano-bioactive glass composite scaffolds. *Int J Pharm* 2021;607:120989.
47. Marie P-J, Felsenberg D, Brandi M-L. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:1659-67.
48. Jerzy Przedlaci. Strontium ranelate in post-menopausal osteoporosis. *Endokrynol Pol* 2011;62:65-72.
49. Horak P, Skácelová M, Kazi, A. Role of Strontium Ranelate in the Therapy of Osteoporosis. *J Rheum Dis Treat* 2017;3:1-6.
50. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption *in vitro*. *Bone* 2008;42:129-38.
51. Marx D, Rahimnejad Yazdi A, Papini M, Towler M. A review of the latest insights into the mechanism of action of strontium in bone. *Bone Reports* 2020;12:100273.
52. Zacchetti G, Dayer R, Rizzoli R, Ammann P. Systemic treatment with strontium ranelate accelerates the filling of a bone defect and improves the material level properties of the healing bone. *Biomed Res Int* 2014;2014:549785.
53. Masalskas BF, Martins Júnior W, Leoni GB, Faloni APS, Marcaccini AM, Silva Sousa YTC, *et al.* Local delivery of strontium ranelate promotes regeneration of critical size bone defects filled with collagen sponge. *J Biomed Mater Res A* 2018;106:333-41.
54. Henriques Lourenço A, Neves N, Ribeiro-Machado C, Sousa SR, Lamghari M, Barrias CC, *et al.* Injectable hybrid system for strontium local delivery promotes bone regeneration in a rat critical-sized defect model. *Sci Rep* 2017;7:5098.
55. Rosa JAD, Sakane K K, Santos K C P, Corrêa V B, Arana-Chavez V E, Oliveira J X D. Strontium Ranelate Effect on the Repair of Bone Defects and Molecular Components of the Cortical Bone of Rats. *Braz Dent J* 2016;27:502-7.
56. Murali VP, Guerra FD, Ghadri N, Christian JM, Stein SH, Jennings JA, *et al.* Simvastatin loaded chitosan guided bone regeneration membranes stimulate bone healing. *J Periodontal Res* 2021;56:877-84.
57. Abdel Nasser Atia G, Shalaby HK, Zehravi M, Ghobashy MM, Ahmad Z, Khan FS, *et al.* Locally Applied Repositioned Hormones for Oral Bone and Periodontal Tissue Engineering: A Narrative Review. *Polymers* 2022;14:2964.
58. Dang M, Koh AJ, Jin X, McCauley LK, Ma PX. Local pulsatile PTH delivery regenerates bone defects via enhanced bone remodeling in a cell-free scaffold. *Biomaterials* 2017;114:1-9.
59. Huang J, Lin D, Wei Z, Li Q, Zheng J, Zheng Q, *et al.* Parathyroid hormone derivative with reduced osteoclastic activity promoted bone regeneration via synergistic bone remodeling and angiogenesis. *Small* 2020;16:e1905876.
60. Zou Z, Wang L, Zhou Z, Sun Q, Liu D, Chen Y, *et al.* Simultaneous incorporation of PTH (1-34) and nano-hydroxyapatite into Chitosan/Alginate Hydrogels for efficient bone regeneration. *Bioact Mater* 2021;6:1839-51.
61. Wojda SJ, Marozas IA, Anseth KS, Yaszemski MJ, Donahue SW. Impact of release kinetics on efficacy of locally delivered parathyroid hormone for bone regeneration applications. *Tissue Eng Part A* 2021;27:246-55.
62. Wang Y, Hao Z, Zhang Y, Hu Y, Chen T, Yan F, *et al.* Recombinant PTH modification: A new strategy for a multifunctional CaP material to enhance bone regeneration. *Compos B Eng* 2022;247:110289.
63. Göker F, Ersanlı S, Arısan V, Cevher E, Güzel EE, İşsever H, *et al.* Combined effect of parathyroid hormone and strontium ranelate on bone healing in ovariectomized rats. *Oral Dis* 2018;24:1255-69.
64. Wang Y, Wang J, Zheng J, Yu M, Cai L, Zhang S, *et al.* Ectopic osteogenesis by type I collagen loaded with a novel synthesized PTH-related peptide-1 *in vivo*. *J Biomed Mater Res A* 2020;108:166-77.
65. Liedert A, Wagner L, Seefried L, Ebert R, Jakob F, Ignatius A. Estrogen receptor and Wnt signaling interact to regulate early gene expression in response to mechanical strain in osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;394:755-9.

66. Chen X, Zhu X, Hu Y, Yuan W, Qiu X, Jiang T, *et al.* EDTA-modified 17 β -estradiol-laden upconversion nanocomposite for bone-targeted hormone replacement therapy for osteoporosis. *Theranostics*. 2020;10:3281.
67. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeau JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:7-16.
68. Ososki AL, Kennelly EJ. Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytother Res* 2003;17:845-69.
69. Murgia D, Mauceri R, Campisi G, De Caro V. Advance on resveratrol application in bone regeneration: progress and perspectives for use in oral and maxillofacial surgery. *Biomolecules* 2019;9:94.
70. Bhattarai G, Poudel SB, Kook S-H, Lee J-C. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater* 2016;29:398-408.
71. Li L, Yu M, Li Y, Li Q, Yang H, Zheng M, *et al.* Synergistic anti-inflammatory and osteogenic n-HA/resveratrol/chitosan composite microspheres for osteoporotic bone regeneration. *Bioact Mater* 2021;6:1255-66.
72. Sri KH, Ganapathy D, Nallasamy D, Venugopalan S, Sivaswamy V, Kamath SM. Sustained release of resveratrol from fused deposition modelling guided 3D porous scaffold for bone tissue engineering. *Process Biochem* 2023;131:188-98.
73. Ahmadipour S, Varshosaz J, Hashemibeni B, Safaeian L, Manshaei M, Sarmadi A. Calcitonin-loaded octamaleimic acid-silsesquioxane nanoparticles in hydrogel scaffold support osteoinductivity in bone regeneration. *Pharm Dev Technol* 2021;26:220-32.
74. Xu J, Wang J, Chen X, Li Y, Mi J, Qin L. The effects of calcitonin gene-related peptide on bone homeostasis and regeneration. *Curr Osteoporos Rep* 2020;18:621-32.
75. Jia S, Zhang SJ, Wang XD, Yang ZH, Sun YN, Gupta A, *et al.* Calcitonin gene-related peptide enhances osteogenic differentiation and recruitment of bone marrow mesenchymal stem cells in rats. *Exp Ther Med* 2019;18:1039-46.

Applications enhancing bone formation: a review

ABSTRACT

Bone tissue constantly reshapes and regenerates itself throughout life. Osteoprogenitor cells, osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes play roles in bone reshaping. The process of bone remodeling is regulated by various hormones and local regulatory factors circulating in the body. Trauma, genetic deficiencies, and pathologies can lead to bone loss. In clinical practice, repairing existing bone loss or promoting regeneration is a challenging task. Over the past 25 years since the concept of “tissue engineering” emerged, strategies for bone tissue regeneration have been continuously evolving. Various scaffold systems that support bone formation, mesenchymal stem cells with osteogenic properties, and growth factors, drugs, and hormones with osteoinductive properties have been extensively researched in tissue engineering to enhance bone regeneration. The application of nanotechnology in regenerative engineering has further improved the biocompatibility, chemical, and mechanical properties of delivery systems required for tissue regeneration, while also allowing control over the release concentrations of osteoinductive materials and osteogenic cells. This review aims to shed light on the mechanisms, effectiveness, and clinical applications of osteoinductive materials in enhancing bone regeneration, based on current literature. The goal is to provide insights for future research and studies in this field.

KEYWORDS: Alendronate; BMP2 protein, human; Bone Regeneration; Drugs; Growth Differentiation Factors; Hormones; Tissue Engineering