

Buspiron, SSRI / SNRI kaynaklı bruksizm için bir çözüm olabilir mi?

Can Buspirone be a Remedy for an SSRI / SNRI-induced Bruxism?

Sultan Efsun Tamdemir¹, Bahadır Geniş² Muhammed Hakan Aksu³, Cicek Hocaoglu⁴

¹Dr., ³Öğr. Gör., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Bölümü, Ankara Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-7882-9386>
<https://orcid.org/0000-0003-2930-5337>

²Dr. Öğr. Üyesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kocaeli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-8541-7670>

⁴Prof. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize <https://orcid.org/0000-0001-6613-4317>

ÖZET

Bruksizm, gündüz (diurnal) veya geceleri (nokturnal) diş gıcırdatma veya sıkma ile karakterize olan ve orofarengal dokularda çeşitli patolojilere yol açan parafonksiyonel bir aktivitedir. Buspiron yaygın anksiyete bozukluğunun (YAB) tedavisinde, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) yan etkilerini azaltmak, depresyon ve anksiyete bozukluklarında tedaviyi güçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu kullanımlarına ek olarak buspiron erişkinlerde bruksizmin tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu çalışmada literatürdeki buspiron ile tedavi olmuş bruksizm olgularının özetlenmesi ve tedavi seçeneklerinin tartışılması amaçlanmıştır. Bruksizm tedavisinde buspiron kullanan hakemli tüm makaleleri değerlendirmek için Pubmed, Google Akademik ve Web of Science veritabanları üzerinde sistematik bir araştırma yapıldı. Bruksizm tedavisinde buspiron kullanılan çalışmanın tamamı çalışmaya dahil edildi. Olgu raporları temelinde değerlendirildiğinde, bruksizmin tedavisinde buspiron güvenle kullanılabilir psikotropolardan biri olarak görülmektedir. Tedavide ortalama günlük dozun 10-20 mg şeklinde ayarlanması ve etkinlik çok daha kısa sürede ortaya çıkabilmekle birlikte minimum 2 hafta beklenmesi önerilebilir. Bu çalışma, birçok olguda bruksizmin tedavisinde etkili olduğu gösterilen buspironun çeşitli sınırlılıklarına rağmen önerilmesi ve bu konuda yapılacak ileri çalışmalara bir adım olması açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Buspiron, bruksizm, yetişkin, uyku bruksizmi, anksiyete

SUMMARY

Bruxism is a parafunctional activity characterized by daytime (diurnal) or nighttime (nocturnal) tooth grinding and squeezing and causing various pathologies in oropharyngeal tissues. Buspirone is used in the treatment of generalized anxiety disorder, to reduce the side effects of selective serotonin reuptake inhibitors, and to strengthen the treatment in depression and anxiety disorders. In addition to these uses, buspirone is also used in the treatment of bruxism in adults. In this study, it is aimed to summarize bruxism cases treated with buspirone in literature and to discuss treatment options. A systematic research was conducted on Pubmed, Google Academic and Web of Science databases to evaluate all peer-reviewed articles using buspirone in the treatment of bruxism. The whole study in which buspirone was used in the treatment of bruxism was included in the study. When evaluated on the basis of case reports, buspirone is seen as one of the psychotropes that can be used safely in the treatment of bruxism. In the treatment, it may be recommended to adjust the average daily dose to 10-20 mg and wait a minimum of 2 weeks, although the effectiveness may occur in a much shorter time. This study is important in terms of recommending buspirone, which has been shown to be effective in the treatment of bruxism in many cases, despite its various limitations and as a step for further studies on this subject.

Key Words: Buspirone, bruxism, adult, sleep bruxism, anxiety

(*Klinik Psikiyatri Dergisi* 2021;24:246-256)

DOI: 10.5505/kpd.2020.63496

GİRİŞ

Bruksizm, gündüz (diurnal) veya geceleri (nokturnal) diş gıcırdatma veya sıkma ile karakterize olan ve orofarengeal dokularda çeşitli patolojilere yol açan parafonksiyonel bir aktivitedir (1). Temporomandibular eklem (TME) ve bu eklemi çevreleyen kaslarda oluşan ağrı en sık başvuru sebebidir. Ağrıya ek olarak kaslarda sertlik, eklem kısıtlılığı ve eklem koordinasyon bozuklukları diğer önemli şikayetlerdir (2).

Bruksizm yaygınlığı, çalışmalarda metodolojik farklılıklar nedeniyle oldukça geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Bununla birlikte gece bruksizminin %10-13, gündüz bruksizminin ise %22-31 oranları arasında değişen yaygınlığı vardır (3). Genç yaş grubunda bruksizm daha sık görülmekte, oranlar %40-50'ye kadar çıkabilmektedir (3).

Bupiron ilk olarak antipsikotik etki elde etmek amacıyla üretilen bir ilaçtır (4). Antipsikotik etkisi olmayan bupironun anksiyolitik etkisinin olduğu saptanmıştır. Diğer anksiyolitik ilaçlara göre yan etkisinin az olması ve bağımlılık yapmaması sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur. Bupiron yaygın anksiyete bozukluğunun (YAB) tedavisinde, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) yan etkilerini azaltmak, depresyon ve anksiyete bozukluklarında tedaviyi güçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (4). Bu kullanımlarına ek olarak bupiron erişkinlerde bruksizmin tedavisinde de kullanılmaktadır.

Bu çalışmada literatürdeki bupiron ile tedavi olmuş bruksizm olgularının özetlenmesi ve tedavi seçeneklerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Bruksizmin Etiyolojisi

Bruksizmin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen verilerle net bir ilişki bildirilmemiştir. Ancak öne sürülen hipotezler vardır. Geçmiş yıllarda maloklüzyonun bruksizm etiyolojisinde önemli olduğunu öne sürülse de yakın zamanda yapılmış çalışmalarda kesin bir sonuca varılamamıştır (5). Uyku bozukluğu, alkol, sigara ve kafein kullanımı, depresyon, somatizasy-

on ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklar ve bazı ilaçların (SSGI, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNGI) vb.) bruksizm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6). Bu nedenlerin her birinin altında yatan mekanizmalar farklılık gösterebilir. Etki mekanizmalarının açıklanamamış olması ve mekanizmalar arasında birliktelik olabileceği düşüncesi etiyojinin netleşmesini oldukça zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, bruksizme etkisi net olan nedenlerden birisi strestir. Stres ve bruksizm arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaların önemli bir kısmında stresin bruksizmi artırdığı gösterilmiştir (6,7). Yapılmış bir çalışmada gece bruksizminde en önemli etiyojik faktörün emosyonel stres olduğu bildirilmiştir (8). Deneysel koşullarda psikolojik stres artırılınca, çiğneme kaslarında elektriksel aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Stresli ve yorucu günlerden sonra da bruksizmde artış gözlenmiştir. Bruksizmde psikolojik etkenler üzerine yapılan çalışmalarda, anksiyete, düşmanlık (hostilite) ve hiperaktivite ile ilgili güçlü ilişkiler elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, bruksizmi olanlar, psikolojik ve psikiyatrik yönden iki alt gruba ayrılmıştır; ilk grup "gergin bruksizmliler" olup, öfkeli ve duygusal bozukluklara daha fazla rastlanan kişiler, ikinci grup ise "gergin olmayan bruksizmliler" olarak adlandırılmış ve içsel kontrolleri daha fazla olan, disforik, depresif ve obsesif özellikleri olan bireyler oldukları öne sürülmüştür (9). Bruksizmi hastalarda elektromiyografi (EMG) ve polisomnografi (PSG) kayıtları değerlendirildiğinde, stresli hastalarda TME kaslarındaki gerilimin daha yüksek olduğu ve bruksizm sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (7). EMG ve PSG kayıtlarının stresle değişmesi hasta geri bildirimlerine göre daha nesnel bir kanıt olması açısından önemlidir. Artan stresle oluşan psikiyatrik hastalıklar ve bruksizm arasındaki ilişki depresyon, somatizasyon ve anksiyete bozukluklarıyla oldukça sık araştırılmıştır (10,11). Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular bu psikiyatrik bozukluklar ile bruksizm arasındaki bir ilişki olduğunu desteklemektedir (11-13). Ancak sonuçlar iyi yorumlanmalıdır. Çünkü çalışmalarda genellikle kullanılan ölçeklerin psikiyatrik alanda tanı koydurucu olmaması, klinik muayenelerde bir standardın olmaması ve önyargı riskinin yüksek olması gibi nedenler sonuçları etkileyebilir. Son yıllarda yapılan bir çalışma ise bruksizmin sandığımızdan da karışık olabileceğini

göstermiştir. Çocuklardaki bruksizm ile annelerin ruhsal durumu arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, annelerin majör depresyonda olmasının ve çevresinde ciddi stresör olayların olmasının çocuklarındaki bruksizm olasılığını artırdığını belirtilmiştir (14). Yani oldukça önemli bir etkisi olduğunu bildiğimiz stresin, bruksizm üzerindeki etkisi oldukça karmaşık bir yapıdadır.

Bruksizmin etiyojisine yönelik yapılan kapsamlı çalışmalarla alkol alımının bruksizmi artırdığı bilinmektedir. Öte yandan bruksizmi olanlarda uyumadan önce alkol alma alışkanlıklarının, kontrollerden daha fazla olduğu da bildirilmiştir. Bu çalışmalar kapsamında nikotinle ilgili yapılan tek bir çalışmada, sigara kullananlarda bruksizm ve huzursuz bacak sendromunun daha sık olduğu gözlenmiştir. Kafein ile ilgili iki çalışma olup, bir çalışmada bruksizm üzerine artırıcı etki bildirilirken, diğerinde etkisiz olduğu söylenmiştir (15). Opioidler ve bruksizm ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Kokain, dopaminerjik etkilidir ve bruksizmi önemli oranda artırır; alkole birlikte alındığında ise aditif etki ile daha şiddetli bir görünüm oluşturabilir (15).

Etiyolojideki Nörotransmitter Hipotezleri

Bruksizmin etiyojisinde dopaminerjik, serotonerjik ve adrenerjik sistemlerdeki düzensizlikle ilişkili durumların etkili olduğu görülmektedir. Ancak literatür bu anlamda çelişkili sonuçları önümüze koymaktadır (16).

Özellikle gece bruksizmi üzerine yapılan çalışmalarda katekolaminler üzerinde durulmuş ve gece bruksizmi olan kişilerin idrarında yüksek katekolamin seviyesi tespit edilmiştir (16). Etyopatogenezi açıklamaya çalışan bir diğer hipotez de bilimsel kanıtları zayıf olmasına rağmen- norepinefrin, dopamin, serotonin ve GABA'nın çiğneme kaslarının ritmik aktivitesine olan etkileri ile ilişkilidir. Ağzın hareketlerini kontrol eden bazal gangliyonlardaki dopaminin özellikle gece bruksizminin kökeninde önemli rolü olabileceği öne sürülmüştür (17). Hipotez bahsi geçen gangliyonlarda D2 reseptörlerinde bir asimetri olduğunu ve bu asimetrinin de özellikle stresle tetkilenen durumlarda substantia nigrada

dopamin üretimi ve salınmasını etkilediğini ve bruksizmin tablosunu ortaya çıkardığını desteklemektedir. Ancak yapılan başka çalışmalarda bir dopamin öncülü olan L-dopa'nın bruksizm üzerine çok kısıtlı etkinliği olduğu gösterilmiş; bir dopamin reseptör agonisti olan bromokriptinin ise etkinliği olmadığı görülmüştür (5, 18).

Noradrenerjik, kolinerjik ve GABAerjik nöronlar arasındaki etkileşimin, kas tonusunun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Norepinefrinin gece bruksizmi etyopatogenezi üzerindeki etkisi, $\alpha 2$ adrenerjik reseptör agonisti olan klonidinin ritmik kas aktivitesi sıklığının azaltılmasındaki etkisini gösteren çalışmalar ile desteklenmektedir (18).

Son olarak, GABA, merkezi sinir sistemini (MSS) inhibe eden birincil nörotransmitterdir. Bu hipotezde GABA'nın da bruksizm üzerinde rol oynayabileceği formüle edilmiştir fakat GABA uyanıklığı, uykuyu ve motor aktiviteyi kontrol eden tüm nöronal sistemlerde yer alır (19). Sonuç olarak GABA ve bruksizm arasındaki ilişki dolaylı görünmektedir.

Etiyolojide serotonerjik nörotransmisyon ile ilgili çalışmalar daha çok serotonerjik antidepresanların kullanımı ile gelişen bruksizm vakalarına dayanmaktadır ve burada mesokortikal yolakta dopaminerjik nöronlarda serotonerjik modülasyonun bozulmuş olabileceği öne sürülmüştür (15). Kolesistokinin (CCK), glutamat/NMDA, histamin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), P maddesi ve anjiyotensin de uykudaki ritmik çene hareketlerini artıran ve uyku bruksizmi ile ilişkilendirilen nörokimyasallardır (20).

Buspironun Etki Mekanizması ve sık görülen yan etkileri

Serotonin 1A (5HT1A) parsiyel agonisti olan buspironun genel bir anksiyolitik olduğu; ancak anksiyete bozukluğu alt tipleri için özgül olmadığı kabul edilmektedir. Aynı zamanda antidepresanları güçlendirici ajanlar arasında yer almaktadır (21).

Buspironun potansiyel anksiyolitik etkisi, kuramsal

olarak hem presinaptik hem de postsinaptik 5HT1A reseptörlerine parsiyel agonist etkisinin olmasından kaynaklanır. Sinapsın iki tarafındaki etkileri; amigdalya, prefrontal kortekse, striatuma ve talamusa olan projeksiyonlarda serotonerjik aktivitenin artmasıyla sonuçlanır. Antidepresanlara kıyasla daha erken olmakla birlikte, benzodiazepinlere kıyasla buspironun anksiyolitik etkisi geç başlar; dolayısıyla terapötik etkinliği, 5HT1A reseptörlerinin ilaç tarafından hızla doldurulmasından ziyade adaptif nöronal olaylar ve reseptör olayları sayesinde gösterdiği düşünülmektedir (21). Buspiron ayrıca serotonin 5HT2 reseptörleri için zayıf bir afiniteye sahiptir ve dopamin D2 otoreseptörleri üzerinde zayıf bir antagonist görevi görür. Benzodiazepin GABA reseptörleri üzerinde ise hiçbir etkisi yoktur (22).

Anksiyolitik olarak kullanılan benzodiazepinlerin aksine buspiron; hipnotik, antikonvülzan ve kas gevşetici etkinlik göstermez. Benzodiazepinlerle veya MSS depresanları ile çapraz tolerans geliştirmez, alkolle etkileşimi ve kötüye kullanımı yoktur (23).

Buspiron, anksiyete bozukluklarının tedavisinde, SSGİ/SNGİ ilaç gruplarına güçlendirici ajan olarak eklenebilmektedir (21, 24). Hayvan modellerinde SSGİ'lere 5HT1A parsiyel agonist etkili ajan eklenmesi ile beyin 5HT düzeyleri, SSGİ'lerin tek başına yaptıklarından daha hızlı ve daha güçlü şekilde yükseltmektedir. Bunun, 5HT1A parsiyel agonistlerinin, özellikle presinaptik somatodendritik 5HT1A otoreseptörlerine seçici olan, bir tür "yapay serotonin" görevi görmesinden ve 5HT1A parsiyel agonist etkinin ilacın verilmesinin hemen ardından ortaya çıkmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (21).

Buspironun sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, baş dönmesi, baygınlık hissi, sinirlilik ve huzursuzluktur. Yüksek dozlarda ise disfori, bulantı, ishal, güçsüzlük, letarji ve yorgunluk görülebilir (24).

Yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada buspiron grubunda baş dönmesi, sinirlilik, baş ağrısı ve uyuklama şeklindeki yan etkiler hastaların %10'unda görülürken, plasebo grubunda uyuklama, sinirlilik ve baş dönmesi tarzında yan etkilere

%7 hastada rastlanmıştır. Buspironun YAB tedavisinde kullanılan dozlarda endokrin fonksiyonlar, hematopoetik sistem ve karaciğer ile böbrek fonksiyonları üzerine yan etkileri plasebodan farklı bulunmamıştır. Dört haftalık tedavi periyodundan sonra buspiron ve plasebo aniden kesilmiş ve hastalar bir haftalık sürede her gün izlenip; rebound anksiyete ve çekilme semptomları araştırılmış, her iki grupta da rebound anksiyete ve çekilme semptomlarına rastlanmamıştır (25).

Buspironun Psikiyatrik Bozukluklarda Kullanımı

Buspiron 1968'de ilk üretildiğinde bir antipsikotik olarak geliştirilmiş fakat psikoz için faydalı olmadığı görülmüş, sonrasında ise anksiyolitik etkisinden ötürü kullanılmaya devam edilmiştir. Buspironun öncelikli kullanımı, başta yaygın anksiyete bozukluğu olmak üzere anksiyete bozukluklarında ve başta SSGİ'ler olmak üzere antidepresan tedaviye eklenmesi şeklindedir (22).

Yapılan pek çok klinik çalışma buspironun benzodiazepinlere benzer anksiyolitik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle YAB tedavisinde önerilmektedir. Benzodiazepinlerin somatik belirtiler ve kas gerginliği gibi belirtilere; buspironun ise anksiyete temelli bilişsel belirtilere daha etkili olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (26).

Depresyonun Giderilmesi için Sıralı Tedavi Alternatifleri (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression- STAR-D) çalışması, buspironun unipolar depresyon için SSGİ'lerin yanı sıra güçlendirme olarak etkili olabileceğini öne süren kanıtlar göstermiştir. Daha ileri çalışmalar, SSGİ'lerin cinsel yan etkilerini hafifletmek için kullanımında bazı faydalar bulmuştur (22). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) bu kullanımları onaylamasa da bazı kanıtlar, buspironun melatonin ile birlikte majör depresyonu tedavi etme ve nörojenezi teşvik etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (27).

Yapılan bir başka çalışmada buspiron, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastaları için tedavide güçlendirme ajanı olarak değerlendirilmiştir. SSGİ tedavisine güçlendirme ajanı olarak buspiron 12 hafta süre ile ortalama 40,25 mg/gün şeklinde

kullanılmış ve ilacın etkinliği ile ilgili istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark elde edilmiş, ölçek puanlarında belirgin düşüş gözlenmiştir (28).

Buspironun benzodiazepinlerden, barbitüratlardan veya alkolden çekilme semptomlarının tedavisinde hiçbir faydası olmadığını bilmek önemlidir. Bu durum, buspironun GABA reseptör aktivitesinin olmaması ile ilgilidir. Ayrıca, daha önce benzodiazepin tedavisi görmüş hastalarda buspironun etkilerinin azaldığı gösterilmiştir (22).

Yeterli dozlarda buspiron YAB'de monoterapi olarak yardımcı olabilirken, diğer daha karmaşık psikiyatrik senaryolarda da yardımcı olabilir. Sumiyoshi ve arkadaşlarının, buspironun şizofreni hastalarında ikinci kuşak antipsikotik tedaviye eklendiği ve bilişsel performansın değerlendirildiği çalışmalarında; en az üç ay boyunca ikinci kuşak antipsikotik ile tedavi edilen yetmiş üç şizofreni hastasına 30 mg/gün buspiron verilmiş. Buspiron alan grubun plasebo grubuna kıyasla üçüncü ayda dikkat ve hızlandırılmış motor performans alanlarında daha iyi performans gösterdiği görülmüştür. Diğer biliş alanlarında anlamlı etkiler kaydedilmemiştir (29). Buspiron, alkol kullanım bozukluğunda da kaygının azalmasına ve 12 haftalık bir tedavi programı sırasında daha az içme gününe neden olmuştur (30).

Buspironun Psikiyatrik bozukluklar Dışındaki Kullanımı

Bruksizm ile ilgili sınıflamalara bakıldığında çok çeşitli olup zaman içinde bir sonuca ulaşmıştır. Etiyolojiye göre yapılan sınıflamada 2 temel kategori vardır. İlki primer (idiopatik uyku bruksizmi) bruksizm olup tanımlanabilir herhangi bir biyo-psikososyal nedeni saptanamamıştır. Sekonder uyku bruksizmi ise nedeni medikal bir durumla ilişkilendirilmiş olan bruksizmdir. Bu neden hareket bozukluğu, uyku bozukluğu, psikiyatrik bozukluklar ya da ilaç/kimyasal kullanımı ile ilişkili olabilen tıbbi bir durumdur. ICD-10'da uyku bruksizmine ek olarak psikojenik bruksizm (F45.8 Diğer somatoform bozukluklar) tanısına da yer verilmektedir. Psikojenik bruksizm, fiziksel bozukluklardan kaynaklanan duyu, fonksiyon ve davranış bozukluğunun olduğu, bunun stresli olaylar veya

problemlerle zaman içinde yakından ilişkili olduğu ancak otonom sinir sistemi aracılığı olmadığı bruksizm olarak tanımlanmaktadır (31). Dolayısıyla bruksizm için etiyolojide bahsedilen çalışmalar ve sınıflandırılması da göz önünde bulundurulduğunda stresin önemi anlaşılmaktadır. Migren ve fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar gibi rahatsızlıklarda da stres başlatıcı ya da sürdürücü olarak önemli bir etkidir. Migren, fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar ve bruksizm için etiyolojide stresin rol oynayabilmesi dışında bir diğer ortak nokta tedavide buspironun yer almasıdır.

Buspironun 5HT1A reseptörleri üzerinden etki gösteriyor olması, migrende de 5HT1A reseptör alt tiplerinin önemli rolü olduğunun kanıtlanması ile migrende bir tedavi seçeneği olarak buspironun değerlendirilebileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Yapılan bir çalışmada ağır migren atakları olan 33 hastaya 10 hafta boyunca günde 15-20mg buspiron tedavisi verilmiş. Buspiron iyi tolere edilmesine rağmen, 2 hasta (%6) istenmeyen yan etkiler nedeniyle çalışmayı bitirememiştir. Hastaların %18'inde (n=6) yanıt alınamamasına rağmen, %76'sında (n=25) orta-iyi derecede düzelme olduğu bildirilmiştir (32). Yapılan bir başka çift kör plasebo kontrollü çalışmada toplam 74 migren tanılı hasta iki gruba ayrılmış ve 6 hafta süreyle buspiron (10 mg/gün) veya plasebo ile tedaviye alınmış. Baş ağrısı sıklığı, buspiron ile tedavi edilen grupta %43,3, plasebo grubunda ise sadece %10,3 azalma göstermiştir (33). Buspironun migren tedavisindeki etkisi, migren patofizyolojisinde öne sürülen reseptör duyarlılığı rolünü destekliyor olsa da migren alevlenmelerini önlemede alternatif bir tedavi olup olmayacağı konusunda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar ile psikiyatrik bozuklukların, özellikle anksiyete bozukluklarının komorbiditesi yüksektir (34). Fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda aşırı duyarlılık hali ile; kaygı, ağrı eşliğinin düşük olması ve yapılan tetkiklere uyum problemlerinin olması arasında anlamlı derecede ilişki saptanması anksiyolitiklerin hem fonksiyonel gastrointestinal semptomları hem de gastrik sensorimotor fonksiyonu değiştirme potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Yapılan plasebo kontrollü bir

çalışmada fonksiyonel dispepsili hastalarda günde 3 kez 10mg buspiron ile 4 haftalık tedavi; genel semptomları, erken doyunluk ve postprandial dolgunluk hissi ile üst abdominal şişkinlik hissini önemli ölçüde iyileştirmiş ve plasebodan anlamlı ölçüde daha üstün olduğu gösterilmiştir (35). 20 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir başka plasebo kontrollü çift kör çalışmada; hastalar plasebo grubu ve buspiron 20 mg tek doz alan grup olarak ikiye ayrılmış. Buspironun ortalama distal özofagus dalga amplitüdünü ve süresini önemli ölçüde artırdığı, benzer şekilde, ortalama alt özofagus sfinkter (LES) dinlenme basıncını önemli ölçüde artırırken, ortalama LES gevşeme süresini ve distal başlangıç hızını azalttığı bulunmuş. Buspironun, sağlıklı gönüllülerde özofagus peristaltizm ve LES fonksiyonunu artırdığı söylenmekle birlikte inefektif özofagus motilitesi olan hastalarda buspironun özofagus fonksiyonu ve semptomları üzerine etkilerinden bahsedebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (36). İrritabl bağırsak sendromu değişmiş motor fonksiyonun yanı sıra patofizyolojisinde psikososyal faktörleri de içerir [34]. Sağlıklı katılımcılarda yapılan bir çalışmada düşük gastrointestinal fonksiyonlar (kolonik motilite, uyum ve his) için buspironun anlamlı etkisinin olmadığı, kolonik geçişi etkilemediği görülmüştür (37). Sonuç olarak buspironun bazı fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar için etkili olduğunu gösteren çalışmalar olsa da etkililik, kullanım süresi ve dozuyla ilişkili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Veri kaynakları

Bruksizm tedavisinde buspironun kullanıldığı tüm hakemli makaleleri değerlendirmek için Pubmed, Google Akademik, Web of Science veri tabanlarında sistematik bir araştırma yapıldı. Buspironun Bruksizm tedavisinde kullanıldığı saptanan tüm çalışmalar analiz edildi. Arama yapılırken herhangi bir zaman veya dil kısıtlaması kullanılmadı.

Arama stratejisi ve literatür seçimi

İlk aşamada, makalelerin herhangi bir yerinde 'buspirone' ve 'bruxism' kelimelerinin birlikte geçtiği makaleler tarandı. Bu tarama sonrasında Pubmed

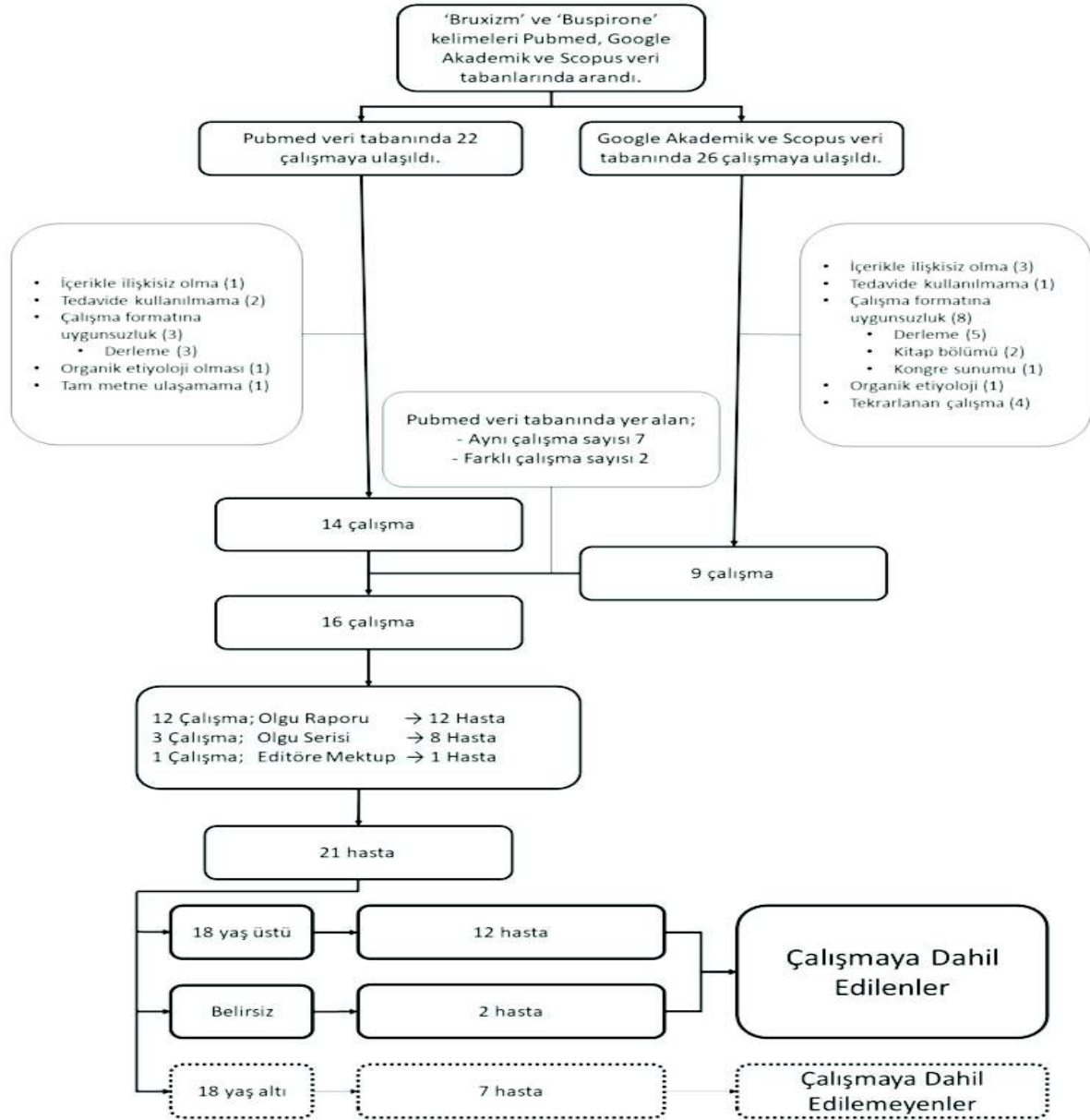
veritabanında 22, Google akademik ve Web of Science veri tabanında ise 26 makale saptandı. Tam metnine ulaşılan tüm çalışmalar araştırmacılar tarafından okundu ve işleme/dışlama kriterlerine göre değerlendirildi.

Katılım kriterleri

Bruksizm oluştuktan sonra tedavide buspiron kullanımının olduğu ve tam metnine ulaşılabilen olgu raporu, olgu serisi, editöre mektup, klinik çalışmalar araştırmaya dahil edildi. Olguların ele alındığı derlemeler, organik patoloji sonucunda oluşan bruksizm varlığı, içerikle ilişkisiz çalışmalar ve tekrarlanan çalışmalar araştırmadan dışlandı. Çalışmaya sadece erişkin hasta grubu dahil edildi. Bu kriterlere göre çalışmalar değerlendirildiğinde, bruksizmin tedavisinde buspiron kullanımı ile ilgili bir klinik çalışma olmadığı gözlemlendi. Literatürdeki yayınların çoğunluğu olgu sunumu şeklindeydi. Sonuç olarak 3 olgu serisi, 12 olgu raporu ve 1 editöre mektup çalışması çalışmaya dahil edildi. Çalışma akış şeması Şekil 1'de gösterildi.

BULGULAR

Tablo 1'de erişkin hastalarda gözlenen bruksizmin tedavisinde buspironun kullanıldığı olgular gösterilmiştir. Olguların on biri kadın biri erkek olup iki olguda cinsiyet belirtilmemiştir. Örneklemin yaş ortalaması $36,66 \pm 13,20$ 'dir. Hastalar arasında en sık gözlenen tanı depresyondur (%71,4). Olguların dördü (%28,5) sertraline, dördü (%28,5) venlafaksin, üçü sitalopram (%21,4), ikisi (%14,2) paroksetin ve biri (%7,1) duloksetinle ilişkilidir. Örneklemdaki hastaların dördünde (%28,5) ek hastalığa yönelik bir ilaç kullanıldığı belirtilmiştir. On hastada gece bruksizmi gelişirken, iki hastada hem gece hem de gündüz devam eden bruksizm gelişmiştir. Belirtilerin başlama süresi sadece iki çalışmada belirtilmiş olup ortalama $29,72 \pm 32,01$ gün sonra belirtilerin başladığı belirtilmiştir. Tedavi edici buspiron dozu $20,00 \pm 14,66$ mg olarak saptanmıştır. Tedaviye yanıtın süresi $18,63 \pm 16,32$ gündür. Olguların dokuzunda tam düzelme olurken, dördünde belirgin düzelme, bir olguda ise belirtilerde gerileme vardır. Bildirilen olguların ortalama takip süresi $9,75 \pm 6,94$ haftadır.



TARTIŞMA

Çok sayıda klinik vaka bildirimleri bruksizmin bir ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir (38-46). Klinik yönetim ile ilgili olarak, bazı yazarlar kendiliğinden remisyon olabileceğinden 1 ay beklenmesini ve hastanın kliniğinin takip edilmesini önermişlerdir (47). Sorun devam ederse, dozun azaltılması veya ilaç değişikliği sorunu hafifletebilir hatta çözebilir (42). İlacın kesilmesi bruksizmin düzelmesinde en etkili yöntem gibi gözükmesine rağmen bazı klinik durumlarda bu mümkün olmayabilir. Mevcut ilaçla

psikiyatrik semptomların başarılı bir şekilde tedavi edildiği ve herhangi bir ilaç değişikliği planlanmadığı durumlarda, bazı yazarlar tedaviye buspiron eklenmesi ile bruksizmin düzeldiğini bildirmişlerdir (42, 43). Bu çalışmada literatürdeki psikotrop kullanımı sonrası gelişen bruksizm olguları ele alınmıştır. Olgularda, bruksizme yol açtığı düşünülen psikotrop, ek ilaçlar, bruksizmin türü, bruksizmin çıkış süresi, tedavi için eklenen buspiron dozu, bruksizmin düzelme süresi ve tedavi sonuçları değerlendirilmiş ve Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Erişkin hastalarda görülen bruksizmin tedavisinde buspironun kullanıldığı olgular

Yazar/ Yıl (Kaynak)	Yaş/ Cinsiyet	Tamam	Şüpheli ilaç	Kullanılan diğer ilaçlar	Bruksizm başlama sıklığı	Tedavi	Dozu (Günlük)	Vertine şekli	Tedaviye yanıt sıklığı	Sonuç	Takip sıklığı	
Milanihoğlu /2012 (38)	38/K	Depresyon	Paroksetin 20 mg/gün	Belirtilmemiş	Gece bruksizmi	3 hafta	Buspiron 10 mg	Gece, 1*2	2 hafta	Tamamen düzelme	Belirtilmemiş	
Albayrak ve Ekinci / 2011 (39)	32/K	Anksiyete bozukluğu	Duloxetine 60 mg/gün	Belirtilmemiş	Gece bruksizmi	3 hafta	Buspiron 20 mg	Belirtilmemiş	2 hafta	Tamamen düzelme	6 hafta	
Ekinci ve Çayköyü /2010 (40)	31/K	Depresyon	Venlafaksin 150 mg/gün	Belirtilmemiş	Gece bruksizmi	1 hafta	Buspiron 20 mg	Belirtilmemiş	10 gün	Tamamen düzelme	5 hafta	
AK ve ark / 2009 (46)	24/K	Yaygın anksiyete bozukluğu	Sitalopram 20 mg/gün	Belirtilmemiş	Gece bruksizmi	4 hafta	Buspiron 5 mg	1*1	2 hafta	Tamamen düzelme	Belirtilmemiş	
Partlioğlu Z.M. / 2004 (45)	64/K	Depresyon	Venlafaksin 150 mg/gün	Belirtilmemiş	Gece bruksizmi	6 hafta	Buspiron 40 mg	1*1	4 hafta	Belirgin düzelme	Belirtilmemiş	
Wise MEJ / 2001 (41)	Belirtilmemiş	Panik bozukluk, Depresyon	Sitalopram 40 mg/gün	Belirtilmemiş	Gece bruksizmi	10 gün	Buspiron 20 mg	Doz azaltma ve Buspiron ekleme	2*1	Belirtilmemiş	Tamamen düzelme	Belirtilmemiş
Jaffe ve Boostwick / 2000 (42)	29/K	BAB, Tip 2	Venlafaksin 150 mg/gün	Valproat	Gece bruksizmi	2 hafta	Buspiron 30 mg	2*1	Belirtilmemiş	Belirgin düzelme	Belirtilmemiş	
	36/K	Panik bozukluk, Depresyon	Venlafaksin 75 mg/gün	Belirtilmemiş	Gece bruksizmi	2 hafta	Buspiron 10 mg	Belirtilmemiş	3 gün	Tamamen düzelme	Belirtilmemiş	
	35/E	Depresyon	Sertralin 100 mg/gün	Belirtilmemiş	Gece - gündüz bruksizmi	1 hafta	Buspiron 20 mg	2*1	1 ay	Belirgin düzelme	Belirtilmemiş	
	61/K	Depresyon	Sertralin 100 mg/gün	Alprazolam 0.25 mg/gün	Gece bruksizmi	1 ay	Buspiron 20 mg	2*1	1 hafta	Belirtilerde gerileme	Belirtilmemiş	
Jaffe ve Boostwick / 1999 (43)	38/K	Depresyon	Sertralin 150 mg/gün	Temazepam 30 mg/gün	Gece - gündüz bruksizmi	1 ay	Buspiron 30 mg	3*1	3 hafta	Tamamen düzelme	Belirtilmemiş	
	32/K	Depresyon	Sertralin 100 mg/gün	Belirtilmemiş	Bruksizm	1 hafta	Buspiron 50	Belirtilmemiş	2 ay	Tamamen düzelme	2 ay	
Romanelli ve ark. / 1996 (44)	20/K	Depresyon	Paroksetin 20 mg/gün	Tetrasklin 500 mg/gün	Bruksizm	4 ay	Buspiron 5	1*1	4 gün	Belirgin düzelme	5 ay	

Buspiron ile tedavi edilen bruksizm olgularının neredeyse tamamını kadınlar oluşturmaktadır. İki olguda ise cinsiyet bilgisine ulaşılamamıştır. Literatürde de bruksizmin önemli çoğunluğunun reproduktif çağıdaki kadınlarda görüldüğü bildirilmektedir (6). Bu açıdan bakıldığında olguların çoğunun erken erişkinlik dönemindeki kadınlarda görülmesi olağan bir sonuç olarak yorumlanabilir. Başta östrojen olmak üzere cinsiyetler arası farklılıklardan kaynaklanan hormonal farklılıkların bruksizm etiyojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bruksizmin oluşmasında birincil rolü olan temporomandibular eklemdaki ligamentlerin östrojen ile yakından ilişkisinin olması, premenstrüel fazda bruksizm belirtilerinde artış olması, oral kontraseptif ile ağrıların azalması hormonal farklılıklar üzerindeki hipotezi destekleyen güçlü bulgulardır (42, 48).

Tablodaki olgular incelendiğinde, bruksizmin sıklıkla SSRI kullanımı sonrasında geliştiği görülmektedir. Bunun nedenlerinden birisi SSRI'ların depresyon ve anksiyete bozuklukları başta olmak üzere psikiyatrik hastalıklarda SNRI'lara göre daha sıklıkla kullanılması olabilir. Ayrıca bruksizmin etiyojisindeki Nörotransmitter Hipotezlerinde serotonin noradrenaline göre daha fazla sorumlu tutulmaktadır. SNRI'larla ilişkili olarak venlafaksin kullanımı sonrası gelişen bruksizm ile ilgili vaka bildirimlerinin duloksetine göre daha fazla olduğu görülmektedir. Bunda venlafaksinin serotonin geri alım inhibisyonunda noradrenaline göre 30 kat daha fazla seçici olması (duloksetinde 10 kat) ve düşük dozlarda (<150 mg/gün) venlafaksinin serotonin etkinliğinin daha ön planda olması neden olarak görülebilir (17). Literatürde venlafaxinden duloksetine geçişle düzelen bir olgunun da olması bu bilgileri destekler niteliktedir (49).

Bruksizmin gelişme süresi açısından bakıldığında 1 haftadan 4 aya kadar değişen bir süre dağılımı olmakla birlikte sıklıkla 2-3 hafta içinde geliştiği görülmüştür. Psikotrop ilaçlara bağlı gelişen bruksizm, psikotrop ilaçların etki mekanizması ile ilişkili olabilir. SSRI'lar farklı beyin bölgelerinde serotonin reseptörlerini etkileyerek oldukça çeşitli yan etkiler ortaya çıkarabilmektedir. İlacın alımından sonra limbik bölgedeki serotonini reseptörlerinin akut uyarılmasıyla kaygı, huzursuzluk, beyin

sapının uyarılmasıyla bulantı, kusma ve uyku sorunları, spinal korddaki serotoninin reseptörlerinin uyarılmasıyla cinsel yan etkiler oluşmaktadır. Bazal gangliyonlarda ise 5HT_{2A} serotonin reseptörlerindeki akut uyarılmanın dopaminerjik etkinliği azaltarak akatizi, motor hareket bozuklukları, psikomotor yavaşlama, distonik hareketler gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir ((50). Bruksizm de bazal gangliyonlarda özellikle D₂ reseptör işlevlerindeki sorunlardan dolayı dopaminerjik iletimdeki bozuklukların olduğu gösterilmiştir (15, 18). Bu alandaki mevcut literatür bilgileri birlikte değerlendirildiğinde, SSRI tedavisi sonrası ilk 1-3 haftalık dönemde serotoninerjik reseptörlerin etkisiyle dopaminerjik iletimdeki bozulma ile ortaya çıkan önemli yan etkilerinden birisinin de bruksizm olduğu sonucuna ulaşılabilir.

SSRI'lar alındıktan kısa bir süre sonra serotonin geri alım pompasını bloke eder. Nöronlarda bu pompanın bulunduğu somatodendritik bölge ve akson terminalinde serotonin artar. Ancak anti-depresan etki hemen başlamaz. Somatodendritik alandaki serotonin artışıyla bu alandaki 5HT-1A reseptörleri (otoinhibisyon yapan reseptör) duyarsızlaşır ve serotonin salınımlarında disinhibisyon olur. Akson terminalinde serotonin akut döneme göre daha fazla artar ve postsinaptik serotonin reseptörlerini duyarsızlaştırır. Tam da bu dönem SSRI'ların etkisinin başladığı ve yan etkilere karşı toleransın geliştiği zaman dilimidir (21). Buspironun temel etki mekanizması, 5HT-1A reseptörlerinin kısmi agonizmasıdır (24). Bu reseptörün duyarsızlaşması ve nöronal inhibisyonun olması SSRI'ların antidepresan etkinlik göstermeleri için kilit aşamadır. Buspironun bu reseptörü inhibe etmesi ile nöronal inhibisyon daha erken başlamakta ve antidepresan etkinlik 1-2 hafta gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkmaktadır (24). Literatürdeki bruksizm gelişmiş olgularda buspiron eklenmesinden sonra belirtilerdeki ortalama düzelleme süresi $18,11 \pm 17,87$ gündür (3 gün-2 ay). Bu süre genel olarak buspiron etkinliğinin çıkması için beklenen süreden kısmen daha uzundur. Bunda elde edilen verilerin olgu sunumu temelli olması ve olgu sayılarının az olması kısıtlılık yaratmış olabilir.

Literatürdeki Sınırlılıklar

Bu derlemede tartışılmış olan vaka bildirileri incelendiğinde vakalarda kronik hastalıkların/ek hastalıkların varlığının yeterince sorgulanmadığı görülmektedir. Ayrıca bruksizm etiolojisinde rol oynayan faktörlerden olan sigara ve alkol kullanımına dair verileri de içermemektedir. Hastaların uyku öncesi alışkanlıkları da önemli risk faktörleridir fakat bu vakalarda bu bilgiler de elde edilememiştir. Çoğu vakada tedavide buspiron kullanılmış; az bir kısmında öncelikli öneri olan doz azaltılması denenmiştir. Tedaviye yanıt belirgin düzelme ve tamamen düzelme olarak klinik gözlem şeklinde ifade edilmiştir ve bu gözlemin nesnel değeri düşüktür. Çalışmadan elde edilen bulgular bu kısıtlılıklar göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

SONUÇ

Bruksizm etiolojisinin karmaşıklığı, stresin etiolojide üzerinde durulan önemli bir etken olması, bruksizmin çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmesi fakat bu hastalıklar için kullanılan antidepressanların da bruksizmi tetikleyebilmesi gibi faktörler bruksizmle ilgili belirsizliklerde buzdağının sadece görünen yüzünü

oluşturmaktadır. Bruksizm etiolojisinde, stresin önemli bir etken olması, bruksizmin çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmesi, bu psikiyatrik hastalıklar için kullanılan antidepressanların da bruksizmi tetikleyebilmesi gibi faktörler ciddi bir karmaşaya yol açmaktadır. Tüm bu karmaşanın yanı sıra bruksizmde farmakolojik tedavi yöntemlerine ilişkin sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Olgu raporları temelinde değerlendirildiğinde, bruksizmin tedavisinde buspiron güvenle kullanılabilir psikotropolardan biri olarak görülmektedir. Tedavide ortalama günlük dozun 10-20 mg şeklinde ayarlanması ve etkinlik çok daha kısa sürede ortaya çıkabilmekle birlikte minimum 2 hafta beklenmesi -bazen bu sürenin daha da uzayabileceği göz önünde bulundurularak önerilebilir. Bu çalışma çeşitli kısıtlılıklarına rağmen etiolojisi ve tedavi seçenekleri net olmayan bruksizm konusunda pek çok olguda tedavide etkili olduğu görülmüş olan buspironun önerilmesi ve bu konuda yapılacak çalışmalar için bir basamak olması açısından önemlidir.

Yazışma Adresi: Dr. Öğr. Üyesi, Bahadır Geniş, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kocaeli, Türkiye, bahadirgenis06@gmail.com

KAYNAKLAR

- Adisen MZ, Okkesim A, Misirlioglu M, Yilmaz S. Does sleep bruxism affect masticatory muscles volume and occlusal force distribution in young subjects? A preliminary study. *Cranio* 2019; 37: 278-284.
- Pergamalian A, Rudy TE, Zaki HS, Greco CM. The association between wear facets, bruxism, and severity of facial pain in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 2003; 90: 194-200.
- Melo G, Duarte J, Pauletto P, Porporatti AL, Stuginski-Barbosa J, Winocur E, Flores-Mir C, Canto GDL. Bruxism: An umbrella review of systematic reviews. *J Oral Rehabil* 2019; 46: 666-690.
- Howland RH. Bupirone: Back to the Future. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2015; 53: 21-24.
- Lobbezoo F, Ahlberg J, Manfredini D, Winocur E. Are bruxism and the bite causally related? *J Oral Rehabil* 2012; 39: 489-501.
- Erberk Özen N. Psychiatric Aspects In Temporomandibular Disorders and Bruxism. *J Clin Psy* 2007; 10: 148-156.
- van Selms MK, Lobbezoo F, Wicks DJ, Hamburger HL, Naeije M. Craniomandibular pain, oral parafunctions, and psychological stress in a longitudinal case study. *J Oral Rehabil* 2004; 31: 738-745.
- Takemura T, Takahashi T, Fukuda M, Ohnuki T, Asunuma T, Masuda Y, Kondoh H, Kanbayashi T, Shimizu T. A Psychological Study on Patients with Masticatory Muscle Disorder and Sleep Bruxism. *Cranio* 2006; 24: 191-198.
- Pingitore G, Chrobak V, Petrie J. The social and psychologic factors of bruxism. *J Prosthet Dent* 1991; 65: 443-446.
- Bayar GR, Tutuncu R, Acikel C. Psychopathological profile of patients with different forms of bruxism. *Clin Oral Investig* 2012; 16: 305-311.
- Camparis CM, Siqueira JT. Sleep bruxism: clinical aspects and characteristics in patients with and without chronic orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 188-193.
- Manfredini D, Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bosco M. Mood disorders in subjects with bruxing behavior. *J Dent* 2005; 33: 485-490.
- Polmann H, Domingos FL, Melo G, Stuginski-Barbosa J, Guerra E, Porporatti AL, et al. Association between sleep bruxism and anxiety symptoms in adults: A systematic review. *J Oral Rehabil* 2019; 46: 482-491.
- Goettems ML, Poletto-Neto V, Shqair AQ, Pinheiro RT, Demarco FF. Influence of maternal psychological traits on sleep bruxism in children. *Int J Paediatr Dent* 2017; 27: 469-475.

15. Winocur E, Gavish A, Voikovitch M, Emodi-Perlman A, Eli I. Drugs and bruxism: a critical review. *J Orofac Pain* 2003; 17: 99-111.
16. Klasser GD, Rei N, Lavigne GJ. Sleep bruxism etiology: the evolution of a changing paradigm. *J Can Dent Assoc* 2015; 81: f2.
17. Rajan R, Sun YM. Reevaluating Antidepressant Selection in Patients With Bruxism and Temporomandibular Joint Disorder. *J Psychiatr Pract* 2017; 23: 173-179.
18. de la Hoz-Aizpurua JL, Díaz-Alonso E, LaTouche-Arbizu R, Mesa-Jiménez J. Sleep bruxism. Conceptual review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16: e231-e238.
19. Soyata AZ, Oflaz S. Gabapentin Treatment in Bruxism Associated With Fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 481-483.
20. Lavigne GJ, Kato T, Kolta A, Sessle BJ. Neurobiological Mechanisms Involved in Sleep Bruxism. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 30-46.
21. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 4. baskı ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.
22. Wilson T, Tripp J. Buspirone. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
23. Goa KL, Ward A. Buspirone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs* 1986; 32: 114-129.
24. Yüksel N. Psikofarmakoloji: Ada Basın; 2016. 355-6 p.
25. Çetin M, Tarhan N, Sürmeli A, Battal S, Gülçat Z, Tekeli G. Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tedavisinde Buspirone'un Etki ve Yan Etkilerinin Placebo İle Çift-Kör Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports* 1990; 8: 569-575.
26. Rickels K, Weisman K, Norstad N, Singer M, Stoltz D, Brown A, Danton J. Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 81-86.
27. Fava M, Targum SD, Nierenberg AA, Bleicher LS, Carter TA, Wedel PC, Hen R, Gage FH, Barlow C. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in major depressive disorder (MDD): a possible role for neurogenesis in drug discovery. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 1553-1563.
28. Özen ME, Kalenderoğlu A, Çelik M, Örum MH, Hoccoğlu Ç. Obsesif kompulsif bozukluk güçlendirme tedavisinde aripiprazol, klomipramin ve buspironun etkinliği: Retrospektif bir araştırma. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019; 5: 1293-1302.
29. Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, Roy A, Ertugrul A, Meltzer HY. Effect of buspirone, a serotonin1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 95: 158-168.
30. Kranzler HR, Burleson JA, Del Boca FK, Babor TF, Korner P, Brown J, Bohn MJ. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 720-731.
31. Eren S, Arıkan H, Tamam C, Kasapoğlu Ç. Bruksizm ve Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2015; 24: 241-258.
32. Pascual J, Berciano J. An open trial of buspirone in migraine prophylaxis. Preliminary report. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 245-250.
33. Lee ST, Park JH, Kim M. Efficacy of the 5-HT1A agonist, buspirone hydrochloride, in migraineurs with anxiety: a randomized, prospective, parallel group, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45: 1004-1011.
34. Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 663-680.
35. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1239-1245.
36. Di Stefano M, Papathanasopoulos A, Blondeau K, Vos R, Boecxstaens V, Farré R, et al. Effect of buspirone, a 5-HT1A receptor agonist, on esophageal motility in healthy volunteers. *Dis Esophagus* 2012; 25: 470-476.
37. Chial HJ, Camilleri M, Ferber I, Delgado-Aros S, Burton D, McKinzie S, Zinsmeister AR. Effects of venlafaxine, buspirone, and placebo on colonic sensorimotor functions in healthy humans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 211-218.
38. Milanlioglu A. Paroxetine-induced severe sleep bruxism successfully treated with buspirone. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 191-192.
39. Albayrak Y, Ekinci O. Duloxetine-induced nocturnal bruxism resolved by buspirone: case report. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 137-138.
40. Kuloglu M, Ekinci O, Caykoylu A. Venlafaxine-associated nocturnal bruxism in a depressive patient successfully treated with buspirone. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 627-628.
41. Wise M. Citalopram-induced bruxism. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 182.
42. Jaffee MS, Bostwick JM. Buspirone as an antidote to venlafaxine-induced bruxism. *Psychosomatics* 2000; 41: 535-536.
43. Bostwick JM, Jaffee MS. Buspirone as an antidote to SSRI-induced bruxism in 4 cases. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 857-860.
44. Romanelli F, Adler DA, Bungay KM. Possible paroxetine-induced bruxism. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1246-1248.
45. Pavlovic ZM. Buspirone to improve compliance in venlafaxine-induced movement disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 523-524.
46. Ak M, Gulsun M, Uzun O, Gumus HO. Bruxism associated with serotonin reuptake inhibitors: two cases. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 620-622.
47. Iskandar JW, Wood B, Ali R, Wood RL. Successful monitoring of fluoxetine-induced nocturnal bruxism: a case report. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 366.
48. Kazan D. Temporomandibular eklem bozukluğu olan hastalarda tükrük ve serum oksidatif stres ve inflamasyon markerlarının değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2018.
49. Chang JP, Wu CC, Su KP. A case of venlafaxine-induced bruxism alleviated by duloxetine substitution. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:307.
50. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Klinik Psikiyatri* 2004; 7: 17-24.