



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ DIŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM
RAHATSIZLIĞI BULUNAN KADIN
HASTALARDAKİ ÖSTROJEN DEĞERLERİ
VE SİNOVİYAL SIVI İÇERİSİNDEKİ TNF- α ,
IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 VE IL-12
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Burak CEZAİRLİ

DOKTORA TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ

TRABZON-2015



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ DIŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM
RAHATSIZLIĞI BULUNAN KADIN
HASTALARDAKİ ÖSTROJEN DEĞERLERİ
VE SİNOVİYAL SIVI İÇERİSİNDEKİ TNF- α ,
IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 VE IL-12
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Burak CEZAİRLİ

DOKTORA TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ

TRABZON-2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12.10.2015

Burak CEZAİRLİ

İthaf

Doktora tezimi bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneme ve babama ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam süresince benden yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, bana her türlü bilgi ve desteğini sunan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ'a,

Asistanlığım süresince üzerimde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Figen Çizmecı ŞENEL ve Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI'ya,

Hayatımın her döneminde önemli kararlarımda bana yol gösterici olan, gittiğim yolda beni hep destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve varlıkları ile bana güç veren annem Semra CEZAİRLİ, babam Hüseyin CEZAİRLİ ve kardeşim Büşra CEZAİRLİ'ye,

Üniversite yılları ve doktora süreci boyunca birçok sıkıntıları sayesinde göğüslediğim, desteğini ve sabrını benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Neslihan Seyhan CEZAİRLİ'ye,

Doktora sürecim boyunca çok şey paylaştığım, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösterip mesleki eğitimime destek olan sevgili abim Doç. Dr. Cem ÜNGÖR ve sevgili ablam Yrd. Doç. Dr. Nuray Yılmaz ALTINTAŞ'a,

Bilgi ve sevgisiyle bana her zaman destek olan ve aynı zamanda tezimin istatistiksel çalışmasında bana yardımcı olan çok değerli hocam Doç. Dr. Tamer TÜZÜNER'e,

Doktora eğitimim boyunca beraber çalışmaktan zevk aldığım sevgili arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Fatih Taşkesen ve Dr. Dt. Kerem Turgut ATASOY'a ve aynı zamanda fakültemizin Ağız Diş Çene Cerrahisi ve Ortodonti Anabilim Dalındaki asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamızın biyokimyasal incelemesini yapan Yrd. Doç. Dr. Fulya Balaban YÜCESAN ve Araş. Gör. Serap Özer YAMAN'a,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Araş. Gör. Burak CEZAİRLİ

Bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TDK-2015-102).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜRLER	
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	XIII
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Temporomandibuler Eklemin Embriyolojisi	5
4.2. Temporomandibuler Eklemin Sert Dokuları ve Fonksiyonu	6
4.2.1. Glenoid Fossa	6
4.2.2. Kondil	6
4.2.3. Kapsül	7
4.2.4. Artiküler Eminens	7
4.3. Temporomandibular Eklemin Yumuşak Dokuları ve Fonksiyonu	8
4.3.1. Eklem Diski	8
4.3.2. Ekstrakapsüler Ligamanlar	8
4.3.2.1. Kollateral Ligaman	9
4.3.2.2. Kapsüler Ligaman	9
4.3.2.3. Temporomandibular Ligaman	10
4.3.2.4. Sfenomandibular Ligaman	10
4.3.2.5. Stilomandibular Ligaman	10
4.4. Çiğneme Kasları	11
4.4.1. Temporal Kas	11
4.4.2. Masseter Kas	12
4.4.3. Medial Pterygoid Kas	12

4.4.4. Lateral Pterygoid Kas	12
4.4.5. Suprahyoid Kaslar	13
4.4.5.1. Digastrik Kas	13
4.4.5.2. Geniohyoid Kas	13
4.4.5.3. Milohyoid Kas	13
4.4.5.4. Stilohyoid Kas	13
4.5. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu	13
4.6. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Sınıflandırılması	14
4.6.1. Kraniyal Kemikleri İçeren Rahatsızlıklar	16
4.6.1.1. Gelişimsel Rahatsızlıklar	16
4.6.1.2. Edinilmiş Rahatsızlıklar	17
4.6.2. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları	17
4.6.2.1. Şekil Değişiklikleri	17
4.6.2.2. Kondil-Disk Kompleksinin Düzensizlikleri	17
4.6.2.2.1. Redüksiyonlu Disk Deplasmanı	17
4.6.2.2.2. Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı	18
4.6.2.3. Dislokasyon	18
4.6.2.4. İnflamasyonlu Eklem Hastalıkları	18
4.6.2.4.1. Sinovit	18
4.6.2.4.2. Kapsülit	19
4.6.2.4.3. Retrodiskit	19
4.6.2.4.4. Artirit	29
4.6.2.4.5. Ankiloz	20
4.6.2.4.6. Adezyonlar	20
4.6.2.4.6. Hiper mobilite	20
4.6.3. Çiğneme Kaslarının Rahatsızlıkları	21
4.6.3.1. Lokal Kas Ağrısı	21
4.6.3.2. Miyofasiyal Ağrı	22
4.6.3.3. Miyospazm	22
4.6.3.4. Miyozit	22
4.6.3.5. Kas Kontraktürü	22
4.7. Epidemiyolojik Araştırmalar	22

4.8. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları ve Cinsiyet	22
4.9. Östrojen	25
4.9.1. Östrojenin Temporomandibular Eklem Fonksiyonu ve Morfolojisi	26
Üzerine Olan Etkisi	
4.9.2. Östrojenin Kemik Üzerindeki Etkisi	27
4.9.3. Östrojenin Kartilaj Üzerine Olan Etkisi	27
4.9.4. Östrojenin Diğer Temporomandibular Eklem Yapıları Üzerindeki	27
Etkisi	
4.9.5. Östrojenin Ağrı Düzenleme Mekanizması Üzerindeki Etkisi	28
4.10. Temporomandibular Eklem Ağrısı ve Sinoviyal Sıvı İncelemesi	29
4.11. Sitokinler	30
4.11.1. İnterlökin 1 Beta	32
4.11.2. İnterlökin 6	33
4.11.3. İnterlökin 8	34
4.11.4. İnterlökin 10	34
4.11.5. İnterlökin 12	35
4.11.6. Tümör Nekroz Faktör Alfa	35
4.11.7. İnflamatuvar Süreç	37
4.11.8. İnflamasyon, Sinovit ve Osteoartrit	37
4.12. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Tedavisi	38
4.12.1. İnvaziv Olmayan Tedaviler	39
4.12.1.1. Hasta Eğitim	39
4.12.1.2. Fizik Tedavi	40
4.12.1.3. Medikal Tedaviler	40
4.12.1.4. Oklüzal Splintler	41
4.12.2. Minimal İnvaziv Tedaviler	41
4.12.2.1. Enjeksiyonlar	41
4.12.2.2. Artroskopi ve Artrosentez	42
4.12.3. İnvaziv Tedaviler	46
5. MATERYAL ve METOT	47
5.1. Hastaların Seçimi	47
5.2. Klinik Bulgular	48

5.3. Biyokimyasal Bulgular	49
5.4. Artrosentez ve Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Alınması	50
5.5. Mediatör Seviyelerinin Ölçülmesi	57
5.5.1. İnterlökin 1 β Konsantrasyonunun Belirlenmesi	57
5.5.2. İnterlökin 6 Konsantrasyonunun Belirlenmesi	57
5.5.3. İnterlökin 8 Konsantrasyonunun Belirlenmesi	58
5.5.4. İnterlökin 10 Konsantrasyonunun Belirlenmesi	58
5.5.5. İnterlökin 12 Konsantrasyonunun Belirlenmesi	59
5.5.6. Tümör Nekroz Faktör α Konsantrasyonunun Belirlenmesi	59
5.6. İstatistiksel Değerlendirme	59
6. BULGULAR	61
6.1. Yaş	61
6.2. Hastaların Gruplandırılması	61
6.3. Klinik Bulgular	63
6.3.1. Klinking Temporomandibular Eklem Ağrısı ve Eklem Sesleri	63
6.3.2. Maksimum Ağız Açıklığı	64
6.3.3. VAS Skorları	65
6.4. Mediatör Seviyeleri	66
6.4.1. İnterlökin 1 Beta	66
6.4.2. İnterlökin 6	67
6.4.3. İnterlökin 8	67
6.4.4. İnterlökin 10	68
6.4.5. İnterlökin 12	68
6.4.6. Tümör Nekroz Faktör Alfa	69
6.4.7. Mediatör ve Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	69
6.4.8. Mediatör Seviyeleri ve Başarı Gruplarının Karşılaştırılması	71
6.4.9. Mediatör Seviyeleri ve Östrojen Gruplarının Karşılaştırılması	71
6.4.10. Regresyon Analizi ile Bulgular Arasındaki İlişkilerin Belirlenmesi	72
6.4.11. Östrojen ve Mediatörler Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi	72
6.4.12. Ağrı ve Mediatörler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	72
7. TARTIŞMA	74
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	96

9. KAYNAKLAR	98
10. EKLER	123
EK 1. Temporomandibuler Eklem Muayene Formu	123
EK 2. Etik Kurul Onayı	128
EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	130
11. ÖZGEÇMİŞ	134

TABLO DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1.	Gruplar arasında yaş, sayı dağılımı ve ortalama östrojen değerleri	63
Tablo 2.	Östrojen gruplarının klinik veriler ile karşılaştırılması	63
Tablo 3.	Başarılı ve başarısız grupların klinik veriler ile karşılaştırılması	64
Tablo 4.	Başarı grubundaki MAA değerlerinin karşılaştırılması	64
Tablo 5.	Östrojen grupları içerisinde MAA değerlerinin karşılaştırılması	65
Tablo 6.	Başarı gruplarında GVAS ve FVAS değerlerinin karşılaştırılması	65
Tablo 7.	Östrojen grupları arasında GVAS ve FVAS değerlerinin karşılaştırılması	66
Tablo 8.	Mediatörler ve klinik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	70
Tablo 9.	Başarılı ve başarısız gruptaki mediatör seviyelerinin ile karşılaştırılması	71
Tablo 10.	Mediatör seviyelerinin östrojen grupları ile karşılaştırılması	71
Tablo 11.	Tümör nekroz faktör alfa ve östrojen değerleri arasındaki regresyon analizi	72
Tablo 12.	Ağrı ve mediatörler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Saçlı derinin ekartasyonu.	51
Şekil 2.	Preaurikular cilt bölgesinin dezenfeksiyonu	52
Şekil 3.	Preaurikular bölgenin yeşil steril örtü ile örtülmesi	52
Şekil 4.	İlk giriş noktasının belirlenmesi	53
Şekil 5.	Lateral kondil tüberkülünün palpasyonu	53
Şekil 6.	Lokal anestezinin uygulanışı	54
Şekil 7.	İlk kanülün yerleştirilmesi	54
Şekil 8.	Sinoviyal sıvı örneğinin aspirasyonu.	55
Şekil 9.	İkinci kanülün yerleştirilmesi	55
Şekil 10.	Üst eklem boşluğunun lavajı	56
Şekil 11.	Hyalüronik asit enjeksiyonu	56
Şekil 12.	Dekatlara göre yaş dağılımı	61
Şekil 13.	IL-1 β standart grafiği	67
Şekil 14.	IL-6 standart grafiği	67
Şekil 15.	IL-8 standart grafiği	68
Şekil 16.	IL-10 standart grafiği	68
Şekil 17.	IL-12 standart grafiği	69
Şekil 18.	TNF- α standart grafiği	69

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ark	Arkadaşları
n	Gruptaki birey sayısı
ID	İnternal düzensizlik
IL	İnterlökin
ort	Ortalama
OA	Osteoartirit
p	Önem Düzeyi
RL	Ringer laktat
RA	Romatoid artirit
SF	Serum fizyolojik
Nav	Sodyum kapılı voltaj kanalları
TME	Temporomandibular eklem
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
MAA	Maksimum ağız açıklığı
GVAS	Genel ağrı skoru
FVAS	Fonksiyonel ağrı skoru

Simgeler

°	Derece
β	Etki katsayısı
kDa	Kilo dalton
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
pq	Pikogram
%	Yüzde

Formüller

NO	Nitrik Oksit
-----------	--------------

ÖZET

Temporomandibular Eklem Rahatsızlığı Bulunan Kadın Hastalardaki Östrojen Değerleri ve Sinoviyal Sıvı İçerisindeki TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıkları TME'nin yapısını, mastikatör kasları veya her ikisini birden ilgilendiren bir grup rahatsızlığı içermektedir. Temporomandibular eklem hastalıklarının kadınlarda daha sık görülmesi TME rahatsızlıklarının gelişiminde cinsiyet hormonlarının etkili olabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır. Cinsiyet hormonlarından olan östrojenin TME rahatsızlıklarının gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı TME rahatsızlığı bulunan kadın hastalardaki östrojen seviyesi ve TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12'nin sinoviyal sıvıdaki konsantrasyonlarının değerlendirilmesidir. Çalışmamız tek taraflı TME rahatsızlığı olan 36 kadın hasta üzerinde yürütülmüştür. Hastalar östrojen seviyelerine (Yüksek ve düşük) ve tedavi başarısına göre (Başarılı ve başarısız) iki alt gruba ayrılmıştır. Tüm hastalara artrosentez tedavisi uygulanmış ve hastalar en az altı ay takip edilmiştir. Sinoviyal sıvısı örnekleri artrosentez işlem sırasında alınmıştır. Hastalara ait serum östrojen seviyeleri kan örnekleri alınarak tespit edilmiştir. Östrojen ve sitokin seviyeleri işlem öncesinde, klinik bulgular ise hem işlem öncesinde hem de işlem sonrasında kayıt edilmiştir. Daha sonra bu klinik ve laboratuvar bulguları karşılıklı değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda östrojenin artrosentezin etkinliği üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu görülse de artrosentez işleminin yüksek ve düşük östrojen seviyelerinde ağrıyı rahatlatmada etkili olduğu görülmüştür. Tedavi açısından başarılı ve başarısız gruplara ait sitokin seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilemese de TNF- α 'nın düşük östrojen seviyesiyle ilişkili olduğu görülmüştür. Bunun yanında IL-1 β 'nin kronik ağrı ile, düşük IL-8 ve IL-12 konsantrasyonlarının ise palpasyon ile hissedilen TME ağrısı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak östrojenin klinik ve biyokimyasal bulgular ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca östrojen seviyesinin 36.48 pg/ml'nin üzerinde olduğu hastaların TME rahatsızlıkları gelişimine yatkın olabileceği ve bu hastalara uygulanan artrosentez tedavisinin etkinliğinin daha düşük olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Artrosentez, Cinsiyet, Hormonlar, Sitokinler, TME Rahatsızlıkları

SUMMARY

Evaluation of Estrogen Values and TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 Synovial Fluid Leves in Woman Patients with Temporomandibular Joint Disorders

Temporomandibular joint disorders (TMD) are a collective term embracing a number of clinical problems that involve the masticatory muscles, the temporomandibular joint (TMJ) or both. Temporomandibular joint (TMJ) diseases predominantly afflict women, suggesting a role for female hormones in the disease process. As an sex hormone estrogens have been suggested to play an important role in the development of temporomandibular joint disorders. The aim of this study was to evaluate the estrogen values and TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 synovial fluid leves in women patients with temporomandibular joint disorders. Our study consisted of 36 patients with unilateral TMDs. Patients divided into two sub groups according to their estrogen levels (High and low estrogen groups) and treatment success (Succesful and unsuccessful). Arthrocentesis treatment was performed on all patients and followed for six months at least. During this procedure synovial fluid samples were collected to determine cytokine levels. Patient's blood samples were also tested to determine serum estrogen levels. Estrogen and cytokines levels were evaluated pre-operatively and clinical findings were recorded both pre-operatively and post-operatively. These clinical and laboratory findings were evaluated and estimated. The study results showed that even high estrogen levels are poor prognostic indicator for effectiveness arthrocentesis, this procedure was successful at reducing the pain in both high and low estrogen levels. Although cytokines levels in successful and unsuccessful groups showed insignificant difference, TNF- α were significantly related with low estrogen levels. Chronic pain was associated to high IL-1 β levels and the pain with palpation on TMJ was also associated with low levels of IL-8 and IL-12. As a result, it is found that serum estrogen level sare associated to different clinical and biochemical findings. Additionally the patients with a serum estrogen level higher than 36.48 pq/ml are at risk for TMD and poor arthrocentesis outcome.

Key Words: Arthrocentesis, Cytokines, Hormones, Sex, TMJ Disorders

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıkları, çoğunlukla kadınlarda görülen, eklem içindeki artiküler yüzeyleri ve çevresindeki kas ve bağ dokusunu etkileyen, ağız açıklığında kısıtlılık, TME’de spontan ya da fonksiyonda ağrı, çene hareketlerinde deviasyon ile karakterize eklem rahatsızlığıdır. Temporomandibular eklem rahatsızlıkları popülasyonun yaklaşık %10’unda görülmektedir. Kadınlarda görülen TME rahatsızlığının prevalansı erkeklere göre yaklaşık 2-5 kat daha fazladır (1, 2). Kadınlarda vücut eklemleri ile ilgili bozukluklar çoğunlukla menapoz döneminden sonra görülürken kadınlarda TME problemleri sıklıkla 20-45 yaş arasında görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda kadınların TME rahatsızlığı açısından erkeklere göre daha büyük risk altında olması birçok araştırmaya konu olmuştur (3, 4). Kadınlardaki TME rahatsızlıkları puberteden sonra daha sık izlenirken dördüncü dekata doğru bu prevalans azalır ve erkeklerdeki TME rahatsızlıklarının prevalansına benzer bir seviyeye geriler (1). Yapılan çalışmalarda bu prevalans farklılığının nedenleri incelenmiş ve cinsiyet hormonlarının ve özellikle östrojenin bu durum üzerindeki etkileri araştırılmıştır (3, 5).

Östrojen fizyolojik seviyelerde özellikle kartilaj remodelinginde önemli bir etkiye sahiptir ve bu sayede kartilaj dejenerasyonuna karşı TME’yi korur (6, 7). Ancak östrojenin seviyesindeki artışı erkek ve kadınlarda kartilaj kalınlığında incelmeye ve kartilajın kemik dokusuna değişimine neden olur (8). Bununla birlikte TME şikayeti bulunan hem erkek hem de menstruasyonun luteal fazında olan kadın hastalarda östrojen seviyesinin sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir. Doğurgan kadınlardaki serum östrojen seviyesi menstrual siklus süresince değişiklik gösterse de ortalama olarak erkeklerde görülen seviyenin 3-10 kat üstünde seyretmektedir (9). Çalışmalarda belirtilen sebeplerle östrojenin TME rahatsızlığına neden olabileceği ve özellikle kadınlardaki TME rahatsızlıklarının prevalansı üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (3, 10). Östrojenin TME rahatsızlıklarının gelişiminde ve sıklığında önemli bir etkiye sahip olmasının bir diğer nedeni de ağrı oluşumu ve bu ağrının modülasyonu üzerine etki etmesidir. Kadınlarda ilgi çekici bir şekilde erkeklere göre daha fazla inflamasyon, yüz ağrısı ve çene kaslarıyla birlikte eklem bölgesinde hassasiyet tespit edilmiştir (3, 11). Bununla birlikte çalışmalarda trigeminal ganglion üzerindeki östrojen reseptörlerinin TME inflamasyonuna bağlı hiperaljeziye neden olabileceği de belirtilmiştir (10). Ayrıca hayvan çalışmalarında da östrojenin TME

afferent sinirlerinde uyarılabilirliği ve sensoriyel sinirlerde de duyarlılığı arttırdığı bulunmuştur (12).

Temporomandibular eklem ağrısı hastaların tedavi arayışı içinde olmalarının en büyük sebebidir ve bu ağrı sıklıkla inflamasyon ile ilişkilidir. Farklı çalışmalarda östrojenin esas olarak inflamasyonu arttırıcı özelliği nedeniyle TME rahatsızlığına neden olabileceği belirtilmiştir (3, 13). Eklemi saran sinoviyal dokular strese maruz kaldığında inflamasyonda görevli sitokinler eklem dokularında üretilerek sinoviyal sıvı içerisine salınırlar. Bu sitokinlerin çoğu normal homeostazda düşük seviyede bulunurken TME rahatsızlıklarında bu denge bozularak doku yıkımına ve ağrı oluşumuna sebep olabilir. Bu sitokinlerden özellikle IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α 'nın TME rahatsızlıklarıyla ilişkisi farklı çalışmalarda belirtilmiştir (14-18). Üst eklem boşluğunda biriken bu ve benzeri mediatörlerin uzaklaştırılması veya etkisiz hale getirilmesi sıklıkla rahatsızlığın ilerleyişini durdurmaktadır.

Artrosentez üst eklem boşluğunun irrigasyonunu temel alan, TME rahatsızlıklarının tedavilerinde sıklıkla ve başarıyla kullanılan minimal invaziv bir tedavi yöntemidir (19, 20). Artrosentezin üst eklem boşluğundaki bu mediatörleri uzaklaştırması sayesinde tedavi sonrası iki hafta içerisinde TME şikayetlerinin hızlı bir şekilde gerilediği bildirilmiştir (21). Farklı çalışmalarda artrosentez sırasında TME sinoviyal sıvısından örnekler alınmış ve bu örnekler içerisindeki sitokinler ile TME rahatsızlıklarının patofizyolojisi arasındaki ilişki çözülmeye çalışılmıştır (16, 18, 22-24).

Çalışmamızda artrosentez işlemi sırasında hastaların TME sinovial sıvılarından alınan örneklerdeki mediatörlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α) östrojen ve hastalara ait klinik bulgular ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Amacımız östrojen seviyesinin TME sinoviyal sıvısı içerisindeki sitokinler ve TME rahatsızlıklarının patofizyolojisi üzerindeki etkisinin anlaşılmasına yardımcı olabilmek, daha efektif tedavi metodları geliştirmek ve ileriki zamanda bu etkilere karşı mevcut tedavi prensiplerini modifiye etmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Temporomandibuler Eklem Embriyolojisi

Temporomandibular eklem (TME) gebeliğinin 10. Haftasında 2 yarı blastomerden gelişmeye başlar. Biri kondil komponentini oluştururken diğeri kondil kısmını meydana getirir. Kondiler blastomerin üst kısmında kalan mezenşimal hücrelerden oluşan bant daha sonradan diske diferansiye olur. Temporal ve kondiler mezenşimal hücreler ise osteoblastlara diferansiye olarak membran kemiği meydana getirir. Kondilin tam merkezinde kartilaj gelişimi başlar. Bu kartilaj 27 yaşına kadar kondilde kalacak olan sekonder kartilaj yapısını oluşturacaktır. Sekonder kartilaj endrokondral bir mekanizma ile subkondrol kemik formasyonuna katkıda bulunur ve ayrıca yetişkin dönemdeki aşırı kuvvete bağlı gelişen kondilin genişlemesi gibi adaptif değişikliklere de zemin hazırlar (25).

Gelişmekte olan disk yüksek miktarda vaskülarizasyona ve hücre sayısına sahiptir. Gelişmekte olan lateral pterygoid kas ile birlikte anteriora doğru ve Meckel kartilajının orta kulakta bulunan malleusunu oluşturacak üst kısmına bağlı ligamentler ile de posteriora doğru devam eder. Ligamentin superior fibrilleri malleusun ön prosesine tutunurken, inferior fibrilleri anterior malleolar ligamenti, Meckel kartilajının kalıntıları ve korda timpaniyi çevreleyerek temporal kemikteki timpanik duvara yapışır (26). Bu ataçman daha sonra diskomalleolar ligament haline gelerek post natal hayatta çoğu fibriliyle timpanik fissürün dudaklarına bağlanır ve sonuç olarak malleusla olan bağlantısı ortadan kalkmış olur (27).

Yetişkinlerde TME ligamentlerinin çoğu yapı olarak kollajenden meydana gelir, elastik fibriller sadece proksimal üçte ikilik kısımda yer alır. Diskomalleolar ligamentin postnatal dönemdeki modifikasyonunun tersine lateral pterygoid kasın superiordaki kısmına bağlanan anterior ataçmanlar doğumdan sonra da devamlılık gösterir.

Gelişmekte olan fetal diskin anterior ve posterior ataçmanları elastik fibrillerden zengin olması, mastikatör fonksiyona bağlı olarak diskin elastikiyet kazandığı yönündeki görüşlere karşı durmaktadır (27, 28).

Gelişmekte olan TME 14. haftada yetişkin dönemdeki tüm TME komponentlerine sahiptir ve diskin anterior bant, intermediate zone ve posterior bant kısımlarının fetüste de izlenebilir olması morfogenezinin genetik olarak belirlendiğini göstermektedir.

Bununla birlikte periferal kısımlarında sinir fibrilleri ve kan damaları izlenebilir (29). Bu yapılar doğumdan sonra diskte izlenmezken disk atışmanlarında hala yer alırlar (27). Yetişkinlerde sfenoid tabanı mandibula lingulaya bağlayan sphenomandibular ligament meckel kartilajı kılıfının kalıntılarından meydana gelmektedir.

4.2. Temporomandibuler Eklem Sert Dokuları ve Fonksiyonu

4.2.1. Glenoid Fossa

Glenoid fossa posteriorda üst eklem boşluğunun posterior superior sınırlarını oluşturan ve posterior kapsüle bağlanan petrotimpanik fissür ile sınırlanır. Fossanın lateral ve medial kenarları mevcuttur. Medial kenar sfenoidin kanadına ve medial meningeal arterin geçtiği foramen spinozumun hemen lateralindedir (29). Lateral kenar anteriorda cilt üzerinden de hissedilebilecek olan zigomatik tüberküle kadar posteriorda da postglenoid tüberküle kadar devam eder. Korda timpani siniri pterotimpanik fissürün medial sonunda ve sfenoidin kanadına yakın bir şekilde seyreder. Fossanın tavanı ince olup eklem boşluğunu orta kranial fossadan ayırır. Fossa normalde fonksiyon sırasında yüke maruz kalmadığı için ince bir fibröz tabakayla kaplıdır (27, 29).

4.2.2. Kondil

Mandibular kondil baş ve boyun kısımlarından oluşur. Boyun kısmı frontal düzlemde, mandibula ramusunun uzun eksenini ile 10-30° açı yapacak şekilde distale doğru uzanırken mediale doğru hafif eğim gösterir. Kondil başı anatomisi ise kişiye ve yaşa göre değişen, ortalama mediolateral yönde 20 mm ve anteroposterior yönde 10 mm uzunluğa sahip elips şeklinde bir yapıdır. Kondil başının üst ve ön yüzeyi eklem alt artiküler yüzeyini oluşturur (30).

Kondil, mediolateral olarak genişlemekte ve anteroposterior olarak daralmaktadır. Deri altında hissedilebilen bir lateral tüberkül, bir eklem kapsülü ve bir medial tüberkülden oluşmaktadır. Tüberküller; medial ve lateral kollateral ligamentlere ataçman sağlamaktadırlar. Kondilin artiküler yüzeyi, fibroblast ve çok sayıda kondrosit içeren kalın bir fibroelastik doku ile çevrelenmektedir. Kondili saran bu doku bazen fibrokartilaj olarak, bileşenleri ise yaş ve kondilin değişen bölgelerine göre anterior, medium ve posterior olarak sınıflandırılmaktadır (27, 29)

Genç yaşlarda, fibrokartilaj diferansiye olmamış küçük hücrelerden oluşan en derin katmanına depo hücre katmanı denmektedir. Genç bireylerdeki kondilde bu depo hücre katmanı ile subkondral kemik arasında hiyalin kıkırdak bulunmaktadır. Bu kıkırdığın varlığı, kondili hiperplastik hale getirerek aşırı yüklere adapte etmeye yardımcı olmaktadır (25). Yaşlanan kondilde, sadece kıkırdak kalıntıları kalmakta, diğer alanlar kalsifiye olmaktadır. Bu safhada, travmadan kaynaklanan aşırı yükleme dejeneratif eklem hastalıklarına yol açabilmektedir (27).

4.2.3. Kapsül

Eklem kapsülü fibroelastik, yüksek oranda vasküler ve innervasyona sahip yoğun bağ dokudan meydana gelmektedir. Kapsülün lateral kısmı zigomatik tüberküle, glenoid fossanın lateral kenarına ve post glenoid tüberküle tutunur. Lateral kapsül midsagittal düzleme kadar mediale doğru lateral pterygoidin superior ve inferior kısımlarının bilaminer bölgeyi desteklediği kısma kadar diğer dokulardan ayırt edilebilecek şekilde devam eder (29).

Medialde kapsül glenoid fossanın medial kenarına yapışır. Sfenoid kemiğin kanadı, sfenomandibular ligament ve orta meningeal arterin geçtiği foramen spinozum medial kapsüle oldukça yakındır. Posteriora kapsül petrotimpanik fissüre yapışarak posterior bilaminar bölgenin üst tabakasıyla kaynaşır (31). Posterior kapsül ve postglenoid tüberkül arasında oldukça yüksek oranda vaskülarizasyon içeren bir doku bulunur. Bu retrodiskal dokular ağız açma hareketi sırasında öne doğru çekilerek eklem içine doğru gelirler. İnferiora ise kapsül kondil boyunun periostuna atake olur. Lateral kapsül temporomandibular ligament olarak bilinen bir ligament ile daha kalın bir yapı oluştursa da kadavra çalışmalarının hepsinde bu ligament tespit edilememiştir (27).

4.2.4. Artiküler Eminens

Artiküler eminens azalan bir eğimden, zigomatik tüberkülün transverse bir uzantısı olan bir kenardan ve tekrar artan bir eğimden meydana gelir. Anterior bilaminar bölgenin superior tabakası eminensin posteriorundaki artan eğime bağlanarak eklem anterior ve superior alanını sınırlar. Eminens çoğunlukla kollajen ve kısmi olarak elastikten meydana gelen yoğun, kompakt ve fibröz bir yapı ile kaplanmıştır. Bu yapının en kalın seyrettiği kısım eminensin azalan eğiminin olduğu yerdir. Bu fibröz doku koruması altında

kondroid ve kompakt kemik yer almaktadır. Glenoid fossanın tersine eminens fonksiyon sırasında yüklenmeye maruz kalmaktadır (27, 29).

4.3. Temporomandibular Eklem Yumuşak Dokuları ve Fonksiyonu

4.3.1. Eklem Diski

Temporomandibular eklem disk kondil ve temporal kemiğin arasındaki boşlukta yer almaktadır. Mandibula sentrik ilişkideyken diskin orta noktası superiordan, artiküler eminensin aşağı doğru inen eğimi ile inferiorda ise kondilin konveks artiküler yüzeyiyle kontak halindedir (29). Disk konkav yapısı gereği anterior, posterior, medial ve lateral kenarlara sahiptir. Midsagittal kesitte; disk anterior bant, posterior bant ve en ince olup aynı zamanda mandibula kondili ile temporal kemik arasında işlev gören intermediate bölgeden oluşmaktadır (27, 32). Disk esnektir ve eklem yüzeylerinin fonksiyonel ihtiyaçlarına uyum sağlar. Eklem disk mediyal ve lateral diskal ligamentlerle kondilin medial ve lateral kutuplarına, önde diskin ön bantıyla glenoid fossanın ön kenarına, kondile ve lateral pterigoid kasın üst karnına, arkada diskin arka bantıyla postglenoid çıkıntıya ve retrodiskal dokuya bağlıdır. Lateral pterigoid kasın üstteki karnının bazı lifleri diskin medial yüzüne girer ve fonksiyon boyunca disk mandibula kondili üzerinde dengede tutar (32).

Disk avasküler ve innerve olmayan fibrokartilaj olarak tarif edilmektedir. Hücrelerin çoğunluğu fibroblastlardan oluşmakta ve az miktarda kondrosit de bulunmaktadır. Basınç karşısında belli miktarda şekil değiştirebilir. Elastik lifler kollagen yumaklara paralel seyrederek, glikozaminoglikanlar kıkırdak ve disk fibrokartilajının önemli komponentlerinden olup özellikle yüklemeye dayanıklı alanlarda bulunmaktadır. Glikozaminoglikanlar üzerindeki negatif yük suyu harekete geçirmekte ve disk ya da kondiler kıkırdağın deforme olarak veya su salınımı yaparak uygulanan stresi azaltmasına olanak sağlamaktadır. Baskı kuvvetinin rahatlamasından sonra su içeriği tekrar düzenlenmekte ve yük uygulanan doku orijinal şekline geri dönmektedir (27, 29).

4.3.2. Ekstrakapsüler Ligamanlar

Kollajen bağ dokudan oluşan ligamanlar eklem yapılarının korunmasına yönelik fonksiyon görmektedirler. Mandibulanın aşırı hareketleri eklem kapsülü ve ligamanlar tarafından sınırlandırılmaktadır. Eklem fonksiyonlarına aktif olarak girmeyip, eklem

kapsülü ile birlikte hareketleri kısıtlarlar, eklemi stabilize ederek hareketlere rehberlik oluşturlar (27, 29, 33).

Temporomandibular eklemi destekleyen ligamanlar:

1. Kollateral Ligaman (Medial ve lateral ligamanlar)
2. Kapsüler Ligaman
3. Temporomandibular Ligaman

Temporomandibular eklemi destekleyen yardımcı ligamanlar:

1. Sfenomandibular Ligaman
2. Stilomandibular Ligaman

4.3.2.1. Kollateral Ligaman

Ekleme stabilite sağlayan ana ligamanlardan biridir. Artiküler diskin lateral ve medial kısımlarını kondile bağlar. Genellikle “diskal ligaman” olarak da adlandırılır ve iki adettir. “Medial diskal ligaman” diskin medial kısmını kondilin medialine bağlar, “lateral diskal ligaman” ise diskin lateralini kondilin lateral kısmına bağlar. Bu ligamanlar eklemi mediolateral olarak superior ve inferior eklem kavitesi olmak üzere iki kısma ayırır. Diskal ligamanlar kollajen bağ dokusu fibrillerinden oluşan gerçek ligamanlardır ve bu nedenle gerilmezler. Diskin kondilden uzaklaşmasını engelleyecek şekilde fonksiyon gösterirler (27). Diskal ligmanın ataçmanları kondilin artiküler yüzey üzerinde öne ve arkaya doğru rotasyon yapmasına izin verir. Diskal ligaman vasküler donanım ve innervasyona sahiptir. Bu ligamanda oluşan gerilim ağrıya neden olur (29).

4.3.2.2. Kapsüler Ligaman

Temporomandibular eklem tamamı kapsüler bağ ile çevrelenmiştir. Kapsüler ligamanın lifleri üstte temporal kemiğin artiküler yüzeylerine ve artiküler eminense altta ise kondil boynuna tutunur. Kapsüler ligaman medialden lateralden ya da alttan gelen her türlü kuvvete direnç göstererek artiküler yüzeylerin birbirinden ayrılmasına engel olmaktadır. Diğer bir önemli görevi ise eklemi tümüyle sararak sinoviyal sıvıyı tutmaktır (27, 34).

4.3.2.3. Temporomandibular Ligaman

Kapsüler ligamanın lateral kısmı sıkı ve güçlü fibrillerle kuvvetlenerek "temporomandibular ligaman" adını almıştır. Dış oblik kısım ve iç horizontal kısımlardan oluşmaktadır. Dış oblik kısım artiküler tüberkülün dış yüzeyinden ve zigomatik çıkıntıdan kondil boynunun dış yüzeyine doğru olarak uzanır. İç horizontal kısım ise tüberkulum artikülenin dış yüzünden ve zigomatik proçesten kondilin lateral kutbuna ve diskin arka kısmına uzanır (32). Lateral ligamanın oblik kısmı kondilin aşağı doğru aşırı inmesini ve böylece aşırı ağız açılmasını sınırlar. İç horizontal kısım ise kondil ve diskin geriye doğru hareketini kısıtlar. Ayrıca kondilin mandibular fossada geriye doğru hareket etmesini engeller. Lateral ligaman bu nedenle retrodiskal dokuları travmadan korur (34).

Lateral ligamanın yüzeysel kısımları Golgi tendon organı içerir. Bu sinir sonlanmaları mandibula hareketinin nöromusküler olarak denetlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle eklemin lateral kısmına yapılan anestezi çenenin açılmasını %10-15 oranında arttırabilmektedir (29).

4.3.2.4. Sfenomandibular Ligaman

Ekleme stabilite sağlayan ana ligamanlardan bir diğeridir. Meckel kartilajının embriyonik kalıntılarından meydana gelmektedir. Sfenoid kemiğin kanadından başlayarak aşağı ve yana doğru ilerlerken nervus kordatimpaniye çaprazlar ve ramusun medial yüzeyinde lingula mandibulareye yapışır (35). Bu sayede protruziv ve lateral hareketlerin yanında çenenin pasif açılmasını da sınırlar (29).

4.3.2.5. Stilomandibular Ligaman

Stilomandibular ligaman, boyun derin fasyasının bir bölümü olup stiloid çıkıntıdan angulus mandibulanın posterior kenarına doğru yönelir. Alt çene ileri konuma geldiğinde gerilir, alt çene açıldığında gevşer. Stilomandibular ligaman çene açılırken dinlenme pozisyonunda olmasına karşın, protruziv ve lateral hareketleri kısıtlar. Bu bağ alt çenenin aşırı ileri hareketini kısıtlar. Ligamanın büyük kısmı medial pterigoid kasın fasyasına doğru yönelirken, ligamanın bir kısmı mandibula içine bağlanır. Bu ligaman lingula mandibula ile bağlanması sayesinde protruziv ve lateral hareketlerin yanında çenenin pasif açılmasını da sınırlar (27). Ayrıca mandibulanın aşırı yukarı doğru

rotasyonunu engeller. Bu durum azalmış dikey boyutu olan hastalarda sorunlara yol açabilir (29).

4.4. Çiğneme Kasları

Çiğneme kasları dört çifttir. Bunlar massater, temporal, medial pterygoid ve lateral pterygoid kaslardır. Bu kaslar V. kranial sinirin mandibular dalı tarafından innerve edilirler (32). Bunun dışında mandibulanın açılmasında devreye giren ve hyoid kemiğe yapışan supra ve infra hyoid kaslar ile mimik kasları çiğneme önemli göreve sahiptirler. Çiğneme kası olmamasına rağmen digastrik kas da çiğneme işlevinde büyük rol üstlenmektedir (34).

Anatomik olarak basit ve kompleks kaslar olmak üzere iki grupta incelenebilir. Lateral pterygoid ve digastrik kaslar basit kaslardan sayılır. Bu kaslar, fonksiyonel mandibula hareketleri ortaya çıkarmak için büyük miktarda güç harcamaya ihtiyaç duymazlar. Bu kaslardaki paralel kas lifleri, yeterli kas kasılması oluşturabilen sıralar halinde düzenlenmiş sarkomerlere sahiptir. Her kasın çapı kasılma sırasında artmakta ve kasın yaklaşık orta hattında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Kompleks kaslar, pek çok aponevroza ve değişen boyutlara sahip temporal, masseter ve pterygoid kaslardan oluşur. Bu gruptaki kasların lifleri obliktir ve kasılma sırasında birbirlerine göre açıları artmaktadır (29).

4.4.1. Temporal Kas

Yelpaze şeklindeki bu kas orijini pariyetal, temporal, frontal ve sfenoid kemiklerin oluşturduğu temporal fossadan almaktadır. Kas lifleri zigomatik arkın altından öne ve aşağı uzayarak koronoid prosese ve alçalan ramusun üçüncü molar dişin distaline kadar uzanan ön yüzeyine tutunmaktadır. Üç kısımdan meydana gelmektedir: ön kısım, orta kısım ve arka kısım (29). Ön kısım lifleri vertikal ve aşağı doğru seyretmekte, orta kısım lifleri oblik seyretmekte ve arka kısım lifleri horizontal seyretmektedir. Ortadaki oblik lifler mandibulayı yukarı kaldırırken geriye de çekmektedir. Posteriordeki horizontal lifler mandibulayı posteriyora doğru hareket ettirir (34). Posterior liflerin asıl fonksiyonu, mandibulayı yukarı kaldırmak ve bir miktar geriye almaktadır. Ağız kapatmaya yardımcı olan bu kas horizontal ve oblik seyreden lifleri nedeniyle de bir miktar mandibula retrüzyonunda da görev almaktadır (32).

4.4.2. Masseter Kas

Zigomatik arkten orijin alıp mandibula lateral yüzüne yapışan dikdörtgen şeklindeki bu kas çenenin en güçlü elevatör kasıdır. Superfisiyal ve derin olarak iki kısma ayrılmaktadır. Superfisiyal parça, zigomatik kemiğin alt sınırından ve zigomatik arkın ön 2/3 ünde orijin alıp aşağı ve arkaya doğru seyreterek mandibulanın angulusuna yapışır. Derin parça zigomatik arkten orijin alıp mandibula angulusunda superfisiyal parçanın tutunduğu kısmın hemen üzerine yapışır. Esas vazifesi ağız kapatmak olan bu kasın superfisiyal parçası protrüzyonda, derin kısmı ise mandibulayı bir miktar geriye çekerek retrüzyon rolü oynar (32, 34).

4.4.3. Medial Pterygoid Kas

Dikdörtgen şeklindeki bu kas orjinini pterigoid fossa ve pterigoid prosesin lateral kısmının iç yüzeyinden almaktadır. Bazı lifleri maksilla tuberden ve palatin kemikten de orjin alıp aşağı, geriye ve dışa doğru uzanarak angulus mandibulanın medialinde sonlanmaktadır (29). İnfiora ve posteriora seyreden lifleri mandibula angulusuna yapışmaktadır. Masseter kas gibi kuvvetli bir kas olup anatomik ve fonksiyonel olarak masseteri karşılamaktadır. Lateral pterigoid kasla birlikte karşı tarafa doğru rotasyon yaptırır ve aynı tarafta çeneyi öne doğru çeker (36). Esas vazifesi ağız kapatmak olan bu kasın unilateral protrüzyonda da rolü vardır (32).

4.4.4. Lateral Pterygoid Kas

Ağzın açılmasından primer sorumlu olan kas lateral pterigoid kastır. İki ayrı karından meydana gelmektedir. Büyük olan alt karnı, sfenoid kemiğin lateral pterigoid laminasının lateral yüzünden orjin alıp, kondilin anteriorundaki pterigoid foveaya yapışmaktadır. Üst karnı sfenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzünden orijin alıp, kondilin üst kısmına yapışmaktadır. Esas vazifesi ağız açma olan bu kas, tek taraflı çalıştığında unilateral protrüzyona neden olur. Üst karnı, alt karnın aksine ağız açma esnasında pasiftir. Kasın sağ ve sol alt karnı birlikte kasılırsa kondilleri artiküler eminenssten aşağıya doğru çekmesiyle protrüzyon meydana gelir. Lateral pterigoid kas mandibulayı açan kaslarla birlikte çalıştığında, mandibulanın aşağıya doğru hareket etmesini ve kondillerin artiküler eminens içinde ileriye ve aşağıya doğru ilerlemesini sağlar (32, 34).

4.4.5. Suprahyoid Kaslar

4.4.5.1. Digastrik Kas

Çiğneme kası olarak değerlendirilmese de yutkunma fonksiyonlarında önemli rolü vardır. İki karınlıdır, ön karın mandibulanın iç yüzeyinde, alt sınırın hemen üzerinde ve orta hatta yakın digastrik fossadan başlar. Lifler aşağıya ve geriye doğru uzanıp arka karınla birleşerek hyoid kemiğe tutunur. Arka karın ise mastoid çıkıntısının medialinden başlar, anterior, inferior ve medial yönde devam eder. Burada anterior karınla bir tendon oluşturarak birleşir ve hyoid kemiğe tutunur (29, 34).

4.4.5.2. Geniohyoid Kas

Hyoid kemikten başlayarak mandibular simfizinin iç yüzeyindeki genial tüberküle uzanır. Hyoid kemiği yukarı veya alt çeneyi aşağıya çeker (29).

4.4.5.3. Milohyoid Kas

Hyoid kemikten alt çenenin lingualindeki linea mylohyoideaya uzanır. Hyoid kemiği yukarı kaldırır veya alt çeneyi aşağı çeker, ağız tabanını yukarı kaldırır (29).

4.4.5.4. Stilohyoid Kas

Hyoid kemikten temporal kemiğin styloid çıkıntısına uzanır. Hyoid kemiği ve ağız tabanını yukarı kaldırır (29).

4.5. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu ve İnervasyonu

Temporomandibular eklem beslenmesi posteriordan superfisiyal temporal arterin, maksiler arterin dallarından ve anteriordan da masseterik arterden sağlanır. Eklemde venöz dolaşımı retrodiskal doku etrafında bulunan venöz pleksus sağlar. Protruziv hareketlerde retrodiskal dokunun gerilmesiyle venöz plexus dolarken retruziv hareketlerde retrodiskal dokunun sıkışmasıyla venöz plexus boşalmaktadır (29, 32).

Temporomandibular eklem inervasyonu temel olarak aurikülotemporal sinir yoluyla olur, ayrıca anterior kısmı masseterik sinir ve posterior derin temporal sinirden de dal alır. Eklemdeki sinirlerin çoğu vazomotor ve vazosensör özellikte olup sinoviyal sıvının üretiminde etki göstermektedir (32, 37).

Eklem kapsülünün anterior kısmında sempatik lifler sayıca daha fazladır. Nöropeptid A ve substansia P prostoglandinlerin salınımını etkilemekte ve ağrı

reseptörlerinin duyarlılığını yükseltmektedirler. Eklemde sempatik sinir liflerinin duyuşal sinir liflerine oranı 3:1'dir. Sempatik nöronların öncelikli görevi vazomotor durumun denetlenmesidir (29).

4.6. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Sınıflandırılması

Genel olarak eklem rahatsızlıkları artiküler ve non-artiküler olarak 2 gruba ayrılabilir (intra-kapsüler ve ekstra-kapsüler). Çoğu non-artiküler rahatsızlıklar mastikatör sistem kaslarını tutan miyofasial ağrı tablosu olarak seyrederler. Diğer non artiküler rahatsızlıklar ise fibromiyalji, kas zorlanmaları, miyopati gibi kronik rahatsızlıklar olarak sıralanabilir. Teoride miyofasial ağrı ve disfonksiyonun diş gıcırdatma, bruksizim ve diğer parafonksiyonel hareketlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Duygusal stres de diş gıcırdatma ve diş sıkmaya neden olarak miyofasial ağrının gelişiminde etkili olabilmektedir. Semptomlar mastikatör kaslardan başlayan ve boyna, kulağa ve baş bölgesine yayılan kronik ağrıyı içerir (38).

Artiküler rahatsızlıklar inflamatuvar ve non-inflamatuvar artropatiler olarak 2 gruba ayrılabilir. İnflamatuvar artiküler rahatsızlıklar; romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit gibi seronegatif spondilopatiler, psoriyatik artrit, gut, infektif artrit gibi romatolojik rahatsızlıkları içerir. Non-inflamatuvar artiküler disk rahatsızlıkları ise osteoartrit (OA), travma veya cerrahiye bağılı disk yaralanmaları ve diğer kemik veya kartilaj rahatsızlıklarını içerir (39). Artiküler rahatsızlıklar anabolik ve katabolik sitokinlerin işleyişindeki düzenin değişmesi sonucu gelişmektedir. Bu sitokinlerdeki düzensizlik oksidatif strese, serbest radikallere neden olarak bir inflamatuvar ortam hazırlayarak eklem yapısında hasar oluşmasına neden olur (38).

Artiküler rahatsızlıklar TME internal düzensizlikleri (ID) için "Wilkes staging classification"a göre sınıflara ayrılırlar. Günümüzde en sık kullanılan sınıflama Wilkes'in (40) 1989'da bildirdiğı bu sınıflamadır. Wilkes'in sınıflaması 1'den 5'e kadar oluşturulmuş sınıflarda klinik ve radyolojik bulgular üzerinden eklem rahatsızlıklarını asemptomatikten kronik hareket kısıtlılığına kadar kategorize etmektedir. Sınıf 3, 4 ve 5'e dahil hastalarda semptomlar daha şiddetli olduğı için bu sınıflara dahil hastaların TME tedavisi görmeleri gerekmektedir.

Wilkes Sınıflaması:

1. Erken Dönem

- Herhangi mekanik bir semptom, ağrı veya çene hareketlerinde kısıtlanma yok.
- Çiğneme sırasında veya sonrasında resiprokal klik.
- Görüntülemede diskin hafif anterior deplasmanı, düzenli anatomik konturu.

2. Erken/Ara Dönem

- Klik ses yoğunluğunda artma, resiprokal klik sesi, periodik kilitlenme.
- Hafif veya orta şiddette ağrı, eklemde hassasiyet.
- Görüntülemede diskin anteriora deplasmanı, anatomik deformite, posterior sınırda az miktarda kalınlaşma.

3. Ara Dönem

- Sık sık ağrı oluşması, eklemde hassasiyet.
- Zaman zaman oluşan ve devam eden kilitlenme, kapalı kilitlenme.
- Çene hareketlerinde kısıtlanma.
- Görüntülemede diskin belirgin anterior deplasmanı, posterior sınırda belirgin kalınlaşma olması, sert doku değişikliği görülmemesi.

4. Ara/Geç Dönem

- Kronik ağrı, zaman zaman şiddetli ağrı oluşması.
- Çene hareketlerinde kısıtlanma.
- Diskin pozisyonunda ve şeklinde değişiklik.
- Sert dokuda değişiklikler.
- Görüntülemede kondilin şeklinde değişiklik.
- Çok sayıda adezyon.

5. Geç Dönem

- Zaman zaman ağrı oluşması.
- Çene hareketlerinin kronik şekilde kısıtlanması.
- Krepitasyon.
- Diskin anteriora deplasmanı, morfolojisinde değişiklik, perforasyon.
- Anatomik olarak büyük deformasyon.

Eklemler hastalıklarının genel sebepleri: artiküler olanlar: OA, travma, infektif artirit, iatrojenik, gut, prosiatic artirit, RA) juvenil RA, ankilozan spondilit. Non artiküler olanlar ise: miyofasial ağrı, akut kas ağrısı, kas spazmı, fibromyalji, kronik ağrılar, miyotonik distrofi (38, 41, 42). Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi (AAOP) ise TME rahatsızlıkları için üç ana kategori belirtmiştir. Bunlar kraniyal kemikleri (mandibula dahil) içeren rahatsızlıklar, TME rahatsızlıkları ve çiğneme kaslarının rahatsızlıklarıdır (38).

4.6.1. Kraniyal Kemikleri İçeren Rahatsızlıklar

Bu rahatsızlıklar gelişimsel ve edinilmiş rahatsızlıklar olarak ikiye ayrılmaktadır.

4.6.1.1. Gelişimsel Rahatsızlıklar

Tipik olarak büyüme gelişim çağındaki travma sonucu ortaya çıkar ve büyük oranda maloklüzyonlara sebep olur (37).

Agenezi; Kondilin gelişmemesi durumu olup daha çok sendromlar ile ilgili bir durumdur (37).

Hipoplazi; Kondilin az gelişmesiyle karakterize olup konjenital ya da sonradan kazanılmış olabilir. Sonradan kazanılmış hipoplazinin sebepleri olarak enfeksiyon, metabolik değişiklikler, bebeklik-çocukluk döneminde kondiler bölgeye gelen travma, veya radyasyon tedavisi belirtilmiştir. Fasiyal deformite, lateral hareketlerde kısıtlanma, ağız açılırken deforme olan tarafa deviasyon ve maloklüzyon söz konusudur (29, 37).

Hiperplazi; Etiyolojisi tam olarak belli olmadığı için enfeksiyon sonucu gelişebileceği öne sürülmektedir. Yaklaşık 25 yaş civarında gelişimi tamamlayan TME'nin en aktif geliştiği dönem olan intra-uterin yaşam ve doğumdan sonraki ilk yıllarda aşırı stimulus maruz kalmasıyla, aşırı kondil gelişimi sonucunda yüzde asimetri meydana gelebilir. Mandibula etkilenen tarafta uzar, fonksiyonlar azalır ve hareketler kısıtlanır (29, 37).

Koronoid Engel; Ağız açma esnasında koronoid proses zigomatik çıkıntı ve maksillanın tuber bölgesi arasından öne ve aşağıya doğru hareket eder. Koronoid çıkıntının normalden uzun olduğu durumlarda koronoid prosesin zigomatik kemiğin infratemporal yüzüyle çarpışmasıyla hareket kısıtlılığı gelişebilir. Genelde ağrısız olmakla birlikte tüm hareketlerde kısıtlılık vardır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir (37, 43).

4.6.1.2. Edinilmiş Rahatsızlıklar

Neoplaziler ve kemik fraktürleri bu grupta yer almaktadır. Neoplaziler içerisinde en sık karşılaşılan osteomdur. Kondil geliştikten sonra artiküler yüzeyin altında kalan kıkırdak; kondrom, osteokondrom veya kondroblastom gibi neoplazilerin gelişim orijini olabilmektedir. Eklemde malign tümörleri ise genellikle sekonder yayılım gösterirler ve ender görülürler. Malign tümörler arasında; kondrosarkom, sinoviyal sarkom, fibrosarkom, multiple miyelom sayılabilir (37).

4.6.2. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları

4.6.2.1. Şekil Değişiklikleri

Kondilin ve temporal kemiğin artiküler yüzeylerinin normal şekil ve kontürlerinde görülen değişiklikleri içerir. Bu değişiklikler sıklıkla OA’da görülen kondilin düzleşmesi, fossanın sığlaşması, eklem yüzeylerindeki kemik çıkıntılarının oluşması, eklem diskinin delinmesi veya parçalanması şeklinde tanımlanabilir. Bu değişiklikler ağız açma ve kapama sırasında disfonksiyona neden olsa da ağrı her zaman gözlenmeyebilir (44).

4.6.2.2. Kondil-Disk Kompleksinin Düzensizlikleri

İnternal düzensizlikler disk ve kondil arasındaki ilişkiyi değiştirirler. Disk deplasmanları redüksiyonlu ve redüksiyonsuz olmak üzere ikiye ayrılırlar. Fibrokartilaj yapıdaki disk genellikle anteromediale deplase olurken nadiren laterale veya posteriora deplase olur. Disk deplasmanları temporomandibular eklem rahatsızlıklarıyla birlikte görülür. Akut kapalı kilitlenme ise limitli ağız açıklığı ve şiddetli ağrı ile karakterizedir (38).

4.6.2.2.1. Redüksiyonlu Disk Deplasmanı

Disk kondil üzerinden daha anteriorda konumlandığı ve klinik olarak fonksiyon sırasında oluşan resiprokal klik ile karakterize bir düzensizliktir. Diskin bu konumu itibarıyla diskin posterior bandında incelme ve perforasyonlar gerçekleşerek diskin "klik" sesi eşliğinde daha öne ve içe doğru yer değiştirmesine sebep olur. Bu gibi durumlarda disk, superior lateral pyterigoid kas tarafından öne doğru çekilir. Ağrı her zaman bulunmasa da, genellikle eklem hareketleri esnasında görülür. Hasta uzun süreli ‘klik’ hikayesinden ve arasıra çenesinin kilitlenip düzelmesinden bahseder. Klinik olarak belirgin karşılıklı ‘klik’ mevcuttur. Hasta ağzını açarken orta hat ilk başta etkilenen tarafa

doğru deviye olur ve ardından diskin anteriora deplasmanı ile birlikte maksimum ağız açıklığına (MAA) ulaşıldığında bu deviasyon düzelir. Ağrının eklem içi inflamasyona bağlı geliştiği düşünülmektedir (34, 42).

4.6.2.2.2. Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

Retrodiskal dokunun kaybolan elastikiyeti sonucu disk, kondil ile tekrar buluşamaz ve klik sesi ortadan kaybolur. Redükte olmayan disk ağız hareketlerini kısıtlar. Ağız açıklığı azalmıştır. Akut safhalarda retrodiskal fonksiyonda gerileceği için sıklıkla ağrı oluşurken, olay kronikleştikçe kondilin retrodiskal dokulardaki innervasyonu bozması sonucunda ağrı ortadan kalkar. Aynı yöndeki lateral hareketler normal fakat unilaterale tarafa yapılan hareketler kısıtlıdır. Mandibula etkilenen tarafa doğru defleksiyon gösterir. Genelde fonksiyonda zorlanma ilerleyen dönemlerde gelişir. Kondil retrodiskal dokular üstünde fonksiyon gördüğü için ileri dönemde bu dokular disk benzeri bir hal alır ve orjinal diskin incilmesiyle zaman içinde ağız açıklığı artar. Bu dönemde gelişebilecek diskteki perforasyonlara bağlı "krepitasyon" sesi alınabilir (32, 34).

4.6.2.3. Dislokasyon

Dislokasyon terimi, literatürde genel olarak ağız maksimum açıldığında, mandibular kondilin tepe noktasının, artiküler eminensin en konveks noktasının önüne geçip kendiliğinden redükte olamamasıdır. Hastalığın etyopatolojisinde anormal çiğneme alışkanlıkları, lateral pterigoid kas hiperaktivitesi, travma, anormal boyut ve eğimde artiküler eminens, kapsül zayıflığı ve eklem ligamanlarının gevşekliği rol oynamaktadır. Tedavisi için otolog kan enjeksiyonu, Botulinum toksin A ve proloterapi gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır (4, 45).

4.6.2.4. İnflamasyonlu Eklem Hastalıkları

Sinovit

Sinoviyal dokuların sardığı eklem bölgesinde meydana gelen inflamatuvar duruma "sinovit" denir. Bu durumda ağrı genellikle intra-kapsüler olarak izlenirken şiddeti eklem hareketleriyle artmaktadır (29). Genellikle eklem içindeki irritan bir faktörden kaynaklanır ve parafonksiyon ve travma ile sonuçlanır. Klinik bulguları benzer olduğu için genellikle inflamatuvar rahatsızlıkları birbirinden ayırmak güçtür (34, 46).

Kapsülit

Kapsüler ligamanın inflamatuvar durumudur. Klinik olarak genelde kondilin lateral kısmında palpasyonda ağrı ile kendini belli eder (29). Kapsülitte eklem normal konumundayken de ağrı olmakla birlikte çene hareketleri bu ağrıyı arttırabilir (46). Farklı etyolojik sebepleri olabileceği gibi en sık nedeni makrotravmalardır. Bununla beraber sinovit ve kapsüliti klinik olarak ayırt etmek neredeyse imkansızdır (34).

Retrodiskit

Retrodiskal dokular çok miktarda vaskülarizasyon ve innervasyon içermektedir ve bu yüzden çok fazla yüke karşı dayanıksızdırlar . Kondil bu dokulara baskı yaptığında doku yıkımı ve inflamatuvar cevabın gelişmesi muhtemeldir. İnflamasyon ciddi bir hal aldığı zaman ödem gelişebilir ve kondili hafifçe öne doğru iterek artiküler eminensin posterior eğiminde konumlanmasına neden olur. Bu durum akut maloklüzyona neden olabilir. Kapsülitte de olduğu gibi asıl etken travmadır (37). Ağız açık şekilde gerçekleşen travmalarda kondil direkt olarak retrodiskal dokulara itilir ve bu da yaralanmaya neden olur (34). Diğer bir etken de disk deplasmanlarının neden olduğu mikrotravmadır. Diskin zayıflayıp ligamanların güçsüzleştiği durumlarda kondil retrodiskal dokulara bası yapmaya başlar (27). Yıkım ilk olarak inferior retrodiskal lamina da başlar ve disk deplasmanının daha da ilerlemesine sebep olur. Eğer etki eden kuvvetler fazla ise bu dokuda perforasyonlara neden olur. Bu perforasyonlar ilerlerse kondil nihayetinde direkt olarak glenoid fossa ile temas halinde fonksiyon görmeye başlar (34).

Artirit

Eklem artiriti yıkıcı kemik değişikliklerinin görüldüğü bir grup rahatsızlığı içerir. Temporomandibular eklem artiritlerinin en sık rastlanan tipi OA'dır. Osteoartirit fossa ve kondildeki artiküler kemik yüzeylerinin değişim uğradığı yıkıcı bir durumu ifade eder. Genel olarak vücudun TME'deki aşırı yüklemelere yanıtı olarak geliştiği düşünülmektedir. Yük gelmeye devam ettikçe artiküler yüzey yumuşamaya ve subartiküler kemik rezorbe olmaya başlar. İlerleyici dejenerasyon sonunda subkondral kortikal tabakanın kaybıyla, kemik erozyonuyla ve bunu takip eden radyografik OA bulgularıyla devam eder. Radyografik bulgular sadece ileri ki dönem OA'da gözlemlenebildiği için hastalığın durumunu tam olarak yansıtmayabilir (34).

Osteoartirit sıklıkla ağrılıdır ve çene hareketleri durumu daha da kötüleştirir. Krepitasyona sıklıkla rastlanılır. Osteoartirit eklemde aşırı yüklendiği herhangi bir zamanda gelişebileceği gibi disk deplasmanı veya perforasyonu ile de ilişkilidir. Osteoartirit inflamatuvar rahatsızlıklar kategorisinde olsa da gerçek inflamatuvar bir durum değildir. Sıklıkla eklemde gelen yük azaldığında bu durum adaptif bir hale dönebilir ve osteoartrozis olarak isimlendirilir (34).

Ankiloz

Temporomandibular eklem ankilozları ağız açma kapama fonksiyonunu önemli ölçüde kısıtlayarak hasta için ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır. Temporomandibular eklem ankilozları BT’de tespit edilen anatomik ilişkilerine göre 4 sınıfa (I-IV) ayrılmıştır (47). Sıklıkla travma ya da enfeksiyon sonrası gelişir. Hareket her yönden kısıtlanmıştır. Unilateral gelişen vakalarda orta hat etkilenen tarafa doğru kayar. Kondil karşı tarafa doğru laterotrüzyon ya da protrüzyon yapamaz (37).

Adezyonlar

Adezyonlar iki eklem boşluğunda da meydana gelebilir. Üst eklem boşluğunda meydana geldiği zaman translasyon hareketini alt eklem boşluğunda meydana geldiğinde rotasyonel hareketi engellerler. Hastalar genelde sabah uyandıklarında ağızlarını zor açtıklarını fakat daha sonra ağız açıklığının normale döndüğünü ifade ederler. Eklem yüzeyindeki ve sinoviyal sıvının özelliğindeki değişiklikler sonucu geliştiği düşünülmektedir (48, 49).

Hipermobilite

Translasyonun sonuna doğru kondilin artiküler tüberkülü aşırı önüne geçmesidir. Alışılmış olan "klik" sesinin yerine hastalar tarafından ‘kütleme’ olarak tarif edilen bir ses alır. Fossa ve artiküler eminensin eğimi gibi anatomik yapılardan kaynaklanan, herhangi bir patolojik durumun söz konusu olmadığı, genellikle ağrısız bir durumdur. Günlük yaşam aktivitelerine engel olduğunda medikal tedavi gerekebilir. Bu durum ileride dislokasyona dönüşebilmektedir. Bu rahatsızlığın tedavisi için intra-kapsüler sklerozan ilaç enjeksiyonu, lateral pterygoid kas miyotomisi, eminektomi, otolog kan enjeksiyonu ve proloterapi gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır (4, 45).

4.6.3. Çiğneme Kaslarının Rahatsızlıkları

Bu rahatsızlıklar 6 alt gruba ayrılmıştır. Bunlar koruyucu kas kasılması, lokal kas ağrısı (non-inflamatuar miyalji), miyofasiyal ağrı (tetik nokta miyalji), miyospazm, miyozit ve kas kontraktürüdür (29).

4.6.3.1. Lokal Kas Ağrısı

Etyolojisi ve patolojisi tam olarak bilinmeyen, klinik özellikleri sistematik olarak araştırılmamış olan lokal kas ağrısı, akut kas ağrılarının genel adıdır. Egzersiz sonrası geç dönemde ortaya çıkan kas ağrıları, kas yorgunlukları, iskemi kaynaklı ağrılar bu gruba girer. Bu grup ağrıların teşhisi oldukça güçtür. Detaylı bir anamnez ve klinik muayeneyi takiben, benzer özellik gösteren kas rahatsızlıkları ekarte edildikten sonra teşhise varılabilir (29).

4.6.3.2. Miyofasiyal Ağrı

Çiğneme kası rahatsızlıkları içinde en sık gözlenen miyofasiyal ağrıdır. Miyofasiyal ağrı için daha önceleri “miyalji”, “tetik noktası ağrısı” ve “miyofasiyal ağrı disfonksiyon sendromu” terimleri de kullanılmıştır. Miyofasiyal ağrıda bir grup kasta kasılma olur ancak miyospazmda olduğu gibi kasta kısalma söz konusu değildir. İlk kez 1920’de Lange (50) tarafından tanımlanmıştır. Kas, tendon veya fasiyalarda lokalize hassas noktalar ile karakterize bölgesel ağrıdır. Tetik noktalar aktif (genellikle baş ağrısı şeklinde hissedilir) veya latent (palpasyona hassas değildir ve yansıyan ağrı oluşturmaz) olabilir. Tetik noktalarının lokal anestezi enjeksiyonu, buz veya soğuk sprey ile inaktivasyonu ve ardından uygulanan TENS (transkutanöz elektriksel nöron stimülasyonu) veya germe egzersizi ağrıyı büyük ölçüde hafifletir. Diğer çiğneme kası rahatsızlıklarıyla, kas kontraksiyonu baş ağrısıyla, gerilim tipi baş ağrısıyla, neoplaziyle ve fibromyalji ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik olarak bölgesel donuk ağrı, çiğneme kasları etkilenmişse alt çene alt çene fonksiyonları sırasında ağrı artma, gergin kas veya fasya bantlarındaki palpasyona aşırı hassas tetik noktaları gözlenir (51, 52).

4.6.3.3. Miyospazm

Kramp olarak da bilinen miyospazm bir ya da daha çok kasın ani istemsiz ve sürekli kasılması sonucu oluşan akut fakat çok nadir rastlanılan bir durumdur. Lokalize akut ağrı

ve ağız açmada ciddi kısıtlılık ile karakterizedir. Dinlenme sırasında aniden ortaya çıkışı ile diğer kas rahatsızlıklarından ayırt edilebilir (51).

4.6.3.4. Miyozit

İnfeksiyon veya travmaya bağlı olarak kaslarda meydana gelen primer inflamasyondur. Bir ya da daha fazla çiğneme kasında kasılma devamlı akut bir ağrı ile karakterizedir (37). Genellikle bu ağrıya ilgili kas bölgesindeki ciltte şişlik, kızarıklık ve ateş eşlik eder. Ağrı ve şişliğe bağlı olarak oluşan ağız açmada görülen kısıtlılık miyozitin tipik özelliğidir. Miyozit miyofasiyal ağrıdan, ağrının akut olması, ağrı tipi ve sürekliliği ile palpasyona hastanın verdiği akut tepki ile ve yakın zamanda geçirilmiş bir travma ya da infeksiyon hikayesiyle ayırt edilebilir (51, 52).

4.6.3.5. Kas Kontraktürü

Kasın yaralanması yada uzun süre fonksiyonu sonucu kasılabileceği en son noktaya kadar kasılıp o şekilde kalmasıdır. İki tip olarak tanımlanmıştır .

Miyostatik kasılma; Kasın gerilebilirliğinin tamamı ile değilde bir kısmı ile fonksiyon görmeye alışıp bu noktada kasılmasıdır.

Miyofibrotik kasılma; Genellikle ağrısız olup kasın içinde veya kılıfındaki aşırı doku yapışıklığıdır. Miyozit veya kasa gelen travma sonucu oluşur (37).

4.7. Epidemiyolojik Araştırmalar

Yapılan çalışmalarda endojen reproduktif hormonların TME hastalıklarının prevelans ve ilerleyişi üzerinde etkili olduğu görülmüştür (3). Ağrı sıklıkla puberteden sonra ortaya çıkmakta ve kadınlarda erkeklere göre TME rahatsızlıklarına daha sık rastlanılmaktadır. Buna karşılık post menapozal dönemdeki kadınlarda ise prevelansın reproduktif dönemde olan kadınlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (5).

Post menapozal kadınlarda tedavi amacıyla kullanılan ekzojen hormonların TME rahatsızlıklarının gelişimi üzerine olan etkisi araştırılmış ve artan dozla birlikte TME rahatsızlıklarının prevelansının da arttığı bildirilmiştir (53).

4.8. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları ve Cinsiyet

Epidemiyolojik çalışmalar ortaya koymuştur ki kadınlar TME rahatsızlığı için tedavi gören hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Fakat eklem morfolojilerindeki

değişim incelendiğinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (54-57). Mevcut semptomların şiddeti ise pubertede artmaya başlayıp reproduktif yıllarda zirveye ulaşırken çocuklarda adolesanlarda ve yaşlılarda minimaldir. Kadınlarda ki bu yüksek prevalansın farklı sebepleri olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeplerden birincisi iki cinsiyet arasındaki biyolojik ve fizyolojik farklılıklar, ikincisi davranışsal farklılıklar ve üçüncüsü de genetik farklılıklardır (3).

Davranışsal faktöre bakıldığında kadınların beslenmeyle ve yemek yemeyle olan ilişkilerinde erkeklere göre farklılıklar izlenmektedir (3). Yapılan bazı çalışmalarda kadınların kilo kontrolü konusunda erkeklere göre daha dikkatli olduğu ve diet programlarına erkeklerden daha fazla katıldıkları ortaya konmuştur. Ancak bu faktörleri TME rahatsızlıklarıyla ilişkilendiren bir çalışma yapılmamıştır (58).

Temporomandibular eklem ile ilgili şikayet ile tedavi arayışına giden hastalar incelendiğinde kadınlar cerrahi olmayan tedavileri cerrahi tedavilere göre erkeklere oranla 2-3 kat fazla oranda kabul etmişlerdir. Bu da kadınların bu tedavi için erkeklere göre daha fazla bir arayış içinde olduğunu veya cerrahi tedavinin erkeklere göre kadınlara daha fazla tavsiye edildiğini göstermektedir (59).

Uzun yıllar boyunca çalışmalarda TME rahatsızlıklarının prevalansı ve şiddeti ile psikolojik faktörlerin arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalarda stress ve depresyonun TME rahatsızlıklarıyla pozitif ilişki gösterdiği bulunmuştur (55). Kadınlar çalışmalarda erkeklere göre daha yüksek stress skorları ortaya koymuştur. Anksiyetenin de ağrı algısını etkilediği buna bağlı olarak düşük aksiyete seviyelerinde tedavilerinin daha efektif olabileceği veya ağrı toleransının artabileceği de belirtilmiştir (60).

Cinsiyete bağlı farklılıklar değerlendirildiğinde erkekler genelde sırt tarafında iskeletsel ve kassal ağırlara maruz kalırken kadınlar genelde boyun kol ve omuz bölgesindeki ağırlardan şikayetçidir (60).

Hormonlar ve TME rahatsızlığı arasında ki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ekzojen hormon kullanan kadınlarda hastalığın daha fazla görüldüğü tespit edilmiş (61). Çalışmalarda TME rahatsızlığı bulunan hastalarda serum 17-beta-östradiol seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak araştırmacılar yüksek serum östrojen seviyesinin TME rahatsızlıklarının fizyopatolojisinde önemli bir yeri olabileceğini düşündürmektedir (62). Başka çalışmalarda da diz eklemine östrojen

reseptörleri olduğu görülmüş ve sinoviyal sıvıdaki östradiol seviyesinin OA'nın şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (63). Ekzojen hormon tedavisi görenlerde TME rahatsızlığı gelişme riski %30 daha fazla bulunurken oral kontraseptif kullanımının da bu riskin %20 arttığı tespit edilmiştir (64). Kadın cinsiyet hormonlarının TME rahatsızlıkları ile olan ilişkisi hakkında zıtlık içeren görüşler mevcuttur. Bir kısmı ekzojen hormonların kadınları TME rahatsızlığı gelişimi açısından risk altına koyacağını savunurken diğerleri endojen hormonların eklem remodelingi için önemini belirtmiştir (53).

Hormonların diğer bir etkisi ise ağrı iletimi üzerinedir. Fizyolojik bir fark olmasa da kadınların ağrıyı daha şiddetli hissetmesi daha fazla tedavi arayışına neden olabilmektedir. Artmış sitokin seviyesine ek olarak östrojen, prostoglandin sentezini baskılayarak dolaşımdaki östrojen seviyesiyle eklem ağrısı arasında ters bir ilişki ortaya koyabilir (65). Östrojen, inflamatuvar lökosit ve non-inflamatuvar hücreler tarafından sentezlenen sitokin ve proteinlerin sentezini artırır. Bu sitokinler ise TME'in remodelinginde veya dejeneratif aktivitesinde rol oynarlar. Hormonal faktörlerden diğer biri de korpus luteum tarafından üretilen relaksindir. Menstrual siklusun son günlerinde kanda bulunur ve doğum sırasında kasların gevşemesini sağlar. Ayrıca kadın reproduktif organlarında doku yenilenmesini sağlar. Gebe kadınlardaki artmış eklem elastikiyeti normale göre gebelikte 2-3 kat artan relaksine bağlanmaktadır. Relaksinin doku yıkımını ve remodelingini tetiklediği bildirilmiştir (66). Ayrıca yapılan bir araştırmada TME rahatsızlığı olan kadınların olmayanlara göre daha az doğum oranına ve daha çok premenstrual ağrıya sahip olduğunu göstermiştir (67).

4.9. Östrojen

İnsan vücudunda 22 çeşit östrojen vardır ve bunların en önemlileri östron, östradiol ve östriol'dür.

- 1.Östron: Over ve periferde yapılan ve postmenopozal dönemde dominant olan östrojen tipidir.
- 2.Östradiol (17-beta-östradiol): Reprodüktif dönemde salgılanan esas östrojendir. Overde sentez edilir.
- 3.Östriol: Östron ve östradiolün metabolitidir. Ayrıca gebelikte plasentadan salgılanır.

Menapoz öncesi dönemde östrojenlerin esas kaynağı over folikülleridir. Overlerden salgılanan esas östrojen östradioldür. Kadınlarda bir ikinci östrojen kaynağı ise ekstrasglandüler dokudur (68). Ekstrasglandüler dokuda (yağ dokusu, iskelet kasları, karaciğer) androstenodiondan östron yapılır. Beynin bazı bölgelerinde androjenlerin östrojenlere dönüşümü ve ayrıca erkeklerde testiste az miktarda östradiol yapımı söz konusudur. Östrojenlerin esas prekürsörü androjenlerdir. Östradiol, testosteron veya östron yolu ile androstenodiondan elde edilir. Östron ise direkt olarak salgılanır. Östriol ise östron ve östradiolün metabolitidir (69). Ancak gebelikte fetoplasental üniteye östriol yapımı söz konusudur. Östradiolün %85'i folikül ve korpus luteumdan gelir. Bu östradiolün %15'i östron olarak dolaşıma geri döner. Östronun östradiole dönüşümü de ancak %5 kadardır (70).

Östrojenlerin dolaşımdaki yarı ömrü 20-70 dakikadır. Östrojenler sülfürik asit veya glukuronik asitle veya ikisi birlikte bağlanarak enterohepatik dolaşıma girer. Östrojenlerin 16. karbondaki bu hidroksilasyonu ile östriole dönüşümü en fazla karaciğerde olur. Östrojenlerin %60-80'i idrar ve %10 kadarı da feçesle atılır (70).

Östrojenler meme gelişmesi, kadın tipi yağlanma, kemik gelişmesi ve şekillenmesi (pelvis tipi), kılların büyümesi ve pigmentasyondan sorumludur (71).

Genellikle ölçümlerde total östrojen miktarı belirlenir. Östrojen ölçümlerinde elde edilen östrojen düzeyi, örnek alındığı andaki değerini gösterir. Bu nedenle östrojen düzeyinin kişiden kişiye ve siklus dönemine göre değişebileceği unutulmamalıdır. Pratikte progesteron testi kadınlarda yeterli östrojen olup olmadığının belirlenmesinde kullanılan değerli bir testtir (13, 72).

Östrojenin Sistemik Etkileri:

- Puberte sırasında dişiye özgü sekonder seks karakterlerinin gelişmesi, iç ve dış genital organların gelişmesi ve olgunlaşmasını sağlar.
- Uterusun büyümesini sağlar.
- Karaciğerde hormon ve metal taşıyan proteinlerin sentezini artırır, albümin sentezini azaltır.
- K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin sentezini artırır, kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırır.
- Osteoblastların kalsiyum depolamasını uyarır, kemikte kalsiyum rezorbsiyonunu

inhibe eder.

- LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeyini düşürür, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyini artırır.
- Anti-insülinik etki oluşturur.
- Prolaktin salgısını artırır.
- Böbrekte su ve tuz reabsorbsiyonunu artırır.

4.9.1. Östrojenin Temporomandibular Eklem Fonksiyonu ve Morfolojisi Üzerine Olan Etkisi

Östrojenin biyolojik aktivitesi östrojen reseptörü adındaki spesifik reseptör proteinlerine bağlanması sonucu başlamaktadır (73). Çalışmalar babunların TME'lerinde farklı östrojen reseptörlerinin varlığı rapor edilmiştir (74). Daha güncel çalışmalarda ise insan sinoviyal membran, artiküler disk ve mandibular kondilinde yükek afiniteli östrojen reseptörleri tespit edilmiştir. Bu yüzden östrojenin TME'in gelişiminde, resusitasyonunda ve metabolizmasında ve TME ile ilgili kemik karilaj ve artiküler disk gibi yapılarının üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (5).

4.9.2. Östrojenin Kemik Üzerindeki Etkisi

Östrojen kemik dokusunun metabolizmasında önemli bir modüle edici etkiye sahiptir. Sham opere edilen ileri yaşlı ratlarda kemik volümünde artış ve artiküler yumuşak dokularda azalma görülse de overektomize hayvanlarda artiküler yumuşak doku kalınlığı anterior ve santral kondil kısımlarında artarken posterior kısımda kemikkalınlığı azalmıştır (75). Ratlarda Puberte döneminde östrojen seviyesindeki eksiklik serum kalsitonin ve paratiroid hormon seviyelerini değiştirerek TME'de altersyonların oluşumu açısından predispozan faktör oluşturmaktadır. Overektomize ratlarda kondiler bölgede ve mandibular trabeküler kemikte mineral densititesinin azaldığı tespit edilmiştir (76).

Azalan kemik yoğunluğu da zaman içerisinde TME'nin dejenerasyonuna neden olacaktır. Östrojen reseptör (ER) alfa poliforziminin kadın OA hastalarında mandibularının boyutunda değişimlere neden olduğu tespit edilmiş ve bunun sonucu östrojenin TME'nin remodelingin de etkili olabileceği belirtilmiştir (77). Östrojen hücre proliferasyonunu azaltarak ve ekstraselüler matriks ekspresyonunu regüle ederek osteoblastik diferansiyasyon üzerine etki eder ki bu aynı zamanda östrojenin neden olduğu kemikteki remodeling ve moleküler büyüme mekanizması ile açıklanabilir (78).

4.9.3. Östrojenin Kartilaj Üzerine Olan Etkisi

Bazı çalışmalar östrojenik hormonların OA'da meydana gelen kartilaj patolojisi üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir (5). Östradiol uygulamasının plasebo tedavi uygulanan gruplara göre artiküler kartilaj üzerinden daha sık ve ciddi erozyonlara sebep olduğu belirtilmiştir. Bu etkinin yanında östradiol uygulanan tavşanlarda artiküler kartilajdan sentezlenen proteoglikan miktarında ciddi azalma olduğu rapor edilmiştir (79). Kondrosit hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda da östradiolün kondrositlerden prostoglandin sentezini stimüle ettiği tespit edilmiştir (80). Bu bilgiler doğrultusunda östradiolün artiküler kartilaj ve kondrosit metabolizması üzerindeki etkisi östrojenin TME patolojilerindeki rolünü ortaya koymaktadır.

4.9.4. Östrojenin Diğer Temporomandibular Eklem Yapıları Üzerindeki Etkisi

Östrojenin kemik ve kartilaj yanında sinoviyal membran, artiküler disk, ligament, ve mastikatör kaslara da etki etmektedir. TME'deki sinoviyal membran makrofaj benzeri Tip A ve fibroblast benzeri B hücrelerinden meydana gelir. Östrojen reseptör alfa proteinleri fibroblast benzeri b hücrelerinde tespit edildiği için TME'nin östrojen için hedef bir doku olduğu düşünülmektedir (81). Kollajen ve elastin artiküler diskin yapısında önemli bir rol oynarken TME'nin semptomatik rahatsızlıklarında bu yapısal düzen bozulmaktadır.

Çalışmalar kısırlaştırılmış sıçanlarda steroid cinsiyet hormonlarının TME diskinin kollajen ve protein yapısı üzerinde etkili olduğu bulunmuş ve yazarlar TME diskinin yapısının normal ratlarda hayvanın cinsiyetine bağlı olduğunu belirtmiştir (66). Diğer bir hormonal faktörün de kadınlarda korpus luteum tarafından üretilen bir polipeptid hormona olan relaksin olduğu düşünülmektedir. Spesifik doku yıkıcı enzimlerin ekspresyonunu arttırarak kasların relaksasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Bunun yanında östrojen relaksinin etkinliğini arttırarak artiküler disk üzerinde olumsuz bir remodelinge sebep olmaktadır. Bu durumun TME rahatsızlıklarının gelişiminde rol oynadığı ve relaksin ve östrojenin etkinliğiyle birlikte kadınlarda bu rahatsızlıkların daha sık görülmesine sebep olduğu düşünülmektedir (82).

Östrojen reseptörleri iskeletsel miyoblastlarda da bulunduğu için östrojen belirgin biçimde miyoblast gelişimini sağlayabilir (83). Miyofiber büyümesi, miyofiber rejenerasyonu ve ekstraselüler matriks remodelingi atrofiden sonra iyileşme döneminde

olan soleus kasında östrojene duyarlı olarak gelişen hücresel aktivitelerdir (84). Östrojen ayrıca iskeletsel kaslarda glukoz-taşıyıcı-4 enziminin ekspresyonunu modüle ederek iskeletsel kasların enerji metabolizması üzerinde de etkili olur (85).

4.9.5. Östrojenin Ağrı Düzenleme Mekanizması Üzerindeki Etkisi

Baş ve yüz ağrıları sıklıkla TME rahatsızlıklarıyla bağlantılı olarak ifade edilmektedirler. Ağrı sıklıkla puberte döneminde başlayıp reproduktif dönemde en şiddetli halini alır. Reproduktif hormonlar santral olarak ağrı iletimine etki edebilirler (86). Hayvan deneyleri östrojenin santral ağrı yolları üzerine etkili olduğunu ortaya koymuştur (87). Çalışmalarda dişi ve erkek kemirgenlerin ağrı iletim ve modülasyonlarının farklılık gösterdiği östrojenin dişi farelerde ağrı modülasyonu üstünde önemli bir etkisi olduğu belirtilmiştir (88, 89).

Östrojenin ağrı iletimi üzerine olan etkisi iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir. Birincisi östrojen sensörel nöronlarda çok sayıda farklı nöropeptidin ekspresyonunu etkileyebilir (90). Çalışmacılar buna bağlı olarak trigeminal nöronlardaki östrojen reseptörleri galanın ve nöropeptid Y'nin nosiseptif cevabı aracılığıyla modüle olabileceğini göstermişlerdir. Doğal östrus siklusu içinde trigeminal nöronlardaki nöropeptid yapısındaki varyasyonlar menstural siklusun farklı fazlarındaki ağrı artışlarına neden olabilmektedir. Östrojen ve nörotransmitter NO'nin (Nitrik oksit) etkileşimi kadınlardaki miyofasial ağrıyı canlandıran diğer bir yoldur. Nitrik Oksit vasküler endotelden köken alan ve inflamasyon ve santral ağrının işlenmesinde önemli biyolojik rolü olan hücresel bir mesajcıdır. Hayvan ve insan çalışmalarında östrojenin akut ve kronik uygulamaları TME sinoviyal sıvısında NO seviyesini düşürmektedir ve NO konsantrasyonunun artışının ağrının başlama zamanı üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir (91).

Östrojenin ikinci etki mekanizması ise ağrı seviyelerini düzenlemesiyle olabileceği düşünülmektedir. Dao ve ark. (12) çalışmasında oral kontraseptif kullananların ağrı seviyelerinin devamlı pozitif sürdüğü görülürken kullanmayanların ağrı seviyelerinde iniş, çıkış ve ağrısız dönemlerin olduğu farklı bir düzen bulunmuştur. Bu durum östrojen ve inflamasyonun TME nöronlarında iyon kanallarının ekspresyon ve özelliklerinin değişimine neden olduğunu düşündürmüştür. Özellikle östrojen ve inflamasyonun

kombine etkisinin insanlardaki TME rahatsızlıklarının frekansına, süresine ve ciddiyetine etki edebileceği gerçeğini ortaya koymuştur (12).

4.10. Temporomandibular Eklem Ağrısı ve Sinoviyal Sıvı İncelemesi

Temporomandibular eklem ağrısı komplike olmakla birlikte bu ağrı algısının gelişimine katkıda bulunan bir sürü farklı faktör vardır. Dokudaki akut bir inflamatuvar cevap periferel sensitizasyona ve yükselen nöral yollarla birlikte impuls iletimiyle ağrı algısının oluşumunu sağlar. Bu inflamatuvar prosessin non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ile modülasyonu ağrının kontrolünde başlangıç noktası olmuştur. Ancak kronik ağrıya sahip tüm hastaların önceden akut bir inflamatuvar proses geçirip geçirmediği net olarak bilinmemektedir. Hastaların maruz kaldığı kronik ağrı mekanizması psikolojik ve fizyolojik etkenleri içeren daha komplike bir yapıdadır.

Temporomandibular eklem ağrısının potansiyel nedenleri birden çoktur (42). Fakat ilk amaç kas kaynaklı sorunların araştırılmasıdır (38). Miyofasial ağrının primer sorun mu yoksa intra-artiküler bir durum sonrası sekonder olarak mı geliştiğini anlamak önemlidir. Fakat bu ayırım her zaman yapılamayabilir. Temporomandibular eklem bölgesindeki lokalize ağrı genellikle ID'ye, sinovite, kapsülite, fibröz adezyonlara veya OA'ya bağlıdır (42). Bu etkenler tek tek veya bi arada da gelişebilirler.

Temporomandibular eklem ağrısı eklem inflamasyonu ve sinovitten fibröz adezyon, ID'ye ve OA'ya ilerleyebilir . Başlangıç inflamasyonunun kaynağı peroksit, hidroksil radikalleri, hidroksid anyonlar, süper oksit anyonlar veya feril radikalleri olabilir. Bu radikaller direkt mekanik travma, hipoksia ve mikrokanaamalar sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Serbest radikaller mevcut inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak ortaya çıkıp sitokin üretimini modüle edebilirler (38). Bu durum prostoglandin ve lökotrienlerin artmasına neden olur. Temporomandibular eklem ağrısı olan hastaların çoğunda inflamasyonun önemli bir yeri vardır (92).

Eklemdeki inflamasyonun etkisini anlamak için eklem histolojisi ve foksiyonunu anlamak gerekmektedir. Sinoviyal membran ve sinoviyal sıvı inflamasyonda ve normal fonksiyonda rol almaktadır. Yapısal olarak sinoviyal membran 1-3 hücre katmanı, ekstraselüler matriksten ve geri kalanı da vasküler subintimal bağ dokusundan meydana gelir. Sinoviyal intimada 3 tip hücre vardır. Bunlar:

1. Tip A hücreler: Fagositozdan sorumludur.

2. Tip B hücreler: Hyalüronik asit, proteoglikan ve lumbrikasyon glikoproteinleri üreten sekretuar hücrelerdir.
3. Tip C hücreler: Tip A ve Tip B hücreler arasında aracılık yapar.

Sinoviyal sıvının içeriği komplekstir. Lipitler, kolesteroller, fosfolipitler, hyalüronik asit, glikozaminglikanlar, albümin, immunoglobülin, elastaz, kollejenaz, cathepsins, proteinaz inhibitörleri, fosfolipaz a2 ve alfa-2-macroglobulin bu sıvı içinde tanımlanmıştır. Artikülasyonu oluşturan kondil, disk, ve glenoid fossa gibi yüzeyler sinoviyal kaplama içermez. Bu yüzeyler fibrokartilaj ile kaplıdır. Bu fibrokartilajda ekstraselüler matriks geniş hyalüronik asit ve proteoglikan monomer kümelerinden meydana gelir. Geriye kalan kısım çekirdek proteinlerden birine kovalent olarak bağlı bulunan kondroitin sülfat ve glikozaminglikanlardan meydana gelir. Daha sonra bu yapılar çoğunluğunun tip II kollajenden oluştuğu bir matriks tarafından sarılırlar. Sinoviyal membran ve sinoviyal sıvı beslenme ve mekanik fonksiyondan sorumludur. Sinoviyal sıvıdaki değişimler sıklıkla semptomatik TME şikayeti olan hastalarda meydana gelir. Değişime uğrayan sinoviyal kompozisyonun etyolojisi tam bilinmese de bazı ateşleyici nedenlere karşı gelişen tipik bir inflamatuvar cevaptır. İnflamatuvar sitokinler, proteazlar ve proteaz inhibitörleri ve inflamatuvar aktivite mevcuttur. Hatta inflamasyon yüzünden hyalüronik asitin moleküler ağırlığında bir azalma izlenir. Genel etiyolojik faktörler sıklıkla makro travma, mikro travma, ID, OA ve sistemik arthropati. sinoviyal sıvıdaki bakterilerin varlığı bilisem olarak kanıtlanmış olsa da klinik olarak bir anlam ifade ettiği yönündeki görüşler hala tartışmalıdır. Eklemde kompensasyon mekanizması aşıldığı yani yeterli olmadığı durumda inflamatuvar cevap tetiklenir. Bu inflamatuvar cevabın ağrının kaynağı olması dışında sinovit, kapsulit, fibröz adezyon ve plikaların gelişimine de neden olur. İnternal düzensizlik buna bağlı veya sekonder olarak gelişebilir. İnflamatuvar değişiklikler ve bunun ID ile ilişki hala tam olarak bilinmemektedir.

4.11. Sitokinler

Temporomandibular eklem sinoviyal membran diye isimlendirilen fibröz bir kapsül ile çevrelenmiştir. Sinoviyal membranı oluşturan sinoviyal örtü katmanı eklemde eminensin artiküler kartilajı, fossa ve mandibuler kondil ve artiküler disk yapıları hariç tüm yük almayan yüzeyleri kaplamaktadır (93).

Sinoviyal membran sinoviyal sıvının üretimi, sekresyonu ve rezorbsiyonundan sorumlu sinovisitleri içermektedir. Sinoviyal membranda iki farklı tip hücre vardır; Bunlar makrofaj benzeri Tip B hücreleri ve Fibroblast benzeri tip A hücreleridir. Bu sinovisitlerin fonksiyonları hakkında çok az bilgi mevcuttur (94).

Sinoviyal sıvıdaki sitokinler ve büyüme faktörleri eklemdeki immün ve metabolik sistem için önemli regülatör faktörlerdir. Bunlar predominanat doku etkilerine göre pro-inflamatuar (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) veya anti-inflamatuar (IL-10, IFN-gama) olabilirler (23). İnflamatuar eklem hastalıklarında ve yaralanmalarda sinoviyal sıvıdaki sitokin dengesi proinflamatuar sitokinler lehine bozulmaktadır (95). Sentetik ve yıkım aktiviteleri arasındaki denge kaybı kartilaj matriksinin yıkımıyla sonuçlanır (24). Temporomandibular eklemde inflamasyon kartilaj ve kemik dokusunda yıkıma ayrıca sinoviyal patolojiler sebebiyle de kartilaj ve kemik dokusunun büyüme ve formasyonunda zararlı etkilere sebep olur (96).

Sinovit sıklıkla TME rahatsızlıklarına ve OA'ya eşlik etmektedir. Ortopedide sinovit OA'nın başlıca sebebi olarak kabul edilmektedir. Ancak OA ve sinovitin ilişkisi hala tam olarak belirlenememiştir. Diğer bi taraftan çok sayıda farklı mediatörler OA ve RA gibi patolojik durumlarda inflammatuar ve dejeneratif süreçte rol oynamaktadır (23).

Pro-inflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IF-gama) kontrollere göre TME disfonksiyonu olanların TME sinoviyal sıvılarında daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Sağlıklı bireylerin TME sinoviyal sıvılarında ise IL-10, IL-1 β , ve IL-6 tespit edilememiş olup bu sitokinlerin spesifik olarak inflammatuar ortama ait olduğu düşünülmektedir (97, 98). Pro-inflamatuar sitokinler kapalı kilitlenme, OA ve ID gibi TME rahatsızlıklarında etkili rol oynarlar. Redüksiyonlu ve redüksiyonsuz disk deplasmanı olan veya OA'lı hastalarda IL-1 β , TNF- α , IL-6, ve IL-8 seviyeleri belirgin seviyelerde tespit edilmiş olup bu değerler asemptomatik kontrol gruplarındaki değerlerden anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (99-101).

Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre ID ve OA'lı eklemlerde sinoviyal sıvı içerisinde inflammatuar faktörler tespit edilmiştir (24, 102). Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında inflammatuar moleküllerin normalden fazla olan üretimlerinin akut ve kronik inflamasyon ve doku yıkımı gibi intra-kapsüler patolojik durumlara sebep

olduğu fark edilmiştir. Buna rağmen oluşan bu patolojik durumun altındaki mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir.

Son 20 yıl içerisinde semptomatik ve sağlıklı bireylere ait TME sinoviyal sıvısındaki inflamatuvar mediatörler gerek artrosentez ve gerek artroskopi sonrasında değerlendirilmiştir (15, 18, 99, 103-105). Temporomandibular eklem patolojilerinin altında yatan mekanizma sinoviyal sıvıdaki inflamatuvar mediatörlerin analiziyle incelenebilir. Çünkü inflamasyon artiküler dokularda ağrı ve bozulmaya, gelişen bireylerde de ciddi büyüme bozukluklarına sebep olabilen önemli etkenlerden biridir (46).

4.11.1. İnterlökin 1 Beta

İki tipi vardır, bunlar IL-1a ve IL-1'dir. İnterlökin 1a ilk başta bir sinyal peptidi olmadan prekürsör bir molekül (31 kDa) olarak sentezlenir. Olgun IL-1a 17.5 kDa ağırlığındadır. Bu prekürsör molekülün bölünmesi kalpain adındaki sistein proteazı tarafından gerçekleştirilir. İnterlökin 1β de benzer şekilde bir sinyal peptidi olmadan prekürsör bir molekül (31 kDa) olarak sentezlenir. Olgun IL-1a 17 kDa ağırlığındadır. Bu molekülün aktive sitokine dönüşümü intraselüler olarak IL-1β-çevirici enzimi tarafından veya diğer proteazlar tarafından da gerçekleştirilebilir (106).

Kandaki monositler ve doku makrofajları IL-1 için ana kaynaktır ancak IL-1'in asıl kaynağı belirsizdir (24). İnterlökin-1β'nın aksine IL-1a keratinositler ve diğer epitel hücrelerinden sentezlenebilir. IL-1 nötrofilleri ve akut faz proteinlerinin üretimini indükler aynı zamanda düşük seviyeli enjeksiyonlarda farelerde ateş, anoreksia ve IL-6 üretimine sebep olmaktadır. Enjeksiyon sonrası insanlar üzerindeki etkisi titreme ve ateş genelde tüm hastalarda izlenmektedir. Bu yanıtın seviyesi artan dozlarla birlikte kuvvetlenmektedir. İnterlökin 1β ve diğer proinflamatuvar sitokinler OA'lı sinoviyal sıvıda ve daha düşük seviyede de RA'lı hastalarda izlenmektedir (102).

İnterlökin 1β'nın kondrosit fonksiyonları üzerinde regülatör etkiye sahip olup aynı zamanda kondrosit kaynaklı kartilaj yıkımına sebep olması tespit edilen ilk biyolojik özellikleridir (107). Kondrositlerin kendileri de IL-1 eksprese etme yeteneğine sahiptir. Kondrositlerin ölümü sonrası IL-1 otokrin veya parakrin mekanizma ile benzer ve komşu kondrositleri harekete geçirir. Yapılan hayvan deneylerin intra-artiküler IL-1 enjeksiyonu

sonrasında gelişen proteoglikan yıkımının IL-1 reseptör antagonisti tarafından yavaşlatıldığı görülmüştür (22).

İnterlökin 1 TNF- α 'ya göre 100 ile 1000 kat arasında daha etkilidir. Birlikte çok kuvvetli sinerjik etki göstermektedirler. İnterlökin 1'in tek başına sıçan, fare ve tavşanlarda eklem içine uygulanması artiküler kartilajın yıkımına neden olurken TNF- α ve IL-1 beraber enjekte edildiğinde ortaya çıkan doku yıkımı her iki sitokinin tek başına oluşturduğundan daha fazladır (108-110). Bu katabolik etkilerinin yanında TNF- α ve IL-1 kondrositlerin proteoglikan ve Tip II koljen sentezi gibi sentetik aktivitelerini de olumsuz şekilde etkilemektedir. Bu iki sitokin aynı zaman da kondrositlerde PGE2 ve NO üretimini sağlayıp bunların otokrin etki ile kondroistlerin anabolik ve katabolik etkilerini modüle etmelerini sağlamaktadır . PGE2 IL-1'in etkisinin tersine tip I kollajen yapımını azaltıp Tip II kollajen yapımını arttırarak kondrosit fonksiyonlarında pozitif bir feed-back regülatörü olmuştur (111). İnterlökin 1 ve TNF- α 'nın etkilediği hücrelerdeki anabolik ve katabolik aktivitelerin kordineli artışı matriks turnoverının arttığı bir hal ortaya çıkarmaktadır. Aslında uzun dönemde bu etki eklemde dejenerasyona yol açsa da ilk başlarda veya ortalama düzeylerdeki sitokin seviyelerinde IL-1 Ve TNF- α yaralanma veya inflamasyon kaynaklı mekanik stres sonrası gelişen zarar görmüş kartilaj matriks komponentlerinin remodelingi için özgün bir sistem oluşturmaktadır (24).

Temporomandibular eklem rahatsızlığı olan bireylerde IL-1 β konsantrasyonu kapsüler palpasyona hassasiyet, ağrı eşiği, eklem sesleri ve anterior açık kapanış ile de ilişkili bulunmuştur (112-114).

4.11.2. İnterlökin 6

İnterlökin 6, 186 amino asitten oluşan bir proteindir. Monositlerde kütlesi 21 kDa ve 28 kDa arasında değişen 5 farklı formda sentezlenir. Çoğunlukla makrofajlar, fibroblastlar ve endotelyal hücrelerden sentezlenirken bunun yanında T ve B hücrelerinden de sentezlenir (106). İmmünglobülin üretiminin artmasını sağlayan bu stiokin aynı zamanda megakaryositlerin son dönem gelişiminde rol oynar. T-Hücre aktivasyonunda, büyüme ve diferansiyasyonda görev alır. En önemli özelliği hepatositlerde akut faz proteinlerin sentezini indüklemesidir. İnterlökin 6 gösterdiği anti-inflamatuar etkinin yanında immun hücre fonksiyonlarını ve inflamasyonu da güçlendirir (24).

Çalışmalarda TME rahatsızlığı bulunan (OA ve ID) bireylerde IL-6 seviyesi yüksek bulunmuştur (115, 116). İnterlökin 6 seviyesinin OA'lı hastalarda yüksek seyretmesi, osteoartritin kronik destrüktif bir inflamasyonu içermesinden ve etkili bir anti-inflamatuar sitokin olan IL-6'nın inflamasyonu boşa çıkacak bir şekilde modüle etmeye çalışmasıyla açıklanabilir. Bu özelliğiyle IL-6 sinovitisin derecesi ve rahatsızlığın kronik bir hale gelmesiyle de ilişkili bulunmuştur (16, 117).

4.11.3. İnterlökin 8

İlk başlarda “nötrofil aktive edici protein 1” veya “monosit kaynaklı nötrofillerin kemotaksik faktörü” olarak tanımlanmıştır (118). Bu sitokin sıklıkla RA gibi anjiyojenik rahatsızlıklarla ilişkili bulunmuştur. İnterlökin 8 nötrofillerin sinoviyal sıvıya geçişini sağlayarak TME inflamasyonunda görev alır (98).

Genelde katabolik etki gösteren bir sitokindir. Bunun yanında kartilaj yıkımında etkili diğer katabolik sitokinlerin etkilerini düzenlenmesinde de rol alır (23). Kondrosit kültürlerinde IL-8 sentezinin IL-1 β ve TNF- α tarafından kontrol edildiği rapor edilmiştir (15). Osteoartritte IL-8 ve TNF- α sinerjik etki göstererek sinoviyal fibroblastlarda prostoglandin sentezini stimüle eder (119). Ancak IL-8 de IL-6 gibi tek başına kartilaj yıkımını stimüle edemez.

Sato ve ark. (98) çalışmalarında ID hastalarının %80'inde IL-8 varlığı TME sinoviyal sıvısında tespit edilmiştir. Ancak çalışmacılar IL-8 konsantrasyonu ile klinik bulgular arasında bir ilişkiye rastlamışlardır. Bu sebeple IL-8'in ID patogenezinde sekonder bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.

4.11.4. İnterlökin 10

Uzun zincire sahip olan sitokinlerdendir. Yapısında 160 adet amino asit bulunur. Hemopoetik ve non-hemopoetik hücrelerde meydana gelen bir çok inflamatuvar ve immün cevabı düzenler. IL-10 etkili bir şekilde aktive olmuş monosit ve makrofajlarda üretilen sitokin ve kemokinleri inhibe eder. Proinflamatuvar sitokin salınımını baskılayarak anti-inflamatuar sitokin üretimini artırır. Bu sayede monosit ve nötrofiller tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler üzerinde baskılayıcı etki oluşturur. Bu sebeple makrofaj deaktive edici faktör olarak da bilinir (106).

İnterlökün 10 *invivo* olarak kronik inflamatuvar hastalıklarda, otoimmün rahatsızlıklarda ve enfeksiyon hastalıklarında anti-inflamatuvar ve immünsüpresif rol oynamaktadır. *İn vitro* çalışmalarda kartilaj yıkımına neden olan protezları inhibe ettiği ve katabolik sitokinlerin etkilerini tersine çevirdiği görülmüştür (120). Ayrıca OA'lı hastaların sinoviyal fibroblast ve kondrositleri tarafından sentezlenen çoğu katabolik ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmaktadır (22).

İnterlökün 10 IL-1ra üretimini arttırarak eklem gelen hasarı azaltmaktadır (22). İnterlökün 10 ayrıca tip 2 kollajen sentezini arttırmaktadır. İnterlökün 10 kondrositlerinin proliferasyonunu uyararak matriks metaloproteinazların sentezini ve kondrositlerin apoptozun inhibe etmektedir (121). Eklem içi enjeksiyonundan sonra proteoglikan sentezinde ve ekstraselüler matriks içindeki IL-10 düzeyinde artış izlenir. Yüksek IL-1 β ve TNF- α seviyesi gösteren OA'lı hastalara yapılan eklem için IL-10 enjeksiyonu sonrasında IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde %60-83 oranında azalma izlenmiştir (122). Ayrıca TNF- α reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak TNF- α 'nın fibroblast yüzeylerine bağlanmasını engeller. İnterlökün 10 seviyesindeki artışa neyin sebep olduğu tam olarak bilinmese de eklem için artan basıncın bunu tetiklediği düşünülmektedir (123).

4.11.5. İnterlökün 12

İnterlökün 12, 35 kDa ve 40 kDa ağırlığında iki ayrı zincirin birleşmesiyle meydana gelen 70 kDa ağırlığında bir sitokindir. Anti-tümöral ve anti-enfektif etkiye sahiptir. Eksikliğinde immün yetersizlik sonucu intraselüler bakterilerin oluşturacağı enfeksiyonlara karşı rezistans azalır. Tespit edilen ilk özelliği monositlerde IFN- γ sentezini stimüle etmesidir (106). İnterferon gama sentezini indüklemesinin yanında kandaki monositlerde dinlenme halinde bulunur ve IL-2 ile sinerjik olarak sitotoksik lenfositlerin yanıtını arttırır. IL-12 anti-infektif ve anti-tümöral bir ajan olarak görev yapar. Etkinliğinin IL-10 tarafından inhibe edilidiği rapor edilmiştir (124). Farklı çalışmalarda IL-12'nin TME rahatsızlıklarıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (99-101).

4.11.6. Tümör Nekroz Faktör Alfa

Tümör nekroz faktör alfa molekül ağırlığına göre p60 ve p80 olarak bilinen iki ayrı reseptöre bağlanmaktadır. Kemotaksik etki gösterdiği için inflamatuvar bir sitokin olarak etki gösterir. Ancak *invivo* olarak fizyolojik rolü hala belirsizdir. Tümör nekroz faktör

alfa'nın stimülasyonu fagositozu tetiklerken hücrelerin endotel duvarlarına adhezyonunu sağlar (106).

Monositler ve makrofajlar TNF için ana kaynağı oluşturmaktadır. Ancak makrofaj benzeri hücrelerden izole edilse de sonradan anlaşılmıştır ki monositler, T, B ve NK hücreler, astrositler, fibroblastlar, bazofiller ve mast hücreleri gibi farklı hücre tipleri tarafından da üretilmektedir (106, 125).

Farklı hayvanlara yapılan TNF uygulamaları hemorajiye, nekroza, lokal inflamasyona, şoka ve ölüme sebep olmuştur. Tümör nekroz faktörün uzun süreli etkisi anoreksiya, kilo kaybına, dehidratasyona ve vücut protein ve lipidlerinin kaybına neden olmaktadır. Bu durum kaşeksi olarak adlandırılır ve kronik bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonlarda görülür. Bu semptomlar aynı zamanda kanser hastalarında görülmektedir. Tümör nekroz faktör ayrıca septik şokun major mediatörlerindendir (106).

Tümör nekroz faktör alfa düzenli bir şekilde tüm sağlıklı bireylerin sinoviyal sıvısında izlenebilirken IFN-gama ve IL-2 ise hastaların bir kısmında izlenebilmiştir ve bu değerler bireyler içerisinde kısmen farklılıklar gösterse de homostatik olarak kabul edilmiştir. Ayrıca indirekt olarak IL-1 β 'yı aktive ederek bağ dokusunun yıkımına neden olur (17). Benzer şekilde osteoartrit hastalarında TNF- α 'nın inflamatuvar değişikliklerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (98). Bunun yanında çalışmacılar TME açısından sağlıklı bireylerin TME sinoviyal sıvısında TNF- α 'nın tespit edilmediğini bildirilmişlerdir (100). Diğer bir özelliğinin ise kondrosit kültüründe IL-6 ve IL-8 sentezini stimüle etmesidir (23).

Tümör nekroz faktör alfa seviyesi artrosentez ve steroid enjeksiyonu tedavisi görecekte hastalarda incelenmiş olup 6 hafta sonunda işlem öncesine göre sitokin seviyelerinde azalma ve ağrının eliminasyonu sağlanmıştır (125, 126). Artrosentez işleminin başında ve sonunda alınan TME sinoviyal sıvı örnekleri karşılaştırıldığında işlem sonunda TNF- α seviyesinin belirgin biçimde azaldığı görülmüştür. Bunun aksine azalmadığını görülmeyen durumlarda artrosentez uygulamasının da başarısız olabileceği bildirilmiştir (104). Tümör nekroz faktör alfa kapsülit ve sinovit ile uyumlu semptomları olan hastalarda da tespit edilmiştir (125).

Tümör nekroz faktör alfa da IL-1 β gibi kondrositler üzerinde matriks yıkımını indükleyen proteinazların üretimi ve kartilaj matriks sentezinin inhibisyonu gibi etkiler

göstermektedir (127). Mekanik stres de IL-1 ve TNF- α 'nın kullandığı yolları tetikleyerek kartilaj matriksinin yıkımına neden olabilmekte ve proinflatuar sitokinler kartilaj yıkımında sekonder mediatörler olarak kalabilmektedir (24, 128). Takhasi ve ark. (14) TME sinoviyal sıvısında artmış TNF- α seviyesinin TME ağrısı ve TME sinoviti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir .

4.11.7. İnflamatuar Süreç

Akut inflammatuar proses detalyı bir mediatör kaskadının yanında hala net olarak anlaşılmamış bazı düzenleyici mekanizmaları içerir. Başlangıçtaki inflammatuar proses makrofajları içerir. Aktive olan makrofajlar IL-1, TNF- α gibi bir çok sitokin üretir. Bu ve benzeri sitokinlerin üretimi ile doku makrofajları nükleer faktör kappa beta'ya doğru mediate eder. İnflamatuar cevap sonrası üretilen çoğu interlökinin düzenleyici fonksiyonları vardır, bunlar etki güçlerine göre sıralandığında IL-10, IL-13, IL-4, IL-6, IL-12 olup anti-inflamatuar etki de gösterirler. Makrofajdan köken alan sitokinler endotelial hücreleri uyarak interselüler adezyon molekülü 1 ve E-selectin gibi vasküler adezyon molekülleri üretilir. Bu polimorfonükleer lökositlerin inflame dokuya doğru migre olmasını sağlar. Aktive olan endotelial hücreler platelet aktive edici faktör ve IL-8 üreterek nötrofilleri stimüle eder. Doku yıkımı nötrofil ve makrofajların ürettiği reaktif oksijen ürünlerine ve serbest radikallere bağlıdır.

4.11.8. İnflamasyon, Sinovit ve Osteoartrit

Sinovitis'deki merkez patolojik süreç inflamasyon olsa da OA ve sinovit arasındaki bağlantı çok iyi tanımlanamamıştır. OA artiritte sinovium, kartilaj, ve kemik subklinik olarak inflamasyona meğillidir. OA'deki kronik subklinik inflamasyonun nedeni tam bilinmemektedir. Bu kronik inflamasyon periferel ve santral sinir sistemindeki bir çok nöral değişikliğe bağlıdır. Sinovium ve sinoviyal sıvıdaki bir çok inflammatuar mediatör periferel sensitizasyona katkı sağlar. İnflamatuar süreçte salgılanan nerve growth factor bu süreci modüle edebilmektedir. Bunlara ek olarak nöronal esneklik santral nöral bağlantılara olan değişiklikleri içerir ve bu da santral sentisizasyonu sağlar. Bu tarz merkezi değişiklikler inflammatuar düzensizlik geçtikten sonra da uzun süre devam edebilir. Kronik inflamasyon ayrıca sinoviumda, artiküler kartilajda ve kemikte anjiogenesize neden olur. Endotelial growth faktör ve fibroblast growth faktör gibi anjiogenik faktörler inflammatuar sitokin ve hipoksiye yanıt olarak lenfositler tarafından

üretirler. Vasküler endotelial growth faktörler MRI bulgularındaki efüzyon ve artroskopideki sinovitis derecesi ile korelasyon göstermektedir. Bu iki faktör ayrıca ID'li hastalarda da tespit edilmiştir. Anjiogenesis sonrası gelişen "neurite" uzantıları ve dallanmalar ağrının oluşumunda etkili olmaktadır. Normalde innervasyon ve vaskülerizasyon içermeyen eklem yapıları anjiogenesisden sonra innervasyon içermeye başlar. İnflamasyonun nasıl başladığı bilinmese de bu kompleks inflamatuvar sürecin basamakları doku hasarı, anjiogenesis, nöral değişiklikler ve ağrı şeklinde ilerler. inflamasyonun temsili markerları olarak düşünebilecek OA ve ağrı steroid uygulanan artrosentez işlemine karşı gelişen cevapla korelasyon göstermektedir. Bu TME ağrısındaki inflamatuvar cevabın potansiyel rolü hakkında ek olarak indirekt kanıt sunmaktadır. Her ne kadar sinoviumun bu inflamatuvar sürece katkısı genel olarak kabul edilse de kondrosit ve fibrokondrositlerin de bu sürece katkısı olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Anahtar bir nokta ise mekanik stress tüm eklem dokularına ve hücrelerine dağılır bu da hücrel biyokimyasal süreç ve gen ekspresyonu modülasyonu ile sonuçlanır.

İnflamasyon nihayetinde doku yıkımı, artiküler yüzeylerden kondrotin-6-sülfat ve kondrotin-4-sülfat serbest olarak ayrılmasıyla sonuçlanır (129). Bu glikozamin konsantrasyonunun hastanın yaşıyla ve dejeneratif değişikliklerle korele olduğu görülmüştür (130). İnternal derengementi OA'ten ayırırken sinoviyal sıvıdaki protein konsantrasyonlarında farklılıklar tanımlanmıştır (131). Bu tarz farklılıkların inflamatuvar sürecin etiyolojisini araştırmakta ve hedefe yönelik tedavi ile daha iyi tedavi sonuçlarına ulaşılacağı düşünülmektedir.

4.12. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Tedavisi

Temporomandibular eklem rahatsızlıkların sıklıkla rutin muayene sırasında tespit edilir ve çoğunlukla asemptomatik klicking gibi tedavi gerektirmez. Tedavi ihtiyacının belirlenmesi semptomların ilerleme hızı, ağrı ve disfonksiyonun seviyesine göre belirlenmektedir. Tedavi prensipleri genel olarak en uygun prognoza göre seçilmektedir (132). Kontrollü klinik çalışmaların eksikliği yüzünden bu tedavi seçeneklerinin birbirine olan üstünlüklerini hala kesin olarak belirlenememiştir (39). Literatür farklı tedavilerin olumlu etkilerinden bahsetse de bu etkiler her zaman direkt olarak uygulanan tedavi

yöntemine bağlı olmamaktadır (38). Tedavi yöntemleri invaziv olmayan, minimal invaziv ve invaziv olarak 3 gruba ayrılabilir.

4.12.1. İnvaziv Olmayan Tedaviler

Temporomandibular eklem hastalıklarının tedavisinde ağrının eliminasyonu, disfonksiyonun giderilmesi ID ve OA'nın ilerleyişinin durdurulması ve eklem fonksiyonlarının geri iadesi amaçlanmalıdır (38, 39). Bunun için etyolojide ve patogeneizde rol oynayan faktörlerin düzeltilmesi gerekmektedir. Semptomlar hastalar tarafından ihmal edildiğinde prognoz sıklıkla kötüye gitmektedir ancak yapılan çalışmalarda tedavi görmeyen hastaların 3 yıllık takibinde semptomların %85 oranında azaldığı belirtilmiştir (133, 134). Eklem bu rejeneratif kapasitesini tedavi planlamasında göz önünde bulundurarak konservatif tedavilerin girişimsel tedavilerden önce uygulanması daha doğru olacaktır (134). Ayrıca tedavi planı yapılırken semptomların seyri, ciddiyeti ve hastalığın ilerleme hızı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tedaviler ID ve OA'li bütün hastalar için göz önüne alınmalıdır. Uygulanan tedaviler sonucunda ilerleme kaydedilemediği zaman cerrahi tedaviler planlamaya dahil edilebilir. Özellikle kapalı kilitlenme vakalarında ağrı seviyesi göz önüne alınmadan erken cerrahi müdahalede bulunmak çok önemlidir. Konservatif tedaviler hasta eğitimi, fizik tedavileri, medikal tedavileri ve oklüzal tedavileri içermektedir.

4.12.1.1. Hasta Eğitimi

Hastalar girişimsel tedaviler öncesinde bilgilendirerek mevcut rahatsızlığın ilerlemesini nasıl engelleyebilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir. Bu yaklaşım hastanın da tedavi içerisinde rol alarak motivasyonun artmasını da sağlamaktadır (135). Hastalar yumuşak diyetle beslenmeleri, sert gıdalar tüketmemeleri ve gıdaları çiğnerken tek taraflı değil çift taraflı olarak ufak lokmalar halinde çiğnemeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Diş sıkma, sakız çiğneme ve kalem ısırma gibi parafonksiyonel hareketler ağrı-parafonksiyon arasında kısır döngüye neden olacağından hastalar bu davranışlar konusunda uyarılmalıdır. Hastalar esnerken ağızlarını fazla açmamalı gerekirse çeneyi alttan desteklemeleri gerekmektedir. Ekleme gelecek kuvveti engellemek için yüz üstü yatmama konusunda hastalar bilinçlendirilmelidir. Postural

alışkanlıklar da patogeneizde etkili olacağından hastalar baş ve omuzlar dik pozisyonda durmaya özen göstermeli ve gerekirse bunun için egzersiz yapmalıdır (39).

Bu tavsiyeler ilk basamak tedavisi olduğu gibi çoğu zaman basit rahatsızlıkların idamesi için yeterli olurken bazı durumlarda bir sonraki tedavi basamaklarına geçmek gerekebilmektedir (136). Hastalara tedavinin yavaşça konservatiften cerrahiye doğru gidebileceği anlatılmalıdır.

4.12.1.2. Fizik Tedavi

Fizik tedavi genellikle diğer metotlarla birlikte kas ve iskelet sistemi kaynaklı ağrıların kontrolünde, limitlenmiş ağız hareketlerinin arttırılmasında ve doku rejenerasyonu ve onarımını sağlamak için kullanılmaktadır. Bu egzersizler sıklıkla bir terapist veya cerrahın eşliğinde yapılır. Ayrıca eklem cerrahilerinden sonra fizik tedavi uygulaması da çok önemlidir (133).

Bunların dışındaki fizik tedavi yöntemleri ise TENS, yüzeysel ve derin ısıtıcılar, soğuk, masaj, tetik enjeksiyonu, akupunktur, egzersizler, postür eğitimi ve mobilizasyondur.

4.12.1.3. Medikal Tedaviler

Ağrı ve inflamasyonun önde olduğu iskelet ve kas sistemini etkileyen rahatsızlıkların farmakolojik tedavisinde NSAID önemli rol oynamaktadır. Bu ilaçlar ağrının ve inflamasyonun giderilmesi için kullanılırlar. Özellikle geniş kapsamlı tedavilere ek olarak kullanıldığı zaman yüksek fayda sağlarlar. Genellikle klinisyenler TME rahatsızlıkları için belirli medikal ajanları tercih etse de tüm rahatsızlıklara karşı etkili tek bir ajan mevcut değildir (39).

Sıklıkla kullanılan NSAID, kortikosteroidler, benzodiazepinler, kas gevşeticiler ve düşük doz antidepressanlardır (137). Düşük doz trisiklik antidepressanlar bruksizm kaynaklı ağrıların kontrolünde etkilidir. Psikiyatri konsültasyonundan sonra eğer depresyonun TME rahatsızlığın etyolojisinde etkili olduğu düşünülüyorsa antidepressan ilaçlar tedavinin prognozunda yardımcı olabilir (138). Bunların dışında uzun süreli narkotik ağrı kesiciler, kas gevşeticiler ve sedatif ilaçların kullanımı nadiren gerekli olmaktadır (133).

4.12.1.4. Oklüzal Splintler

Genellikle sert akrilikten yapılan bir arka uygulanan ve karşıt ark ile temas sağlayan, takılıp çıkarılabilen bir apereydir. Sıklıkla üst çeneye uygulanır fakat alt çenede dişsizliğin fazla olduğu durumlarda alt çeneye de uygulanabilir. Kas ağrılarını hafifletmede ve asimetrik kas aktivitelerini düzenlemede etkilidir. Oklüzal fonksiyonları düzeltip ağrıyı azaltma da etkili olsa da etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sıklıkla bruksizmin kontrolü için kullanılırlar (139).

Etkinliği çok yüksek olmasada literatürde %70-90 arasında başarısı olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (139, 140). Sıklıkla ilk aşama tedavilerinde geri dönüşümü mümkün olan sonuçlar sağlasa da ID ve OA hastalarında bu splintlerin uzun süreli kullanımı oklüzyonda, iskeletsel ve kassal yapılarda istenmeyen ve geri dönüşümü olmayan sonuçlara neden olabilir. Bu sebeple dental restorasyonlar, ortodontik tedaviler ve oklüzal düzenleyiciler OA ve ID hastalarında ilk aşama tedavileri olarak kullanılmamaktadır (133).

4.12.2. Minimal İnvaziv Tedaviler

Enjeksiyon uygulamaları, artroskopi ve artrosentez TME rahatsızlıklarında kullanılan minimal invaziv tedavi yöntemleridir.

4.12.2.1. Enjeksiyonlar

Ağrılı kaslara, tetik noktalarına ve eklem boşluğuna yapılan anesteziik solüsyon enjeksiyonları tanı ve semptomların hafifletilmesi için kullanılabilir. Kortikosteroid enjeksiyonları kapsülit ve sinovitin şiddetini azaltmada yardımcı olur. Ancak kortikosteroidlerin eklem kartilajı ve kondil üzerinde dejeneratif etkisi olabileceğinden kullanımı üçer aylık aralarla toplam 3-4 seferi geçmemelidir (141). Eklem içi yüksek molekül ağırlıklı Hyalüronik asit enjeksiyonu 2 hafta ara ile toplam 2 defa uygulandığında önemli yan etkileri olmaksızın steroide eş tedavi etkinliği sağlamaktadır (142). Hyalüronik asit enjeksiyonun potansiyel faydası işlem sonrası çene hareketlerini kolaylaştırmasıdır (143). Bu uygulama eklem yüzeyleri arasında kaygan bir tabaka oluşumunu sağlayarak hastanın tedavi sonra fizyoterapiye daha hızlı ve efektif bir şekilde başlamasını sağlar. Yapılan son çalışmalarda tek başına alt eklem boşluğuna veya iki eklem boşluğuna eş zamanlı olarak yapılan enjeksiyonlarda daha yüksek başarı sağlandığı

bulunmuştur (144). Eklem içi enjeksiyonlar medikal tedavilere yanıt alınamayan akut semptomu olan hastalar için tercih edilmektedir.

Eklem içi enjeksiyonda kullanılan diğer bir metot ise platelet yönünden zenginleştirilmiş plazma (PRP) uygulamasıdır. Hancı ve ark. (145) redüksiyonlu disk deplasmanı hastalarında TME üst boşluğu içine enjekte edilen PRP'nin klinik semptomları hafifletmede artrosenteze göre daha başarılı olduğunu bildirmiştir.

Kas hiperaktivitesi kaynaklı kas spazmlarının olduğu ve kontraksiyon kuvvetinin azaltılması istenen durumlarda botulinum toksin A enjeksiyonları da fayda göstermektedir. Botulinum toksin A terapötik etkisi 20 yıl kadar önce keşfedilmiş olsa da diş sıkma ve gıcıdarma için kullanımı oldukça yenidir. Bunun yanında masseter hipertrofisi için de botulinum toksin A enjeksiyonunun kullanıldığı belirtilmiştir (146, 147).

4.12.2.2. Artroskopi ve Artrosentez

Artrosentez ve artroskopi bir kısım kaynaklarda minimal invaziv prosedürlere dahil edilmekte olup farklı kaynaklarda ise invaziv prosedürler başlığı altında yer almaktadırlar (36, 38, 39, 148).

Artroskopi; İlk olarak Takagi (149) tarafından 1918'de kadavra üstünde denenmiş olup 1939'da eklemler üzerinde kullanımı tanımlanmıştır. Temporomandibular eklem artroskopisi ise ilk defa Onishi (150) tarafından 1975'te tarif edilmiştir.

Artroskopi inceleme ve tedavi amacıyla bir eklem boşluğu içerisine rijid bir endoskopun sokulmasıdır. Teknik ve enstrümanlardaki gelişmeler ile bu metod yalnızca inceleme için değil İlk zamanlar tedavi amacıyla da kullanılmaya başlanmıştır. Temporomandibular eklem boşluğunun dar oluşu artroskopinin TME'de kullanımı sınırlamıştır. İğne tipi rijid artroskopun geliştirilmesi ile TME artroskopisi gündeme gelmiştir. Küçük endoskopların geliştirilmesi sonucu günümüzde artroskopi TME'nin belirli patolojik durumlarında hem inceleme hem de tedavi imkanı sunmaktadır (151). Bu yöntem eklem içi düzensizliklerin tespiti ve tedavisi için günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (16, 99, 152).

Artroskopi lokal veya genel anestezi altında yapılabilir. Artroskopik cerrahi yapılacağı durumlarda ise genel anestezi gerekebilir. Üst eklem boşluğunu gözlemek için

üç farklı yaklaşım tekniği vardır, Bunlar: Lateral posterior yaklaşım, lateral anterior yaklaşım ve endaural yaklaşımdır (151).

Artroskopinin TME'nin internal düzensizliklerinde, Wilkes sınıf II, III ve IV hastalarda, dejeneratif eklem hastalıklarında, sinovitte, ağrılı hipermobilitede, disk konum uyumsuzluklarında ve eklem içi adezyonlara bağlı hipomobilitate tedavi amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (148).

Literatürde artroskopinin lizis ve lavaj sonrasında maksimum ağız açıklığını arttırmadaki başarısı artrosenteze benzer bulunmuştur (153). İki yöntemin de riskleri benzer olmakla birlikte artrosentez yönteminin komplikasyonları artroskopiye göre daha az rapor edilmiştir (20). Carrol ve ark. (154) çalışmalarında artrosentezin bildiren en büyük komplikasyonunun ekstradural hematoma olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmacılar bunun yanında artroskopi komplikasyonlarının ise orta kulak enfeksiyonu ve sağırılık gibi daha ciddi olabileceğini belirtmişlerdir.

Artrosentez; Bazı TME rahatsızlıklarının tedavisinde görüntülemenin şart olmadığı fark edilmiş ve artroskopinin bir modifikasyonu olarak artrosentez yöntemi uygulanmaya başlanmıştır (155, 156). Bu yöntem asıl olarak kapalı kilitli hastalarda sınırlanan mandibuler hareketi tedavi etmek amacıyla artroskopik lizis ve lavajın başarılı kullanımından sonra doğmuştur (20). İlk olarak 1987'de Murakami ve ark.'nın (19) TME artrosentezini basınç ve pompalama sonrası manipülasyon olarak tanımlamalarının ardından 1991'de Nitzan ve ark. tarafından teknik basit ve minimal invaziv bir prosedür olarak tanımlanmıştır (20, 157).

Asıl endikasyonu akut kapalı kilitlenme olmakla birlikte redüksiyonsuz disk deplasmanında, hareket kısıtlılıklarında, ağrılı redüksiyonlu disk deplasmanlarında ve kısmen OA'lı hastalarda kullanılmaktadır (157, 158).

Olası komplikasyonları enfeksiyon, eksternal kulak yolunun perforasyonu, yumuşak dokularda sıvı efüzyonu, kartilaj yaralanmaları, hematoma ve oklüzyon değişiklikleri (152).

Bu teknikte amaç üst eklem boşluğuna yerleştirilen 20 gauge'lik iğneler ile eklem boşluğunun yıkanarak inflame sinoviyal sıvının uzaklaştırılması, vizkositenin sağlanması ve basınç ile adezyonların kısmen ortadan kaldırılmasıdır. Tekniğin başarısını arttırmak için günümüzde farklı giriş noktaları kullanan, farklı sayıda kanül ve kanal içeren

yöntemler uygulanmaktadır (20, 159-161). En sık olarak kullanılan teknik çift giriş noktası bulunan ve Nitzan ve ark. (20) tarafından tanımlanan “klasik artrosentez” tekniğidir. Bu teknikte hasta yarı oturur pozisyonda ve baş işlem yapılmayacak tarafa doğru döndürülerek konumlandırılır. Kulak ve çevresi uygun bir antiseptik solüsyonla temizlenerek hasta steril örtü ile işlem bölgesi açıkta kalacak şekilde örtülür. Aurikulotemporal sinir anestezisi için 0,5-1 cc'lik lokal anestezi enjekte edilir. İlk giriş noktası tragus-kantus çizgisinin 2 mm altında ve tragusun 10 mm önünde, ikinci giriş noktası ise tragusun 20 mm önünde ve 6 mm altta yer alır. İlk giriş noktasından 20 gauge'luk bir kanül glenoid fossanın anatomik yapısına uyumlu şekilde yukarı ve öne doğru ilerletilerek üst kompartımana girilir ve 2 ml ringer laktat solüsyonu (RL), serum fizyolojik (SF) yada lokal anestezi madde bölgeye enjekte edilir. Amaç üst eklem boşluğunun genişletilmesidir. Enjeksiyon sonrası negatif aspirasyonla gelen sıvının görülmesi eklem boşluğunda girildiğini doğrular. Daha sonra ikinci giriş noktasından başka bir 20 gauge'luk kanül üst eklem boşluğuna yerleştirilir. Yaklaşık 250-300 cc RL parmak basıncıyla ilk kanülden üst eklem boşluğuna enjekte edilir. Verilen RL solüsyonunun ikinci kanülden çıkışıyla birlikte üst eklem boşluğunun lavajı gerçekleşmiş olur (162). Kanüllerin konumunun değişmemesi için bu kanüllerden birine serum bağlanarak eklem boşluğunun pasif yıkanması sağlanabiliyor olsa da adezyonların koparılması için belli bir miktarda basınçlı yıkama gerekmektedir (163).

Prosedür basit ve minimal invaziv olsa da çift enjeksiyon bölgesi içermesi ve kanüllerin bazı durumlarda üst eklem boşluğuna yerleştirilememesi hastalarda komfordsuzluğa, fasyal sinir hasarına, işlem süresinin uzamasına ve düzgün bir lavaj yapılamamasına neden olabilir. Bu dezavantajlar klinisyenlerde artrosentez tekniğinde bazı değişiklikler yapma ihtiyacı doğurmuştur (160, 164, 165).

Çift giriş noktası içeren tekniklerde öndeki kanülün yerleştirilmesi genellikle daha zordur. Bu nedenle ikinci kanülün ilk kanülün 3-4 mm önüne yerleştirilmesi önerilerek çift girişli artrosentez tekniğinde yeni bir anatomik nokta ve buna bağlı yeni bir yöntem tarif edilmiştir (166). Başka bir yöntem de ise işlemi basitleştirmek amacıyla ikinci kanülün ilkinin paralel bir şekilde ve onun 3 mm arkasına yerleştirilmesinin daha efektif olduğunu belirtilmiştir. Tarif edilen bu yöntemde birinci kanül kantotragal hatta paralel şekilde ilk giriş noktasının 3 mm arkasına yerleştirilmiştir (165).

Tek Kanallı Artrosentez; Guarda-Nardini ve ark. (160) çift kanülün neden olduğu komplikasyonları ekarte edebilmek için üst eklem boşluğuna sıvı girişi ve çıkışının tek bir enjeksiyon bölgesinden tek bir kanülle yapıldığı tek kanallı artrosentez tekniğini tanımlamışlardır. Ancak bu teknikte irrigasyon için kullanılan sıvı ile lizis için uygulanabilen basıncın yetersiz kalabileceği ve tedavi başarısının bu sebeple düşük olabileceği belirtilmiştir (165).

İki Kanallı Kanül Metodu; Rehman ve ark. (167) işlem sırasında irrigasyon solüsyonunun hem girişinin hem de çıkışının aynı aygıttan yapılabilmesine izin veren iki kanül ve iki kanal içeren yeni bir aygıt (Shepard kanülü) geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu aygıttla artrosentez işlemini uzun yıllar boyunca uygulamışlardır. Kullanılan bu yöntemin işlemi daha basite indirgediğini aynı zamanda başarı oranını arttığını belirtmişlerdir (163).

Bu tekniklerin dezavantajlarından biri teknikte kullanılan aygıtların tek kanallı kanüllere göre daha kalın olması ve sinir hasarı açısından risk oluşturmalarıdır. Ayrıca kullanılan bu aygıtların uç kısmının küntleşmesi sonucu enfeksiyon riskinin artabileceği ve sterilizasyon sonrası tekrar kullanımının güç olması diğer dezavantajları olarak belirtilmiştir (165, 167). Bu dezavantajlar göz önünde bulundurularak 18 gauge’luk 2 kanülün “Y” şeklinde birleştirilmesiyle geliştirilen tek kullanımlık “iki kanallı aygıt” ile tek girişli artrosentezi tanımlanmıştır (168).

Kosentrik Kanallı Kanül; Öreroğlu ve ark. (169) 21 Gauge’lik 38 mm uzunluğundaki kanülün içine 27 Gauge’lik 50 mm uzunluğunda bir kanül yerleştirilerek “tek giriş noktası kullanılan kosentrik kanallı kanül” metodunu tanımlamışlardır. Irrigasyonu iç taraftaki kanülden yaparak sıvı çıkışını dış taraftaki kanül ile iç taraftaki kanül arasında kalan boşluktan gerçekleştirmişlerdir (163).

Uygulanan farklı tekniklerin yanında lavaj işlemini daha etkili bir şekilde gerçekleştirmek için parmak basıncı yerine fizyodispenser kullanımı gündeme gelmiştir. Alkan ve ark. (170) çift giriş noktası kullandıkları artrosentez tekniklerinde üst eklem boşluğunun lavajını fizyodispenserin irrigasyon pompası aracılığıyla başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir. Ancak yüksek bir basınç ile 2 dk otomatik irrigasyon uyguladıkları bu tekniklerinde ikinci kanülden sıvı çıkışı olmaması halinde işleme hemen ara verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Ultrason Rehberliğinde Artrosentez; Dayısoylu ve ark. (161) çalışmalarında prosedürü kolaylaştırmak ve kartilaj zedelenmesini minimuma indirmek için ultrason rehberliğinde artrosentez kullanımından bahsetmişlerdir. Sınırlı hasta grubunda kullanıldığı belirtilen yöntemin kolay, güvenilir, düşük maliyetli ve eklem içi ve dışı enjeksiyonlar sırasında başarılı olduğu belirtilmiştir. Çalışmacılar aynı zamanda bu tekniğin artrosentez uygulaması sırasında cerrahi asistanlarının üst eklem boşluğunu tanımlamasında yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir.

4.12.3. İnvaziv Tedaviler

Konservatif tedaviye olumlu yanıt vermeyen ağrı veya disfonksiyonun bulunduğu veya tek başına kilitlenmenin olduğu intra-artiküler patolojinin var olduğu düşünülen vakalarda cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Cerrahi tedavi endikasyonu koyulan hastalar TME rahatsızlığı bulunan hastaların az bir kısmını oluşturmaktadır (38, 39).

Cerrahi tedavilerin başarı oranları farklılıklar göstermekle birlikte anatomik olarak TME'nin komşuluk gösterdiği yapılar fasiyal sinir ve dallarının yaralanması, kraniyal sinir dallarının yaralanmaları, eksternal karotisin terminal dallarının yaralanmaları gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilirler. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği TME cerrahisi öncesi aşağıdaki kriterlerin bulunması gerektiğini belirtmişlerdir.

1. Uygun görüntüleme yöntemleriyle belirlenmiş eklem içi düzensizliklerin varlığı,
2. Semptomların veya objektif bulguların yapısal düzensizlikler sonucu olduğu,
3. Ağrı ve disfonksiyonun hastanın hayatında limitasyona sebep olması,
4. Konservatif tedavilerin yetersiz kalması,
5. Bruksizm gibi cerrahi tedavinin başarısını etkileyebilecek parafonksiyonel, medikal veya dental sorunların önceden tedavi edilmiş olması,
6. Olası komplikasyonların, başarı oranının, zamanlamanın, operasyon sonrası bakımın ve tedavi dışı alternatif yaklaşımların tartışılıp hastanın onayının alınması.

Temporomandibular eklemin invaziv/cerrahi tedavileri kondilotomi, artrotomi, koronoidektomi, stiloidektomi, ankiloz cerrahisi ve rekürrent disk deplasmanı için uygulanan farklı girişimleri kapsamaktadır.

5. MATERYAL ve METOT

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.07.2014 tarihli, 24237859-449 sayılı onayı (EK 2) ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'nin 04.03.2015 tarih ve TDK-2015-102 kodlu proje desteği ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

5.1. Hastaların Seçimi

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na TME rahatsızlığı şikayetiyle başvuran hastalar klinik ve radyolojik olarak (Manyetik rezonans görüntülemesi ve panoramik radyografi) çalışmaya uygunluk açısından muayene edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18 yaşından büyük,
2. Peri-aurikular enfeksiyonu olmayan,
3. Son iki hafta içinde medikal tedavi görmemiş,
4. Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan,
5. Daha önce TME şikayetlerine yönelik tedavi görmemiş,
6. Wilkes sınıflamasında 3. ve 4.evrede,
7. Tek taraflı redüksiyonlu veya redüksiyonsuz disk deplasmanı sebebiyle artrosentez tedavisi görmesi gereken kadın hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. Her hangi bir psikolojik rahatsızlığı bulunan,
2. Çalışmaya onam vermeyen,
3. Okuryazar olmayan,
4. TME ile ilgili herhangi bir tedavi veya operasyon geçirmiş olan,
5. Geçirilmiş şiddetli çene travması olan,
6. Herhangi bir ilaca karşı allerjisi olan,
7. Hamile veya emziren,
8. Bilateral TME şikayeti olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.2. Klinik Bulgular

Muayene sonrası çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri, klinik bulguları ve dental anamnezleri ekte sunulan “Temporomandibular Eklem Muayene Form”una (EK 1) kayıt edilmiştir. Hastaların takipleri süresince işlem öncesi ve/veya işlem sonrası kayıt edilen klinik bulguları aşağıda belirtilmiştir:

TME Şikayetlerinin Süresi

Hastaların işlem öncesinde TME rahatsızlığından şikayetçi oldukları süre “ay” olarak kayıt edilmiştir.

TME Bölgesinde Palpasyonda Ağrı

Tedavi öncesinde hastaların şikayetçi oldukları taraftaki TME bölgesi palpasyonla muayene edilmiştir ve bu palpasyona bağlı ağrının varlığı “var” veya “yok” olarak kayıt edilmiştir.

Ağrılarının Kronik Olup Olmadığı

Hastalara TME ağrılarının devamlı mı yoksa ara sıra mı olduğu sorularak hastalarda kronik TME ağrısının varlığı “var” veya “yok” olarak kayıt edilmiştir.

Şikayetçi Olduğu Eklem Bölgesinden Ses Gelip Gelmediği

Hastalara ağızlarını açıp kaparken şikayetçi oldukları taraftan ses gelip gelmediği sorulmuştur ve eklem seslerinin varlığı “var” veya “yok” olarak kayıt edilmiştir.

Maksimum Ağız Açıklığı

Hastalara ait MAA değerlerinin ölçümü için hastalardan ağızlarını ağrı oluşturmayacak şekilde olabildiğince çok açmaları istenmiştir. Maksiller ve mandibular keser dişlerin insizal kenarları arasında kalan mesafe kumpas ile ölçülerek MAA değeri hem artrosentez öncesinde hem de altıncı ay kontrol randevusunda “milimetre” olarak kayıt edilmiştir (157).

Genel Olarak Duydukları Ağrının Şiddeti

Hastalara genel olarak duydukları ağrının şiddeti sorulmuştur. Hastaların belirttiği ağrı şiddetini sayısal bir değere çevirmek için vizüel analog skalası kullanılmıştır. Skala, başlangıç noktası “0” (Hiç ağrı yok) ve bitiş noktası “100” (Olabilecek en şiddetli ağrı) şeklinde tanımlanmış iki nokta arasındaki doğrudan meydana gelmektedir. Her hastadan

duydukları genel ağrı seviyesini skala üzerindeki tanımları göze alarak bu doğru üzerinde işaretlemeleri istenmiştir. Daha sonra başlangıç noktası ile hastaların işaretlediği nokta arasındaki mesafe mm olarak ölçülerek bu değer “Genel ağrı” (GVAS) değeri olarak hem artrosentez öncesinde hem de altıncı ay kontrol randevusunda “milimetre” olarak kayıt edilmiştir (157, 158, 171).

Yemek Yerken Duydukları Ağrının Şiddeti

Aynı işlem hastalara tekrar uygulanarak hastalardan bu sefer sadece çiğneme sırasında duydukları ağrının şiddetini belirtmeleri istenmiştir. Yapılan ölçüm sonrası bu değer “Fonksiyonel ağrı” (FVAS) değeri olarak hem artrosentez öncesinde hem de altıncı ay kontrol randevusunda “milimetre” olarak kayıt edilmiştir (157, 172, 173).

Değerlendirmeler sonunda artrosentezin ilk basamak tedavisi için uygun olmadığı hastalar uygun medikal tedaviler, HA enjeksiyonu, fizik tedavi egzersizleri, splint ve gece plağı ile tedavi edilmiştir. Artrosentezin ilk basamak tedavisi olarak uygun görüldüğü ve çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmanın amacı, uygulanacak prosedürler ve olası komplikasyonlar konusunda bilgi verilerek çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair aydınlatılmış onam formu (EK 3) imzalatılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar artrosentez tedavisi uygulanacağı gün işlem öncesinde biyokimyasal ve klinik olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra altı ay süre ile takip edilen bu hastalara altıncı ay kontrolünde aynı klinik değerlendirmeler tekrar uygulanarak işlem öncesi değerler ile karşılaştırılmıştır.

5.3. Biyokimyasal Bulgular

Östrojen Seviyelerinin Tayini

Serum östrojen seviyesi menstruasyon süresince değişiklik göstermektedir. Menstrual siklusu devam eden hastalarda bu seviyenin doğru ve standart bir şekilde tayini için için menstrual siklusun üçüncü gününde (Foliküler evrede) hastalardan sabah aç karnına alınan kan örnekleri östrojen seviyesinin tayini için biyokimyasal olarak incelenmiştir (13, 72). Elde edilen sonuçlar hastaların takip formlarına kayıt edilmiştir.

Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Alınması

Artrosentez işlemi esnasında üst eklem boşluğuna ilk kanülün yerleştirilmesiyle birlikte 2 ml RL solüsyonu üst eklem boşluğuna enjekte edilmiştir (Şekil 7). Enjeksiyon

sonrası üst eklem boşluğunda biriken sıvının oluşturduğu basınçla solüsyonun enjektörün içine geri dolması üst eklem boşluğuna girildiğini doğrulamıştır. Bu sıvının üst eklem boşluğuna iki kere daha enjekte edilip geri aspire edilmesiyle sinoviyal sıvı ve ringer laktat solüsyonlarının birbiri içinde homojen bir şekilde karışması amaçlanmıştır. Daha sonra 2 cc sinoviyal sıvı örneği geri aspire edilip (Şekil 8) biyokimyasal inceleme öncesi ependorf tüpleri içinde -80 C° de saklanmıştır (131).

5.4. Artrosentez ve Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Alınması

Artrosentez işlem için kullanılan malzemeler:

1. Lokal anestezi madde (Ultracain DS Forte, Aventis®, Türkiye)
2. Bir adet 20 gauge enjektör
3. İki adet 22 gauge enjektör
4. Bir adet 2.5ml'lik enjektör
5. Ringer laktat
6. Üç adet cerrahi küvet
7. Antiseptik solüsyon
8. Steril kumpas

Artrosentez işlemi için hastalar yarı oturur pozisyonda ve başları işlem uygulanmayacak tarafa döndürülerek pozisyonlandırılmıştır. Preaurikular bölgenin üstünde kalan saç dokusu plaster band yardımıyla ekarte edilmiştir (Şekil 1). TME üzerindeki preauriküler deri ve kulak bölgesi %10 povidon iyot solüsyon ile boyanıp (Şekil 2) hastanın yüzü ve kulağı açıkta kalacak şekilde hastalar steril örtüyle örtülmüştür (Şekil 3).

Artrosentez işlemi Laskin'in (166) tarif ettiği şekilde ve çift kanül kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk giriş noktası kanto-tragal hatta paralel şekilde tragusun 10 mm önü ve 2 mm altından (Şekil 5) ikincisi ise ilk giriş noktasının 3 mm önünde olacak şekilde planlanmıştır. Temporomandibular eklem bölgesinin anestezisi için 0.5-1 cc'lik LA ile aurikulotemporal sinirin blokajı sağlanmıştır (Şekil 6). Ağız açık durumdayken 22 gauge'lık bir kanül ilk giriş noktasından üst eklem boşluğuna yerleştirilerek sinoviyal sıvı örneği alınmıştır. Örnek alımı tamamlandıktan sonra ilk giriş bölgesinden birkaç defa eklem içine 20 ml'lik enjektörle basınçla RL verilip geri çekilerek eklem içindeki adezyonların kısmi lizisi amaçlanmıştır. Kapsül şiş durumdayken ikinci giriş noktasından

bir 22 gauge'lik bir kanül daha üst eklem boşluğuna yerleştirilmiştir (Şekil 9). İkinci kanülün bu noktadan üst eklem boşluğuna girişi sağlanamadığında kanül geri çekilmiştir ve ilk kanülün 3-4 mm arkasından yeni bir giriş noktası kullanılarak kanül üst eklem boşluğuna yerleştirilmiştir (165). Üst eklem boşluğunun lavajı için 250-300 cc RL solüsyonu parmak basıncıyla ilk giriş noktasından üst eklem boşluğuna enjekte edilmiştir (162) (Şekil 10). Lavaj işleminden sonra ikinci kanül çıkarılarak ilk kanülden üst eklem boşluğu içerisine 1 ml HA (Orthovisc, Biomeks, Türkiye) enjeksiyonu uygulanmıştır (Şekil 11). Post-operatif olarak enjeksiyon bölgeleri aşı bandları ile kapatılmıştır. İşleme bağlı oluşacak ağrının kontrolü amacıyla hastalara ağrı kesici (Dicloflam 50mg draje 2x1, SantaFarma, Türkiye) reçete edilmiştir. Hastalara yumuşak diyet, eklem bölgesine sıcak uygulaması ve pasif gerdirme hareketleri önerilerek hastalar bir hafta sonra ilk kontrol randevuları için çağırılmıştır.



Şekil 1. Saçlı derinin ekartasyonu.



Şekil 2. Preaurikular cilt bölgesinin dezenfeksiyonu.



Şekil 3. Preaurikular bölgenin yeşil steril örtü ile örtülmesi.



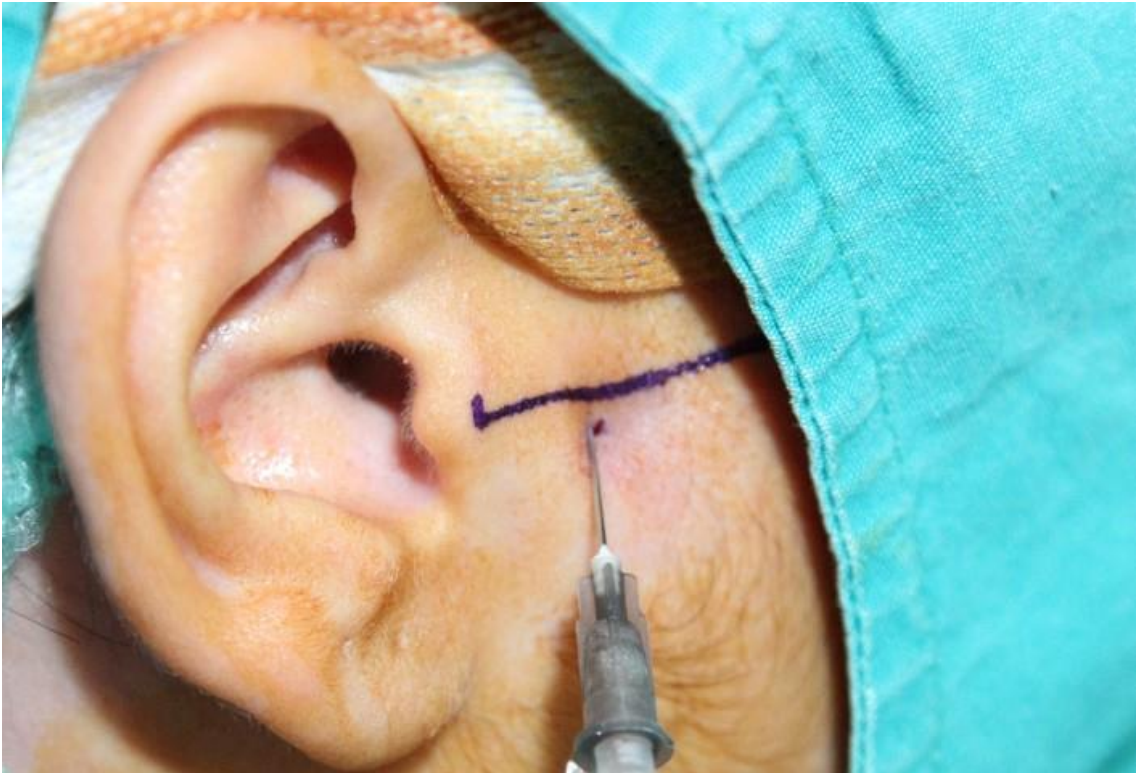
Şekil 4. İlk giriş noktasının belirlenmesi.



Şekil 5. Lateral kondil tüberkülünün palpasyonu.



Şekil 6. Lokal anestezinin uygulanışı.



Şekil 7. İlk kanülün yerleştirilmesi.



Şekil 8. Sinoviyal sıvı örneğinin aspirasyonu.



Şekil 9. İkinci kanülün yerleştirilmesi.



Şekil 10. Üst eklem boşluğunun lavajı.



Şekil 11. Hyalüronik asit enjeksiyonu.

5.5. Mediatör Seviyelerinin Ölçülmesi

Mediatör seviyelerinin ölçümü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesindeki biyokimya laboratuvarında yapılmıştır.

5.5.1. İnterlökin 1β Konsantrasyonunun Belirlenmesi

İnterlökin 1β konsantrasyonlarının tespiti için 144805/A lot numaralı IL-1β ELISA Kiti (DIAsource ImmunoAssays SA, Belçika) kullanılmıştır. Tüm örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra karıştırıcı (IKA®-Vortex Genius 3, Almanya) ile homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır. Daha sonra 200 µl kalibratör, kontrol ve örnek uygun kuyucuklara eklenerek tüm kuyucuklara 50 µl anti-IL-1β-HRP konjüгатı eklenmiştir. İki saat süreyle 700 rpm’de çalkalayıcıda inkübe edilen kuyucuklardaki sıvı aspire edilerek yıkama solüsyonuyla ELISA yıkayıcısında (BIOTEK® USE Elx50, ABD) 3 kez yıkanmıştır. Yıkama işlemini takiben 15 dakika içerisinde tüm kuyucuklara 200 µl kromojenik çözelti ilave edilip 700 rpm’de çalkalanarak oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra 50 µl reaksiyon durdurucu çözelti kuyucuklara eklenerek ve absorbanslar 450 nm’de ELISA okuyucusunda (VERSAmax™ ELISA Microplate Reader, ABD) okunmuştur. Standart grafiklerin yardımıyla konsantrasyonlar pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.5.2. İnterlökin 6 Konsantrasyonunun Belirlenmesi

İnterlökin 6 konsantrasyonlarının tespiti için 143602/B lot numaralı IL-6 ELISA Kiti (DIAsource ImmunoAssays SA, Belçika) kullanılmıştır. Tüm örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra karıştırıcı ile homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır. Daha sonra 100 µl kalibratör, kontrol ve örnek uygun kuyucuklara eklenerek oda sıcaklığında 1 saat 700 rpm’de çalkalayıcıda inkübe edildi. Kuyucuklardaki sıvı aspire edildikten sonra yıkama solüsyonuyla ELISA yıkayıcısında 3 kez yıkanmıştır. Tüm kuyucuklara 100 µl anti-IL-6-HRP konjüгатı ve 50 µl dilisyon çözeltisi eklenerek 2 saat süreyle 700 rpm’de çalkalayıcıda inkübe edilmiştir. Kuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve yıkama solüsyonuyla ELISA yıkayıcısında 3 kez yıkanarak 15 dakika sonra tüm kuyucuklara 200 µl kromojenik çözelti ilave edilmiştir. Sıvılar 700 rpm’de çalkalanarak oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika inkübe edildikten sonra 100 µl reaksiyon durdurucu çözelti kuyucuklara eklenerek absorbanslar 450 nm’de ELISA okuyucusunda

okunmuştur. Standart grafiklerin yardımıyla konsantrasyonlar pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.5.3. İnterlökin 8 Konsantrasyonunun Belirlenmesi

İnterlökin 8 konsantrasyonlarının tespiti için 144501 lot numaralı IL-8 ELISA Kiti (DIAsource ImmunoAssays SA, Belçika) kullanılmıştır. Tüm örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra karıştırıcı ile homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır. Daha sonra 100 µl inkübasyon çözeltisi tüm kuyucuklara eklendikten sonra 100 µl kalibratör, kontrol ve örnek uygun kuyucuklara eklenmiştir. Tüm kuyucuklara 50 µl anti-IL-8-HRP konjüгатı eklendikten sonra bu kuyucuklar çalkalayıcıda 2 saat süreyle 700 rpm'de inkübe edilmiştir. Kuyucuklardaki sıvı aspire edildikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonuyla ELISA yıkayıcısında 3 kez yıkanmıştır. Yıkama işlemini takiben 15 dakika içerisinde tüm kuyucuklara 200 µl kromojenik çözelti ilave edilip bu kuyucuklar 700 rpm'de çalkalanarak oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra 50 µl reaksiyon durdurucu çözelti kuyucuklara eklenerek absorbanlar 450 nm'de ELISA okuyucusunda okunmuştur. Standart grafiklerin yardımıyla konsantrasyonlar pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.5.4. İnterlökin 10 Konsantrasyonunun Belirlenmesi

İnterlökin10 tayini için DIAsource 144102/A lot numaralı IL-10 ELISA Kiti (DIAsource ImmunoAssays SA, Belçika) kullanılmıştır. Tüm örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra karıştırıcı ile homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır. Tüm kuyucuklara 100 µl inkübasyon çözeltisi eklendikten sonra 100 µl kalibratör, kontrol ve örnek uygun kuyucuklara eklenmiştir. İki saat süreyle 700 rpm'de çalkalayıcıda inkübe edilen kuyucuklardaki sıvı aspire edilip bu kuyucuklar yıkama solüsyonuyla ELISA yıkayıcısında 3 kez yıkanmıştır. Tüm kuyucuklara önce 100 µl dilüsyon çözeltisi ve ardından 50 µl anti-IL-8-HRP konjüгатı eklenip bu kuyucuklar çalkalayıcıda 2 saat süreyle ve 700 rpm'de inkübe edilmiştir. Daha sonra tüm kuyucuklara 50 µl anti-IL-8-HRP konjüгатı eklenerek sonra 2 saat süreyle 700 rpm'de çalkalayıcıda tekrar inkübe edilmiştir. Kuyucuklardaki sıvı aspire edildikten sonra bu kuyucuklar yıkama solüsyonuyla ELISA yıkayıcısında 3 kez yıkanmıştır. Yıkama işlemini takiben 15 dakika içerisinde tüm kuyucuklara 200 µl kromojenik çözelti ilave edilerek kuyucuklar ve oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika 700 rpm'de çalkalanarak inkübe edilmiştir. Daha sonra

50 µl reaksiyon durdurucu çözelti kuyucuklara eklenerek absorbanslar 450 nm’de ELISA okuyucusunda okunmuştur. Standart grafiklerin yardımıyla konsantrasyonlar pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.5.5. İnterlökin 12 Konsantrasyonunun Belirlenmesi

İnterlökin 12 konsantrasyonlarının tespiti için eBioscience 110953045 lot numaralı IL-12- ELISA Kiti (eBioscience Inc., ABD) kullanılmıştır. Kit prosedüründe belirtilen miktarlar kullanılarak kör, numune, ve kontrol kuyucuklara eklenmiştir. Biotin-konjugatı (50 µl) tüm kuyucuklara eklenerek oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilmiştir. Yıkama solüsyonu ile mikrokuyucuk bandları 4 kez yıkanıp tüm kuyucuklara 100 µl dilüe edilmiş streptavidin-HRP eklenmiştir. Bir saat oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra mikrokuyucuk bandları ELISA yıkayıcısında 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Daha sonra oda sıcaklığında 10 dk inkübe edilip ve absorbanslar 450 nm’de ELISA okuyucusunda okunmuştur. Standart grafiklerin yardımıyla konsantrasyonlar pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.5.6. Tümör Nekroz Faktör α Konsantrasyonunun Belirlenmesi

Tümör Nekroz Faktör α konsantrasyonlarının tespiti için 143501/C lot numaralı TNF- α ELISA Kiti (DIAsource ImmunoAssays SA, Belçika) kullanılmıştır. Tüm örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra karıştırıcı ile homojen hale gelene kadar karıştırılarak 50 µl inkübasyon çözeltisi tüm kuyucuklara eklenmiştir. Daha sonra 200 µl kalibratör, kontrol ve örnek uygun kuyucuklara eklenerek kuyucuklar 2 saat süreyle 700 rpm’de çalkalayıcıda inkübe edildi. Kuyucuklardaki sıvı aspire edildikten sonra yıkama solüsyonuyla ELISA yıkayıcısında 3 kez yıkanmıştır. Tüm kuyucuklara 50 µl anti-TNF- α -HRP konjugatı eklenerek 2 saat süreyle çalkalayıcıda 700 rpm’de inkübe edilmiştir. Kuyucuklardaki sıvı aspire edildikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonuyla ELISA yıkayıcısında 3 kez yıkanmıştır. Yıkama işlemini takiben 15 dakika içerisinde tüm kuyucuklara 200 µl kromojenik çözelti ilave edilerek kuyucuklar oda karanlıkta 30 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklara 50 µl reaksiyon durdurucu çözelti kuyucuklara eklenerek absorbanslar 450 nm’de ELISA okuyucusunda okunmuştur. Standart grafiklerin yardımıyla konsantrasyonlar pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma verilerinin istatistiksel analizleri SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) (Statistical Package For the Social Sciences) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov” testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler parametrik testler kullanılarak değerlendirilmiş olup tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerde ise olgu sayısı ve % kullanılmıştır.

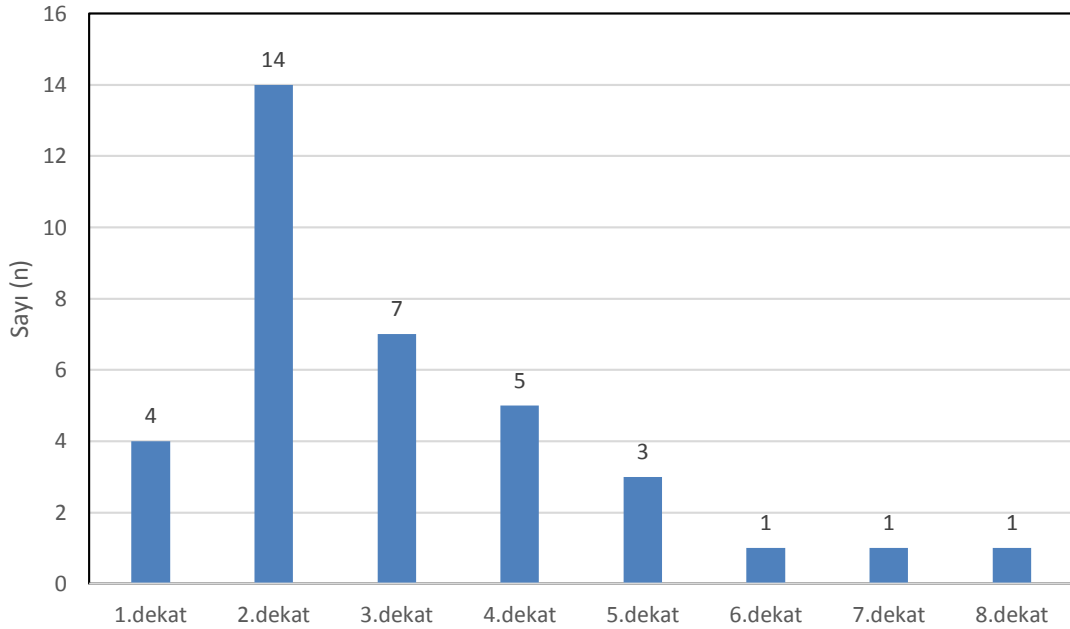
Östrojen değerlerinin istatistiksel olarak ortalaması alınarak bu sonuca göre östrojen grupları oluşturulmuştur. Östrojen grupları ve başarı grupları içerisinde normal dağılım gösteren verilerin (FVAS, GVAS, MAA, sayı, ve interleokin konsantrasyonlarının) karşılaştırılması için Student-t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin (Östrojen seviyesi ve yaş) karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve nominal olarak kayıt edilen verilerin (TME ağrısı, eklem sesi ve sürekli ağrı gibi) karşılaştırılması için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Gruplar içerisindeki işlem öncesi ve sonrası klinik verilerin karşılaştırılması için Paired-t testi kullanılmıştır. İnterleokinlerin östrojen seviyesi ve klinik bulgular ile olan etkileşimini değerlendirmek içinse çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır.

6. BULGULAR

Dahil edilme kriterlerimize uyan 42 hasta çalışmamız için değerlendirilmiştir. Kontrol randevularına gelmeyen beş ve çalışma sırasında yumurtalık kanseri tanısı koyulan bir hasta araştırmadan çıkarılmıştır. Çalışma kriterlerine uyan, klinik ve biyokimyasal bulguları eksiksiz olan ve altı ay takibi yapılan 36 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tedavi veya takip döneminde artrosenteze bağlı herhangi bir komplikasyola karşılaşılmamıştır.

6.1. Yaş

Tamamı kadın olan hastalarımızın yaşları 18-80 (ortalama= 35.25 ± 16.15) arasında değişmektedir. Dekatlar arasında yaş dağılımına bakıldığında en çok hasta sayısı ikinci dekatta (n= 14) bulunmaktadır. Hastaların dekatlara göre dağılımı Şekil 12’de belirtilmiştir.



Şekil 12. Dekatlara göre yaş dağılımı.

6.2. Hastaların Gruplandırılması

Östrojen Grupları

Çalışmaya dahil edilen 36 hastada ortalama östrojen değeri 36.48 ± 20.24 pq/ml (12–115.91 pg/ml) olarak hesaplanmıştır. Hastalar bulunan bu istatistiksel ortalamaya göre iki gruba ayrılmıştır. Buna göre östrojen seviyesi 36.48 pq/ml ve üstünde tespit edilen

hastalar yüksek östrojen grubu (Y Grubu) diğerleri de düşük östrojen grubu (D Grubu) olarak gruplandırılmıştır.

Yüksek östrojen grubu 14, düşük östrojen grubu ise 22 hastayı içermektedir. Hastaların ortalama östrojen seviyeleri yüksek östrojen grubunda 52.40 ± 24.05 pg/ml ve düşük östrojen grubunda 26.36 ± 6.95 pg/ml olarak hesaplanmıştır. Ortalama östrojen seviyesi yüksek östrojen grubunda düşük östrojen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Grupların yaş ortalamaları ise yüksek östrojen grubunda 29.28 ± 9.71 ve düşük östrojen grubunda 39.04 ± 18.38 olarak hesaplanmıştır. Yaş ortalaması ise düşük östrojen grubunda yüksek östrojen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Başarı Grupları

Altı aylık takip süresi sonunda hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası FVAS, GVAS ve MAA değerleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda MAA ölçümleri 35 mm'in üstüne çıkan, FVAS ve GVAS değerlerinde düşüş gösteren hastalar tedavi açısından başarılı (S Grubu), diğer hastalar ise tedavi açısından başarısız (U Grubu) olarak kabul edilip gruplandırılmıştır (104, 105). Çalışmaya dahil edilen hastaların 22'si (%61.1) başarılı ve 14'ü (%38.9) başarısız olarak belirlenmiştir. Hastaların ortalama östrojen seviyeleri başarılı grupta 31.58 ± 15.67 pg/ml ve başarısız grupta 44.18 ± 24.52 pg/ml olarak hesaplanmıştır.

Ortalama östrojen seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde başarısız grupta başarılı gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Yaş ortalaması başarılı grupta 37.53 ± 20.33 ve başarısız grupta 30.50 ± 12.18 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenememiştir ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arasında yaş, sayı dağılımı ve ortalama östrojen değerleri.

	Y Grubu	D Grubu	U Grubu	S grubu
Yaş	29.28±9.71	39.04±18.38*	30.50±12.18	37.53±20.33
Östrojen (pq/mL)	52.40±24.05*	26.36±6.95	44.18±24.52 ⁺	31.58±15.67
n	14	22	14	22

Y Grubu: yüksek östrojen grubu, D Grubu: düşük östrojen grubu, U Grubu: başarısız grup, S Grubu: başarılı, n: sayı.

*: p<0.05 Östrojen grupları arasında yaş ve östrojen seviyesinin karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi).

⁺: p<0.05 Başarı grupları arasında yaş ve östrojen seviyesinin karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi).

6.3. Klinik Bulgular

6.3.1. Klinking Temporomandibular Eklem Ağrısı ve Eklem Sesleri

Östrojen ve başarı grupları klinik bulgular (Palpasyonda TME ağrısı, ağrının seyri, ve eklem sesleri) ile karşılaştırılmıştır. Klinik bulgular düşük östrojen grubunda yüksek östrojen grubuna göre daha sık olarak tespit edilmiş olsa da iki grup arasında klinik bulguların varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p<0.05) (Tablo 2). Benzer şekilde klinik bulgular başarılı ve başarısız gruplar arasında da karşılaştırıldığında klinik bulgular başarılı grupta daha çok izlense de başarılı ve başarısız gruplar arasında klinik bulguların varlığı açısından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p>0.05) (Tablo 3).

Tablo 2. Östrojen gruplarının klinik veriler ile karşılaştırılması.

	Palpasyonda TME Ağrısı		Ağrının Seyri		Eklem Sesleri	
	var	yok	Devamlı	Ara sıra	var	yok
D Grubu	16	6	8	14	18	4
Y Grubu	9	5	7	7	11	3
p	0.592		0.418		0.810	

p: Ki-kare testi sonucu, TME: temporomandibular eklem, D grubu: düşük östrojen grubu, Y grubu: yüksek östrojen grubu.

Tablo 3. Başarılı ve başarısız grupların klinik veriler ile karşılaştırılması.

	Palpasyonda TME Ağrısı		Ağrının Seyri		Eklem Sesleri	
	var	yok	Devamlı	Ara sıra	var	yok
U Grubu	10	4	5	9	12	2
S Grubu	15	7	10	12	17	5
p	0.837		0.563		0.533	

p: Ki-kare testi sonucu, TME: temporomandibular eklem, U Grubu: başarısız grup, S Grubu: başarılı grup.

6.3.2. Maksimum Ağız Açıklığı

İşlem öncesi ve işlem sonrası MAA değerleri açısından başarılı gruptaki değerler başarısız gruptaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Maksimum ağız açıklığının işlem öncesi ve işlem sonrası değerleri başarılı ve başarısız gruplar içinde karşılaştırılmıştır. Başarılı gruptaki işlem sonrası MAA açıklığı değerleri işlem öncesi MAA değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4). Bunun yanında başarısız gruptaki işlem sonrası MAA değerleri işlem öncesi MAA değerlerine göre artış gösterse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Başarı grubundaki MAA değerlerinin karşılaştırılması.

	Pre-op MAA (mm)	Post-op MAA (mm)
U Grubu	29.07±5.81	31.28±4.06
S Grubu	36.04±5.86*	40.04±2.88* ⁺

U Grubu: başarısız grup, S Grubu: başarılı, MAA:maksimum ağız açıklığı, Pre-op: işlem öncesi, Post-op: işlem sonrası altıncı ay, mm: milimetre.

⁺: $p<0.05$ Grup içinde işlem öncesi ve işlem sonrası MAA değerlerinin karşılaştırılması (Paired-t testi).

*: $p<0.05$ Gruplar arasında işlem öncesi ve işlem sonrası MAA değerlerinin karşılaştırılması (Student-t testi).

İşlem öncesi ve işlem sonrası MAA değerleri açısından düşük ve yüksek östrojen grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

İşlem sonrası MAA değerleri işlem öncesi MAA değerlerine göre düşük ve yüksek östrojen gruplarının ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Östrojen grupları arasında MAA değerlerinin karşılaştırılması.

	Pre-op MAA (mm)	Post-op MAA (mm)
D Grubu	34.81±6.35	37.72±4.87*
Y Grubu	31.00±6.81	34.92±6.08*

p: Student-t test sonuçları, Y Grubu: yüksek östrojen grubu, D Grubu: düşük östrojen grubu, MAA: maksimum ağız açıklığı, Pre-op: işlem öncesi, Post-op: işlem sonrası altıncı ay, mm: milimetre.

*: $p<0.05$ Grup içinde işlem öncesi ve işlem sonrası MAA değerlerinin karşılaştırılması (Paired-t testi).

6.3.3. VAS Skorları

Başarılı grupta başarısız gruba göre FVAS ve GVAS değerleri işlem öncesinde daha yüksek, işlem sonrasında ise daha düşük olarak belirlenmiştir. Ancak işlem öncesi ve işlem sonrası hem GVAS hem de FVAS değerleri açısından başarılı ve başarısız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6). Başarılı ve başarısız gruplar işlem öncesi ve işlem sonrası GVAS ve FVAS değerlerine göre karşılaştırıldığında hem başarılı hem de başarısız grupta işlem sonrası GVAS ve FVAS değerlerinin işlem öncesi GVAS ve FVAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Başarı gruplarında GVAS ve FVAS değerlerinin karşılaştırılması.

	Pre-op GVAS (mm)	Post-op GVAS (mm)	Pre-op FVAS (mm)	Post-op FVAS (mm)
U Grubu	67.14±16.13*	49.28±23.27	66.78±22.75*	48.92±26.03
S Grubu	72.40±16.63*	46.59±21.17	70.00±16.25*	41.80±20.73

U Grubu: başarısız grup, S Grubu: başarılı, MAA: maksimum ağız açıklığı, Pre-op: işlem öncesi, Post-op: işlem sonrası altıncı ay, GVAS: genel ağrı skoru, FVAS: fonksiyonel ağrı skoru, mm: milimetre.

*: $p<0.05$ Grup içinde işlem öncesi ve işlem sonrası FVAS ve GVAS değerlerinin karşılaştırılması (Paired-t testi).

Düşük östrojen grubunda yüksek östrojen grubuna göre FVAS ve GVAS değerleri işlem öncesinde daha yüksek, işlem sonrasında ise daha düşük olarak belirlenmiştir. Ancak Yüksek ve düşük östrojen grupları arasında işlem öncesi ve işlem sonrası hem GVAS hem de FVAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7). Düşük ve yüksek östrojen grupları işlem öncesi ve işlem sonrası GVAS ve FVAS değerleri arasında karşılaştırıldığında hem düşük hem de yüksek östrojen grubunda işlem sonrası GVAS ve FVAS değerlerinin işlem öncesi GVAS ve FVAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Östrojen grupları arasında GVAS ve FVAS değerlerinin karşılaştırılması.

	Pre-op GVAS (mm)	Post-op GVAS (mm)	Pre-op FVAS (mm)	Post-op FVAS (mm)
D Grubu	71.81±18.29*	43.63±21.77	72.50±17.37*	42.50±21.19
Y Grubu	68.07±13.26*	53.92±20.86	62.85±20.06*	47.85±25.69

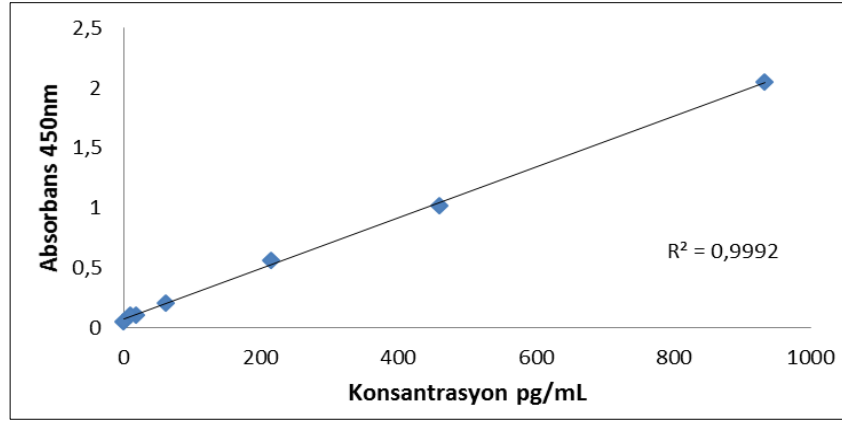
D grubu: düşük östrojen grubu, Y grubu: yüksek östrojen grubu, MAA: maksimum ağız açıklığı, Pre-op: işlem öncesi, Post-op: işlem sonrası altıncı ay, GVAS: genel ağrı skoru, FVAS: fonksiyonel ağrı skoru, mm: milimetre.

*: $p<0.05$ Grup içinde işlem öncesi ve sonrası FVAS ve GVAS değerlerinin karşılaştırılması (Paired-t testi).

6.4. Mediatör Seviyeleri

6.4.1. İnterlökin 1 Beta

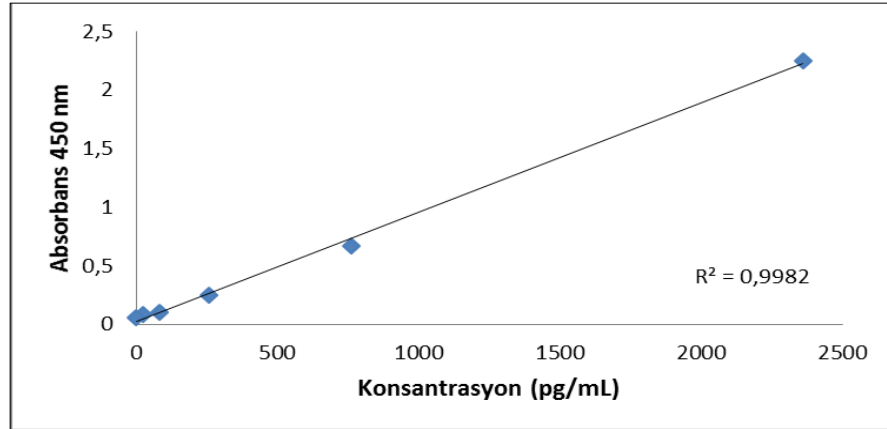
Hastalardan alınan TME sinoviyal sıvı örneklerinin tamamında IL-1 β varlığı tespit edilmiştir. Çalışma hastalarımızdaki ortalama IL-1 β konsantrasyonu 184.09±193.38 pg/ml (5.86–863.20pg/ml) olarak ölçülmüştür.



Şekil 13. IL-1 β standart grafiği.

6.4.2. İnterlökin 6

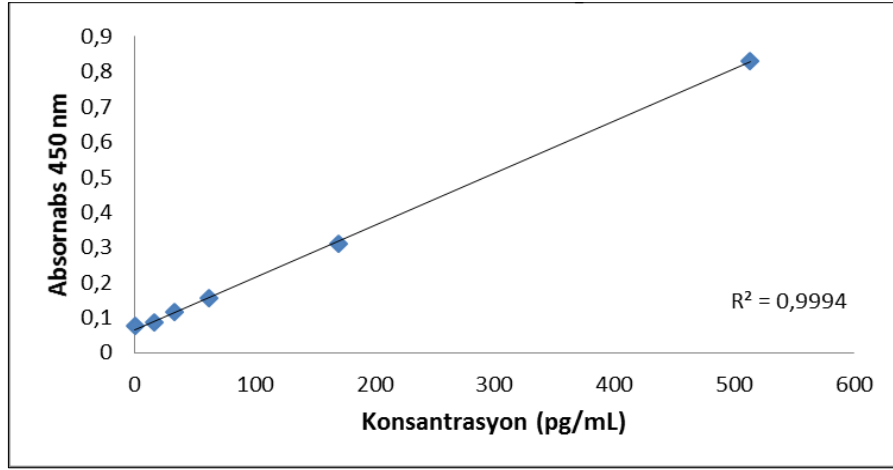
Hastalardan alınan TME sinoviyal sıvı örneklerinin tamamında IL-6 varlığı tespit edilmiştir. Çalışma hastalarımızdaki ortalama IL-6 konsantrasyonu 48 ± 36.71 pg/ml (18.08–195.44 pg/ml) ölçülmüştür.



Şekil 14. IL-6 standart grafiği.

6.4.3. İnterlökin 8

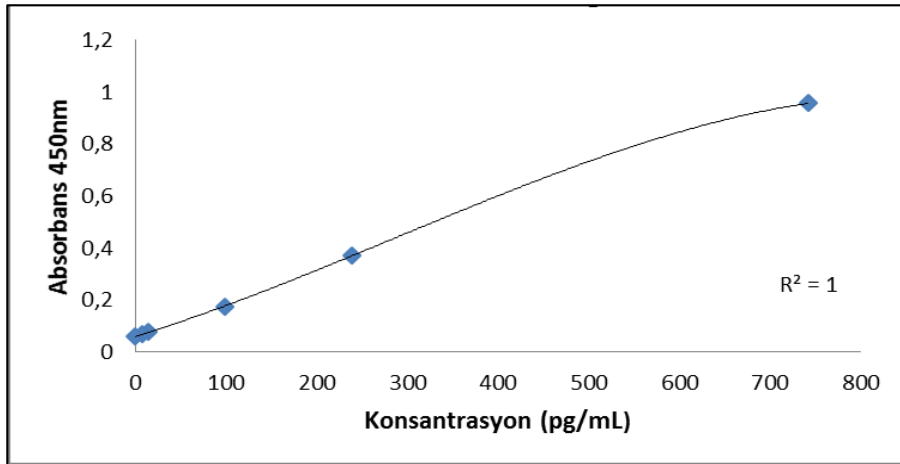
Hastalardan alınan TME sinoviyal sıvı örneklerinin tamamında IL-8 varlığı tespit edilmiştir. Çalışma hastalarımızdaki ortalama IL-8 konsantrasyonu 131.55 ± 58.13 pg/ml (6.47–229.01 pg/ml) olarak ölçülmüştür.



Şekil 15. IL-8 standart grafiği.

6.4.4. İnterlökin 10

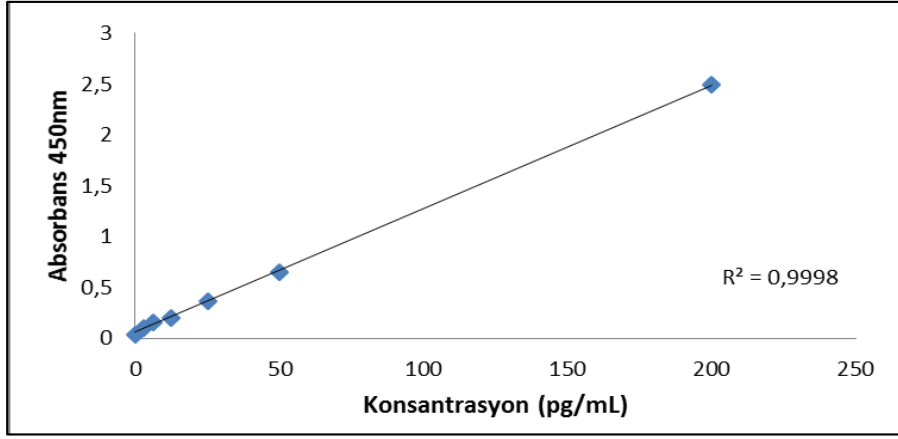
Temporomandibular eklem sinoviyal sıvısındaki IL-10 varlığı hastalarımızın 14'ünde tespit edilmiş olup 22 hastanın sinoviyal sıvısında IL-10 varlığı tespit edilememiştir. Çalışma hastalarımızdaki ortalama IL-10 konsantrasyonu 7.00 ± 0.21 pg/ml (0–181.59 pg/ml) olarak ölçülmüştür.



Şekil 16. IL-10 standart grafiği.

6.4.5. İnterlökin 12

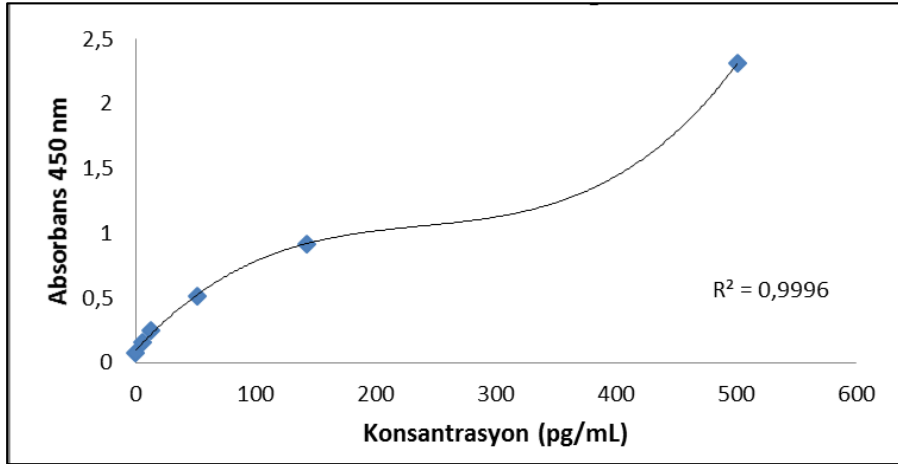
Hastalardan alınan TME sinoviyal sıvı örneklerinin tamamında IL-12 varlığı tespit edilmiştir. Çalışma hastalarımızdaki ortalama IL-12 konsantrasyonu 2.85 ± 1.11 pg/ml (1.79–6,36 pg/ml) olarak ölçülmüştür.



Şekil 17. IL-12 standart grafiği.

6.4.6. Tümör Nekroz Faktör Alfa

Hastalardan alınan TME sinoviyal sıvı örneklerinin tamamında TNF- α varlığı tespit edilmiştir. Çalışma hastalarımızdaki TNF- α konsantrasyonu 2.73 ± 2.04 pg/ml (0.30 – 8.48 pg/ml) olarak ölçülmüştür.



Şekil 18. TNF- α standart grafiği.

6.4.7. Mediatörler ve Klinik Bulgular Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Palpasyonda TME ağrısı olmayan bireylerde IL-8 ve IL-12 konsantrasyonları palpasyonda TME ağrısı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte kronik ağrı duyan bireylerde de IL-1 β seviyesi kronik ağrı duymayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak eklem sesleri ile IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α seviyeleri arasında istatistiksek olarak anlamlı bir etkileşim bulunamamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Mediatorler ve klinik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	Palpasyonda TME Ağrısı		Ağrının Seyri		Eklem Sesleri	
	var	yok	Devamlı	Ara sıra	var	yok
IL-1β (pg/ml)	190.04 $\pm$ 226.04	170.57 $\pm$ 89.31	261.83 $\pm$ 263.97	128.56 $\pm$ 94.34*	183.32 $\pm$ 198.90	187.29 $\pm$ 183.09
IL-6 (pg/ml)	50.97 $\pm$ 42,13	36.27 $\pm$ 17.07	60.16 $\pm$ 52.45	36.72 $\pm$ 13.87	47.41 $\pm$ 39.70	42.63 $\pm$ 21.99
IL-8 (pg/ml)	113.74 $\pm$ 52.91	171.97 $\pm$ 50.50*	127.26 $\pm$ 57.30	134.62 $\pm$ 59.93	130.76 $\pm$ 59.01	134.71 $\pm$ 58.71
IL-10 (pg/ml)	8.98 $\pm$ 36.12	2.50 $\pm$ 5.66	12.79 $\pm$ 46.71	2.87 $\pm$ 5.22	8.68 $\pm$ 33.55	0.05 $\pm$ 0.13
IL-12 (pg/ml)	2.57 $\pm$ 0.88	3.48 $\pm$ 1.37*	2.59 $\pm$ 1.06	3.04 $\pm$ 1.14	2.76 $\pm$ 1.01	3.23 $\pm$ 1.50
TNF-α (pg/ml)	2.71 $\pm$ 2.00	2.77 $\pm$ 2.23	2.53 $\pm$ 1.61	2.87 $\pm$ 2.32	2.93 $\pm$ 2.16	1.89 $\pm$ 1.22

*: p<0.05 Student-t testi sonucu, IL: interleukin, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa, TME: Temporomandibular eklem.

6.4.8. Mediator Seviyeleri ve Başarı Gruplarının Karşılaştırılması

Temporomandibular eklem sinoviyal sıvısındaki IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α konsantrasyonları başarılı ve başarısız gruplar arasında karşılaştırılmıştır. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α konsantrasyonları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). İnterlökin 1 β dışında diğer tüm mediator konsantrasyonları başarılı grupta daha yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Başarı gruplarında mediator seviyelerinin ile karşılaştırılması.

	IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12	TNF- α
U Grubu	227.59 $\pm$ 266.47	42.26 $\pm$ 23.12	129.90 $\pm$ 63.16	1.88 $\pm$ 3.70	2.78 $\pm$ 0.93	2.63 $\pm$ 1.78
S Grubu	156.40 $\pm$ 127.71	49.17 $\pm$ 43.54	132.61 $\pm$ 56.20	10.26 $\pm$ 38.53	2.90 $\pm$ 1.23	2.80 $\pm$ 2.23

U Grubu: başarısız grup, S Grubu: başarılı grup, IL: interlökin, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa.

6.4.9. Mediator Seviyeleri ve Östrojen Gruplarının Karşılaştırılması

Sinoviyal sıvı mediatorlerinin seviyeleri düşük ve yüksek östrojen grupları arasında karşılaştırılmıştır ve TNF- α seviyesi düşük östrojen grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek östrojen grubunda göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 10). Geriye kalan mediatorlerden IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 seviyeleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Östrojen gruplarında mediator seviyelerinin ile karşılaştırılması.

	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	IL-12 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
D Grubu	189.79 $\pm$ 177.62	47.76 $\pm$ 42.37	130.51 $\pm$ 63.93	10.66 $\pm$ 38.48	2.80 $\pm$ 1.01	3.44 $\pm$ 2.19*
Y Grubu	175.13 $\pm$ 222.67	44.47 $\pm$ 26.85	133.19 $\pm$ 49.89	1.26 $\pm$ 2.66	2.93 $\pm$ 1.29	1.61 $\pm$ 1.12

D grubu: düşük östrojen grubu, Y grubu: yüksek östrojen grubu, IL: interlökin, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa, pg: pikogram, ml: mililitre.

*: $p<0.05$ Östrojen grupları arasında mediator konsantrasyonlarının karşılaştırılması (Student-t testi).

6.4.10. Regresyon Analizi ile Bulgular Arasındaki İlişkilerin Belirlenmesi

Uygulanan çoklu doğrusal regresyon analizi için ilk başta tüm bağımsız değişkenler modele dahil edilmiştir. Modelin ayarlanması "geriye doğru aşamalı" regresyon prosedürü ile gerçekleştirilmiştir. Bu prosedürün ilk aşamasında bütün değişkenler analize dahil edilir. Daha sonra, her bir değişkenin modeldeki anlamlık seviyesini belirlemek için sözkonusu değişken sanki en son modele girmiş gibi kısmi F testi yapılır. En küçük F değerini veren değişken modelden çıkarılır. Bu işlem, modele anlamlı katkısı olan bağımsız değişkenler belirlenene kadar devam eder.

6.4.10.1. Östrojen ve Mediatorler Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Östrojen ve IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α arasındaki etkileşimi değerlendirmek için bu regresyon modeli kullanılmıştır ve östrojen seviyesi ile TNF- α konsantrasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim içinde olduğu görülmüştür bulunmuştur ($p < 0.05$). Ancak diğer mediator konsantrasyonları ve östrojen seviyesi arasında benzer bir etkileşim bulunamamıştır ($p < 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tümör nekroz faktör alfa ve östrojen değerleri arasındaki regresyon analizi.

Bağımsız değişken	Tahmin edici faktör	Etki katsayısı (β)	p
Östrojen	TNF- α	0.477	0.017*

*: $p < 0.05$, p: regresyon analizi sonucu, TNF- α : tümör nekroz faktör alfa.

6.4.10.2. Ağrı ve Mediatorler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Uygulanan regresyon analizi sonucunda genel ağrı (VAS) değerlerinin IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α konsantrasyonları ile açıklanamadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). Aynı analiz ile fonksiyonel ağrı (FVAS) değerleri ile IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α konsantrasyonları arasındaki etkileşim incelendiğinde ise FVAS ile IL-6 ve IL-12 konsantrasyonlarının FVAS değerini açıklayabildiği görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Ağrı ve mediatörler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Bağımsız değişken	Tahmin edici faktör	Etki katsayısı (β)	p
FVAS	IL-8	0.318	0.044*
	IL-12	0.348	0.028*

*: $p < 0.05$, p: regresyon analizi sonucu, GVAS: genel ağrı skoru, FVAS: fonksiyonel ağrı skoru, IL: interlökin, β : regresyon etki katsayısı.

7. TARTIŞMA

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları sıklıkla kadınlarda görülen, ağız açıklığında kısıtlılık, TME'de spontan ya da fonksiyonda ağrı, çene hareketlerinde deviasyon ve limitasyon ile karakterize eklem rahatsızlığıdır. Kadınlarda eklem rahatsızlıkları çoğunlukla menapoz döneminde görülse de TME rahatsızlıkları genelde 20-45 yaş arasında teşhis edilmektedir ve bu durum birçok araştırmaya konu olmuştur (3, 41, 142).

Çalışmamızda TME rahatsızlıklarının oluşumunda ve şiddetinde etkili olduğu düşünülen hormonal faktörlerin değerlendirilmesi için hastaların serum östrojen seviyeleri klinik bulgular ile karşılaştırılmıştır. Daha sonra da bu bulgular ile sinoviyal sıvı örneklerindeki mediatörlerin karşılıklı etkileşimi incelenmiştir.

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları temporomandibular eklem yapısını, mastikatör kasları veya her ikisini birden ilgilendiren bir grup rahatsızlığı içermektedir. Bu rahatsızlıklar iskelet-kas sisteminde ağrılara, mandibular hareketlerde sınırlamalara ve aynı zamanda fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır (174). Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının orofasiyal bölge ağrılarının en sık karşılaşılan nedeni olduğu bildirilmiştir (175).

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları popülasyonun yaklaşık %10'unda görülmektedir. Kadınlarda görülen TME rahatsızlığının prevalansı erkeklere göre yaklaşık 2-5 kat daha fazladır ancak bu fark post-menapozal dönemde azalmaktadır (1, 2). Kadınlardaki TME rahatsızlıkları puberteden sonra daha sık izlenirken dördüncü dekata doğru bu prevalans azalır ve erkeklerdeki TME rahatsızlıklarının prevalansına benzer bir seviyeye geriler (1). Bunun nedeni ise ilerleyen yaşla birlikte menapoz gelişimine neden olacak şekilde östrojen seviyesinin iyice azalmasıdır. Kadınlarda menapozun genellikle 51 yaşında teşhis edildiği, ülkemizde ise bu sınırın 48-52 yaş arasında olduğu belirtilmiştir (176). Çalışmamıza dahil olan hastalar (ortalama yaş= 35.25±16.15) yaşlarına göre sınıflandırıldığında en çok hasta sayısının ikinci dekatta olduğu (n= 14) ve daha sonra 3. dekatla (n= 7) birlikte bu hasta yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda kadınların TME rahatsızlığı açısından erkeklere göre daha büyük risk altında olduğu ancak bunun nedeninin tam olarak bilinmediği

belirtilmiştir (77, 177). Kadınlarda ilgi çekici bir şekilde erkeklere göre daha fazla inflamasyon, yüz ağrısı ve çene kaslarıyla birlikte eklem bölgesinde hassasiyet de tespit edilmiştir (3, 11). Cinsiyetler arasında inflamasyon açısından görülen bu farkın da kadınlarda daha sık görülen TME rahatsızlıklarının prevelansında etkili olabileceği düşünülmüştür (3). Çalışmalarda bu inflamasyonun artiküler kartilajda dejenerasyona neden olduğu ve bunun sonucu olarak TME rahatsızlıklarının gelişebileceği belirtilmiştir (178). Warren ve ark. (3) da TME rahatsızlığının cinsiyetler arasında belirgin bir prevelans farkı göstermesinin üç sebebi olabileceğini belirtmişlerdir. Bunlardan birincisi iki cinsiyet arasındaki biyolojik ve fizyolojik farklılıklar sonucu kadınların erkeklere göre TME rahatsızlığı açısından daha savunmasız olabileceğidir. İkincisi davranışsal farklılıklar ve üçüncüsü de genetik farklılıklardır.

Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının kadınlarda erkeklere göre sık ve şiddetli görülmesi östrojenin TME inflamasyonunu tetiklediği görüşünü desteklemektedir (179). Landi ve ark. (13) çalışmalarında hem erkek hem de kadın TME rahatsızlığı bulunan hastalarda serum östrojen seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte TME şikayeti bulunan hem erkek hem de menstruasyonun luteal fazında olan kadın hastalarda östrojen seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu da belirtmişlerdir. Doğurgan kadınlardaki serum östrojen seviyesi menstrual siklus süresince değişiklik gösterse de ortalama olarak erkeklerde görülen seviyenin 3-10 kat üstünde seyretmektedir (9). Guan ve ark. (180) yürüttükleri hayvan çalışmasında serum östrojen seviyesinin azalmasıyla birlikte TME enflamasyonun da azaldığını tespit etmişlerdir. Östrojen sadece gonadlardan değil aynı zamanda yağ, beyin, kartilaj ve kemik gibi dokulardan da parakrin ve intraktrin etki oluşturacak şekilde salgılanabilir ve bu nedenle östrojen seviyesi sistemik olarak düşük olsa bile TME'deki lokal konsantrasyonunun da etkisi dahil olduğunda fonksiyonel olarak anlamlı bir işlev ortaya koyabilir (181).

Baş ve yüz ağrıları sıklıkla TME rahatsızlıklarıyla bağlantılı olarak ifade edilmektedirler. Ağrı sıklıkla puberte döneminde başlayıp reproduktif dönemde en şiddetli halini alır. Reproduktif hormonların ve özellikle östrojenin ağrı algısı ve iletimi üzerine olan etkileri farklı çalışmalarda bildirilmiştir (86-90). Ağrı temporomandibular eklem rahatsızlıklarının karakteristik bulgusudur ve çoğu zaman hastaların medikal tedavi arayışında olmalarının ana sebebidir (174). Yapılan çalışmalarda kadınların

erkeklerle göre ağrıya karşı daha duyarlı olduğu görülmüştür (182). Ağrı ve inflamasyonun cinsiyetler arasında fark göstermesinin nedenlerinden biri olarak literatürde cinsiyet hormonlarının etkisinden bahsedilmiştir (175). Zubieta ve ark. (183) düşük östrojen seviyelerinde kadınların derin ağrıyı daha zor tolere edebildiğini ancak ekzojen östrojen verilen kadınlarda ağrı hassasiyetinin azaldığını belirtmişlerdir. Bunu destekleyen bulgulardan bir tanesi kadınlar ve erkekler arasında puberte öncesi TME rahatsızlığı prevelansı açısından bir fark görülmemesidir. Bunu takiben kadınlarda puberte sonrası bu prevelans hızla artmakta ve ikinci dekatta pik yapmaktadır (184). Bu fark cinsiyet hormonlarının cinsiyetler arasındaki prevelansta etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak hormonların TME rahatsızlıklarının gelişimindeki etkisi tam olarak çözülememiştir (180).

Duyulan ağrı türü ve bu ağrının şiddeti de cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin gerginlik/tansiyon tipi ağrılara kadınlarda daha çok rastlanır. Kadınlar erkeklerle göre daha sık migren, RA ve TME ağrısı şikayetinde bulunurlar. Küme (cluster) baş ağrısı, ülser, pankreatik ve post-herpetik nevraljiye ise erkeklerde daha çok rastlanır (185). Aynı tür ağrılar ele alındığında ise kadınlar daha uzun süren, anatomik olarak yayılan, daha ciddi ve daha sık ağrı duyduklarını belirtmişlerdir (72). Bununla birlikte kronik TME ve kas ağrılarının hastaları tedavi aramaya iten en önemli faktör olduğu belirtilmiştir (72). Ağrı TME'yi innerve eden birincil afferent nöronlardaki hiperaktivite kaynaklı olabilir. Temporomandibular eklem ağrılarının gelişimindeki mekanizma tam olarak ortaya koyulamamış olsa da inatçı ağrılar periferik ve santral mekanizmalar ile düzenlendiği düşünülmektedir (186). Temporomandibular eklem nosiseptif ağrı iletimini sağlayan nöronlar trigeminal ganglionda yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada östrojen reseptör- α ve östrojen reseptör- β 'nin varlığı trigeminal nöronlarda tespit edilmiştir (187). Puri ve ark. (90) östrojenin trigeminal ganglionu etkileyerek bu nosiseptif ağrı algısını arttırabileceğini göstermişlerdir. Çalışmacılar bununla beraber TME ağrıları üzerinde etkili olan en önemli faktörlerden birinin de östrojen olduğunu belirtmişlerdir. Ağrı algısında diğer etkili faktörlerden biri de sodyum kapılı voltaj kanallarıdır (Nav). Bu kapılar nöronlardaki aksiyon potansiyeli oluşumunun depolarizasyon fazında görevlidir ve ağrı iletiminde anahtar regülatörlerden biridir (188). Alt tip olarak şimdiye kadar 9 farklı Nav kapısı bulunmuştur (Nav 1.1 – 1.9). Özellikle Nav 1.7 insanlarda görülen ağrı rahatsızlıklarında önemli rol oynamaktadır ve

fonksiyonunda meydana gelen bir bozulma ağrının tamamıyla ortadan kalkmasını sağlamaktadır (189). Benzer şekilde Nav 1.7'nin bloklanması inflame TME'de hiperaljeziyi etkili bir şekilde düşürmektedir (86). Hayvan çalışmalarında da östrojenin TME afferent sinirlerinde uyarılabilirliği, sensoriyel sinirlerde de duyarlılığı arttırdığı bulunmuştur (12). Bi ve ark. (10) da çalışmalarında artmış seviyelerdeki östrojenin trigeminal ganglionda yer alan Nav 1.7'i etkileyerek TME inflamasyonuna bağlı hiperaljeziye neden olabileceğini savunmuşlardır.

Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının tedavisi için invaziv olmayan (Okluzaal splint, fizik tedavi, medikal tedavi ve hasta eğitimi), minimal invaziv (Enjeksiyonlar, artroskopi ve artrosentez) ve cerrahi tedavi yöntemleri (kondilotomi, artrotomi, koronoidektomi ve total eklem protezi) kullanılmaktadır (19, 20). Bununla birlikte TME rahatsızlığına sahip bireylerin çoğunda invaziv olmayan tedavi seçeneklerinin semptomları hafifletilmede etkili olduğu bildirilmektedir (132). Spitzer ve ark. (134) iskelet-kas sistemi rahatsızlıklarının %90'ında günler ve haftalar içerisinde hastalığın kendi kendini limitlediğini belirtmişlerdir. Leeuw ve ark. (190) da benzer şekilde OA ve İD hastalarında rahatsızlığın kendi kendini limitlediğini ve cerrahi olmayan tedavinin uzun dönemde cerrahi tedaviden daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar aynı zamanda cerrahi olmayan tedavinin bu süreci hastalar açısından daha kabul edilebilir bir şekilde sürdürmelerine olanak sağladığını da belirtmişlerdir.

Günümüzde farklı TME rahatsızlıklarının tedavisinde artrosentez sıklıkla kullanılmaktadır. Her ne kadar asıl endikasyonu kapalı kilitlenme vakaları olsa da dejeneratif eklem hastalığında, romatoid artiritte, redüksiyonsuz disk deplasmanlarında ve konservatif tedavilerin yetersiz kalabileceğinin düşünüldüğü ağırlı redüksiyonlu disk deplasmanlarında da artrosentez tedavisi uygulanabilir (191). Farklı çalışmalarda redüksiyonsuz disk deplasmanı veya kapalı kilitlenme bulunan hastalarda artrosentez sonrası olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (20, 156, 192, 193). Bununla birlikte artrosentez redüksiyonlu disk deplasmanı hastalarında “klik” sesinde ve/veya ağrı seviyesinde azalma sağlamak için de kullanılmaktadır (194, 195). Stenega ve ark. (196) da benzer şekilde tedavi basamağının hastalığın şiddetine göre seçilebileceğini ve uygun vakalarda artrosentezin ilk tedavi basamağı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Artrosententez üst eklem boşluğunun irrigasyonunu temel alan, TME rahatsızlıklarının tedavilerinde sıklıkla ve başarıyla kullanılan minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Murakami ve ark. (19) 1987’de TME artrosentezini hidrolik basınç ve pompalama sonrası manipülasyon olarak tanımlamıştır. Nitzan (20) ise 1991 yılında iki kanülü farklı iki noktadan üst eklem boşluğuna yerleştirerek üst eklem boşluğunun RL ile irrigasyonu tarif etmiştir. Nitzan’ın tarif ettiği bu yöntem TME internal düzensizliklerinin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Artrosentez tedavisi sonrası iki hafta içerisinde TME şikayetlerinin hızlı bir şekilde gerilediği görülmektedir (21). İşlemin basit, yüksek başarıya sahip olması ve düşük risk içermesinin yanında cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi seçenekleri arasında bir geçiş tedavisi rolü görmesi de klinisyenlerin bu tedaviyi sıklıkla tercih etmesine neden olmuştur (163).

Prosedür basit ve minimal invaziv olsa da çift enjeksiyon bölgesi içermesi ve kanüllerin bazı durumlarda üst eklem boşluğuna yerleştirilememesi komfordsuzluğa, fasiyal sinir hasarına, işlem süresinin uzamasına ve düzgün bir lavaj yapılamamasına neden olabilir. Bu dezavantajlar sebebiyle klinisyenler artrosentez tekniğinde bazı değişiklikler yapma ihtiyacı duymuşlardır (160, 164, 165).

Guarda-Nardini ve ark. (160) çift enjeksiyona bağlı komplikasyonları ekarte edebilmek için üst eklem boşluğuna sıvı girişi ve çıkışının tek bir enjeksiyon bölgesinden tek bir kanülle yapıldığı “tek kanallı artrosentez” tekniğini tanımlamışlardır. Ancak bu teknikte irrigasyon ve lizis için uygulanabilen basıncın yetersiz kalabileceği ve tedavi başarısının bu sebeple düşük olabileceği belirtilmiştir (165). Şentürk ve ark. (163) geniş çaplı derlemelerinde bu tekniğin olası dezavantajlarına rağmen uzun dönemdir başarılı bir şekilde kullanıldığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte Rehman ve ark. (167) işlem sırasında irrigasyon solüsyonunun hem girişinin hem de çıkışının aynı aygıttan yapılabilmesine izin veren iki kanüllü ve iki kanallı yeni bir aygıt (Shepard kanülü) geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu aygıtlarla artrosentez işlemini uzun yıllar boyunca uygulamışlardır. Kullanılan bu yöntemin işlemi kolaylaştırdığı ve aynı zamanda başarı oranını arttırdığını belirtmişlerdir. McCain (163) de artrosentez işlemini bu tekniğe benzer bir şekilde iki kanal ve iki kanül içeren “Cain kanülü” ile uygulamıştır. Ancak literatürde tekniğin başarısını değerlendirebilmek için yeterli sayıda çalışma bulunmadığı

belirtilmiştir (159, 163). Bu tekniklerin dezavantajlarından biri teknikte kullanılan aygıtların tek kanallı kanüllere göre daha kalın olması ve sinir hasarı açısından risk oluşturmalarıdır. Ayrıca kullanılan bu aygıtların uç kısmının küntleşmesi sonucu enfeksiyon riskinin artabileceği belirtilmiştir. Tekniğin diğer bir dezavantajı ise kanülün sterilizasyon sonrası tekrar kullanımının güç olmasıdır (165, 167).

Rahal ve ark. (168) bu dezavantajları göz önünde bulundurarak 18 gauge'lık 2 kanülün "Y" şeklinde birleştirilmesiyle geliştirilen tek kullanımlık "iki kanallı aygıt" ile "tek girişli artrosentez" tekniğini tanımlamışlardır. Bu artrosentez tekniğini kullandıkları 200'ü aşkın hastada komplikasyon gelişmediğini bildirmişlerdir.

Öreroğlu ve ark. (169) birbiri içine yerleştirilen iki kanül kullanarak "tek giriş noktası kullanılan kosentrik kanallı kanül" metodunu tanımlamışlardır. İrrigasyonu iç taraftaki kanülden yaparak sıvı çıkışını dış taraftaki kanül ile iç taraftaki kanül arasında kalan boşluktan gerçekleştirmişlerdir. Bu tekniğin avantajlarından birini tek kanallı artrosenteze göre yüksek hacimli ve basınçlı irrigasyonun uygulanabilmesi olarak belirtmişlerdir. Diğer bir avantajını ise ikinci kanülün zaten üst eklem boşluğu içinde bulunan ilk kanülün içinden üst eklem boşluğuna yerleştirilebilmesi olarak belirtmişlerdir (163).

Çift giriş noktası içeren tekniklerde öndeki kanülün yerleştirilmesi genellikle daha zordur. Bu nedenle ikinci kanülün ilk kanülün 3-4 mm önüne yerleştirilmesi önerilerek çift girişli artrosentez tekniğinde yeni bir anatomik nokta ve buna bağlı yeni bir yöntem tarif edilmiştir. Araştırmacılar bu yöntemde ikinci kanülün ilk kanülün 3-4 mm önüne yerleştirilmesinin disk hasarına ve yetersiz irrigasyona neden olabileceğini belirtmişlerdir (166). Araştırmacılar işlemi basitleştirmek amacıyla ikinci kanülün ilkine paralel bir şekilde ve onun 3 mm arkasına yerleştirilmesinin daha efektif olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte ön tarafa yerleştirilen kanülün başarısız olduğu durumlarda "arka tarafa yerleştirilen kanül" tekniğin kullanılabileceği belirtilmiştir (165). Laskin (166) de bu önerileri destekler şekilde ön tarafa yerleştirilen kanülün diski ve kartilajı zedeleme riskinin bulunduğunu ve iki kanülün de arka tarafa yerleştirildiğinde sıvı çıkışının daha kolay gerçekleştiğini belirtmiştir.

Biz de TME şikayetiyle bölümümüze başvuran hastalarda klinik ve radyolojik değerlendirme sonrası tespit edilen semptom ve bulguları değerlendirdik. Daha sonra bu

hastalardan ilk basamak tedavisi olarak artrosentez endikasyonu koyduğumuz hastaları çalışmamıza dahil ederek bu hastalara artrosentez tedavisi uyguladık.

Tek kanül tekniği çift kanül tekniğine göre daha tolere edilebilir olsa da tedavi açısından bir avantajı yoktur. Ayrıca çift kanüllü artrosentezde irrigasyon sırasında oluşturulan intra-artiküler basınç tek kanüllü teknikte oluşturulamamaktadır (172). Çift kanal içeren tek kanüllü aygıtların elde edilme zorluğu, tek kanüllü teknikte istenilen intra-artiküler basıncın elde edilememesi ve rutinde kullandığımız çift kanüllü artrosentez tekniği konusunda yeterli tecrübeye sahip olmamız nedeniyle çalışmamızda çift kanül tekniği kullanılmıştır. Laskin'in (166) tanımladığı şekilde ilk kanül yerleştirilmiştir ve daha sonra ikinci kanül bu girişin 3-4 mm önünden yapılmıştır. İkinci kanülden sıvı çıkışı alınamaması durumunda ikinci kanül geri çekilerek ilk kanülün 3 mm arkasından üst eklem boşluğuna yerleştirilmiştir.

Artrosentez ağrı üzerindeki etkisini üst eklem boşluğundaki sitokin ve bradikinin gibi mediatörleri etkili biçimde uzaklaştırarak gösterir. Yapılan çalışmalarda yeterli miktarda mediatörün uzaklaştırılabilmesi için işlemde kullanılan sıvı miktarının en az 250-300 ml olması gerektiği belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda literatüre benzer şekilde lavaj işlemini en az 250 cc RL kullanarak gerçekleştirdik (162).

Artrosentez uygulamasının popüler bir hale gelmesiyle birlikte literatürde bu yöntemin başarı oranları bildirilmeye başlanmıştır. Nitzan (20, 192) farklı çalışmalarında artrosentezin başarı oranını %91 ve %96.5 olarak rapor etmiştir. Hosaka ve ark. (157) 6 aylık takipte Murakami ve ark.'na (164) benzer şekilde başarı oranının %70 olduğunu ve bununla birlikte kendi çalışmalarındaki başarı oranının 3 sene sonunda %78.9'a çıktığını bildirmişlerdir. Bu bulguları destekler şekilde Önder ve ark. (21) ise uzun dönem takiplerinde artrosentez tedavisi uyguladıkları hastalarda tedavi etkinliğinin 36 aya kadar sürdüğünü belirtmişlerdir. Artrosentezin kapalı kilitlenmenin tedavisinde uzun dönemde başarılı olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber farklı çalışmalarda en uzun başarılı takip 48.7 ay olarak bildirilmiştir (197, 198). Artrosentezin 3 yıllık tedavi başarısı farklı çalışmalarda %78-95 arasında belirtilmiştir (157, 198).

Artrosentez yönteminin basitliği ve yüksek başarısı bu yöntemin TME rahatsızlıklarının tedavisinde sık olarak tercih edilmesini sağlamıştır. Bununla birlikte zaman içerisinde artrosentez uygulamasına ek olarak eklem için ilaç uygulamaları

gündeme gelmiştir. Artrosentez sonrası eklem içi enjeksiyon amacıyla en çok kullanılan ilaçlar kortikosteroidler, NSAID'ler ve HA'dır.

Adrenal korteks tarafından salgılanan kortikosteroidler anti-inflamatuar, anti-allerjik ve immunsupresif etkiye sahiptirler. İnflamasyon nedeniyle oluşan hipomobility ve ağrıyı azaltmada etkili olmalarına rağmen doza bağlı olarak adrenal korteksin baskılanmasına neden olup ciddi yan etkiler oluşturabilmektedirler. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı sonucu artiküler kartilajda erozyonlar görülebilmektedir. Ancak bu problemler doz ayarlamasıyla minimuma indirilebilir (199). İlk defa TME osteoartritinde eklem içi kortikosteroid uygulaması 1953 yılında Horton (200) tarafından rapor edilmiştir. İlerleyen yıllarda farklı çalışmalar da bu uygulamanın eklem ağrılarında rahatlama sağladığı belirtilmiştir (201, 202). Kortikosteroidler özellikle ilaç tedavisi, egzersiz ve splint tedavisi gibi diğer konservatif tedavi yöntemlerinin yeterli olmadığı TME rahatsızlıklarında tedaviye yardımcı olarak kullanılabilirler (202).

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini baskırlar. Bu özellikleri nedeniyle RA ve OA gibi akut ve kronik inflamatuvar eklem rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Eklemde inflamasyona neden olan mediatörler eklem damarsal yapısı yüzünden kolayca uzaklaştırılmaz ve uzun süre etki gösterirler. Bu sebeple NSAID'lerin eklem içi uygulanması gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar ağrıda rahatlama sağlamalarının yanında lokal olarak uygulandıkları için NSAID'lerin neden olduğu gastrik ülser ve nefrotoksisiteye de neden olmadıkları bildirilmiştir (203).

Hyalüronik asit poli-disakkarit ünitelerinin doğrusal olarak birleşmesinden meydana gelmektedir. Eklemde kondrosit ve sinovisitler tarafından sentezlenen HA normal şartlar altında sinoviyal sıvının viskozitesinden sorumludur (171). Eklem içi ve eklem dışı aşırı yüklerin TME'yi etkilemesi sonucu HA'nın sağladığı lubrikasyon mekanizması bozulur (204). Bu aşırı yüklenme hipoksik reperfüzyon siklusunu harekete geçirerek superoksidad ve hidroksil anyonları gibi oksijen radikallerinin sinoviyal sıvıda açığa çıkmasına neden olur. Bu radikaller de HA'nın yıkımına neden olarak eklemde belirgin viskozite ve lubrikasyon kaybına sebep olurlar (171). Bu lubrikasyon kaybı eklemde adezyonun ve sürtünmenin artmasına ayrıca yırtılma ve kopmalara yol açarak TME rahatsızlıklarının gelişmesine neden olur. Lubrikasyon fonksiyonunu restore edip

bu durumun önüne geçebilmek için HA enjeksiyonu uygulamasının faydalı olabileceği belirtilmiştir (143, 205).

Artrosentez sonrası HA enjeksiyonun potansiyel faydası işlem sonrası çene hareketlerini kolaylaştırmasıdır (143). Hyalüronik asit uygulaması eklem yüzeyleri arasında kaygan bir tabaka oluşumunu sağlayarak hastanın tedavi sonra fizyoterapiye daha hızlı ve efektif bir şekilde başlamasını sağlar (206). İlk defa Kopp ve ark.'nın (207) TME rahatsızlıklarının tedavisi için eklem içi HA enjeksiyonu uygulamasını tarif etmelerini takiben ilerleyen yıllarda da farklı çalışmalarda HA enjeksiyonu sonrası olumlu sonuçlar alındığı rapor edilmiştir (172, 208). Hayvan çalışmalarında steroid ve HA'nın intra-artiküler enjeksiyondan sonra kemikte destrüktif değişiklikler gelişmesine rağmen uzun dönemde bu bölgelerde yeniden kemikleşme olduğu bildirilmiştir.

Çalışmalarda normal bir kondil ve disk ilişkisinin eklem içi sürtünme katsayısını azaltarak kondil-disk uyumunu arttıracığı belirtilmiştir (143, 209). Hyalüronik asit eklem yüzeyinin beslenmesinde ve eklem stabilizasyonunda görev alır. Sinovit hastalarında HA enjeksiyonunun endojen HA üretimini uyararak eklem içi yıkımın önüne geçtiği bildirilmiştir (210). Hyalüronik asit bu özellikleri nedeniyle OA'yı da içeren TME ve diğer eklem rahatsızlıklarının tedavisinde sıklıkla ve başarıyla kullanılmaktadır (211).

İntra-artiküler düşük molekül ağırlıklı HA enjeksiyonu OA tedavisi için TME ve diğer eklemlerde sıklıkla kullanılmaktadır (210, 212). Bu molekülün kullanımı, üst eklem boşluğundaki yarı ömrünün kısa olması sebebiyle literatürde tartışmalara konu olmuştur (206). Uygulanan HA'nın molekül ağırlığının karşılaştırıldığı farklı çalışmalar mevcut olup HA'nın molekül ağırlığı ve tedavi başarısı arasındaki ilişki literatürde net olarak ortaya koyulamamıştır (213). Yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asidin (YMAHA) düşük molekül ağırlıklı hyalüronik aside göre (DMAHA) başarılı bulunduğu çalışmalarda bu sonuç YMAHA'nın DMAHA'ya göre eklem boşluğundaki yarı ömrünün daha uzun olması, serbest radikallere karşı yapısında bulunan çapraz bağlar ile direnç göstermesi ve bu sayede daha düşük miktarda uygulanabilmesine bağlanmıştır (212, 213). Hyalüronik asitin anti-inflamatuvar ve analjezik özellikte olduğu ayrıca eklemden hem lubrikasyonu hem de eklem yüzeylerinin beslenmesini sağlayarak etki gösterdiği bildirilmiştir (206). Eklem içi HA enjeksiyonu TME rahatsızlıklarının tedavisinde her ne kadar olumlu sonuçlar gösterse de etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (199, 206).

Yapılan bir çalışmada eklem içi HA, kortikosteroid ve NSAID uygulamaları karşılaştırılmıştır (214). Araştırmacılar HA'nın ağrıyı azaltmada diğer ilaçlara göre daha başarılı olduğunu rapor etmişlerdir (215, 216). Bununla birlikte HA'nın TME rahatsızlıklarının tedavisindeki başarısını arttırmak için literatürde farklı uygulamaları içeren çalışmalar yapılmıştır.

Sato ve ark. (217) redüksiyonsuz disk deplasmanının tedavisi amacıyla 5 hafta boyunca haftada 1 kere eklem içi HA uygulamışlardır. Çalışmalarının sonucunda tek başına uygulanan HA'nın redüksiyonsuz disk deplasmanının tedavisinde etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.

Zardeneta ve ark. (218) çalışmalarında artrosentezin tek başına uygulandığı ve HA ile beraber uygulandığı iki ayrı prosedür de tedavi açısından başarılı bulunmuştur. Ancak HA uygulanan grupta sinoviyal sıvıdaki biyomarkerlar diğer gruba göre tedavi sonrasında anlamlı düşüş göstermiştir.

Guarda-Nardini ve ark. (172) çalışmalarında çift ve tek kanüllü artrosentez tekniklerini takiben tedavisi sonrası iki ayrı hasta grubuna HA enjeksiyonu uygulamışlardır. Tedavi başarıları arasında anlamlı bir fark olmadığını, iki tekniğin de 6 aylık takipte başarılı bulunduğunu belirtmişlerdir.

Artrosentez sonrası 5 hafta süresince haftada bir kere HA uygulamasının 6 aylık takipte oklüzal splintlere eş ayrıca 3 aylık takipte de anti-inflamatuvar ilaçlara göre daha başarılı olduğu belirtilmiştir (210, 219, 220).

Eski çalışmalarda artrosentez sonrası üst eklem boşluğuna HA enjekte edilmesinin artrosentezin tek başına uygulandığındaki başarısına göre anlamlı bir fark oluşturmadığı belirtilmiştir (20, 171). Ancak literatürdeki güncel çalışmalar HA ve artrosentezin birlikte uygulanmasının artrosentezin tek başına uygulanmasına göre kısa ve uzun dönemde daha başarılı olduğu yönündedir (143). Bunun yanında literatürde HA'nın avantajları diğer eklem içi uygulanan ilaçlara göre ağrıyı rahatlatmada kısmen daha başarılı olması ve pahalı bir ilaç olması dışında bir dezavantajının olmaması şeklinde belirtilmiştir (215). Bizde bu yüzden çalışmamızda artrosenteze ek olarak HA (Orthovisc, Biomeks, Türkiye) uygulaması tercih edilmiştir. Bu preparatın çalışmamızda yüksek molekül ağırlıklı olarak tercih edilmesinin sebebi literatürde bahsedilen molekül ağırlığına bağlı avantajlarından

faydalanmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı HA düşük hacimde kullanılabilmesi nedeniyle çalışmamızda artrosentez sonrası intra-artiküler olarak 1 ml hacminde HA uygulanmıştır.

Literatürde artrosentez tedavisinin başarısını belirleme de farklı parametreler kullanılmıştır. Bu parametreler içinde en sık kullanılanı MAA'dır. Hosaka ve ark. (157) çalışmalarında MAA'ya bağlı başarı kriterini tedavi sonrasındaki MAA değerinin 38 mm üstüne çıkması olarak belirlemişlerdir. Hamada ve ark. (104) ise bu değeri 38 mm olarak belirlemişlerdir. Bu kriter farklı diğer çalışmalarda 35–40 mm arasında belirtilmiştir (157, 221, 222).

Başarı için değerlendirilen diğer bir parametre ise ağrıdır. Ağrı numerik skala, davranışsal değerlendirme skalası ve sözel skala gibi farklı yöntemlerle değerlendirilebilir ancak bizim çalışmamızda literatürde de en sık kullanılan VAS yöntemi tercih edilmiştir (104, 105, 158, 172, 223). Literatürdeki çalışmalarda MAA'ya benzer şekilde VAS skorlarındaki düşüşün de farklı şekillerde değerlendirildiği görülmektedir. Bu skorların tedavi sonrasında belirli bir değerin altına düşmesi veya en az belirli bir oranda azalması başarı kriteri olarak belirlenmiştir (104, 162, 221, 224).

Artrosentezin başarı oranı değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken diğer bir faktör de artrosentezin ilk tedavi seçeneği olarak mı yoksa başka TME tedavilerinden sonra mı tercih edildiğidir (225). Bunun sebebi artrosentez ilk tedavi basamağı olarak kullanıldığında etkinliğinin daha doğru bir şekilde değerlendirilebilmesidir. Farklı tedaviler sonrasında kullanıldığında ise etkinliğini ortaya koymak güçleşir. Bizim çalışmamızda da bu sebeple artrosentez tedavisi öncesinden herhangi bir TME tedavisi gören hastalar dahil edilmemiştir. Bunun yanında çalışmalarda belirtilen başarı kriterleri de artrosentezin başarı oranını değiştirebilir. Bu bilgiler doğrultusunda biz de çalışmamızda başarı kriterlerini artrosentez sonrası altıncı ayda MAA'nın 35 mm üstüne çıkması ve VAS/FVAS skorlarının işlem öncesine göre düşüş göstermesi olarak belirledik.

Hyalüronik asit ile birlikte uygulanan artrosentez tedavisinin tüm hasta gruplarımız üzerindeki toplam başarısı %61.1 olarak bulunmuştur. Bu oran literatürdeki verilere göre daha düşüktür (20, 157, 192, 197, 198). Çalışmamızdaki artrosentez tedavisinin başarı oranı diğer çalışmalara göre biraz daha düşük bulunmuştur. Bu durumun çalışmamızın sadece kadın ve Wilkes sınıf 3 ve 4 hastalar içermesinden kaynaklandığını

düşünmekteyiz. Artrosentezin başarısını değerlendirmede farklı parametreler kullanılmakta ve bu parametreler için farklı aralıklar tercih edilmektedir. Buna bağlı olarak çalışmalar arasındaki başarı oranlarının farklılık gösterdiğini düşünmekteyiz. Ayrıca artrosentezin başarısında yaş ve diş eksikliği gibi faktörlerin yanında semptomların başlangıcı ile artrosentez uygulamasına kadar geçen sürenin de etkili olduğu unutulmamalıdır (225).

Çalışmamızda işlem öncesi ve işlem sonrası GVAS ve FVAS değerleri karşılaştırıldığında artrosentezin TME rahatsızlıklarının tedavisinde ve özellikle TME ağrılarının kontrolünde etkili bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür. Bu sebeple artrosentez TME rahatsızlıklarının tedavisinde cerrahi tedaviler öncesinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Artrosentezin asıl etkinliği üst eklem boşluğundaki sinoviyal sıvının lavajı olduğu için bu sıvıda bulunan sitokinlerin artrosentezin başarısı üzerinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (104, 224). Bu ilişkinin araştırılabilmesi için işlem öncesi ve işlem sonrası sinoviyal sıvı örneklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızdaki asıl amaç östrojen ile TME sinoviyal sıvısındaki mediatörlerin ilişkisini değerlendirmek olduğundan dolayı ve ikinci bir enjeksiyon veya artrosentez işlemi planlanmadığı için sinoviyal sıvı örnekleri sadece bir kere alınmıştır.

Literatürde sinoviyal sıvıdaki mediatör konsantrasyonlarının ölçümü için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Alstergen ve ark. (226) çalışmalarında sitokin seviyelerinin belirlenmesi için hidrosikobalamin dilüsyon yöntemini kullanmışlardır. Araştırmacılar bu yöntemin gerçek sitokin seviyelerinin belirlenmesinde ve tekrar kontrol edilmesinde başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Sitokin konsantrasyonlarının tespiti için kullanılan diğer bir yöntem ise ELISA'dır (8, 101, 227). Young-kyun ve ark. (17) çalışmalarında kullandıkları ELISA kitleriyle en düşük tespit konsantrasyonunu 0.1 ng/ml olarak belirtmişlerdir. Kristensen ve ark. (18) da çalışmada sitokin konsantrasyonlarını bu sitokinlere özel ELISA kitleriyle tespit etmişler ve bu kitin tespit edebildiği minimum sitokin konsantrasyonlarını belirtmişlerdir. Bu seviyeler IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α için sırasıyla 0.06 pg/ml, 0.16 pg/ml, 0.10 pg/ml, 0.15 pg/ml ve 0.05 pg/ml olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise ELISA kitlerinin tespit edebileceği en düşük sitokin konsantrasyonları belirtilmemiştir (8, 101, 227). Çalışmamızda IL-1 β ,

IL-6, IL8 , IL-10, IL-12 ve TNF- α 'nın tespit edilebileceği en düşük konsantrasyonlar sırasıyla 0.35 pg/ml, 2.73 pg/ml, 2 pg/ml, 1.1 pg/ml, 1.6 pg/ml ve 2.1 pg/ml olarak kitlerin kullanım klavuzlarında belirtilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarda sitokin konsantrasyonları sıklıkla farklılık göstermektedir (14-16, 18). Kitlerin hassasiyet derecesi ve sitokinlerin tespiti için seçilen yöntem bu farklılığa neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda sitokin konsantrasyonlarının tespiti için ELISA yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılacak yöntem seçilirken bu yöntemin literatürde yaygın kullanımının olması ve üniversitemiz dahilinde biyokimyasal olarak çalışılabilmesi göz önünde bulundurulmuştur.

Farklı çalışmalarda TME sinoviyal sıvısından örnek alınması sırasında bölgedeki tüm sitokinlerin bu örnek dahilinde alınamayacağı ve dolayısıyla bu örneğin sinoviyal sıvıdaki gerçek sitokin konsantrasyonunu yansıtamayacağı düşünülmüştür (14, 18). Çalışmamızda bu hata payını en aza indirmek için örnek alımı esnasında enjektör içindeki 2 cc sıvı üst eklem boşluğuna 3 kere enjekte edilip tekrar geri çekilmiştir. Farklı çalışmalarda bu işlemin 10 kere yapılabileceği belirtilse de bu süre zarfında bölgede meydana gelen kanamanın da sonuçları etkileyebileceği düşünüldüğünden çalışmamızda bu işlemin 3 defa uygulanması tercih edilmiştir (112).

Literatürde TME rahatsızlıklarının kadınlarda daha sık görülmesinin sebebi sıklıkla cinsiyet hormonlarına bağlanmıştır (3, 10, 13, 182, 228, 229). Farklı çalışmalarda TME rahatsızlığı bulunan bireylerde artmış serum progesteron seviyeleri de rapor edilmiştir (230, 231). Post-menapozal kadınlar progesteron ile tedavi edildiğinde hastaların eklem ve kas ağrılarında belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (232, 233). Bununla birlikte bir çalışmada Davies ve ark. (234) yüksek progesteron seviyesinin migren türü baş ağrılarının meydana gelme sıklığında azalma sağladığını belirtmişlerdir. Bu veriler doğrultusunda progesteronun da östrojen gibi TME ile ilişkili ağrı ve inflamasyonda modülatör bir işlev gördüğü ileri sürülebilir.

Cinsiyetler arasındaki prevelans farkında etkili olduğu düşünülen diğer bir hormon testosterondur (72, 235-237). Fischer ve ark. (236) testosteron uygulanan erkek sıçanlarda eklem inflamasyonu sonucu gelişen ağrı kaynaklı davranışların azalmadığını bildirmişlerdir. Farklı çalışmalarda ise testosteronun kartilaj dejenerasyonunu ve eklem inflamasyonunu azaltarak her iki cinsiyette de artirite bağlı ağrıyı hafiflettiği bildirilmiştir

(72, 237). Ganesan ve ark. (235) da benzer şekilde testosteron ve östrojenin fizyolojik seviyelerde anti-oksidan ve anti-inflamatuar etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmacılar aynı zamanda testosteronun ekstraselüler matrikste kollajen ve glikozaminglikan üretimini arttırarak bu yapıların yıkımını da azalttığını tespit etmişlerdir (235).

Temporomandibular eklem rahatsızlıklarında progesteron ve testosteronun etkili olduğu belirtilerek kadınlarda bu rahatsızlığın daha sık meydana gelmesinin esas nedeninin östrojen olduğu bildirilmiştir (3, 10). Temporomandibular eklem yapıları cinsiyet hormonları açısından hedef bir bölgedir. Özellikle östrojen etkisini kemik, kartilaj ve kollajen yapıları üzerinde göstermektedir. Östrojen bu etkisini östrojen reseptör- α (Era) ve östrojen reseptör- β (Er β) aracılığıyla santral ve periferel sinir sisteminde hem inflammatuar süreci tetikleyerek hem ağrı iletimini düzenleyerek gösterir (238, 239). Fizyolojik seviyelerde özellikle kartilaj remodelinginde önemli bir etkiye sahiptir ve bu sayede kartilaj dejenerasyonuna karşı TME'yi korur (6, 7). Ancak östrojen tedavisi erkek ve kadınlarda kartilaj kalınlığında incelmeye ve kartilajın kemik dokusuna değişimine neden olur (8). Östrojenin stimüle ettiği yeni kollajenler normalde eklemden bulunan tip I kollajene göre daha elastik ve immatür yapıdadır (240). Landi ve ark. (13) immatür ve elastik yapıda olan bu kollajenlerin anterior disk deplasmanı açısından predispozan bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Abubaker ve ark. (6) da benzer şekilde sistemik hormon seviyelerinin TME konnektif dokularında ve diskinde yapısal değişikliklere neden olabileceğini belirtmişlerdir

Temporomandibular eklem üzerinde etkili olan östrojen endojen kaynaklı olduğu gibi ekzojen kaynaklı da olabilir. LeResche ve ark. (241) ekzojen östrojen kullanan hastalarda TME rahatsızlıklarının görülme prevalansının %30 oranında daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Artrit modeli uygulanan hayvan çalışmalarında östrojen seviyesindeki düşüşün kısmen de olsa TME inflamasyonunu azalttığı görülmüştür (229, 242). Östrojen seviyesinin TME'de uzun süreli yüksek kalması eklemden yıkıma neden olmaktadır. Bu durum TME rahatsızlıklarının neden kadınlarda daha sık görüldüğünü kısmen açıklamaktadır (228). Ancak farklı çalışmalarda ekzojen östrojen kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında TME şikayetleri açısından belirgin bir fark bulunamadığı belirtilmiştir (230, 243).

Ekzojen hormon kullanımı açısından değerlendirilebilecek diğer bir faktör ise oral kontraseptif kullanımıdır. LeResche (184) oral kontraseptif kullanımının TME rahatsızlıklarının gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. 21 erkek ve oral kontraseptif kullanan 35 kadın üzerinde yürütülen bir çalışmada östrojenin en düşük olduğu zamanda kadınların ağrısı daha çok hissettiği ve östrojen seviyesindeki hızlı değişikliklerin de artmış ağrı ile ilişkili olabileceği belirtmiştir (1). Östrojen seviyesindeki değişime neden olan diğer bir faktör menstrual siklustur. Menstrual siklustaki gibi hızlı östrojen düşüşlerinin de mevcut TME ve kas ağrılarını aynı migren ağrıları gibi arttırabildiği belirtilmiştir (1). Ancak Hatch ve ark. (243) TME kaynaklı ağrıların östrojen seviyesinin pik yaptığı ovulasyon döneminde daha da şiddetlendiği bildirmiştir.

Östrojen seviyesinin düştüğü menapoz dönemi iskelet-kas sistemini etkileyen ağrılar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Menapoz döneminde TME şikayetleri bulunan veya migren ağrısı çeken kadın sayısı genel kadın popülasyonuna göre ciddi anlamda azdır (72). Farklı çalışmalarda bu ilişki östrojen hormonunun menapoz döneminde düşük seviyelerde seyretmesiyle ilişkilendirilmiştir (208, 244).

Östrojenin TME kartilajı üzerindeki koruyucu etkisi göz önüne alındığında post-menapozal kadınlarda RA gelişimini önlemek için ekzojen östrojen uygulaması düşünülmüştür (6, 7). Ancak bu uygulama RA kaynaklı ağrının giderilmesinde etkili olmamakta hatta eklem kaynaklı ağrıların şiddetlenmesine de neden olabilmektedir (51).

Literatürde östrojen seviyesinin TME semptomlarını arttırdığı bildirilmiştir (5, 10, 13, 72). Biz de çalışmamızda bu ilişkiyi incelemek için hastalarımızın serum östrojen seviyeleri ile klinik bulgularını karşılaştırdık. Çalışmamızda TME şikayetlerine bağlı semptomlar değerlendirildiğinde eklem sesleri, sürekli ağrı ve TME bölgesindeki ağrı mevcudiyeti yüksek östrojen grubunda düşük östrojen grubuna göre ortalama olarak daha fazla tespit edilmiştir. Ancak klinik bulgular açısından farklı östrojen seviyelerinde gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Değerlendirilen diğer parametreler ise ağrı değerlerini içeren FVAS ve GVAS'tır. İşlem öncesi FVAS ve GVAS değerlerinin östrojen seviyesi ile birlikte artması beklenirken sonuçlara bakıldığında ağrı değerleri ortalama olarak düşük östrojen grubunda daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde işlem öncesi MAA değeri ise düşük

östrojen seviyelerinde ortalama olarak daha yüksek bulunmuştur. Bununla beraber ağrı değerleri ve MAA açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Farklı çalışmalarda artrosentezin post-menapozal dönemdeki kadınlarda daha başarılı olduğu bildirilmiş ve bu durumun düşük östrojen seviyesiyle ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir (208, 244). Benzer şekilde çalışmamızda da östrojen seviyelerine bağlı gruplar karşılaştırıldığında yüksek östrojen seviyesinin başarı üzerinde olumsuz etki oluşturduğu bulunmuştur. Bu ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için östrojenin etki mekanizmaları ve bunların başarı kriterlerimiz üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Başarı parametrelerimizden biri olan işlem sonrası MAA açısından östrojen grupları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda düşük östrojen seviyesine sahip hasta grubunda işlem sonrası MAA değerleri yüksek östrojen grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Östrojen ve başarı grupları işlem öncesi ve işlem sonrası MAA değerleri açısından kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise işlem sonrası MAA değerinin işlem sonrası MAA değerine göre iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur. Bu sonuç doğrultusunda artrosentez tedavisinin farklı östrojen seviyelerinde de ağız açıklığını arttırmada etkili olduğu söylenebilir.

Başarı üzerinde etkili diğer parametreler ise ağrı değerlerini içeren GVAS ve FVAS'tır. Bu değerler östrojen grupları içerisinde karşılaştırılmış ve her iki grupta da işlem sonrası FVAS ve GVAS değerlerinin işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı belirlenmiştir. Sonuçta artrosentezin farklı östrojen seviyelerinde de ağrıyı azaltmakta etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte GVAS ve FVAS skorlarında azalmanın düşük östrojen seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olması literatürdeki bilgilere benzer şekilde östrojenin ağrı iletiminde veya algısında etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmalarda östrojenin etkisi ağrının oluşumundan çok mevcut ağrının modülasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle GVAS ve FVAS değerlerinin ağrı ve östrojen ilişkisini yorumlamada daha etkili olacağını düşündük. Çalışmamızda yüksek östrojen grubunda işlem öncesi GVAS ve FVAS değerleri düşük östrojen grubuna göre daha düşük seyretmektedir. Bunun aksine işlem sonrası GVAS ve FVAS değerleri düşük östrojen grubunda yüksek östrojen grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Östrojenin ağrı

iletimini ve inflamasyonu arttırıcı etkisi göz önüne alındığında işlem öncesi ağrı değerleri ve östrojen seviyeleri arasındaki ilişki tarafımızca çelişkili bulunmuştur. Çalışmamızda östrojenin sadece serum seviyeleri değerlendirildiği için östrojenin sinoviyal sıvıdaki lokal etkisinin bu fark üzerinde etkili olabileceğini düşündük. İşlem sonrasındaki östrojen ve ağrı arasındaki ilişki ise literatürdeki çalışmalara benzer bulunmuştur. Sonuçlara bakıldığında artrosentez tedavisinin östrojenin olası negatif lokal etkisini de ortadan kaldırarak ağrının azalmasını sağladığı düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda tek değerlendirilen cinsiyet hormonu östrojendir. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın tedavi öncesi östrojen hormonu seviyeleri normal değerler arasında (ortalama $36,48 \pm 20,24$ pq/ml) olmakla birlikte normal seviyedeki bu östrojenin $36,48$ pq/ml'nin üstünde olan bireyler tedavi başarısını etkileyebileceği görülmüştür. Özellikle serum östrojen seviyesinin tedavi başarısını istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumsuz etkilediği bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları ve literatürdeki bilgiler doğrultusunda bireylerin serum östrojen seviyesi her ne kadar normal hormonal değerler arasında olsa da bu değerler arasında TME rahatsızlığı riskini arttırabilecek farklı bir sınır değerin olabileceğini düşünmekteyiz (208, 244).

Östrojenin TME rahatsızlıklarının gelişiminde önemli rol oynamasının sebeplerinden biri de inflamasyon üzerindeki etkisidir. Östrojen inflamatuvar etkisini monosit ve makrofajlarda mediatörlerin (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) salınımını düzenleyerek gösterir. Bu hücreler sinoviyal sıvının immun cevabında rol oynar ve sinoviyal sıvıda meydana gelen inflamatuvar bir cevap süresince özellikle IL-1 β ve TNF- α 'nın bu hücrelerden salgılandığı düşünülmektedir (245). Bu fikri destekleyecek şekilde mandibular kondil kondrositlerinin kültüründe IL-1 β , IL-6 ve IL-8'in östrojen konsantrasyonuyla pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (246). Bununla birlikte östrojenin pro-inflamatuvar mediyatörlerin salınımını arttırarak da TME rahatsızlıklarının gelişiminde rol oynar.

Hormonların tersine sitokinler lokal olarak fonksiyon gösterirler. Eklemi saran sinoviyal dokular strese maruz kaldığında sitokinler eklem dokularında üretilerek sinoviyal sıvı içerisine salınırlar. Bu sitokinlerin çoğu normal homeostazda düşük seviyede bulunurken TME rahatsızlıklarında bu denge pro-inflamatuvar sitokinler lehine bozularak bu sitokinlerin seviyesinde artış meydana gelir (23). İnflamasyonda rol alan ve

en potent pro-inflamatuar sitokinler olarak kabul edilen TNF- α ve IL-1 β aynı zamanda diğer pro-inflamatuar sitokinlerin de stimülasyonunda rol oynarlar (100). Literatürde sağlıklı ve TME rahatsızlığı bulunan kişilerin TME sinoviyal sıvılarındaki sitokinlerin varlığı ve seviyeleri hala tartışmalıdır. Farklı çalışmalarda da IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın daha çok inflamasyonda önemli rol oynadığı için sağlıklı bireylerde bu sitokinlerin çok düşük seviyelerde ya da tespit edilebilir sınırların altında olduğu bildirilmiştir (14-18). Wake ve ark. (247) ise bu bilgilerin aksine IL-6'yı tüm sağlıklı bireylerin TME sinoviyal sıvısında belirli bir düzeyde tespit etmişlerdir.

Kristensen ve ark. (18) sağlıklı ve TME şikayeti bulunmayan 20 gönüllü hastanın TME sinoviyal sıvılarından bilateral olarak örnekler alıp bu örneklerde sitokinlerin varlığını ve seviyelerini araştırmışlardır. Sonuç olarak TNF- α 'nın tüm örneklerde mevcut olduğunu ancak IL-1 β , IL-10 ve IL-6'nın sadece bazı bireylerde tespit edilebildiğini ve bu yüzden bu üç sitokinin spesifik olarak inflamasyonda görevli olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmacılar bilateral örnek alınan bireylerde bile aynı sitokinlerin aynı kişinin farklı iki eklemine de farklı düzeyde olabileceğini göstermişlerdir.

Benzer şekilde Kim ve ark. (17) çalışmalarında TME rahatsızlığı bulunan bireylerde en çok IL-1 β ve IL-6 olmak üzere, IL-2, IL-8, IL-10, ve TNF- α 'yı TME sinoviyal sıvılarında tespit ederken TME rahatsızlığı bulunmayan bireylerde bu sitokinler tespit edilememiştir. Bununla beraber Takahashi ve ark. (14) çalışmalarında TME şikayeti bulunan 62 hastayı değerlendirmişler ve TNF- α 'yı yalnızca 5 hastada (%8.1) ortalama 100 pg/ml ve IL-6'yı 13 hastada (%21) ortalama 2 pg/ml olarak tespit edebilmişlerdir. Ancak Lee ve ark. (101) çalışmalarında sağlıklı bireyler dahil tüm hastalarda TNF- α ve IL-6 varlığını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda TME rahatsızlığı olan kadınların TME sinoviyal sıvısındaki IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α 'nın varlığı 36 hastanın (%100) oranında tespit edilmiştir. İnterlökin 10 ise sadece 22 hastada (%61.1) tespit edilebilmiştir ve bu oran Jansen ve ark.'nın (122) belirttiği orana benzerlik göstermektedir. Bununla beraber interlökin 10 seviyesindeki artışa neyin sebep olduğu tam olarak bilinmese de eklem içi artan basıncın bunu tetiklediği düşünülmektedir (123).

Tümör nekroz faktör alfa direkt olarak TME'de ağrıya neden olabileceği gibi IL-1 β 'yı aktive ederek bağ dokusu yıkımı ve kronik inflamasyona neden olacak şekilde

dolaylı yoldan da TME'de ağrıya neden olabilir. Benzer şekilde IL-1 β da inflamasyon kaynaklı nosiseptif hipersensitiviteye neden olur (17). Tümör nekroz faktör alfa, TNF reseptör II tarafından kontrol edilir. İnflamasyonda TNF- α ve TNF reseptör II seviyelerinin sinoviyal sıvı içerisinde arttığında veya aralarındaki denge bozulduğunda TME ağrısı ve doku yıkımı geliştiği belirtilmiştir (248). Ahmed ve ark. (227) çalışmalarında TME sinoviyal sıvısındaki yüksek TNF- α seviyesinin palpasyonla meydana gelen TME ağrısı ile ilişkili olduğunu ve TNF- α 'nın bu ağrıyı arttırdığını belirtmişlerdir. Ancak araştırmacılar, TME lateral kapsülü ve cilt arasında yaklaşık 15 mm'lik bir mesafe olduğunu ve arada kalan bu dokuların santral sentisizasyon sebebiyle daha hassas bir duruma gelmesi sonucunda TME bölgesinin palpasyonu sırasında ağrı duyulabileceğini de belirtmişlerdir. Günlük inatçı baş ağrısı çeken bireyler incelenmiş ve beyin omurilik sıvılarında yüksek oranda TNF- α tespit edilmiştir (101). Beyin-omurilik sıvısındaki yüksek seviyede seyreden TNF- α 'nın bu tür inatçı ağrıların kaynağı olduğu ve benzer şekilde TME sinoviyal sıvısındaki TNF- α seviyesinin yüksek olması da TME ağrıların nedenlerinde biri olarak değerlendirilmektedir (101). Bununla birlikte Hamada ve ark. da (105) çalışmalarında TME sinoviyal sıvısındaki IL-1 β ve IL-6'nın yanında TNF- α seviyesinin de TME ağrısı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

İnterlöklinlerin bu inflamatuvar etkileri farklı çalışmalarda klinik bulgular ve östrojen seviyeleri ile karşılaştırılmış ve IL-1 β , IL6, IL-8 ve TNF- α seviyelerinin TME ağrısına neden olduğu veya TME ağrısını şiddetlendirdiği belirtilmiştir (14, 16, 46, 101, 227). Temporomandibuler eklem rahatsızlığına sahip hastaları içeren çalışmamızda klinik bulguların (Palpasyonda TME ağrısı, ağrının seyri ve eklem sesleri) IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkisi de araştırılmıştır. Çalışmamızda palpasyonla TME ağrısı duymayan hastalarda IL-8 ve IL-12 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde palpasyonda ağrı duyan hastalara göre yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalarda klinik bulgular ve IL-8 arasındaki ilişki hakkında farklı görüşler ortaya koyulsa da IL-8'in TME rahatsızlıklarının patogenezindeki etkisi net olarak ortaya koyulamamıştır (16, 98). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak palpasyona bağlı TME duymayan hastalarda TME sinoviyal sıvısındaki IL-8 konsantrasyonları daha yüksek belirlenmiştir. Bu sebeple IL-8'in TME bölgesindeki sensitif innervasyon veya hiperaljezi üzerinde etkili olduğu düşünülmüştür. Literatürde IL-12'nin TME rahatsızlıklarıyla ilişkili olduğu belirtilse de bu sitokinin klinik bulgular ile ilişkisinden

bahsedilmemiştir (99-101). Bizim çalışmamızda ise IL-12'nin de IL-8'e benzer şekilde palpasyonla hissedilen TME ağrısı üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca en kuvvetli pro-inflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-1 β seviyesi palpasyonda TME ağrısı olan grupta ağrı olmayan gruba göre daha yüksek olarak tespit edilmiş olsa da iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmalarda sitokinlerin eklem ağrısı yanında bu ağrının seyri ile olan ilişkisi de incelenmiştir ve IL-6'nın kronik ağrı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (101). Çalışmamızda IL-1 β konsantrasyonunun kronik/sürekli ağrı çeken hastalarda kronik/sürekli ağrı çekmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde IL-6 konsantrasyonu kronik ağrı duyan hastalarda daha yüksek tespit edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Lee ve ark. (101) TNF- α ve IL-6 seviyelerinin çene hareketlerindeki kısıtlılık ve eklem sesleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgilerin aksine farklı çalışmalarda IL-6 ve IL-8'in klinik bulgular ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (15, 98). Çalışmamızda eklem sesleri ve sitokinler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sitokinlerin eklem sesleri olan ve olmayan hastalarda da benzer konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür. Literatürde IL-6 ve TNF- α 'nın eklem seslerinin varlığıyla ilişkili olduğu belirtilse de bizim çalışmamızda sitokinler ve eklem sesleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (101).

Temporomandibular eklem sinoviyal sıvısındaki sitokinlerin klinik bulgular ile ilişkileri yanında tedavi başarısında prediktör olarak kullanımıyla ilgili farklı çalışmalar da literatürde yer almaktadır (101, 104, 126, 224). Sağlıklı ve TME şikayeti bulunan bireyler arasında TNF- α ve IL-6 seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamaması nedeniyle TNF- α ve IL-6'nın TME rahatsızlığı prognozunda prediktör olarak kullanılamayacağı belirtilmiştir. Bununla birlikte çalışmacılar TME sinoviyal sıvısındaki diğer sitokinlerin de araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (101). Bunun yanında işlem öncesi TME sinoviyal sıvısındaki yüksek IL-1 β , IL-6 ve IL-8 seviyelerinin artrosentez tedavisi açısından birer başarısızlık predikötörü, yüksek IL-10 seviyesinin ise başarı predikötörü olarak değerlendirilebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (104, 105, 224). Çalışmamızda işlem öncesi IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonları artrosentez tedavisinin başarısız olduğu

gruplarda başarılı olan gruplara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanında IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 konsantrasyonları her iki grupta da benzer seviyelerde tespit edilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda değerlendirdiğimiz IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α seviyelerinin artrosentez tedavisinin başarısı açısından birer prediktör olarak kullanılamayacağı bulunmuştur.

Temporomandibular eklemden östrojen reseptörlerinin de tespit edilmiş olması östrojenin TME'nin metabolik aktivitesinde önemli bir modifiye edici etkiye sahip olduğunu göstermektedir (179). Bununla birlikte literatürde östrojenin TME sinoviyal sıvısında bulunan bu sitokinler üzerinde olan modülatör etkisinden de bahsedilmiştir (8, 249). Çalışmalarda östrojenin TNF- α sentezini inhibe ettiği aynı zamanda IL-6 sentezini ise stimüle ettiği belirtilmiştir (8, 250, 251). Çalışmamızda östrojen ile IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α arasındaki ilişki çoklu doğrusal regresyon analizi ile incelenmiştir. Bununla birlikte IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12'nin östrojen ile anlamlı bir etkileşim göstermediği görülmüştür. Literatürdeki çalışmalarda östrojen seviyesindeki artışın TME sinoviyal sıvısındaki TNF- α konsantrasyonunda düşüşe neden olabileceği bildirilmiştir (250, 251). Bununla beraber östrojenin pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını indüklediğini de rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (13). Ancak bizim çalışmamızda düşük östrojen seviyelerinde TNF- α konsantrasyonunun daha yüksek bulunduğu ve IL-1 β konsantrasyonunun östrojen seviyesinden etkilenmediği görülmüştür. Eklem rahatsızlıklarının zaman içerisinde kendini sınırladığı ve inflammatuar cevaba karşı anti-inflamatuar bir cevap geliştirdiği bilinmektedir (134). Ayrıca östrojenin TNF- α sentezini inhibe ettiği de kabul edilen bir görüştür (249-251). Bu bilgiler ışığında östrojen ve TNF- α arasındaki ters ilişki zaman içerisinde gelişen anti-inflamatuar cevabın TNF- α sentezini inhibe etmesiyle de açıklanabilir.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında sitokinlerin TME rahatsızlıkları ile yakın ve çok yönlü bir ilişkisi içinde olduğu görülmektedir. Bu ilişki göz önüne alındığında temporomandibular eklem rahatsızlıklarının ilerleyişine bu ilişki üzerinden müdahale etmek için sitokinleri hedef alan bazı tedavi prosedürlerinin prognozda etkili olabileceği düşünülebilir (23, 252). Bununla beraber tedavi protokolleri geliştirilirken sitokinlerin etki mekanizması da göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak sitokinlerin TME sinoviyal sıvısında yüksek seviyede bulunması yanında etkilerini gösterebilmeleri için bu ortamda

yeterli reseptöre ihtiyaçları vardır (227). Bu sebeple sitokinlere karşı uygulanacak bir tedavinin sitokinlerin bu reseptörlere bağlanmasını engelleyebilecek bir şekilde geliştirilmesi uygun olabilir (24). Ancak sitokin salınımı inflamatuvar bir eklemde sürekli devam edeceği için bölgeye bu tür bir preparatın devamlı lokal olarak uygulanması zor olacaktır. Ancak reseptörlere karşı geliştirilebilecek bir tedavi yöntemi ile sitokinlerin kompetitif inhibisyonu hedeflenebilir. Bu sayede pro-inflamatuvar sitokinlerin etkisi inhibe edilirken anti-inflamatuvar sitokinler mevcut inflamasyonun baskılanmasına ve uygulanacak diğer tedavilerin başarısını arttırmaya yardımcı olacaktır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda artrosentez işlemi sırasında hastaların TME sinovial sıvılarından alınan örneklerdeki mediatörlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α) östrojen ve hastalara ait klinik bulgular ile karşılıklı ilişkileri değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Kadınlarda görülen TME rahatsızlıklarının tüm dekatlarda izlendiği ancak bu rahatsızlığın sıklığının ilerleyen dekatlarla birlikte azaldığı tespit edilmiştir.
2. Çalışmamızda yüksek östrojen seviyesinde TME rahatsızlığı semptomlarının (Palpasyonda TME ağrısı, kronik TME ağrısı ve eklem sesleri) düşük östrojen seviyesine göre daha sık izlenmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.
3. İnterlökin 1 β seviyesi kronik TME ağrısı olan hastalarda kronik ağrısı olmayan hastalara göre daha yüksek konsantrasyonda tespit edilmiş ve bu sitokinin TME kronik ağrıları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.
4. Palpasyonla oluşan TME ağrısına sahip hastalarda IL-8 ve IL-12 bu ağrıyı duymayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiş ve palpasyonla oluşan TME ağrısının özellikle IL-8 ve IL-12 ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.
5. Çift kanüllü artrosentez tekniğinin HA ile birlikte kullanılmasının TME rahatsızlıklarının tedavisinde başarılı olduğu görülmüştür.
6. Artrosentez tedavisinin düşük östrojen seviyelerinde yüksek östrojen seviyesine göre daha başarılı olduğu tespit edilmiştir.
7. Artrosentez işlemi öncesinde ölçülen sitokin (IL-1 β , IL6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α 'nın) seviyelerinin artrosentezin başarısıyla ilişkili olmadığı belirlenmiştir.
8. Artrosentezin özellikle düşük östrojen seviyelerine sahip hastaların VAS değerlerini azaltmadaki başarısı yüksek östrojen seviyesine sahip hastalardaki başarısına göre daha yüksek bulunmuştur.
9. Serum östrojen seviyesi 36.48 pq/ml'den yüksek olan hastalarda artrosentez işleminin daha düşük başarıya sahip olduğu belirlenmiştir.
10. Yüksek östrojen seviyesinde düşük östrojen seviyesine göre TME sinoviyal sıvısındaki TNF- α konsantrasyonların anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamız sırasında karşılaştığımız limitasyonlar ise:

1. Hasta sayımızın azlığı
2. Çalışmamızın sadece kadın hastalar üzerinde yürütülmüş olması
3. Sinoviyal sıvı örneklerinin tek sefer alınmış olması
4. Östrojenin TME sinoviyal sıvısındaki lokal etkisinin değerlendirilememesi şeklinde sıralanabilir.

Elde ettiğimiz sonuçlar ve karşılaştığımız limitasyonlar doğrultusunda aşağıdaki önerilerde bulunulabilir:

1. İleriki çalışmalarda östrojenin TME rahatsızlıkları ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkisinin incelenmesi için daha fazla sayıda hem sağlıklı hem de TME rahatsızlığı bulunan kadın ve erkek hastaların çalışmalara dahil edilmesi hastalığın patofizyolojisi ve cinsiyetler arasındaki prevelansı hakkında daha detaylı bilgiler sunacaktır.
2. Çalışmamızda kullanılan radyolojik teknikler (Manyetik rezonans görüntülemesi ve panoramik radyografi) sadece tanı amacıyla kullanılmıştır. Östrojenin ve etki ettiği sitokinlerin TME'nin hem sert hem de yumuşak dokuları üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileriki çalışmalarda TME bölgesinin bu yöntemler ile detaylı bir şekilde incelenmesinin daha çok fayda sağlayacağı düşünülmektedir.
3. Palpasyonla oluşan TME ağrısına sahip hastalarda daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilen IL-8 ve IL-12'nin TME patofizyolojisindeki etkisi araştırılabilir.
4. Östrojenin TME rahatsızlıkları üzerindeki etkisini tam olarak değerlendirebilmek için ileriki çalışmalarda TME sinoviyal sıvısı içindeki östrojenin lokal konsantrasyonu ve etkisi araştırılabilir.

9. KAYNAKLAR

1. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF (2003). Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 106: 253-261.
2. Carlsson GE (1999). Epidemiology and treatment need for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 13: 232-237.
3. Warren MP, Fried JL (2001). Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs* 169: 187-192.
4. Ungor C, Atasoy KT, Taskesen F, Cezairli B, Dayisoğlu EH, Tosun E, Senel FC (2013). Short-term results of prolotherapy in the management of temporomandibular joint dislocation. *J Craniofac Surg* 24: 411-415.
5. Wang J, Chao Y, Wan Q, Zhu Z (2008). The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders. *Med Hypotheses* 71: 564-567.
6. Abubaker AO, Hebda PC, Gunsolley JN (1996). Effects of sex hormones on protein and collagen content of the temporomandibular joint disc of the rat. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 721-727.
7. Ma HL, Blanchet TJ, Peluso D, Hopkins B, Morris EA, Glasson SS (2007). Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. *Osteoarthritis Cartilage* 15: 695-700.
8. Figueroba SR, Franco GC, Omar NF, Groppo MF, Groppo FC (2015). Dependence of cytokine levels on the sex of experimental animals: a pilot study on the effect of oestrogen in the temporomandibular joint synovial tissues. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 1368-1375
9. Eldrup E, Lindholm J, Winkel P (1987). Plasma sex hormones and ischemic heart disease. *Clin Biochem* 20: 105-112.
10. Bi RY, Ding Y, Gan YH (2015). A new hypothesis of sex-differences in temporomandibular disorders: estrogen enhances hyperalgesia of inflamed TMJ through modulating voltage-gated sodium channel 1.7 in trigeminal ganglion? *Med Hypotheses* 84: 100-103.

11. Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, Grassi W, Pain MA, Prevalence IGs (2005). Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 23: 829-839.
12. Flake NM, Bonebreak DB, Gold MS (2005). Estrogen and inflammation increase the excitability of rat temporomandibular joint afferent neurons. *J Neurophysiol* 93: 1585-1597.
13. Landi N, Lombardi I, Manfredini D, Casarosa E, Biondi K, Gabbanini M, Bosco M (2005). Sexual hormone serum levels and temporomandibular disorders. A preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 20: 99-103.
14. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R (1998). Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 135-141.
15. Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J (2002). Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 40: 418-423.
16. Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T, Miyamaru M (2002). Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 40: 68-71.
17. Kim YK, Kim SG, Kim BS, Lee JY, Yun PY, Bae JH, Oh JS, Ahn JM, Kim JS, Lee SY (2012). Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg* 40: 337-341.
18. Kristensen KD, Alstergren P, Stoustrup P, Kuseler A, Herlin T, Pedersen TK (2014). Cytokines in healthy temporomandibular joint synovial fluid. *J Oral Rehabil* 41: 250-256.
19. Murakami KI, Iizuka T, Matsuki M, Ono T (1987). Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by mandibular manipulation after pumping and hydraulic pressure to the upper joint cavity of the temporomandibular joint. *Cranio* 5: 17-24.

20. Nitzan DW, Dolwick MF, Martinez GA (1991). Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 1163-1167.
21. Onder ME, Tuz HH, Kocyigit D, Kisnisci RS (2009). Long-term results of arthrocentesis in degenerative temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107: 1-5.
22. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP (2002). The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 39: 237-246.
23. Goldring MB (2000). Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2: 459-465.
24. Goldring SR, Goldring MB (2004). The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 22: 27-36.
25. Carlsson GE, Oberg T (1974). Remodelling of the temporomandibular joints. *Oral Sci Rev* 6: 53-86.
26. Ogutcen-Toller M (1995). The morphogenesis of the human discomalleolar and sphenomandibular ligaments. *J Craniomaxillofac Surg* 23: 42-46.
27. Fonseca RJ (2000). *Oral and Maxillofacial Surgery*. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
28. Valenza V, Farina E, Carini F (1993). The prenatal morphology of the articular disk of the human temporomandibular joint. *Ital J Anat Embryol* 98: 221-230.
29. Bumann A, Lotzmann U (2009). *Temporomandibuler Eklem Bozuklukları, Fonksiyonel Tanı ve Tedavi Prensipleri*, Palme Yayıncılık, Ankara.
30. Yengin E (2000). *Temporomandibular Rahatsızlıklarda Teşhis ve Tedavi*. Dilek Ofset Matbaacılık, İstanbul.
31. Rames P (1975). [The mandibular joint, development, structure and function]. *Fysiatr Revmatol Vestn* 53: 94-99.
32. Miloro M GG, Larsen P, Waite P (2004). *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2nd. B.C. Decker Inc, USA, London.

33. Ide Y NK, Kamimura K. (1991). Anatomical Atlas of the Temporomandibular Joint. Quintessence Publishing Co. Inc, Chicago, Illinois.
34. Okeson JP (2003). Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. Mosby-Year Book, St. Louis.
35. Loughner BA, Gremillion HA, Mahan PE, Watson RE (1997). The medial capsule of the human temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 55: 363-369.
36. Kaplan AS, Assael LA (1991). Temporomandibular disorders. Diagnosis and treatment. W.B.Saunders Company, Philadelphia, USA.
37. Türker M, Yücetaş Ş (1999). Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. 2.baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara.
38. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A (2014). Temporomandibular disorders: evaluation and management. Med Clin North Am 98: 1353-1384.
39. McNeill C (1997). Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. J Prosthet Dent 77: 510-522.
40. Wilkes CH (1989). Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115: 469-477.
41. Greene CS (1995). Etiology of temporomandibular disorders. Semin Orthod 1: 222-228.
42. Oral K, Bal Kucuk B, Ebeoglu B, Dincer S (2009). Etiology of temporomandibular disorder pain. Agri 21: 89-94.
43. Taşkesen F, Ungor C, Dayısoylu EH, Şenel FÇ (2014). Trismus Due To Bilateral Coronoid Hyperplasia In An Adolescent: A Case Report. Atatürk Üni. DişHek. Fak. Derg 24: 23-27
44. Comert Kilic S, Kilic N, Sumbullu MA (2015). Temporomandibular joint osteoarthritis: cone beam computed tomography findings, clinical features, and correlations. Int J Oral Maxillofac Surg 44: 1268-1274.
45. Candirli C, Korkmaz YT, Yuce S, Dayısoylu EH, Taskesen F (2013). The effect of chronic temporomandibular joint dislocation: frequency on the success of autologous blood injection. J Maxillofac Oral Surg 12: 414-417.

46. Bouloux GF (2009). Temporomandibular joint pain and synovial fluid analysis: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 2497-2504.
47. Sawhney CP (1986). Bony ankylosis of the temporomandibular joint: follow-up of 70 patients treated with arthroplasty and acrylic spacer interposition. *Plast Reconstr Surg* 77: 29-40.
48. Murakami KI, Lizuka T, Matsuki M, Ono T (1986). Diagnostic arthroscopy of the TMJ: differential diagnoses in patients with limited jaw opening. *Cranio* 4: 117-126.
49. Nitzan DW, Dolwick MF (1991). An alternative explanation for the genesis of closed-lock symptoms in the internal derangement process. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 810-815.
50. Lange M (1931). Max Lange, Die Muskelhärten (Myogelosen): Ihre Entstehung und Heilung. München, J.F. Lehmann.
51. Wise EA, Riley JL, Robinson ME (2000). Clinical pain perception and hormone replacement therapy in postmenopausal women experiencing orofacial pain. *Clin J Pain* 16: 121-126.
52. Yalçın S, Aktaş İ (2011). Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım. Nobel Kitabevi, İstanbul.
53. Yasuoka T, Nakashima M, Okuda T, Tatematsu N (2000). Effect of estrogen replacement on temporomandibular joint remodeling in ovariectomized rats. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 189-196.
54. Campbell JH, Courey MS, Bourne P, Odziemiec C (1993). Estrogen receptor analysis of human temporomandibular disc. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 1101-5.
55. Carlsson GE, Kopp S, Wedel A (1982). Analysis of background variables in 350 patients with TMJ disorders as reported in self administered questionnaire. *Community Dent Oral Epidemiol* 10: 47-51.
56. Helkimo M (1976). Epidemiological surveys of dysfunction of the masticatory system. *Oral Sci Rev* 7: 54-69.

57. Widmalm SE, Westesson PL, Kim IK, Pereira FJ, Jr., Lundh H, Tasaki MM (1994). Temporomandibular joint pathosis related to sex, age, and dentition in autopsy material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 416-425.
58. Neumark-Sztainer D, Sherwood NE, French SA, Jeffery RW (1999). Weight control behaviors among adult men and women: cause for concern? *Obes Res* 7: 179-188.
59. Marbach JJ, Ballard GT, Frankel MR, Raphael KG (1997). Patterns of TMJ surgery: evidence of sex differences. *J Am Dent Assoc* 128: 609-614.
60. Krogstad BS, Jokstad A, Dahl BL, Vassend O (1996). Relationships between risk factors and treatment outcome in a group of patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 10: 48-53.
61. Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GC (1993). Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 1096-1100.
62. Sahm C, Murakami T, Cramer JG, Lazzarini AJ, Leach DD, Tieger DR, Loveman RA, Lynch WG, Tsang MB, Van der Plicht J (1986). Total reaction cross section for ^{12}C on ^{12}C , ^{40}Ca , ^{90}Zr , and ^{208}Pb between 10 and 35 MeV/nucleon. *Phys Rev C Nucl Phys* 34: 2165-2170.
63. Volk M, Paetzel C, Angele P, Seitz JS, Fuchtmeier B, Hente R, Feuerbach S, Strotzer M (2003). Routine skeleton radiography using a flat-panel detector: image quality and clinical acceptance at 50% dose reduction. *Invest Radiol* 38: 230-235.
64. Marbach J (1997). Tmj. *J Am Dent Assoc* 128: 1356-1358.
65. Haskin CL, Milam SB, Cameron IL (1995). Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. *Crit Rev Oral Biol Med* 6: 248-277.
66. Kapila S, Xie Y (1998). Targeted induction of collagenase and stromelysin by relaxin in unprimed and beta-estradiol-primed diarthrodial joint fibrocartilaginous cells but not in synoviocytes. *Lab Invest* 78: 925-938.
67. Marbach JJ, Lennon MC, Dohrenwend BP (1988). Candidate risk factors for temporomandibular pain and dysfunction syndrome: psychosocial, health behavior, physical illness and injury. *Pain* 34: 139-151.

68. Nelson LR, Bulun SE (2001). Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 45: 116-124.
69. Walter F, Boron ELB (2003). *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. Elsevier/Saunders, USA.
70. Atasü T, Şahman S (2001). *Jinekoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
71. Briskin C, O'Malley B (2010). Hormone action in the mammary gland. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2: 31: 7-8.
72. Cairns BE, Gazerani P (2009). Sex-related differences in pain. *Maturitas* 63: 292-296.
73. Yamada K, Nozawa-Inoue K, Kawano Y, Kohno S, Amizuka N, Iwanaga T, Maeda T (2003). Expression of estrogen receptor alpha (ER alpha) in the rat temporomandibular joint. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 274: 934-941.
74. Henry CH, Tull GT, Whittum-Hudson JA, Wolford LM (2008). Analysis of estrogen binding sites of the posterior ligament of the human TMJ. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105: 698-701.
75. Okuda T, Yasuoka T, Nakashima M, Oka N (1996). The effect of ovariectomy on the temporomandibular joints of growing rats. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 1201-1210.
76. Kuroda S, Mukohyama H, Kondo H, Aoki K, Ohya K, Ohyama T, Kasugai S (2003). Bone mineral density of the mandible in ovariectomized rats: analyses using dual energy X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Oral Dis* 9: 24-28.
77. Lee DG, Kim TW, Kang SC, Kim ST (2006). Estrogen receptor gene polymorphism and craniofacial morphology in female TMJ osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 165-169.
78. Robinson JA, Harris SA, Riggs BL, Spelsberg TC (1997). Estrogen regulation of human osteoblastic cell proliferation and differentiation. *Endocrinology* 138: 2919-2927.

79. Cheng P, Ma X, Xue Y, Li S, Zhang Z (2003). Effects of estradiol on proliferation and metabolism of rabbit mandibular condylar cartilage cells in vitro. *Chin Med J (Engl)* 116: 1413-1417.
80. Talwar RM, Wong BS, Svoboda K, Harper RP (2006). Effects of estrogen on chondrocyte proliferation and collagen synthesis in skeletally mature articular cartilage. *J Oral Maxillofac Surg* 64: 600-609.
81. Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N, Suzuki A, Kawano Y, Maeda T (2003). Synovial membrane in the temporomandibular joint--its morphology, function and development. *Arch Histol Cytol* 66: 289-306.
82. Nekora-Azak A (2004). Temporomandibular disorders in relation to female reproductive hormones: a literature review. *J Prosthet Dent* 91: 491-493.
83. Kahlert S, Grohe C, Karas RH, Lobbert K, Neyses L, Vetter H (1997). Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun* 232: 373-378.
84. McClung JM, Davis JM, Wilson MA, Goldsmith EC, Carson JA (2006). Estrogen status and skeletal muscle recovery from disuse atrophy. *J Appl Physiol* (1985) 100: 2012-2023.
85. Barros RP, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA (2006). Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 1605-8.
86. Bi RY, Kou XX, Meng Z, Wang XD, Ding Y, Gan YH (2013). Involvement of trigeminal ganglionic Nav 1.7 in hyperalgesia of inflamed temporomandibular joint is dependent on ERK1/2 phosphorylation of glial cells in rats. *Eur J Pain* 17: 983-994.
87. Akaishi T, Robbins A, Sakuma Y, Sato Y (1988). Neural inputs from the uterus to the paraventricular magnocellular neurons in the rat. *Neurosci Lett* 84: 57-62.
88. Bodnar RJ, Romero MT, Kramer E (1988). Organismic variables and pain inhibition: roles of gender and aging. *Brain Res Bull* 21: 947-953.

89. Mogil JS, Sternberg WF, Kest B, Marek P, Liebeskind JC (1993). Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. *Pain* 53: 17-25.
90. Puri V, Cui L, Liverman CS, Roby KF, Klein RM, Welch KM, Berman NE (2005). Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides* 39: 409-417.
91. Dao TT, Knight K, Ton-That V (1998). Modulation of myofascial pain by the reproductive hormones: a preliminary report. *J Prosthet Dent* 79: 663-670.
92. Schellhas KP, Wilkes CH, Baker CC (1989). Facial pain, headache, and temporomandibular joint inflammation. *Headache* 29: 229-232.
93. Dijkgraaf LC, De Bont LG, Boering G, Liem RS (1996). Function, biochemistry, and metabolism of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 95-100.
94. Naomi Ogure TK (2014). Molecular aspects in inflammatory events of temporomandibular joint: Microarray-based identification of mediators. *Japanese Dental Science Review* 51: 10-24.
95. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL (2012). A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4: 15-37.
96. Stabrun AE, Larheim TA, Hoyeraal HM, Rosler M (1988). Reduced mandibular dimensions and asymmetry in juvenile rheumatoid arthritis. Pathogenetic factors. *Arthritis Rheum* 31: 602-611.
97. Kacena MA, Merrel GA, Konda SR, Wilson KM, Xi Y, Horowitz MC (2001). Inflammation and bony changes at the temporomandibular joint. *Cells Tissues Organs* 169: 257-264.
98. Sato J, Segami N, Nishimura M, Yoshitake Y, Kaneyama K, Kitagawa Y (2007). Expression of interleukin 8 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint and its relationship with clinical variables. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 467-474.

99. Hamada Y, Holmlund AB, Kondoh T, Nakaoka K, Sekiya H, Shiobara N, Gotoh A, Kumagai K, Suzuki R, Seto K (2008). Severity of arthroscopically observed pathology and levels of inflammatory cytokines in the synovial fluid before and after visually guided temporomandibular joint irrigation correlated with the clinical outcome in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106: 343-349.
100. Gulen H, Ataoglu H, Haliloglu S, Isik K (2009). Proinflammatory cytokines in temporomandibular joint synovial fluid before and after arthrocentesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107: 1-4.
101. Lee JK, Cho YS, Song SI (2010). Relationship of synovial tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 to temporomandibular disorder. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 1064-1068.
102. Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D (2014). The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm* 2014: 56: 14-59.
103. Kaneyama K, Segami N, Sato J, Nishimura M, Yoshimura H (2004). Interleukin-6 family of cytokines as biochemical markers of osseous changes in the temporomandibular joint disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 246-250.
104. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Sakota K, Nomura Y, Seto K (2008). Cytokine and clinical predictors for treatment outcome of visually guided temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 29-34.
105. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Yamamoto M, Horie A, Saito T, Ito K, Seto K, Sekiya H (2006). Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102: 596-601.
106. Topley WWC (2006). *Microbiology and Microbial Infections*. 9th Edition. Oxford University Press, London.
107. Fell HB, Jubb RW (1977). The effect of synovial tissue on the breakdown of articular cartilage in organ culture. *Arthritis Rheum* 20: 1359-1371.

108. Page Thomas DP, King B, Stephens T, Dingle JT (1991). In vivo studies of cartilage regeneration after damage induced by catabolin/interleukin-1. *Ann Rheum Dis* 50: 75-80.
109. Van Beuningen HM, Arntz OJ, Van den Berg WB (1991). In vivo effects of interleukin-1 on articular cartilage. Prolongation of proteoglycan metabolic disturbances in old mice. *Arthritis Rheum* 34: 606-615.
110. Campbell IK, Piccoli DS, Roberts MJ, Muirden KD, Hamilton JA (1990). Effects of tumor necrosis factor alpha and beta on resorption of human articular cartilage and production of plasminogen activator by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 33: 542-552.
111. Riquet FB, Lai WF, Birkhead JR, Suen LF, Karsenty G, Goldring MB (2000). Suppression of type I collagen gene expression by prostaglandins in fibroblasts is mediated at the transcriptional level. *Mol Med* 6: 705-719.
112. Alstergren P, Kopp S, Theodorsson E (1999). Synovial fluid sampling from the temporomandibular joint: sample quality criteria and levels of interleukin-1 beta and serotonin. *Acta Odontol Scand* 57: 16-22.
113. Nordahl S, Alstergren P, Eliasson S, Kopp S (1998). Interleukin-1beta in plasma and synovial fluid in relation to radiographic changes in arthritic temporomandibular joints. *Eur J Oral Sci* 106: 559-563.
114. Suzuki T, Segami N, Kaneyama K, Nishimura M, Nojima T (1999). Specific expression of interleukin-1 beta in temporomandibular joints with internal derangement: correlation with clinical findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 413-417.
115. Sato J, Segami N, Nishimura M, Demura N, Yoshimura H, Yoshitake Y, Nishikawa K (2003). Expression of interleukin 6 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 41: 95-101.
116. Kubota E, Kubota T, Matsumoto J, Shibata T, Murakami KI (1998). Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *J Oral Maxillofac Surg* 56: 192-198.

117. Sandler NA, Buckley MJ, Cillo JE, Braun TW (1998). Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg* 56: 534-543.
118. Koch AE, Kunkel SL, Burrows JC, Evanoff HL, Haines GK, Pope RM, Strieter RM (1991). Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8. *J Immunol* 147: 2187-2195.
119. Cawston T, Billington C, Cleaver C, Elliott S, Hui W, Koshy P, Shingleton B, Rowan A (1999). The regulation of MMPs and TIMPs in cartilage turnover. *Ann N Y Acad Sci* 878: 120-129.
120. Guicheux J, Palmer G, Relic B, Mezin F, Caverzasio J, Apostolides P, Gauchat JF, Gabay C, Guerne PA (2002). Primary human articular chondrocytes, dedifferentiated chondrocytes, and synoviocytes exhibit differential responsiveness to interleukin-4: correlation with the expression pattern of the common receptor gamma chain. *J Cell Physiol* 192: 93-101.
121. John T, Muller RD, Oberholzer A, Zreiqat H, Kohl B, Ertel W, Hostmann A, Tschoeke SK, Schulze-Tanzil G (2007). Interleukin-10 modulates pro-apoptotic effects of TNF-alpha in human articular chondrocytes in vitro. *Cytokine* 40: 226-234.
122. Jansen NW, Roosendaal G, Hooiveld MJ, Bijlsma JW, van Roon JA, Theobald M, Lafeber FP (2008). Interleukin-10 protects against blood-induced joint damage. *Br J Haematol* 142: 953-961.
123. Angele P, Yoo JU, Smith C, Mansour J, Jepsen KJ, Nerlich M, Johnstone B (2003). Cyclic hydrostatic pressure enhances the chondrogenic phenotype of human mesenchymal progenitor cells differentiated in vitro. *J Orthop Res* 21: 451-457.
124. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A (1991). IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 147: 3815-3822.
125. Guven O, Tekin U, Salmanoglu B, Kaymak E (2015). Tumor necrosis factor-alpha levels in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint internal derangement. *J Craniomaxillofac Surg* 43: 102-105.

126. Fredriksson L, Alstergren P, Kopp S (2006). Tumor necrosis factor-alpha in temporomandibular joint synovial fluid predicts treatment effects on pain by intra-articular glucocorticoid treatment. *Mediators Inflamm* 2006: 59425
127. Meyer FA, Yaron I, Yaron M (1990). Synergistic, additive, and antagonistic effects of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and gamma-interferon on prostaglandin E, hyaluronic acid, and collagenase production by cultured synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 33: 1518-25.
128. Deschner J, Hofman CR, Piesco NP, Agarwal S (2003). Signal transduction by mechanical strain in chondrocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6: 289-293.
129. Okazaki J, Kakudo K, Kamada A, Utoh E, Gonda Y, Shirasu R, Sakaki T (1997). Chondroitin sulfate isomers in synovial fluid of healthy and diseased human temporomandibular joints. *Eur J Oral Sci* 105: 440-443.
130. Murakami KI, Shibata T, Kubota E, Maeda H (1998). Intra-articular levels of prostaglandin E2, hyaluronic acid, and chondroitin-4 and -6 sulfates in the temporomandibular joint synovial fluid of patients with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 56: 199-203.
131. Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K (2005). Analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-1beta, soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99: 276-284.
132. Okeson JP, Hayes DK (1986). Long-term results of treatment for temporomandibular disorders: an evaluation by patients. *J Am Dent Assoc* 112: 473-478.
133. Meyers RA, Schellhas KP, Hall HD, Indresano AT, Wilkes CH (1992). Guidelines for diagnosis and management of disorders involving the temporomandibular joint and related musculoskeletal structures. *American Society of Temporomandibular Joint Surgeons. Northwest Dent* 71: 21-27.

134. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, Cassidy JD, Duranceau J, Suissa S, Zeiss E (1995). Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders: redefining "whiplash" and its management. *Spine (Phila Pa 1976)* 20: 1-73.
135. Hodges JM (1990). Managing temporomandibular joint syndrome. *Laryngoscope* 100: 60-66.
136. Clark GT, Seligman DA, Solberg WK, Pullinger AG (1990). Guidelines for the treatment of temporomandibular disorders. *J Craniomandib Disord* 4: 80-88.
137. Clauw DJ (2009). Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 122: 3-13.
138. Tura B, Tura SM (1990). The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Res* 518: 19-22.
139. Clark GT (1984). A critical evaluation of orthopedic interocclusal appliance therapy: design, theory, and overall effectiveness. *J Am Dent Assoc* 108: 359-64.
140. Laskin DM, Greene CS, Hylander WL (2006). TMDs, an evidence-based approach to diagnosis and treatment. Quintessence, Chicago.
141. Laskin DM (1996). The role of surgery in the management of chronic temporomandibular joint pain. *J Back Musculoskelet Rehabil* 6: 195-205.
142. Laskin DM (2001). Temporomandibular joint pain. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th. W.B, Philadelphia.
143. Alpaslan GH, Alpaslan C (2001). Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 613-618.
144. Li C, Zhang Y, Lv J, Shi Z (2012). Inferior or double joint spaces injection versus superior joint space injection for temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 70: 37-44.
145. Hanci M, Karamese M, Tosun Z, Aktan TM, Duman S, Savaci N (2015). Intra-articular platelet-rich plasma injection for the treatment of temporomandibular disorders and a comparison with arthrocentesis. *J Craniomaxillofac Surg* 43: 162-166.

146. Scott AB (1980). Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87: 1044-1049.
147. Smyth AG (1994). Botulinum toxin treatment of bilateral masseteric hypertrophy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 32: 29-33.
148. Gonzalez-Garcia R (2015). The current role and the future of minimally invasive temporomandibular joint surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 27: 69-84.
149. Takagi K (1939). The arthroscope: the second report. *J Jpn Orthop Assoc* 14:441-446.
150. Onishi M (1975). Arthroscopy of the temporomandibular joint. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 42: 207-213.
151. Önerci M (1993). Temporomandibular Eklem Artroskopisi. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1 : 43-45
152. Ahmed N, Sidebottom A, O'Connor M, Kerr HL (2012). Prospective outcome assessment of the therapeutic benefits of arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 50: 745-748.
153. Al-Moraissi EA (2015). Arthroscopy versus arthrocentesis in the management of internal derangement of the temporomandibular joint: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 104-112.
154. Carroll TA, Smith K, Jakubowski J (2000). Extradural haematoma following temporomandibular joint arthrocentesis and lavage. *Br J Neurosurg* 14: 152-154.
155. Nitzan DW (2006). Arthrocentesis--incentives for using this minimally invasive approach for temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 18: 311-328.
156. Monje-Gil F, Nitzan D, Gonzalez-Garcia R (2012). Temporomandibular joint arthrocentesis. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17: 575-581.
157. Hosaka H, Murakami K, Goto K, Iizuka T (1996). Outcome of arthrocentesis for temporomandibular joint with closed lock at 3 years follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82: 501-504.

158. Manfredini D, Bonnini S, Arboretti R, Guarda-Nardini L (2009). Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38: 827-834.
159. McCain JP (1996). *Principles and Practice of Temporomandibular Joint Arthroscopy*. 5th. Mosby, St Louis.
160. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Ferronato G (2008). Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a proposal for a single-needle technique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106: 483-486.
161. Dayisoğlu EH, Cifci E, Uçkan S (2013). Ultrasound-guided arthrocentesis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51: 667-668.
162. Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Sato J, Fujimura K, Yoshimura H (2004). The ideal lavage volume for removing bradykinin, interleukin-6, and protein from the temporomandibular joint by arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 657-661.
163. Sentürk MF, Cambazoglu M (2015). A new classification for temporomandibular joint arthrocentesis techniques. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 417-418.
164. Murakami K, Hosaka H, Moriya Y, Segami N, Iizuka T (1995). Short-term treatment outcome study for the management of temporomandibular joint closed lock. A comparison of arthrocentesis to nonsurgical therapy and arthroscopic lysis and lavage. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80: 253-257.
165. Alkan A, Etoz OA (2010). A new anatomical landmark to simplify temporomandibular joint arthrocentesis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 48: 310-311.
166. Laskin DM (1998). Needle placement for arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg* 56: 90-97.
167. Rehman KU, Hall T (2009). Single needle arthrocentesis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47: 403-404.
168. Rahal A, Poirier J, Ahmarani C (2009). Single-puncture arthrocentesis: introducing a new technique and a novel device. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 1771-1773.

169. Oreroglu AR, Ozkaya O, Ozturk MB, Bingol D, Akan M (2011). Concentric-needle cannula method for single-puncture arthrocentesis in temporomandibular joint disease: an inexpensive and feasible technique. *J Oral Maxillofac Surg* 69: 2334-2338.
170. Alkan A, Kilic E (2009). A new approach to arthrocentesis of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38: 85-86.
171. Sharma A, Rana AS, Jain G, Kalra P, Gupta D, Sharma S (2013). Evaluation of efficacy of arthrocentesis (with normal saline) with or without sodium hyaluronate in treatment of internal derangement of TMJ - A prospective randomized study in 20 patients. *J Oral Biol Craniofac Res* 3: 112-119.
172. Guarda-Nardini L, Ferronato G, Manfredini D (2012). Two-needle vs. single-needle technique for TMJ arthrocentesis plus hyaluronic acid injections: a comparative trial over a six-month follow up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 506-513.
173. Kardel R, Ulfgren AK, Reinholt FP, Holmlund A (2003). Inflammatory cell and cytokine patterns in patients with painful clicking and osteoarthritis in the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32: 390-396.
174. Tjakkes GH, Reinders JJ, Tenvergert EM, Stegenga B (2010). TMD pain: the effect on health related quality of life and the influence of pain duration. *Health Qual Life Outcomes* 8: 46.
175. Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC, Arthuri MT, Hou W, Fillingim RB, Rizzatti Barbosa CM (2009). Estrogen receptor-alpha polymorphisms and predisposition to TMJ disorder. *J Pain* 10: 527-533.
176. Gürkan ÖC (2005). Menopoz semptomları değerlendirme ölçeğinin Türkçe formunun güvenirlik ve geçerliliği. *Hemşirelik Forumu Dergisi* 4: 30-35.
177. Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E, Sommers E (1990). Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc* 120: 273-281.
178. Pettipher ER, Higgs GA, Henderson B (1986). Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83: 8749-8753.

179. Yu S, Xing X, Liang S, Ma Z, Li F, Wang M, Li Y (2009). Locally synthesized estrogen plays an important role in the development of TMD. *Med Hypotheses* 72: 720-722.
180. Guan G, Kerins CC, Bellinger LL, Kramer PR (2005). Estrogenic effect on swelling and monocytic receptor expression in an arthritic temporomandibular joint model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97: 241-250.
181. Pino AM, Rodriguez JM, Rios S, Astudillo P, Leiva L, Seitz G, Fernandez M, Rodriguez JP (2006). Aromatase activity of human mesenchymal stem cells is stimulated by early differentiation, vitamin D and leptin. *J Endocrinol* 191: 715-25.
182. Fillingim RB (2000). Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain* 4: 24-30.
183. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK (2006). Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 26: 5777-5785.
184. LeResche L (1997). Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 8: 291-305.
185. Unruh AM (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 65: 123-167.
186. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN (1992). Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 38: 397-421.
187. Wang MW, Kumar U, Dong XD, Cairns BE (2012). Expression of NMDA and oestrogen receptors by trigeminal ganglion neurons that innervate the rat temporalis muscle. *Chin J Dent Res* 15: 89-97.
188. Dib-Hajj SD, Binshtok AM, Cummins TR, Jarvis MF, Samad T, Zimmermann K (2009). Voltage-gated sodium channels in pain states: role in pathophysiology and targets for treatment. *Brain Res Rev* 60: 65-83.
189. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, Wood JN, Gribble FM, Woods CG (2006). An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444: 894-898.

190. Leeuw DR, Boering G, Stegenga B, Bont LG (1994). Clinical signs of TMJ osteoarthritis and internal derangement 30 years after nonsurgical treatment. *J Orofac Pain* 8: 18-24.
191. Tvrdy P, Heinz P, Pink R (2015). Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 159: 31-34.
192. Nitzan DW, Price A (2001). The use of arthrocentesis for the treatment of osteoarthritic temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 1154-1159.
193. Bhargava D, Jain M, Deshpande A, Singh A, Jaiswal J (2015). Temporomandibular joint arthrocentesis for internal derangement with disc displacement without reduction. *J Maxillofac Oral Surg* 14: 454-459.
194. Tuncel U (2012). Repeated sodium hyaluronate injections following multiple arthrocenteses in the treatment of early stage reducing disc displacement of the temporomandibular joint: a preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 40: 685-689.
195. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Ferronato G (2010). Short-term effects of arthrocentesis plus viscosupplementation in the management of signs and symptoms of painful TMJ disc displacement with reduction. A pilot study. *Oral Maxillofac Surg* 14: 29-34.
196. Stegenga B, Bont LG (1996). *Management of Temporomandibular Joint Degenerative Diseases: Biologic Basis and Treatment Outcome*. Birkhauser, Germany.
197. Carvajal WA, Laskin DM (2000). Long-term evaluation of arthrocentesis for the treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 852-855.
198. Nitzan DW, Samson B, Better H (1997). Long-term outcome of arthrocentesis for sudden-onset, persistent, severe closed lock of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 151-157.
199. Wenneberg B, Kopp S, Grondahl HG (1991). Long-term effect of intra-articular injections of a glucocorticosteroid into the TMJ: a clinical and radiographic 8-year follow-up. *J Craniomandib Disord* 5: 11-8.

200. Horton CP (1953). Treatment of arthritic temporomandibular joints by intra-articular injection of hydrocortisone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 6: 826-829.
201. Poswillo D (1970). Experimental investigation of the effects of intra-articular hydrocortisone and high condylectomy on the mandibular condyle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 30: 161-173.
202. Broussard JS, Jr. (2005). Derangement, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint: implications, diagnosis, and management. *Dent Clin North Am* 49: 327-342.
203. Ishimaru JI, Ogi N, Mizui T, Miyamoto K, Shibata T, Kurita K (2003). Effects of a single arthrocentesis and a COX-2 inhibitor on disorders of temporomandibular joints. A preliminary clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 41: 323-328.
204. Mapp PI, Grootveld MC, Blake DR (1995). Hypoxia, oxidative stress and rheumatoid arthritis. *Br Med Bull* 51: 419-436.
205. Sato S, Oguri S, Yamaguchi K, Kawamura H, Motegi K (2001). Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 29: 89-93.
206. Bertolami CN, Gay T, Clark GT, Rendell J, Shetty V, Liu C, Swann DA (1993). Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 232-242.
207. Kopp S, Wenneberg B, Haraldson T, Carlsson GE (1985). The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg* 43: 429-435.
208. Guarda-Nardini L, Olivo M, Ferronato G, Salmaso L, Bonnini S, Manfredini D (2012). Treatment effectiveness of arthrocentesis plus hyaluronic acid injections in different age groups of patients with temporomandibular joint osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg* 70: 2048-2056.
209. Hepguler S, Akkoc YS, Pehlivan M, Ozturk C, Celebi G, Saracoglu A, Ozpinar B (2002). The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil* 29: 80-86.

210. Guarda-Nardini L, Stifano M, Brombin C, Salmaso L, Manfredini D (2007). A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 14-22.
211. Nitzan DW, Kreiner B, Zeltser R (2004). TMJ lubrication system: its effect on the joint function, dysfunction, and treatment approach. *Compend Contin Educ Dent* 25: 437-438.
212. Yeung RW, Chow RL, Samman N, Chiu K (2006). Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102: 453-461.
213. Takahashi T, Tominaga K, Takano H, Ariyoshi W, Habu M, Fukuda J, Maeda H (2004). A decrease in the molecular weight of hyaluronic acid in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *J Oral Pathol Med* 33: 224-229.
214. Gencer ZK, Ozkiris M, Okur A, Korkmaz M, Saydam L (2014). A comparative study on the impact of intra-articular injections of hyaluronic acid, tenoxicam and betametazon on the relief of temporomandibular joint disorder complaints. *J Craniomaxillofac Surg* 42: 1117-1121.
215. Manfredini D, Piccotti F, Guarda-Nardini L (2010). Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. *Cranio* 28: 166-176.
216. Machado E, Bonotto D, Cunali PA (2013). Intra-articular injections with corticosteroids and sodium hyaluronate for treating temporomandibular joint disorders: a systematic review. *Dental Press J Orthod* 18: 128-133.
217. Sato S, Sakamoto M, Kawamura H, Motegi K (1999). Disc position and morphology in patients with nonreducing disc displacement treated by injection of sodium hyaluronate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 253-257.
218. Zardeneta G, Milam SB, Schmitz JP (2000). Iron-dependent generation of free radicals: plausible mechanisms in the progressive deterioration of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 302-308.

219. Guarda-Nardini L, Masiero S, Marioni G (2005). Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: intra-articular injection of sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil* 32: 729-734.
220. Oliveras-Moreno JM, Hernandez-Pacheco E, Oliveras-Quintana T, Infante-Cossio P, Gutierrez-Perez JL (2008). Efficacy and safety of sodium hyaluronate in the treatment of Wilkes stage II disease. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 2243-2246.
221. Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T (2001). Prognostic factors in arthrocentesis of the temporomandibular joint: evaluation of 100 patients with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 874-877.
222. Sato S, Goto S, Kasahara T, Kawamura H, Motegi K (2001). Effect of pumping with injection of sodium hyaluronate and the other factors related to outcome in patients with non-reducing disk displacement of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 194-198.
223. Conti PC, de Azevedo LR, de Souza NV, Ferreira FV (2001). Pain measurement in TMD patients: evaluation of precision and sensitivity of different scales. *J Oral Rehabil* 28: 534-539.
224. Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Sato J, Fujimura K (2004). Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 284-287.
225. Alpaslan C, Bilgihan A, Alpaslan GH, Guner B, Ozgur Yis M, Erbas D (2000). Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, nitrate, and thiobarbituric acid-reactive substance levels in the synovial fluid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89: 686-690.
226. Alstergren P, Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Nordahl S, Theodorsson E (1996). Measurement of joint aspirate dilution by a spectrophotometer capillary tube system. *Scand J Clin Lab Invest* 56: 415-420.
227. Ahmed N, Catrina AI, Alyamani AO, Mustafa H, Alstergren P (2015). Deficient cytokine control modulates temporomandibular joint pain in rheumatoid arthritis. *Eur J Oral Sci* 123: 235-241.

228. Schmidt M, Naumann H, Weidler C, Schellenberg M, Anders S, Straub RH (2006). Inflammation and sex hormone metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 1069: 236-246.
229. Fischer L, Torres-Chavez KE, Clemente-Napimoga JT, Jorge D, Arsati F, de Arruda Veiga MC, Tambeli CH (2008). The influence of sex and ovarian hormones on temporomandibular joint nociception in rats. *J Pain* 9: 630-638.
230. Nekora-Azak A, Evlioglu G, Ceyhan A, Keskin H, Berkman S, Issever H (2008). Estrogen replacement therapy among postmenopausal women and its effects on signs and symptoms of temporomandibular disorders. *Cranio* 26: 211-215.
231. Rovensky J, Radikova Z, Imrich R, Greguska O, Vigas M, Macho L (2004). Gonadal and adrenal steroid hormones in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Endocr Regul* 38: 143-149.
232. Cuchacovich M, Tchernitchin A, Gatica H, Wurgaft R, Valenzuela C, Cornejo E (1988). Intraarticular progesterone: effects of a local treatment for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 15: 561-565.
233. Rovensky J, Kvetnansky R, Radikova Z, Imrich R, Greguska O, Vigas M, Macho L (2005). Hormone concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 23: 292-296.
234. Davies P, Fursdon-Davies C, Rees MC (2003). Progestogens for menstrual migraine. *J Br Menopause Soc* 9: 134.
235. Ganesan K, Tiwari M, Balachandran C, Manohar BM, Puvanakrishnan R (2008). Estrogen and testosterone attenuate extracellular matrix loss in collagen-induced arthritis in rats. *Calcif Tissue Int* 83: 354-364.
236. Fischer L, Clemente JT, Tambeli CH (2007). The protective role of testosterone in the development of temporomandibular joint pain. *J Pain* 8: 437-442.
237. Kaergaard A, Hansen AM, Rasmussen K, Andersen JH (2000). Association between plasma testosterone and work-related neck and shoulder disorders among female workers. *Scand J Work Environ Health* 26: 292-298.
238. Shupnik MA (2002). Oestrogen receptors, receptor variants and oestrogen actions in the hypothalamic-pituitary axis. *J Neuroendocrinol* 14: 85-94.

239. Massart F, Becherini L, Gennari L, Facchini V, Genazzani AR, Brandi ML (2001). Genotype distribution of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms in Italian women with surgical uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 75: 567-570.
240. Milam SB, Aufdemorte TB, Sheridan PJ, Triplett RG, Van Sickels JE, Holt GR (1987). Sexual dimorphism in the distribution of estrogen receptors in the temporomandibular joint complex of the baboon. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64: 527-532.
241. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF (1997). Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 69: 153-160.
242. Flake NM, Hermansteyne TO, Gold MS (2006). Testosterone and estrogen have opposing actions on inflammation-induced plasma extravasation in the rat temporomandibular joint. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291: 343-348.
243. Hatch JP, Rugh JD, Sakai S, Saunders MJ (2001). Is use of exogenous estrogen associated with temporomandibular signs and symptoms? *J Am Dent Assoc* 132: 319-326.
244. Ungor C, Cezairli B, Taskesen F, Dayisoğlu EH, Senel FC (2014). Comparative treatment outcomes of menopausal and nonmenopausal women after arthrocentesis. *J Craniofac Surg* 25: 592-598.
245. Henderson B, Pettipher ER (1985). The Synovial Lining Cell - Biology and Pathobiology. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 15: 1-32.
246. Yun KI, Chae CH, Lee CW (2008). Effect of estrogen on the expression of cytokines of the temporomandibular joint cartilage cells of the mouse. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 882-887.
247. Wake M, Hamada Y, Kumagai K, Tanaka N, Ikeda Y, Nakatani Y, Suzuki R, Fukui N (2013). Up-regulation of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor-A in the synovial fluid of temporomandibular joints affected by synovial chondromatosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51: 164-169.

248. Kopp S, Alstergren P, Ernestam S, Nordahl S, Bratt J (2006). Interleukin-1beta influences the effect of infliximab on temporomandibular joint pain in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 35: 182-188.
249. Pacifici R (1996). Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 11: 1043-1051.
250. Ito A, Bebo BF, Matejuk A, Zamora A, Silverman M, Fyfe-Johnson A, Offner H (2001). Estrogen treatment down-regulates TNF-alpha production and reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in cytokine knockout mice. *J Immunol* 167: 542-552.
251. Ganesan K, Balachandran C, Manohar BM, Puvanakrishnan R (2012). Effects of testosterone, estrogen and progesterone on TNF-alpha mediated cellular damage in rat arthritic synovial fibroblasts. *Rheumatol Int* 32: 3181-3188.
252. Ogura N (2014). Molecular aspects in inflammatory events of temporomandibular joint: Microarray-based identification of mediators. *Japanese Dental Science Review* 51: 10-24.

10. EKLER

EK-1 Temporomandibuler Eklem Muayene Formu

TEMPOROMANDİBULER EKLEM MUAYENE FORMU

..../..../....

Hasta No:

Ad Soyad:

Cinsiyet:

Yaş:

Meslek:

Adres:

Telefon:

Şu andaki Şikayet:

Şikayetin Hikayesi:

MEDİKAL ANAMNEZ

Mevcut bir hastalığınız var mı?

Şu anda kullandığınız bir ilaç var mı?

Daha önce herhangi bir rahatsızlık nedeniyle doktora görüldünüz mü?

Çene ekleminizde ağrı var mı? Varsa ne zamandır var?

EK-1 Temporomandibuler Eklem Muayene Formu (Devam)

Çene ekleminizde ağrıya yol açabilecek herhangi bir olay başınıza geldi mi?

Kaza/Travma

Diş tedavisi

Diğer

Cerrahi işlem

Stres

Ağrı devamlı mı? Yoksa ara sıra mı olmakta?

Ağrı problemi hayatınızda kısıtlamalara yol açıyor mu?

En fazla günün hangi saatlerinde ağrı duymaktasınız?

Çene ekleminizden ağız açıp kapama sırasında ses geliyor mu?

Ağzınızı açmada zorlanıyor musunuz?

Dişlerinizi gıcırdatıyor musunuz?

Baş ağrısı şikayeti oluyor mu?

Kulak ağrısı şikayeti oluyor mu?

Duymada azalma var mı?

Kulak çınlaması oluyor mu?

EK-1 Temporomandibuler Eklem Muayene Formu (Devam)

Genel olarak duyduğunuz ağrının şiddeti:



Çiğneme yaparken duyduğunuz ağrının şiddeti:



Eklem şikayetiniz ile ilgili daha önce başka bir doktora başvurduğunuz mu?

Başvurduysanız nasıl bir tedavi önerdi?

İlaç	Fizik tedavi	Dişlerde aşındırma
Splint	Cerrahi tedavi	Eklem içi enjeksiyon

EK-1 Temporomandibuler Eklem Muayene Formu (Devam)

Muayene Bulguları

Palpasyon:	Sağ / Sol
TME lateral palpasyon:	/
TME posterior palpasyon	/
Masseter kas hassasiyeti:	/
Temporal kas hassasiyeti:	/
Medial pterygoid hassasiyeti:	/

Eklem sesleri

Kliking:

Popping:

Krepitasyon:

HAREKETLER

Maksimum ağız açıklığı:

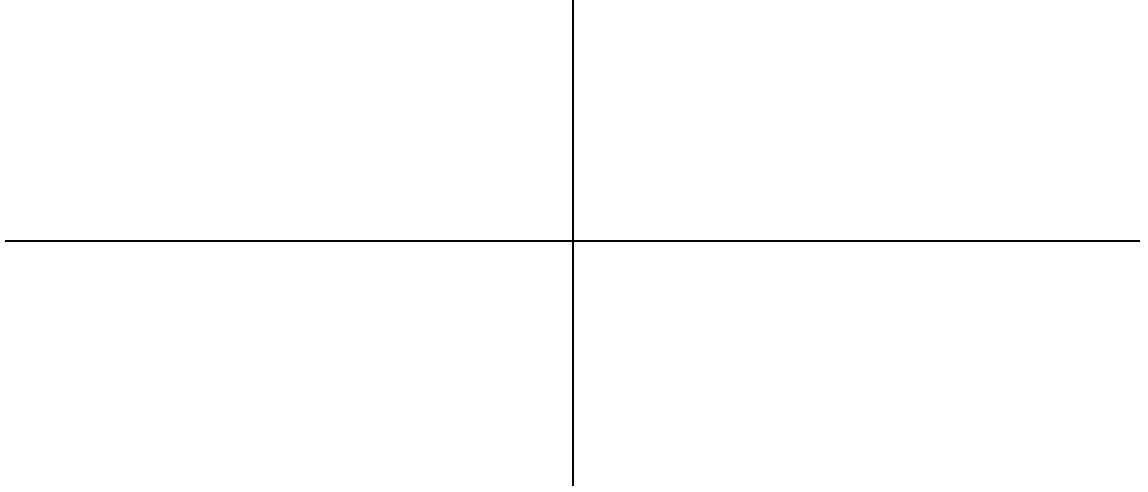
Sola lateral hareket:

Sağa lateral hareket:

Protruziv hareket:

EK-1 Temporomandibuler Eklem Muayene Formu (Devam)

INTRA-ORAL MUAYENE



Okluzyon (Angle sınıflaması)

Klinik dentofasiyal özellikler:

KLİNİK ÖN TANI:

Kullanılan görüntüleme teknikleri:

Laboratuvar teknikleri:

TANI:

EK 2. Etik Kurul Onayı

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

BASVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Temporomandibular Eklem Rahatsızlığı Bulunan Bayan Hastalardaki Östrojen Değerleri ve Sinovial Sıvı İçerisindeki TNF-a, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 Seviyelerinin Değerlendirilmesi”			
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2014/23			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Y.Doç.Dr. Yavuz Tolga KORMAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi			
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dt.Burak CEZARLI, Y.Doç.Dr.Fulya BALABAN YÜCESAN, Arş.Gör.Serap ÖZER YAMAN			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	UZMANLIK TEZİ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANİ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYolojik MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			

EK 2. Etik Kurul Onayı (Devam)

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2	Tarih: 09/06/2014
	Y.Doç.Dr.Yavuz Tolga KORKMAZ'ın sorumluluğunda yürütülen Arş.Gör.Dt.Burak CAZAILİ'ye ait "Temporomandibular Eklem Rahatsızlığı Bulunan Bayan Hastalardaki Östrojen Değerleri ve Sinovial Sıvı İçerisindeki TNF-a, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 Seviyelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı 2014/23 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	Prof.Dr.Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S.Caner KARAHAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Hafız AYDIN Üye:	Ortopedi ve Travmatoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Yüksel ALİYAZICIOĞLU Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİNLI
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gülay KARAGÜZEL Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Y.Doç.Dr. Evrim ÖZKORUMAK Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Fatih Mehmet GÖKÇE Üye:	Fizyoloji	RTE Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİNLI
Doç.Dr.Bahanur ÇEKİÇ Üye:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Dilek MALKOÇ Üye:	Aile Hekimi	Sürmene Aile Sağlığı Merkezi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Miraç ÇELİK Üye:	Hukuk	KTÜ Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Tufan SAĞLAM Üye:	Tekstil	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki / ** :Toplantıda Bulunma

EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 10)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız .Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bayanlarda daha sık görülen eklem hastalıklarının şiddetinin östrojen(Kadınlık hormonu) seviyelerine bağlı olup olmadığının değerlendirilmesi.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz 18 yaşından büyük olmanız, herhangi bir sistemik hastalığınızın bulunmaması daha önce ilaç tedavisi görmenize rağmen en az 3 aydır eklem şikayetlerinizde azalma olmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

İlaç tedavilerine yanıt vermeyen eklem hastalıklarında ikinci basamak tedavi için kullandığımız çene eklemine içerisindeki eklem sıvısının iltihabi hücrelerden uzaklaştırılması için eklem boşluğunun yıkanması işlemi uygulanacaktır. İşlem ilk başta bir iğne ile eklem bölgesinin uyuşturulması takibinde eklem boşluğuna 2 adet enjektör iğnesi yerleştirilecektir. Bu iğnelerin bir tanesinden verilen serum (ringer laktat solüsyonu) diğer iğneden çıkaracak eklem boşluğu yıkanacaktır. Yıkama işlemi esnasında eklem boşluğundan çıkan eklem sıvısı çalışma için kullanılacaktır. İşlem yaklaşık olarak 20 dakika sürecektir.

Çalışmanın ikinci aşamasında fakültemizde kan tahlilleri sırasında sizden ikinci bir tüp kan daha alınıp kadınlık hormonu olan östrojenin seviyesinin ölçülmesi için kullanılacaktır. Elde edilen bu bilgiler daha sonra istatistiksel olarak karşılaştırılıp değerlendirilecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak tedavi sonrası verilen kontrol randevularına gelmeniz sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40'tır

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 20 dakikadır.

EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (Devam)

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada elde edilen sonuçlar kadınlardaki eklem hastalıklarının %80 daha sık görülmesinin nedeninin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çalışmada size uygulanacak tedavi rutin olarak eklem hastalıklarında uygulanan bir tedavi olup çalışma amacıyla herhangi bir değişiklik yapılmamıştır.

Uygulanacak işlemin tedavinizde yeterli başarıyı gösterememe ihtimali dışında herhangi bir kalıcı riski veya komplikasyonu bulunmamaktadır. Karşılaşılabilecek basit riskler ise ilgili tarafa yapılan anestezi sonrası yüzün aynı bölgesinde geçici olarak göz kapaklarında meydana gelebilecek bir uyuşukluk, eklem boşluğunun sıvıyla yıkanmasına bağlı işlem yapılan yerde oluşabilecek bir şişlik ve bu şişliğe bağlı çenenin bir süre eski pozisyonunda kapanmasıdır. Bu bahsedilen durumların hepsisi geçicidir.

GEBELİK

Çalışmamıza gebe olan hastalar dahil edilmeyecektir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasar (ölüm/sakatlanma dahil) bulunmamaktadır.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 462 377 47 29 no.lu telefondan Dt. Burak CEZİRLİ'ye başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum şuan yoktur.

EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (Devam)

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMzası
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (Devam)

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : Cezairli, Burak
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 11/4/1985-Bolu
Medeni Hali : Evli
Telefon : 0 (462) 3774751-45
Faks : 0 (462) 3253017
E-Posta : burakcezairli@hotmail.com
Yazışma Adresi: : KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi A.D. Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans/Yüksek Lisans	Ankara Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2009
Lise	Trabzon Yomra Fen Lisesi	2003

AKADEMİK / MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Araştırma Görevlisi	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2010 -

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

YAYINLAR

SCI EXPANDED KAPSAMINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANAN

MAKALELER:

1. Ungor C, **Cezairli B**, Taskesen F, Dayisoğlu EH, Cizmeci Senel F. Comparative treatment outcomes of menopausal and nonmenopausal women after arthrocentesis. J Craniofac Surg. 2014 Nov;25(6):e592-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000001090.
2. Ungor C, Atasoy KT, Taskesen F, **Cezairli B**, Dayisoğlu EH, Tosun E, Senel FC. Short-term results of prolotherapy in the management of temporomandibular joint dislocation. J Craniofac Surg. 2013 Mar;24(2):411-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e31827ff14f.
3. Altintas NY, Taskesen F, Bagis B, Baltacıoğlu E, **Cezairli B**, Senel FC. Immediate implant placement in fresh sockets versus implant placement in healed bone for full-arch fixed prostheses with conventional loading. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 Nov 3. pii: S0901-5027(15)01328-4. doi: 10.1016/j.ijom.2015.09.011.

SCI EXPANDED KAPSAMI DIŞINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANAN

MAKALELER

1. Ungor C, Dayisoğlu EH, **Cezairli B**, Gümrükçü Z. Pseudojoint of the Mandible: An Unusual Case Report. Clinical Dentistry And Research. 2014; 38(3): 43-48.

ULUSAL BİLİMSEL DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

1. Gümrükçü Z, **Cezairli B**, Üngör C. Mandibulada Görülen Bilateral Travmatik Kemik Kisti: 2 Olgu Sunumu. J Dent Fac Atatürk Uni. December 2015.
2. **Cezairli B**, Çandırılı C, Yıldız K, Üngör C. Aktinomikoz Osteomyelitine Bağlı Patolojik Mandibula Fraktürü: Olgu Sunumu. J Dent Fac Atatürk Uni. September 2013.
3. Üngör C, Taşkesen F, Coşkun Ü, **Cezairli B**. Submandibular Dev Sialolitinin Endoskopi Yardımı ile Tanı ve Tedavisi. J Dent Fac Atatürk Uni. November 2013.

ULUSLARARASI VE ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. Dayısoylu Hamza E, Taşkesen F, Şenel Çizmeci Ş, Pampu Ali A, **Cezairli B**, Mungan S. Intra-Mandibular Canalicular Adenoma: A Rare Case, 5. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 25-29 Mayıs 2011, Antalya, Türkiye.
2. Taşkesen F, Üngör C, Atasoy Turgut K, **Cezairli B**, Dayısoylu Hamza E, Altıntaş Yılmaz N. Evaluation of Efficacy of Prolotherapy at TMJ Dislocation, 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye.
3. **Cezairli B**, Altıntaş Yılmaz N, Atasoy Turgut K, Tosun E, Dayısoylu Hamza E, Gümrükçü Z, Çoşkun Ü, Memiş S. The Effect of Low Level Laser Treatment On Neurosensory Recovery, 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye.
4. Altıntaş Yılmaz N, Gümrükçü Z, Memiş S, Çoşkun Ü, **Cezairli B**, Atasoy Turgut K, Şenel Çizmeci Ş. Pseudoarthrosis: A Rare Case Report, 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye.
5. Şenel Çizmeci Ş, **Cezairli B**, Bağış B, Baltacıoğlu E, Üngör C, Tosun E, Taşkesen F, Çankaya M. Implant Supported Fixed Restorations In Edentulous Jaws: Six Years Retrospective Study, 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye.
6. Şenel Çizmeci Ş, Dayısoylu Hamza E, Üngör C, Tosun E, Altıntaş Yılmaz N, Taşkesen F, **Cezairli B**. Relative Frequency And Distribution of Different Types of Odontogenic Tumors in South-Eastern Europe, XXI. Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 11 – 15 Eylül, Dubrovnik,

Hırvatistan.

7. Altıntaş Yılmaz N, Kılıç S, Altıntaş Han S, Korkmaz Tolga Y, **Cezairli B**. Rehabilitation of the Patient With Down Syndrome By Dental Implants, 7. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran 2013, Antalya, Türkiye.
8. Üngör C, Taşkesen F, **Cezairli B**, Gümrükçü Z, Coşkun Ü, Memiş S. Endoscopic Removal of a Huge Sialolith: Report of a Case, 7. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran 2013, Antalya, Türkiye.
9. Üngör C, Taşkesen F, **Cezairli B**, Gümrükçü Z, Şenel Çizmeci F. Comparative Evaluation of Arthrocentesis on Postmenopausal Women, 7. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran 2013, Antalya, Türkiye.
10. **Cezairli B**, Taşkesen F, Coşkun Ü, Cezairli Seyhan N, Tosun E. Management of a Large Complex Odontoma With a Conservative Method: Report of a Case, 8. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 28 Mayıs – 1 Haziran 2014, Antalya, Türkiye.
11. Korkmaz Tolga Y, **Cezairli B**, Dinç H, Taşkesen F, Atasoy Turgut K. Management of an Arterious Venous Malformation Related Tooth Extraction, 8. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 28 Mayıs – 1 Haziran 2014, Antalya, Türkiye.
12. Gümrükçü Z, **Cezairli B**, Yıldız K, Yıldız O, Üngör O. Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor of the Maxilla: A Case Report, 8. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 28 Mayıs – 1 Haziran 2014, Antalya, Türkiye.
13. Korkmaz Tolga Y, **Cezairli B**, Memiş S, Zor Fatma Z, Yılmaz O. Implant Placement With Space Maintaining Sinus Lift in Atrophic Maxilla: A New Technique Using

Miniplate Screws, 21. Uluslararası Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi, 18 – 22 Mayıs, Bodrum, Türkiye.

14. Üngör C, **Cezairli B**, Atasoy Turgut K, Şüküroğlu E. Using Zygomatic Implants in a Bisphosphonate Patient With Severe Maxillary Atrophy: A Case Report, 22. Uluslararası Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi, 19 – 23 Mayıs, Bodrum, Türkiye.

15. **Cezairli B**, Üngör C, Dadakoğlu S, Songür T. Correction of Severe Facial Asymmetry by Bimaxillary Surgery: Clinical Case Report, 22. Uluslararası Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi, 19 – 23 Mayıs, Bodrum, Türkiye.