

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM DÜZENSİZLİĞİ OLAN  
HASTALARIN SİNOVİYAL SIVISINDA  
ÖNEMLİ PROENFLEMATÖR SİTOKİNLERİN ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Hüseyin Gülen

**Danışman**

Doç. Dr. Hanife Ataoğlu

**KONYA-2007**



## İÇİNDEKİLER

1.	<b>GİRİŞ</b> .....	1
2.	<b>LİTERATÜR BİLGİ</b> .....	3
2.1.	Temporomandibular Eklemin Fonksiyonel Anatomisi ve Biyomekaniği .....	3
2.2.	Temporomandibular Düzensizliğin Tanımı.....	12
2.3.	Temporomandibular Düzensizliğin Epidemiyolojisi.....	13
2.4.	Temporomandibular Düzensizliğin Etiyolojisi.....	14
2.5.	Temporomandibular Rahatsızlıklarda Klinik Muayene ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemleri.....	16
2.6.	Temporomandibular Düzensizliklerin Sınıflandırılması.....	18
2.6.1.	Miyofasiyal ağrı.....	18
2.6.2.	Eklem içi düzensizlikler .....	19
2.6.3.	Osteoartrit.....	20
2.6.4.	Romatoid artrit.....	21
2.7.	Temporomandibular Düzensizliklerde Tedavi.....	21
2.8.	Sitokinler.....	24
2.8.1.	Sitokinler hakkında genel bilgiler.....	24
2.8.2.	Proenflamatuvar sitokinler.....	26
2.8.2.1.	İnterlökin 1.....	27
2.8.2.2.	İnterlökin 6.....	28
2.8.2.3.	İnterlökin 8.....	29

2.8.2.4. İnterlökin 11.....	29
2.8.2.5. Tümör nekroz faktör $\alpha$ .....	30
2.8.3. Temporomandibular eklemdede proenflamatör sitokinler.....	31
2.8.3.4. Diş hekimliğinde sitokinler .....	34
<b>3. BİREYLER VE METOT.....</b>	<b>36</b>
3.1. Örneklerin Toplanması .....	37
3.2. Sinoviyal Sıvılarda IL- 1 $\beta$ , IL- 6, IL- 8, IL- 11 ve TNF- $\alpha$ Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	38
3.2.1. İnterlökin 6 konsantrasyonunun belirlenmesi.....	38
3.2.2. İnterlökin 1 $\beta$ konsantrasyonunun belirlenmesi.....	39
3.2.3. İnterlökin 8 konsantrasyonunun belirlenmesi.....	40
3.2.4. TNF- $\alpha$ konsantrasyonunun belirlenmesi.....	41
3.2.5. IL- 11 konsantrasyonunun belirlenmesi.....	42
3.3. İstatistiksel Değerlendirme .....	43
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>44</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>53</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>65</b>
<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>67</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>68</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>88</b>
<b>10. TEŞEKKÜR .....</b>	<b>89</b>

11.	<b>EKLER</b> .....	90
11.1.	Anamnez Formu.....	90
11.2.	Muayene Formu.....	92

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 3.1.</b> Hasta verileri.....	37
<b>Tablo 3.2.</b> IL- 6 Kalibratör dilüsyonları.....	39
<b>Tablo 3.3.</b> IL- 1 $\beta$ Kalibratör dilüsyonları .....	40
<b>Tablo 3.4.</b> IL- 8 Kalibratör dilüsyonları .....	41
<b>Tablo 4.1.</b> Belirlenen proenflamatör sitokin oranları .....	44
<b>Tablo 4.2.</b> Belirlenen proenflamatör sitokin konsantrasyonları .....	45
<b>Tablo 4.3.</b> Genel karşılaştırma analizinde IL-8 değerleri .....	46
<b>Tablo 4.4.</b> Grup içi karşılaştırmada IL-8 değerleri .....	46
<b>Tablo 4.5.</b> Gruplar arası karşılaştırmada IL-8 değerleri .....	46
<b>Tablo 4.6.</b> Genel karşılaştırma analizinde TNF- $\alpha$ değerleri.....	47
<b>Tablo 4.7.</b> Grup içi karşılaştırmada TNF- $\alpha$ değerleri.....	47
<b>Tablo 4.8.</b> Gruplar arası karşılaştırmada TNF- $\alpha$ değerleri.....	48
<b>Tablo 4.9.</b> Genel karşılaştırma analizinde IL-11 değerleri.....	48
<b>Tablo 4.10.</b> Grup içi karşılaştırmada IL-11 değerleri.....	49
<b>Tablo 4.11.</b> Gruplar arası karşılaştırmada IL-11 değerleri.....	49
<b>Tablo 4.12.</b> Genel karşılaştırma analizinde IL-1 $\beta$ değerleri.....	50
<b>Tablo 4.13.</b> Grup içi karşılaştırmada IL-1 $\beta$ değerleri.....	50
<b>Tablo 4.14.</b> Gruplar arası karşılaştırmada IL-1 $\beta$ değerleri.....	51
<b>Tablo 4.15.</b> Genel karşılaştırma analizinde IL-6 değerleri.....	51
<b>Tablo 4.16.</b> Grup içi karşılaştırmada IL-6 değerleri.....	52

**Tablo 4.17.** Gruplar arası karşılaştırmada IL-6 değerleri.....52

## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 4.1.** Belirlenen proenflamatör sitokin sayısı.....45

**Kısaltmalar:**

- IL : İnterlökin
- IL-1  $\beta$  :İnterlökin 1-beta
- PGE<sub>2</sub> : Prostaglandin E<sub>2</sub>
- TNF-  $\alpha$  : Tümör nekroz faktörü alfa
- TME :Temporomandibular eklem
- RDYD :Redüksiyonlu disk yer değiştirmesi
- RODYD :Redükte olmayan disk yer değiştirmesi
- TMD :Temporomandibular düzensizlik
- MAS :Miyofasiyal ağrı sendromu
- MRG :Manyetik rezonans görüntüleme
- RA :Romatoid artrit
- OA :Osteoartrit
- RANKL :Osteoprotegerin ligand
- AÖ :Artrosentezden önce
- AS :Artrosentezden sonra



## 1. GİRİŞ

Temporomandibular eklem (TME), insan vücudunun en karmaşık eklemi olup, çiğneme kasları, baş ve boyun çevresi kaslar, ligamentler, diş, yanak, dudak ve tükürük bezlerinden oluşan stomatognatik sistemin bir parçasıdır.

Temporomandibular eklem bozuklukları ağrı, ağız açmada kısıtlılık, eklem sesleri ile belirgin fonksiyon kaybına neden olan, hastanın yaşam kalitesini düşüren sık rastlanan bir rahatsızlıktır. Temporomandibular eklem ile ilgili şikayetler kondil ile disk arasındaki normal anatomik ilişkinin bozulduğu iç yapı düzensizliği ya da TME kasları ya da çevresindeki yapıları ifade eden dış yapı düzensizliği ile ilgilidir. Temporomandibular eklem internal düzensizliği TME rahatsızlıklarının en sık karşılaşılan formudur. İnternal düzensizlik terimi, eklem diski, mandibular kondil ve artiküler eminens arasında anormal pozisyonel ilişkiyi tarif eder. Bu rahatsızlıkta ağrı, eklem sesi ve çene hareketlerinde kısıtlılık karakteristik bulgulardır.

Kondil disk uyum bozuklukları, diskin kondil üzerindeki normal rotasyon hareketini yapamaması sonucu ortaya çıkar. Normal hareketin yapılamaması ise diskin kollateral ligamentlerinde alta diskin arkasındaki laminada uzama olmasına bağlıdır. Diskin arka kenarının incilmesi de bu tip bozuklukları artırır.

İnternal düzensizliklerde disk yer değiştirmesinin hastalığın etkeni olduğunu destekleyen klinik belirtiler mevcuttur. Fakat son dönemlerdeki görüşler disk pozisyonunun TME ağrı ve disfonksiyonunda primer faktör olmadığı yönündedir. Eklem basıncındaki değişiklikler, biyokimyasal maddelerin çeşitliliği, sinoviyal sıvının içeriği eklem sesi ve fonksiyonel problemlere neden olabilir.

Proenflamatör sitokinler, romatoid artrit (RA) ve osteoartritteki (OA) eklem yıkımı ve enflamasyonda önemli ajanlardır. İnterlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 11 (IL-11) gibi sinoviyal sıvıda bulunan

proenflamatör sitokinlerin sinovitis ve eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerin patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir. Bu sitokinler yalnızca diz eklem problemlı hastaların sinoviyal sıvısında değil internal düzensizliği ve osteoartiriti olan TME'lerde de belirlenmiştir. Bununla birlikte, sitokinlerin klinik durum ve görüntöleme karakterleri ile ilgili çok az sayıda karşılaştırılmalı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, çok az sayıda TME bozukluğu olan hasta içermektedir.

Proenflamatör sitokinler, proteinaz açığa çıkmasını sağlayabilir, matriks yıkıcı enzimler ve enflamatuvar mediatörlerin açığa çıkmasını uyararak eklemlerde enflamasyon, kartilaj ve kemik yıkımını tetikler. Osteoklastik kemik yıkımında, TME bozukluklarının patogenezinde bu sitokinlerin önemli rolü olduğu düşünölmektedir. Sinoviyal sıvının analizi, TME problemi bulunan hastaların klinik durumunun belirlenmesinde ve tedavisinde önemli katkılar sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, TME internal düzensizliği olan hastaların sinoviyal sıvısındaki çeşitli sitokinlerin konsantrasyonları ile klinik ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

## 2. LİTERATÜR BİLGİ

### 2.1. Temporomandibular Eklem Fonksiyonel Anatomisi ve Biyomekaniği

Temporomandibular eklem dış kulak yolunun hemen önünde, temporal kemiğin altındaki mandibular fossa ile mandibula kondili arasında yer alan, morfolojik olarak kişiden kişiye ve aynı kişide sağ ve sol eklemlerin birbirlerine göre değişkenlik gösterdiği, menteşe ve kayma hareketi yapan, kayma eksenli bileşik bir eklemdir (Aksoy 2000, Kavuncu 2002). Eklemler ile beraber çiğneme kasları ve ilgili yumuşak dokular için stomatognatik sistem terimi kullanılır. Fonksiyonları nedeniyle ayrılmaz bir bütün olan bu organlar topluluğunun elemanlarını şöyle sıralayabiliriz:

-Kafatası kemikleri, mandibula, maksilla, hyoid, klavikula, sternum ve bu yapıları taşıyan servikal vertebralar

- Dişler

- Temporomandibular eklem

- Baş ve boyun çevresindeki kaslar, yumuşak dokular, dil, dudak ve yanaklar

- Tükrük bezleri

- Damarlar, lenf ve sinir sistemi

Stomatognatik sistem sadece çiğneme sırasında değil, yutma, soluk alıp verme ve konuşma esnasında da sürekli çalışır. Bu nedenle bu sistemin herhangi bir yerindeki sorun yalnızca o bölgenin fonksiyonlarını etkilemekle kalmaz, sisteme ait diğer bölge ve fonksiyonları da zincirleme olarak etkiler (Nicolakis ve ark 2001, Kavuncu 2002).

Kraniomandibular artikülasyonun gerçekleştiği alan TME'dir. Temporomandibular eklem vücuttaki en karmaşık eklemdir. Menteşe hareketi yaptığı için gingylmoid, kayma hareketi yaptığı için arthroidal bir eklemdir. İki kemiğin direkt artikülasyonunu artiküler disk engeller. Diskin şekli, mandibular kondil ve mandibular fossanın formu tarafından

belirlenir. Hareket esnasında disk fonksiyonel taleplere adapte olabilir. Ancak disk destrüktif kuvvetler ve yapısal değişimler söz konusu olmadıkça morfolojisini korur. Destruktif kuvvetlerin varlığında ise disk morfolojisi geri dönüşümsüz olarak değişir ve patolojik durum ortaya çıkar (Okeson 1998).

Temporomandibular eklem mandibular kondil, glenoid kavite, artiküler tüberosite, artiküler disk ve kapsül ile onun tutucu ligamentlerinden oluşmaktadır. Artiküler disk, mandibular kondil ile temporal kemiğin artiküler yüzeyleri arasında bulunur ve mandibuler kondile fibröz ataçmanlarla bağlanmıştır. Diskte üç kısım tanımlanmıştır; inferior konkaviteye sahip kalın bir posterior kısım, ince bir orta “diz” kısmı ve süperior konkaviteye sahip bir anterior kısım. Kapalı ağızda mandibular kondil diskin posterior kalın parçası üzerine oturur. Ağız açılması esnasında mandibular kondil ileri doğru kayar ve diske karşı rotasyon yapar. Disk aynı zamanda disk-kondil bağlantılarının gerilimine bağlı olarak bir şekilde ileri doğru kayar. Fakat ileri doğru hareketi mandibular kondilin hareketi ile kıyaslandığında belirgin şekilde daha azdır. Sonuç olarak mandibular kondil diskin daha ön kısımlarıyla progresif olarak ilişkilidir. Kapanış esnasında hem kondil hemde disk resiprokal olarak başlangıç pozisyonuna, geriye doğru kayarlar. Uygun disk-kondil fonksiyonu farklı yapılar arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Açılış esnasında mandibular kondil lateral pterygoid kasın inferior karnının fonksiyonuyla ileri doğru çekilirken lateral pterygoid kasın üst karnı aktive edilmez. Daha önce bahsedildiği gibi disk, posterior disk ataçmanının elastik fibrillerinin gerilimiyle karşılanan disk-kondil bağlantılarının gerilimiyle ileri doğru çekilir. Kapanış esnasında lateral pterygoid kasın inferior karnı gevşerken mandibular kondil geriye doğru elevatör kaslar, özellikle de temporal kas, tarafından çekilir. Posterior disk bağlantısının elastik fibrillerinin gerilimi bu durumda diski geriye getirir ve bu arada aktive olan pterygoid kasın süperior karnının gerilimiyle karşılanır. Bu nedenle başlangıç disk-kondil ilişkisinin düzgün ve dereceli olarak tekrar oluşturulması sağlanır (Mongini ve Schimid 1989).

Artiküler disk, mandibula ile kafatası arasında yüksek oranda kollojen ve kıkırdak dokudan oluşan damarsız ve sinirsiz dokudur (Kang ve ark 2006). Diskin arkasında bilaminar zon olarak da bilinen damar ve sinirden zengin sinoviyal sıvı salgılanmasından sorumlu retrodiskal doku vardır (Fletcher ve ark 2004).

Retrodiskal doku superior ve inferior olmak üzere iki lamina arasında yer alır. Superior lamina, elastik liflerden oluşur ve glenoid fossanın posterior duvarına yapışır. Inferior lamina kollajen liflerden oluşur ve diskin arka kenarının alt sınırına, kondilin artiküler yüzeyinin arka kenarına yapışır (Cooper 1989, Bourbon 1995, April 1998).

Artiküler yüzeyleri çevreleyen ve diski saran fibröz kapsül, artiküler eminensin önüne, mandibular fossanın kenarları üzerine ve aşağıda kondil boynuna yapışır. Görevi sinoviyal sıvı birikimini sağlamaktır. Sinoviyal membran kapsülün en iç tabakasını oluşturur. Mandibular fossa ile diskin superior yüzü arasındaki superior kavite ile mandibula kondili ile diskin inferior yüzü arasındaki inferior kaviteyi kaplar. Sinoviyal sıvı nonvasküler artiküler eklem yüzlerinin metabolik gereksinimlerini ve fonksiyon sırasında artiküler yüzeylerin yağlanması sağlar (Bourbon 1995, Dolwick 1997).

Sinoviyal membran, eklem içinde mekanik stresin dağılımına göre değişiklik gösterebilen ve eklem boşluğunu diğer dokulardan ayıran bir yapıdır. Karmaşık bir fizyolojiye sahiptir ve protein gibi büyük moleküllerin geçişlerini kontrol eden kapiller endotelyum ve küçük hidrofilik çözülmüş maddelerin geçişlerini sınırlayan sinoviyal doku aralığından meydana gelen ikili bir engelden oluşur (Bibb ve ark 1993, Israel 1994).

Sinoviyal sıvı plazmadan daha yüksek hyaluronik asit konsantrasyonuna ve % 40-70 daha düşük protein konsantrasyonuna sahiptir. Sinoviyum; sinoviyal iltihap, sinoviyal hücre proliferasyonu, hücre infiltrasyonu, villöz hipertrofi, kan damarlarının dilatasyonu gibi anatomik değişiklikleri başlatır. Bu değişiklikler intertisiyel duvar kuvvetinin

artmasını sağlayıp, küçük çözünmüş maddelerin dağılımını azaltır ve kapiller geçirgenliği artırıp plazma proteinlerinin geçişini kolaylaştırır (Nitzan ve ark 1997).

Sinoviyal sıvı, süzölmüş plazma olarak kabul edilebilen yüksek oranda hyaluronik asit içeriğine sahip eklem sızması, hareketlerin kolaylaşması ve artıkların fagosite edilmesinden sorumlu eklem sıvısıdır. Sağlıklı bir insanda yaklaşık 2 ml bulunur (Fletcher ve ark 2004).

Temporomandibular eklem başlıca trigeminal sinirin mandibular dalı tarafından innerve edilir. Posterior derin temporal ve masseterik sinir medial ve anterior eklem bölgesini, aurikulotemporal sinir lateral ve posterior eklem bölgesini innerve eder. Kapsöler kan damarlarının, retrodiskal doku ve posterior kapsölün majör innervasyonu aurikulotemporal sinir tarafından sağlanır. Arteria karotis eksterna; TME, çiğneme kasları ve ilgili yumuşak dokuların kanlanması sağlar (Rayne ve Pill 1987).

Mandibulanın kraniofasial kompleksle biyomekanik ilişkisi tamamen dişler ve kaslarla yapılmaz. Aynı zamanda bir kemiği diğerine bağlayan konnektif doku bantları olarak tanımlanabilen ligamentler de mevcuttur. Ligamentler mandibulanın aşırı protruziv, retrüziv veya lateral hareketlerine engel olurlar (Caputo ve Standlee 1987).

Diğer eklemlerde olduğu gibi ligamentler, yapıların korunmasında önemli rol oynar. Eklem sızması ligamentleri kollajen konnektif dokudan oluşur ve esnemez. Eklem fonksiyonlarına aktif olarak katılmazlar ancak pasif olarak eklem hareketlerini sınırlarlar.

Temporomandibular eklemi 3 fonksiyonel ligament destekler:

- Kollateral ligamentler

- Kapsüler ligament
- Temporomandibuler ligament

Yardımcı diğer iki ligament:

- Sphenomandibuler ligament
- Stylomandibuler ligament (Okeson 1998).

Mandibulanın enerji gerektiren hareketlerini ve çiğneme fonksiyonunu sağlayan kaslar dört çifttir. Masseter, temporal, medial pterygoid ve lateral pterygoid kaslardır. Tüm bu kaslar Trigeminal sinirin mandibular dalı tarafından innerve edilirler. Bunun dışında mandibulanın açılmasında devreye giren ve hyoid kemiğe yapışan supra ve infrahyoid kaslar ile bunun dışında boyun ve başın dik pozisyonda stabilizasyonunu sağlayan tüm postür kasları ve hatta mimik kasları çiğnemede önemli göreve sahiptirler (Aksoy 2000).

Bunlar yerçekimine direnç için gerekli kuvvetleri oluşturmak, yiyeceklerin direncine karşı çeneleri kapatmak, tonus ve pozisyonun devamını sağlamak için tüm düzlemlerde hareket ederler. Bu kasların hareketi stomatognatik sistemin hemen hemen tüm fonksiyonel hareketlerini içerir. Fasiyal iskelete de stres uygulanmasından direkt sorumludurlar. Mandibula ve orofasiyal sistemin yumuşak dokularının hareketlerini kontrol eden kaslar karmaşık ve birbiri ile bağlantılıdır. Masseter gibi bazı kaslar primer olarak mandibulayı kaldırıcı görev görürler. Lateral pterygoid kas gibi diğerleri, mandibular pozisyonerler olarak görev alırlar. Diğer kasların birden fazla işlevi vardır: örneğin temporal kas mandibulayı kaldırıcı ve pozisyonlandırıcı işlev görür (Caputo ve Standlee 1987).

Masseter kas, geniş yüzeysel kısmı zigomatik arkta başlayarak mandibular ramusun inferioruna yapışır. Derin kısmı ise zigomatik arkta başlar, mandibular ramusun üst yarısına ve koronoid prosesin lateral yüzüne yapışır. Masseter primer olarak mandibulayı

yükseltir. Yüzeysel lifleri protrüzyona katkıda bulunurken, derin lifleri artiküler eminense karşı kondili stabilize eder (Cooper 1989, Bourbon 1995).

Temporal kas geniş, kısa, yelpaze şeklinde bir kastır ve mandibulanın hem elevatörü hem de pozisyonerdir. Temporal kas bir elevatör olarak güç için değil hız için yapılandırılmıştır. Mandibular koronoid çıkıntı ve mandibulanın anterior ramusu üzerine toplanan inferior temporal çizgi boyunca olan geniş orijini, kas parçaları birlikte çalıştığında mandibulanın elevasyonu ve posterior pozisyonlanmasına olanak sağlar. İnsersiyosu mandibulanın kapanışında fulkrum olarak işlev gören TME'ye oldukça yakındır. Bundan dolayı hızlı mandibular hareketi başlatmak ve devamını sağlamak için çok az kuvvet gereklidir. Diğer taraftan bu aynı kaldırma sistemi çok az mekanik avantaja sahip olduğundan ağır yüklere, özellikle anterior dişlere uygulandığında direnememektedir (Caputo ve Standlee 1987).

Medial pterygoid kas, pterygoid fossadan başlar, lifleri aşağıya, dışa ve arkaya uzanarak ramus mandibula ve angulus mandibulanın iç yüzünde sonlanır. Lifler kasıldığında mandibula yükselir ve dişler temas eder. Aynı zamanda mandibulanın öne hareketini sağlar (Çimen 1994, Bourbon 1995).

Medial pterygoid kas masseter kasının median karşılığı olarak işlev görür. Masseter kası kadar kuvvetli olmamasına rağmen molar dişler ve TME'de büyük yükler oluşturma kabiliyetine sahiptir. Medial pterygoid kas bireysel olarak incelendiğinde pterygoid fossa, inferior piramidal çıkıntı, palatal tüberositedeki geniş orijini ve mandibular gövde ve ramusun medial yüzeylerine olan insersiyosundan dolayı angulus mandibulaya yukarı, ileri ve içeri doğru kuvvet uygular (Caputo ve Standlee 1987).

Lateral pterygoid kas, iki kısmı vardır. Inferior lateral pterygoid kas, lateral pterygoid plağın dış yüzeyinden başlar, geriye, yukarıya ve dışa doğru uzanarak kondil boynuna yapışır. Sağ ve sol inferior pterygoid kaslar beraber kasıldığında aşağıya ve öne



doğru çekilir. Tek taraflı kasılma, kondilin medioretruziv hareketine sebep olur. Bunun sonucunda mandibulanın karşıt yöne doğru yan hareketi gerçekteşir. Süperior lateral pterygoid kas ise sphenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzeyinden başlar, horizontal olarak arkaya ve aşağıya uzanır, artiküler kapsül, disk ve kondil boynuna yapışır. Artiküler diski öne çeker. Bu kas özellikle çiğneme ve diş gıcırdatmada olduğu gibi mandibulanın dirence karşı kapanmasında da aktiftir. Her iki lateral pterygoid kas diski ve kondili mediale doğru çeker. Çok açılmış ağız pozisyonunda kas çekiminin yönü tamamen mediale doğrudur (April 1998).

Lateral pterygoid kas aslında artiküler kapsül ve mandibular kondil boynunun medial-anterior kısmında ortak bir insersiyoya sahip 2 ayrı kastır. Büyük sphenoid kanattan köken alan bir üst kas ve lateral pterygoid plaktan köken alan bir alt kastan oluşmaktadır. Lateral pterygoid kaslar primer olarak mandibular kondilin, kondiler kapsülün ve artiküler diskin pozisyoneri olarak işlev görür. Sıklıkla temporomandibular eklem düzensizlikleri (TMD) ve disk düzensizliklerinin yanı sıra mandibulanın bütün normal lateral ve protrüziv hareketleri ile ilişkilidirler (Caputo ve Standlee 1987).

Suprahyoid kaslar ve digastrik kas, ön kısmı mandibulanın alt köşesinden başlar, arka kısmı ise temporal kemiğin mastoid çıkıntısından kaynaklanır ve birleşerek hyoid kemiğe yapışır. Görevi mandibulayı aşağıya ve geriye çekmektir. Bu kaslar bilateral kasıldığında hyoid kemiği eleve ederler ki bu yutkunma fonksiyonu için gereklidir. Mylohyoid, mandibulanın medial yüzünden başlar, hyoide yapışır; hyoid sabitleştirildiğinde ağız tabanını yükseltir. Stylohyoid, temporal kemiğin styloid çıkıntısından başlar, hyoide yapışır ve ağız açılımına yardımcı olur. Geniohyoid mandibulanın mental spinasından başlar, hyoide yapışır. Çenenin açılmasına yardımcıdır (Cooper 1989, Bourbon 1995, Aksoy 1997).

İnfrahyoid kaslar (sternohyoid, thyrohyoid, omohyoid), beraber hareket ederek suprahyoidlerin fonksiyonuna katkıda bulunurlar (Hertling ve Dussault 1999).

Temporomandibular eklem çok kompleks bir eklem sistemidir. Aynı kemikle ilişkili bir çift eklem bulunması çiğneme sistemi fonksiyonlarını daha da karmaşık bir hale getirir. Her bir eklem aynı anda, ayrı ayrı hareket edebilir (Okeson 1998).

Temporomandibular eklem birleşik bir eklemdir. Yapısı ve fonksiyonu ayrı 2 sisteme bölünebilir.

Birinci Sistem; alt sinoviyal kaviteyi saran dokular olan mandibular kondil ve artiküler diskten oluşur. Disk mandibular kondile lateral ve medial diskal ligamentlerle sıkıca bağlı olduğu için bu iki yüzey arasındaki tek fizyolojik hareket diskin mandibular kondilin artiküler yüzeyleri üzerindeki rotasyonudur. Böylece kondil-disk kompleksi TME'nin rotasyonel hareketinden sorumlu olur. İkinci Sistem; Mandibular fossada fonksiyon gören artiküler fossa-disk kompleksidir. Disk artiküler fossaya sıkıca bağlı olmadığı için üst kavitede bu yüzeyler arasında serbest kayma hareketi oluşur. Kayma artiküler diskin üst yüzeyi ile mandibular fossa arasındadır. Artiküler disk her iki eklem sistemine katılan nonossifiye bir kemik gibi hareket eder. Bu nedenle TME gerçek bir compound eklem olarak değerlendirilir (Okeson 1998).

Etkili TME hareketi için, servikal bölge kasları, kranio-mandibular bölge kas ve eklem yapılarının, dişler arası oklüzal ilişkinin uyumlu olması gerekir. Mandibulanın osteokinetik olarak temel hareketleri; depresyon, protrüzyon ve lateral hareketlerdir. Disk rotasyonunun yönünü superior lateral pterygoid kas ve superior retrodiskal lamina belirler (Cooper 1989, Bourbon 1995).

Servikal postür değişiklikleri mandibular kapanma ve dinlenme pozisyonunu, çiğneme kaslarındaki aktiviteyi ve oklüzyonu etkiler. Önde baş pozisyonu en sık postüral defekt olup, baş üzerine gelen yerçekimi güçlerini arttırıp, servikal omurgada

hiperekstansiyona (boyunda posterior kranial rotasyon) neden olur. Bu pozisyonda görsel ihtiyaçları karşılamak için, baş arkaya tilt yapar, boyun toraks üzerinde fleksiyondadır ve mandibula geriye hareket etmiştir. Kasılan posterior servikal kaslar posterior oksipital siniri sıkıştırarak, başa yayılan ağrılara neden olabilir (Hertling ve Dussault 1999).

Nicolakis ve arkadaşları (2000) yaptıkları bir çalışmada kranio-mandibular rahatsızlığı olan 25 hasta ile 25 kişilik kontrol grubunu karşılaştırmışlar; servikal bölge, gövdenin frontal ve sagittal plandaki 12 postüral ve 10 kas fonksiyon aktivitesi parametrelerini değerlendirmişler ve postüral ve kas fonksiyon aktivitelerindeki anormalliği kranio-mandibular rahatsızlığı olan grupta anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır.

Mandibular hareketler üç eksen etrafında meydana gelen seri hareketlerdir (Shillingburg ve ark. 1997). Mandibular hareket birbiri ile ilişkili üç boyutlu rotasyon ve kayma aktivitelerinin kompleks bir serisidir. Her iki TME'nin kombine ve simultan aktiviteleri tarafından belirlenir. Temporomandibular eklemler tümüyle birbirlerinden bağımsız hareket edemedikleri halde bazen tamamıyla aynı ve eş zamanlı olarak hareket edebilirler. Çiğneme sisteminde rotasyon ağız açılırken ve kapanırken mandibular kondil içindeki sabit bir nokta veya aks etrafında oluşur. Temporomandibular ekleminde rotasyon eklemin alt kavitesinde oluşmaktadır. Hareket mandibular kondilin üst yüzeyi ile artiküler diskin alt yüzeyi arasında olur. Mandibulanın rotasyon hareketi her 3 düzlemde de oluşmaktadır (Okeson 1998).

Sagittal eksen etrafındaki mandibular hareket bir mandibular kondil terminal menteşe pozisyonunda iken diğer mandibular kondilin aşağıya doğru hareketiyle oluşur. Bu hareket mandibula bir tarafa hareket ettiği zaman, hareketin aksi tarafındaki mandibular kondilin öne doğru hareketi esnasında glenoid fossada artiküler eminens ile karşılaşarak aşağı doğru hareket etmesiyle oluşur. Kayma hareketi çiğneme sisteminde mandibula ileri

doğru hareket ederken (protrüzyonda iken) oluşur. Mandibulanın öne doğru gelerek maksiller ve mandibular dişlerin uç uca geldiği pozisyon protrüzyon pozisyonudur (Shillingburg ve ark. 1997).

Horizontal eksen etrafındaki mandibular hareket açma ve kapama hareketidir. Sagital düzlemdeki bu hareket sentrik ilişkideki mandibulanın her iki kondilinden geçen menteşe eksenini etrafında oluşur (Shillingburg ve ark. 1997). Buna “menteşe hareketi” horizontal eksene ise “menteşe eksenini” denir. Menteşe hareketi mandibular aktivitede saf rotasyonel hareketin olduğu tek örnektir. Diğer hareketlerde eksen etrafındaki rotasyon hareketi aksın kayması ile beraber olmaktadır. Mandibular kondiller artiküler fossada en üst pozisyonda iken hareketin etrafında gerçekleştiği eksene terminal menteşe eksenini denir (Okeson 1998).

Frontal eksen etrafındaki mandibular hareket bir kondilin, karşıt kondilinin vertikal eksenini etrafında öne doğru hareketi ile oluşur. Bu hareket mandibula lateral hareket yaptığı zaman horizontal düzlemde oluşur (Shillingburg ve ark. 1997). Artiküler eminensin eğimini nedeniyle mandibular kondil öne doğru kayarken frontal eksenini eğilmesine neden olur (Okeson 1998).

## **2.2. Temporomandibular Düzensizliğin Tanımı**

Temporomandibular eklem düzensizlikleri; çiğneme kasları, TME ve ilişkili yapılarıdaki problemlerin genel ifadesidir (McNeill 1993). Semptomlar genellikle çiğneme kasları, pre-aurikular bölge veya TME’de lokalize ağrıdır. Ağrıya ilaveten, TMD hastalarında sıklıkla kliking veya krepitus olarak isimlendirilen TME sesleri ve mandibular hareketler sırasında limitasyon ve deviasyon da vardır (Kaplan ve Assael 1991, McNeill 1993, Sirirungrojying ve ark 1998).

Geçerli olan TMD terimi, “çiğneme kaslarını, TME’i ve/veya ilgili yapıları içeren bir dizi klinik problemi ifade eden müşterek bir terim” olarak tanımlanmıştır (Suvinen ve ark

2005). Ayrıca TMD, orofasiyal bölgenin dıştan kaynaklanmayan ağrısının asıl sebebi olarak kas-iskelet sorunlarının bir alt grubu olarak da tarif edilmektedir (Okeson 1996).

### **2.3. Temporomandibular Düzensizliğin Epidemiyolojisi**

Temporomandibular eklem ve çevre yapıların hastalıkları sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Temporomandibular eklem ağrının gerçek kaynağı olabileceği gibi pulpitis, otitis media, parotitis, trigeminal nevralji gibi yansıyan ağrının yeri de olabilir (Laskin 2001).

Lockerman'ın (2002) çalışmalarına göre toplumun yaklaşık % 28'inde TME ve çiğneme kaslarındaki gerginlikten kaynaklanan temporomandibular hastalık mevcuttur. Bunların % 14'ünde mandibula hareketlerinde kısıtlanma ve ancak % 1'inde ciddi semptomlar mevcuttur. Semptomlar kadınlarda daha baskın olup, yaş aralığı 25-45'tir. Travma büyük olasılıkla en sık sebeptir

Krogstad ve arkadaşlarının (1996), TME şikayeti olan hastalarda ağrı, somatik yakınma ve anksiyete bulgularının cinsiyet açısından farklılıklarını incelemek amaçlı yaptıkları çalışmada hastalar tedavi öncesi daha yoğun ağrıdan şikayet etmişler. Her iki gruba egzersiz ve stabilizasyon splinti verilerek tedaviden iki yıl sonra hastalar değerlendirilmiştir. Kadınlar sensorial ve emosyonel ağrıya başlangıca göre azalma tariflerken, erkeklerde azalma saptanmamıştır.

Lipton ve arkadaşlarının (1993) ABD'de 18 yaş üzerindeki 42.000 kişide yaptığı anket araştırmasında toplumun % 6'sında çene eklemi veya yüzlerinde ağrı olduğu ifade edilmiştir. Kadınlarda bu oran erkeklere göre iki mislidir. Yaş arttıkça, çene eklemindeki ağrı prevalans hızının azaldığı bulunmuştur. Yüzdeki ağrının en düşük prevalansı 55-74 yaşları arasında bulunurken, 75 ve daha yaşlı grupta arttığı belirlenmiştir.

Salonen ve arkadaşlarının (1990) İsveç'li 900 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada genç popülasyonda (20-40) herhangi bir TMD semptom belirtme oranı % 50 civarında

iken, daha yaşlı popülasyonda (60 yaş üstü) semptom belirtenler % 70'lere ulaşmıştır. Kadın-erkek oranı bu araştırmada eşit bulunmuştur. Ağrı ve fonksiyon bozukluğu gibi ağır semptom belirtme oranı yaşa bakılmaksızın % 10 civarındadır. Klinik muayene sonucunda ise yaş arttıkça semptom sayısının da arttığı belirlenmiştir.

Temporomandibular eklem düzensizlikleri semptomlarından toplumda en az bir tanesinin görülme sıklığı ise % 33'dür. Fakat semptomlardan bazıları diğerlerinden daha sık izlenebilir. Örneğin eklem sesleri veya ağız açma sırasında deviasyon yaklaşık olarak % 50 oranında izlenebilir (Okeson 1998).

#### **2.4. Temporomandibular Düzensizliğin Etiyolojisi**

Sendromun gelişiminde pek çok faktör etkili olup her zaman kesin olarak tek bir faktörü sorumlu tutmak doğru olmaz. Sendromu başlatan nedenlere 'başlatıcı faktör', gelişim riskini arttıran nedenlere 'predispozan faktör' ve bulguları arttıran nedenlere de 'perpetuan faktör' denir. En çok suçlanan etyolojik faktörlerden birisi oklüzyon bozukluğudur. Çiğneme kaslarındaki fonksiyonel aktiviteler sırasında nöromusküler kompleksin refleks aktivitesi dişleri ve diğer yapıları hasardan korur. Fonksiyonel maloklüzyon, oklüzal durumun değişmesinden etkilenir. Parafonksiyonel maloklüzyon anormal diş kontağı ile provoke edilir. Bu durum için risk faktörleri; yanak ve dili ısırma, parmak emme, sakız çiğneme, dili döndürme, postüral bozukluklar, kalem ısırma, tırnak yemedir. Diğer bir parafonksiyonel aktivite ise bruksizmdir. Hasta bir yakını tarafından uyarılana veya diş hekimi dişler üzerindeki aşınmaları söyleyip gösterene kadar, hastalar çoğunlukla bu durumun farkında değildirler. Çoğu hasta sabahları çene ve kulak ağrısı ile uyanır. Normal bir bireyde çiğneme esnasında kullanılan ısırma kuvveti yaklaşık 27 kg, maksimum istemli ısırma 70 kg'dır. Bruksizm esnasında ise 440 kg'a kadar çıkabilen yüklenmeler olabilir. Bu değerler anatomik yapılar için hasar verici büyüklüktedir (Bourbon 1995, Kavuncu 2002).

Maksilla veya mandibuladaki posterior diş kaybı unilateral veya bilateral TMD ve kas disfonksiyonu ile sonuçlanır. Kapanışın sonlanmasında sorun yaratan bu bozukluk stabil olmayan bir TME yaratır. Bu stabilizasyon bozukluğu miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) ve kondil-disk uyumsuzluğu ile sonuçlanır. Diskin kondil ile beraber translasyonu büyük ölçüde diskin yapısına ve eklem içi basınca bağlıdır. Translasyon esnasında bu iki faktörün kombinasyonu, kondilin diskin orta bölümü üzerinde konumlanarak beraberce öne translasyon yapması için zorlar. Bu nedenle diskin düzgün yapısı ve eklem içi basınç, fonksiyon esnasında diskin kendisini doğru pozisyonlaması açısından oldukça önemlidir. Basınç veya diskin yapısı değişmişse, diskin ligamentöz bağlantıları eklem fonksiyonundan etkilenecek, eklem biyomekaniği değişecek ve disfonksiyona ait belirtiler ortaya çıkacaktır (Aksoy ve ark1997).

Çoğu temporomandibular hastalıklarda ağrı emosyonel durumdaki değişiklikler ile ilişkilidir. Temporomandibular eklem rahatsızlıkları çoğu kronik ağrı sendromuna benzer olup, hastaları etkiler. Depresyon, kronik ağrı ile ilişkili en yaygın emosyonel durum olup, anksiyete de aynı zamanda TME rahatsızlıkları ile ilişkilidir. Bu emosyonel problemler, kişilere MAS ve bunun sonucu olabilecek disk yer değiştirmesi tanısı konmasına neden olur (Adlam 1998, Glaros 2000).

Büyüme bozuklukları az rastlanan nedendir. Eğer yapısal bozukluk kondil ve fossa arasında ise her iki eklem bilateral olarak etkilenebilir. Zamanla fonksiyonlarda kısıtlanma ve ağrılı bir durum ortaya çıkar. Ağrının nedeni intrensek travmaya bağlı olarak sekonder gelişen kapsülit, retrodiskit veya enflamatuvar artrit olabilir (Okeson 1995).

Temporomandibular ekleme gelen travma, uzamış dental uygulamalar sırasında mandibulanın hiperekstansiyonuna bağlı olabilir. Özellikle 3. molar dişin çekimi ve kanal tedavisi veya uzun süre ağzın açık kalmasına neden olan uygulamalar TME disfonksiyonu yaratır (Cooper 1989).

Generalize eklem mobilitesi; birçok eklemi içeren ve aşırı eklem hareketi ile karakterize bir durumdur. Hipermobilitate durumu, miyalji, artralji, travmatik sinovit, eklem disk yer değiştirmesi ve yumuşak doku lezyonlarına yol açar. Geçen yüzyıldan günümüze kadar yapılan çalışmalarda generalize eklem mobilitesi ile TME hastalıkları arasında ilişki saptanmış olup, bu sistemik durum TME hipermobilitesi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yeni çalışmalardan bazıları bunu desteklerken, bazı araştırmacılar bu ilişkiyi saptamamışlardır (Dijkistra ve ark 2002).

## **2.5. Temporomandibular Rahatsızlıklarda Klinik Muayene ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemleri**

Etiyolojiye dair ipuçları sağlayan anamnez ile başlanır. Hastanın başlıca şikayeti, başlangıcı, süresi, yoğunluğu ve arttıran nedenler sorulur. Çeneye ilgili travma, dental girişim, parafonksiyonel aktiviteler (kalem ısırma vb.), brüksizm, ekstraoral alışkanlıklar (omuzla çene arasında telefon tutmak, keman çalmak, istirahatleyken mandibulayı avuç içinde tutmak), baş ve kulak ağrısı, servikal hastalıklar sorgulanır. Daha önceki tedaviler ve bunlardan fayadalanımı sorulur (Cooper 1989, Bourbon 1995).

Ekstra oral muayene de inspeksiyonla hastanın genel vücut postürüne, omuzlarının seviyesine, yüzünde herhangi bir asimetri olup olmadığına bakılır. Daha sonra ekleme gözle görülür şişlik olup, olmadığı kontrol edilir. Her iki işaret parmağı bilateral eklem üzerine yerleştirilir. Hastadan ağızını açıp-kapaması, protrüzyon ve lateral hareketler yapması istenir. Normal ağız açıklığı yaklaşık 35-50 mm olup, günlük aktiviteler için 25-35 mm yeterlidir. Lateral hareketler 10-15 mm, protrüzyon ise 10-15 mm dir. Bunlardaki kısıtlılık ve hareketler sırasındaki klik veya eklem sesleri not edilir. Eğer klik mevcutsa ağız açma ve kapama, lateral hareketler ve protrüzyon sırasında oskültasyon yapılmalıdır (Cooper 1989, Bourbon 1995, Magee 1997).



Kaslar mutlaka palpe edilmelidir. Mandibula köşesinin üzerine yerleştirilen parmaklar yardımıyla masseter palpe edilir. Gerginlik dinlenme veya ağız sıkma sırasında aranır. Masseter kası bruksizimli çoğu hastada etkilenir (Cooper 1989, Adlam 1998).

Temporal kas şakağın üzerinde geniş bir alanı örter. Yine dinlenme ve ağız sıkma esnasında palpe edilir (Adlam 1998).

İntraoral muayene lateral pterygoid kasın palpasyonu ile başlar. Ağızını açan hastanın, üstteki son molar dişininin posterosüperiorundaki yumuşak dokulara muayene eden kişi sağ işaret parmağı ile bastırır. Bu kas miyofasiyal ağrısı olan hastalarda en sık etkilenen kastır (Cooper 1989).

Medial pterygoid ise mandibulanın medial ramusuna yerleştirilen parmak ile palpe edilir, ancak bu durum sıklıkla öğürme refleksini uyarır (Adlam 1998).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) son zamanlarda sıkça kullanılan eklem fonksiyonunun direkt olarak görüntülenmesine ve diskin pozisyonunun değerlendirilmesine imkan veren invaziv olmayan bir metottur (Chen ve ark 2000, Lobbezoo ve ark 2002).

Manyetik rezonans görüntüleme, TME incelemelerindeki kullanımı diğer metotlara göre daha kısa geçmişe sahip bir teknik olmasına rağmen, mevcut avantajları nedeniyle TME görüntülenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme hastayı radyasyona maruz bırakmadan, mükemmel yumuşak doku rezolüsyonu ile disk pozisyonu ve morfolojisi hakkında bilgi vermesinin yanında kemiksel dokuları da ayrıntılı olarak görüntüleyebilmektedir. Kontrast madde enjeksiyonu gerektirmeden ve hasta repoze edilmeden multiplanar görüntülerin elde edilebilmesi diğer avantajlarıdır. Ayrıca TME'deki enflamatuvar durumları ve skar dokularını da inceleme imkanı sağlar. Ancak tüm bu avantajlarına rağmen pahalı ve ileri ekipman gerektirmesi, her medikal merkezde ve dental ofiste bulunmayışı, TME'deki kullanımının uzun zaman

alması, klostrofobi varlığında kontraendike olması da dezavantajlardır (Laurel ve ark 1987, Tasaki ve Westesson 1993, Pieshlinger ve ark 1995, Larheim 1995).

## **2.6. Temporomandibular Düzensizliklerin Sınıflandırılması**

Okeson (1996) tarafından araştırma amaçlı en iyi sınıflandırmayı ortaya koyduğu öne sürülen

- Miyofasiyal ağrı
- Eklem içi düzensizlikler
- Artralji, osteoartrit

şeklinde basitçe sınıflandırılabilir. Ayrıca John ve arkadaşları da (2005) bu sistemin oldukça güvenilir bir sınıflandırma sistemi olduğunu bildirmişlerdir.

### **2.6.1. Miyofasiyal ağrı**

Miyofasiyal ağrı kaslarda ve/veya fasiyalarda oluşan gergin bantlardaki tetik noktalardan kaynaklanan ağrı veya ağrıya eşlik eden kas spazmı, hassasiyet, eklem hareket açıklığında kısıtlılık, tutukluk, yorgunluk ve bazen otonomik disfonksiyonlarla karakterize bir sendromdur (Travell 1992).

Miyofasiyal ağrının etiyojisi tartışmalıdır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Miyofasiyal ağrıya neden olabilecek birçok faktör varsa da kasa ani yüklenme ile oluşan akut incinme veya tekrarlayan mikro travmaların sebep olduğu kronik zedelenme başta olmak üzere genetik etkenler, yorgunluk ve stres en önemli nedenler arasında sayılmaktadır (Uyar 2000).

### **2.6.2. Eklem içi düzensizlikler**

Temporomandibular eklem internal düzensizliği TME rahatsızlıklarının en sık karşılaşılan formudur. İnternal düzensizlik terimi, eklem diski, mandibular kondil ve

artiküler eminens arasında anormal pozisyonel ilişkiyi tarif eder. Bu rahatsızlıkta ağrı, eklem sesi ve çene hareketlerinde kısıtlılık karakteristik bulgulardır (Emsoff ve ark 2002).

Dejeneratif eklem değişiklikleri, fonksiyonel yüklenme, travma ve okluzal problemler TME internal düzensizliğinin patogeneğinde rol oynayan en önemli faktörlerdir (Mercuri 1982, Juniper 1984).

Kondil disk uyum bozuklukları, diskin kondil üzerindeki normal rotasyon hareketini yapmaması sonucu ortaya çıkar. Normal hareketin yapılamaması ise diskin kollateral ligamentlerinde altta diskin arkasındaki laminada uzama olmasına bağlıdır. Diskin arka kenarının incilmesi de bu tip bozuklukları artırır. Sonuçta Redüksiyonlu disk yer değiştirmesi (RDYD) ve Redükte olmayan disk yer değiştirmesi (RODYD) oluşabilir. RDYD, disk ağız kapalı durumdayken anterior ve anteriomedial olarak yer değiştirmiştir. Açılış kliği oluşuncaya değin disk kondilin önünde yerleşiktir. Kondiler hareket tamamlanır ve bu anda kondil ve disk normal anatomik ilişkiye geçer. RODYD internal düzensizliğin bu ileri türü kilitlenme olarak da bilinir ve tamamen anterior yer değiştirmesi ile sonuçlanabilir. Disk ve kondil hiç anatomik ilişkiye gelmez. Disk bütün zamanlarda kondilin önündedir. Hastalarda ağrı ve deviasyon vardır ve anormal bir S hareketi ile ağızlarını açarlar (Bourbon 1995, McNeill 1997, Türker ve Yüçetaş 1999).

İnternal düzensizliklerde disk yer değiştirmesinin hastalığın etkeni olduğunu destekleyen klinik belirtiler mevcuttur. Fakat son dönemlerdeki görüşler disk pozisyonunun TME ağrı ve disfonksiyonunda primer faktör olmadığı yönündedir. Eklem basıncındaki değişiklikler, biyokimyasal maddelerin çeşitliliği, sinoviyal sıvının içeriği, eklem sesi ve fonksiyonel problemlere neden olabilir (Alpaslan ve ark 2000).

### **2.6.3. Osteoartrit**

Temporomandibular eklem osteoartriti genelde eklem internal düzensizliği ile birlikte gelişen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Temporomandibular eklem

disfonksiyonunda görülme sıklığının 20 ila 40'lı yaşlarda arttığı ve kadınlarda görülme eğiliminin yüksek olduğu da bildirilmektedir (Güler ve ark 2004).

Temporomandibular eklemin en yaygın artrit tipi dejeneratif artritir. Temporomandibular eklem ağırlık taşıyan bir eklem değildir, ancak parafonksiyonel aktiviteler sırasındaki stres bazı hastalarda benzer dejeneratif değişikliklerin oluşmasına katkıda bulunur. Akut veya kronik travma ve internal düzensizlik yine sekonder osteoartrit için en yaygın sebeptir (Adlam 1998, Laskin 2001, Beary ve Luggen 2004).

Primer dejeneratif artrit genellikle yaşlı hastalarda görülür. Hafif bir rahatsızlık hissi olup, nadir olarak şikayet yaratır. Bunun dışında sekonder osteoartrit 20- 40'lı yaşlarda olabilir ve ağrılıdır. Fonksiyonlar ile artan TME ağrısı, eklemden gerginlik, ağız açılımda kısıtlılık, sıklıkla klik veya popping işitilir. Daha ileri evrelerde krepitasyon duyulur (Adlam 1998, Laskin 2001).

#### **2.6.4. Romatoid artrit**

Romatoid artritli hastaların % 50'sinde TME etkilenir. Kadınların erkeklere oranı 3/1 dir. Temporomandibular eklemin etkilenimi ileri evre ve ciddi vakalarda olur. Temporomandibular eklem tutulumu genellikle bilateraldir. Ciddi vakalarda kondiler destek kaybı olduğu için ağır posterior kontakt ile beraber açık ısırma ile karakterize akut maloklüzyon ile sonuçlanır. Çocuklarda mandibula kondilinin destrüksiyonu nedeni ile hastalığın sonucu olarak, büyüme geriliği ve retrognati ile karakterize ciddi fasiyal deformiteler oluşur. Fibröz veya kemik ankiloz tüm yaşlarda olabilir (Dolwick 1997, Laskin 2001).

#### **2.7. Temporomandibular Düzensizliklerde Tedavi**

Temporomandibular rahatsızlığı olan hastaların tedavi hedefleri diğer ortopedik veya romatolojik rahatsızlığa sahip hastalarla benzerlik gösterir. Bunlar; ağrının azalması, ekleme gelen yükte azalma, fonksiyonun düzeltilmesi ve günlük aktivitelerin tekrar sağlanmasıdır. Bu hedefler ancak fiziksel ve/veya psikolojik düzensizlikleri tedavi eden ve bunlarla ilişkili faktörleri azaltan veya tamamen ortadan kaldıran iyi düzenlenmiş bir tedavi yöntemi ile elde edilebilir. Temporomandibular rahatsızlıkların ilk aşama tedavisi içinde; hasta eğitimi, fizik tedavi, farmakolojik tedavi ve okluzal splint tedavisi gibi uygulamalar yer almaktadır. İkinci aşama tedavi seçenekleri içerisinde ise okluzal aşındırma, restoratif tedaviler, protetik tedavi, ortodontik tedavi, ortognatik cerrahi veya diğer cerrahi tedaviler olarak sayılabilir (Yengin 2000).

Temporomandibular eklemin başlangıç tedavisi hasta eğitimi, yumuşak diyet uygulaması, oral alışkanlıkların azaltılması, hastanın evde kendisinin uygulayabileceği fizik tedavi, kas relaksasyonu, medikal tedavi ve splint gibi oldukça basit tedavi yaklaşımlarının uygulamasını içerir (Alpaslan G ve Alpaslan C 2001).

Fizik tedavi de TMD'de kullanılan bir tedavi şeklidir. Fizik tedavi gören TMD hastalarındaki gelişmenin klasik TMD girişimlerinden daha iyi sonuç verdiği rapor edilmiştir (Feine ve ark 1997). En çok kullanılan fizik tedavi yöntemleri yüzeysel ve derin sıcak uygulamalar, soğuk uygulama, biofeedback ve tetik nokta enjeksiyonlarıdır (McNeill C 1983).

Medikal tedavi olarak TME rahatsızlığı olan hastalarda nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, kas gevşeticiler, antidepresanlar kullanılmaktadırlar. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar küçük dozlarda bile gösterdikleri analjezik etkilerinden dolayı sıklıkla tercih edilirler. En belirgin yan etkileri gastrointestinal sisteme ait yan etkilerdir. Antidepresan ilaçlar yoğun ağrısı olan hastalarda kullanılabilirler. Üzerinde çalışılan ve en etkili bulunan 2 adet ilaçtan biri amitriptilin diğeri ise imipramindir. Yatma zamanında 10

mg/gün alınarak başlanır ve daha sonra doz 10 mg/gün arttırılarak 30-40 mg'a çıkırılabilir. En belirgin yan etki sedasyon, konstipasyon ve ağız kuruluğudur. Kas gevşeticiler kas tonusunu azaltırlar ama motor fonksiyonlarda bozukluk yapmazlar. En fazla gevşemeyi sağlayan benzodiazepin grubudur. En belirgin yan etki sedasyondur (Marbach 1996, Yengin 2000, Karan ve Aksoy 2004).

Oklüzal splint genellikle sert akrilikten yapılan, bir arktaki dişlerin oklüzal ve insizal yüzeylerini kaplarken karşıt arktaki dişlerle teması sağlayan, takılıp çıkarılabilen bir apereydir. Genel olarak ısırma koruyucusu, gece koruyucusu, interoklüzal aperey veya ortopedik cihaz olarak tanımlanır (Adlam 1998, Karan ve Aksoy 2004).

Oklüzal splintlerin değişik kullanım alanları vardır. Bunlardan biri daha stabil veya fonksiyonel eklem pozisyonu sağlamaktır. Optimum oklüzyon durumunun sağlanması ise nöromusküler kompleksin refleks aktivitesini yeniden organize ederek anormal kas aktivitesini azaltmasıyla olmaktadır. Aynı zamanda yıkım ve aşınmaya neden olabilecek anormal kuvvetlerden dişlerin ve destek dokuların korunmasını da sağlar (Okeson 1998).

Yapılan çalışmalarda oklüzal tedavi ağrıyı azaltmada ve çenedeki fonksiyonel bozukluğu düzeltmede etkili bulunmuş olup, ancak bu iyileşmeyi nasıl sağladığına dair ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır. Oklüzal splint tedavisi sonucunda en belirgin düzelme çiğneme kaslarındaki miyalji ve kaslardaki asimetric kas hiperaktivitesindeki düzelme üzerinedir. Tedaviyi etkileyen en önemli faktörler ise uygun aperey seçimi, apereyin yapımı ve uygulanması ile hastanın uyumudur (Kurita ve ark 2000).

Temporomandibular eklem düzensizlikleri için genel olarak kesinleşmiş bir cerrahi prosedür bulunmamaktadır. Bununla birlikte TMD tedavisi için cerrahi girişim en son tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Ortognatik cerrahi girişimlerin de eklem içi düzensizliklerde ve kas ağrılarında olumlu sonuçlar verdiği bilimsel olarak

kanıtlanmamıştır. Artroskopik cerrahi ve TME irrigasyonu da eklem içi düzensizlikler ve disfonksiyon tedavisi için kullanılan yöntemlerdir (Goldstein 1999).

Diş sıkma ve gıcırdatma gibi parafonksiyonel alışkanlıkların eklem uzun süre basınç iletilmesine neden olarak sinoviyal sıvıda azalmaya neden olduğu ve böylece diskin artiküler eminensinin posteriorundaki eğilimli bölüme yapıştığı ileri sürülmektedir (McCarty ve Farrar 1979).

Temporomandibular eklem internal düzensizliklerinin tedavisindeki en önemli gelişme Ohnishi (1975) tarafından TME artroskopisinin gerçekleştirilmiş olmasıdır. Yine Nitzan ve arkadaşlarının (1990) artroskopi yardımıyla TME üst boşluğunu yıkayarak vakaların çoğunda normal maksimal ağız açıklığını sağlayıp, ağrıyı ortadan kaldırdıklarını ortaya koymaları bu konudaki en önemli gelişmelerden birisi olmuştur.

Artrosentez eklemdaki negatif basıncı ortadan kaldırır ve adezyonların çıkarılmasıyla diskin fossa tavanından ayrılmasına izin vererek kondilin kaymasını sağlar. Böylece ağız açıklığı normal değerlere ulaşır (Murakami 1987).

Nitzan ve arkadaşları (1991) "Artrosentez" terimi ile ağız açıklığındaki ani ve şiddetli kısıtlanmalarda sadece üst eklem boşluğunun irrigasyonunu içeren bir tedavi yöntemi ortaya koymuşlardır. Bu tedavi yönteminin oldukça başarılı sonuçlar vermesi, TME internal düzensizliklerinin diskin şekil veya konumundaki değişikliğe bağlı olarak oluştuğu görüşünün aksine, diskin artiküler fossaya yapışarak normal kayma hareketini yapamamasına bağlı olarak oluştuğu görüşünü gündeme getirmiştir. Diskin artiküler fossaya yapışmasının, diskle fossa arasında oluşan vakum etkisinden veya sinoviyal sıvı vizkozitesindeki artma sonucu oluşan adheziv kuvvetlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Konservatif tedaviye cevap vermeyen ve cerrahi işlem endikasyonu olduğu düşünülen vakalarda artrosentez yöntemi cerrahi işleme alternatif oluşturan basit ve daha

az invaziv bir yöntem olup hastaların şikayetlerini ortadan kaldırması nedeniyle aynı zamanda başarılı bir yöntemdir (Alpaslan G ve Alpaslan C 1997).

Artrosentez ağrı mediatörlerini, enflamatuvar hücre ürünlerini bölgeden uzaklaştırarak ağrının giderilmesini sağlar (Kopp 1983, Shibata 1998).

Frost ve Kendell 1999'da artrosentezi eklem boşluğundan sıvı alınması ve terapötik maddenin bu boşluğa enjeksiyonu olarak tanımlamışlardır (Frost ve Kendell 1999).

Temporomandibular eklem direnaj sisteminin olmayışından dolayı üst eklem boşluğunun lavajı ağrıya neden olan eklem efüzyonunun giderilmesini sağlar. Ağrıya neden olan birçok protein ve kimyasal mediatör lavajla uzaklaştırılır ve sağlıklı sinoviyal sıvı bu teknikte teşvik edilir (Alpaslan ve ark 2003).

## **2.8. Sitokinler**

### **2.8.1. Sitokinler hakkında genel bilgiler**

Doğal ve sonradan kazanılmış bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salgılanan sitokinler, bağışıklık sistemindeki hücrelerin birçok fonksiyonlarını düzenlemektedir. Sitokinler, mikroorganizmalara ve diğer antijenlere karşı bir yanıt olarak üretilir ve değişik sitokinler bağışıklık sisteminde bulunan hücrelerin birbirinden farklı yanıtlarını uyarır. Lenfositler tarafından üretilen sitokinler "lenfokin", monositler tarafından üretilenler "monokin", kemotaksiste etkili olanlar "kemokin" ve tek bir lökosit tarafından üretilip diğer lökositler üzerinde rol oynayan sitokinler ise "interlökin" olarak tanımlanmaktadır. Sitokinler, hücreler üzerine etki ederek "otokrin" etki, komşu hücreleri etkileyerek "parakrin" etki veya uzaktaki hücreleri etkileyerek "endokrin" etki gösterirler. Değişik hücre tipleri aynı sitokini salgılayabilir ve tek bir sitokin farklı hücre tipleri üzerine "pleiotropi" etki gösterebilir. Benzer görevler farklı sitokinler tarafından da uyarılabilir. Genelde, bir sitokin diğer sitokinleri üreten hedef hücreleri uyararak bir dizi şelale şeklinde



salgılanırlar. Sitokinlerin bir kısmı sinerjik etki gösterirken, bir kısmı ise antagonistik etkiye sahiptir (Abbas ve ark 2000).

Sitokinlerin biyolojik etkileri birçok açıdan hormonlara benzemektedir. Sistemik olarak etki göstermekte, enflamasyon, akut faz reaksiyonu, yara iyileşmesi ve nöroimmün ağı etkilemektedirler. Fakat sitokinlerin hedef hücre yelpazesi hormonlara oranla daha geniştir ve daha da önemlisi hormonların aksine sitokinlerin özel bezler içerisinde organize olmuş bulunan özel hücreler tarafından üretilmemektedir. Bir başka deyişle bu mediatörler için tek bir organ kaynağı yoktur. Üretildikleri bölgeler etki edecekleri bölgelerin tahmin edilmesine her zaman izin vermeyebilir. Primer yapılarının anlaşılmasıyla beraber bazı sitokinlerin klasik enzimlere son derece benzediği görülmüş ise de, kalabalık bir “istisnalar listesi” bulunmasına rağmen sitokinler normalde enzimatik faaliyetler yürütmezler (Balkwill ve Balkwill 2000, Balkwill 2001).

Sitokinler hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücrel metabolizmanın değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır (Clemens 1991).

Sitokin sekresyonu bakteriyel ürünler, immun kompleksler, toksinler, fiziksel incinmeler ve çeşitli enflamatuvar olaylarla uyarılabilirler. Sitokinler polipeptid yapıda olup enflamasyonda en önemlileri interlökinler ve tümör nekroz faktör  $\alpha$ 'dır. Özellikle IL-1 ve TNF- $\alpha$  birçok ortak biyolojik özellikleri paylaşır. Her ikisi de aktive makrofajlar, lenfosit ve diğer hücre tipleri tarafından oluşturulur ve proenflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırlar. Başlıca 3 etkiye sahiptirler.

- Endotelial etki: Lökosit adezyonu, prokoagülan aktivite ve trombosit aktive eden faktör aktivasyonundan sorumludurlar.

- Fibroblastik etki: Kollagen sentezi ve fibroblast proliferasyonunu artırılırlar.

- Sistemik akut faz reaksiyonlarını tetikleyici etki: Aktive makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF- $\alpha$  akut faz proteinlerinin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybından sorumludurlar (Bienvenu 1995, Drenth ve ark 1995, Armstrong ve ark 1996, Haeggstrom ve ark 2002).

Sitokinlerin sınıflaması, gösterdikleri biyolojik etkinlikle ilişkilendirildiği için karışıklık yaratıcı olabilir. Sınıflamada standardizasyona rağmen daha önce saptanmış sitokinlerin isimleri yerleştiği için değiştirilmiştir. Benzer moleküle sahip iki ana grup olduğu söylenebilir. Bunlar proenflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerdir. Bu iki grubun işlevsel kapasitelerinin farklı olduğuna dikkat etmek gerekir. İlk önce tanımlanan IL-8'in ardından ona benzer moleküller sitokin olarak isimlendirilmiştir. Sitokinleri ayırt etmek için Yunan alfabesinde kullanılan harflerden son ekler kullanılır. Sürekli yenileri eklenmekle birlikte sayıları 40 dolayındadır (Baggiolin ve ark 1997).

### **2.8.2. Proenflamatuvar sitokinler**

İnterlökin 1, interlökin 6, interlökin 8, ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  gibi sitokinler, proenflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve enflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar (Tuğlu ve Kara 2003).

Proenflamatör sitokinler enflamasyonun önemli mediatörleri olarak bilinirler. Hedef dokular; dokunun mikroortamındaki çeşitli sitokinlerin değişken konsantrasyonlarına bağlı olarak farklı etkilenebilir (Kaneyama ve ark 2002).

Enflamasyon yapan enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, tümoral, vasküler hastalıklar ve travma gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan doku hastalıklarının marofajları uyarması, bu hücrelerden IL-1; IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezlenip salınmasına neden olur (Shafer ve ark 1994, Fu ve ark 1995, Kubota ve ark 1997, Alstergen ve ark 2003).

Proenflamatör sitokinlerin sinovitis, kemik ve kartilaj dejenerasyonunda önemli rolleri olduğu rapor edilmiştir (Shafer ve ark 1994, Fu ve ark 1995, Kubota ve ark 1997, Kubota ve ark 1998, Sander ve ark 1998, Takahashi ve ark 1998).

Proenflamatör sitokinlerin kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerine düzenleyici rol oynadıkları, IL-1, TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın osteoklastik kemik rezorpsiyonunu arttırdığı, diğer sitokinlerin ise kemik formasyonunu stimüle ettikleri gösterilmiştir (Jorgensen 1997).

### **2.8.2.1. İnterlökin 1**

İnterlökin 1'in temel görevi, enfeksiyon ve diğer enflamatuvar uyarılara karşı doku cevabını yönetmektir (Abbas ve ark 2000). Monositler, IL-1 üretiminin ana kaynağıdır. Benzer biyolojik aktivitelere sahip IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki formu vardır: IL-1'in farklı gen ürünleri olmalarına karşın aynı hücre yüzey reseptörüyle etkileşirler ve her ikisinin de "proenflamatuvar", "katabolik" ve diğer biyolojik aktiviteleri benzerdir (Page 1991, Dinarello 1991). İnterlökin 1 $\beta$  geninin "ekspresyonu" en fazla monositler tarafından yapılırken, IL-1 $\alpha$ 'nın büyük kısmı keratinositler tarafından "eksprese" edilir. Fibroblastlar, osteoklastlar, astrositler, timus ve korneanın epitel hücreleri, "Langerhans", doğal öldürücü, düz kas, endotel, melanoma, T ve B hücreleri de IL-1 üretimi yapabilirler (Joost ve ark 1986).

İnterlökin 1 sentezi, tümör nekroz faktör  $\alpha$ , interferon  $\alpha$ , interferon  $\beta$ , interferon  $\gamma$  gibi diğer sitokinler, bakteriyel endotoksinler, virüsler, mitojenler ve antijenlerle birlikte artış gösterir. İnterlökin 1 $\beta$  bir kısım biyolojik aktiviteleri, "adrenokortikotropin" (ACTH), prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), IL-6 ve IL-8'i içeren diğer mediatörlerin sentezinin arttırılması üzerinden dolaylı olarak kontrol edilir. İnterlökin 1'in kendi üretimini baskılayabilmesi veya arttırabilmesi nedeniyle, IL-1 sentezi kompleks kendi kendini kontrol eden bir mekanizma tarafından denetlenir. Siklooksijenaz ürünlerinin (prostoglandin E<sub>2</sub> ve

prostoglandin I<sub>2</sub>), makrofajlar tarafından IL-1 üretimini baskıladığı saptanmıştır (Kunkel ve Chensue 1985).

### **2.8.2.2 İnterlökin 6**

İnterlökin 6'nın başlıca kaynakları stimüle olmuş monositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerdir. Ayrıca makrofajlar, T hücreleri ve B lenfositleri, granülositler, düz kas hücreleri, eozinofiller, kondrositler, osteoblastlar, mast hücreleri, glia hücreleri ve keratinositler de uyarımlardan sonra IL-6 üretebilirler. İnsan sütünün de IL-6 içerdđiğİ bilinmektedir. Tümör nekroz faktörü, IL-1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, T ve B lenfositleri ile makrofajları aktive eden ajanların da IL-6 yapımını uyardığı saptanmıştır (Akira ve ark 1990, Bauer ve Herrmann 1991, Brach ve Herrmann 1992).

İnterlökin 6 değişik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, birçok işlevi olan bir sitokindir. Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyararak, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. İnterlökin 6'nın başlıca işlevleri arasında, B hücrelerinin farklılaşması (immünglobulin salınımı), değişik B hücrelerinde büyümeyi uyararak, hepatik akut faz yanıtına yol açarak, makrofajlar ve T hücrelerinin etkinleşmesi ve farklılaşması ile nöronal farklılaşma sayılabilir. Sitokinler arası zengin iletişim (sitokin ağı) IL-6 üretimini düzenler (Akira 1993).

İnterlökin 6'nın, osteoklast ve osteoblast gelişimi ve fonksiyonunu düzenlemek yolu ile kemik metabolizması üzerine, belirgin etkileri olduğu bilinmektedir (Manolagas 1998).

İnterlökin 6 proteoglikan sentezi durdurulması yeteneğine sahiptir (Shinmei ve ark 1991, Malfait ve ark 1994). İnterlökin 6 ayrıca metalloproteinaz doku inhibitör üretimine yardımcı olur fakat matriks metalloproteinaz üretmez (Shingu ve ark 1995).

### **2.8.2.3. İnterlökin 8**

İnterlökin 8 hem in vivo hem de in vitro ortamda nötrofiller ve T lenfositler için potent kemo- atatrakt faktörlerden biridir (Larsen ve ark 1989). İnterlökin 8 ayrıca TNF-  $\alpha$  tarafından indüklenebilir. Diğer taraftan IL-6 sinoviyuma olduğu kadar kondrositler ve fibroblastlarada infiltre olan makrofajlar ve T lenfositler tarafından üretilir (Hirano ve ark 1988).

İnterlökin 8; IL- 1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  tarafından ortaya çıkarılır, güçlü lokosit hücum ettirici ve lokosit aktive ettirici özelliklere sahiptir (Dinarello 1991).

İnterlökin 8 bilinen tüm hareketli immün hücreler için kemotaktiktir. Lökositlerin aktive olmuş endotelial hücrelere yapışmasını baskılayarak antienflamatuvar işlevleri etkilediği, in vivo koşullarda eritrositlere güçlü biçimde bağlandığından nötrofilleri aktive edemediği ve bu olgunun enflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde fizyolojik bakımdan önemli olabileceği vurgulanmaktadır (Darbonne ve ark 1991).

#### **2.8.2.4. İnterlökin 11**

İnterlökin 11; IL-6 ailesinin bir üyesi olup IL-6 ile örtüşen birçok özelliğe sahip yeni bir sitokindir (Chevalier ve ark 1996). Bir dereceye kadar her iki sitokinde osteoblastlar üzerinde glikoprotein130'u aktive ederek osteoprotegerin ligand (RANKL) ortaya çıkmasını sağlar ve bu da osteoklastların formasyonu ile sonuçlanır (Yin ve ark 1993, Nandurkar ve ark 1996, Kurt ve ark 1999).

İnterlökin 11 osteoklastogenezis, nörogenezis gibi hematopoetik ve nonhematopoetik sistemlerde önemli rol oynayan stromal hücre kaynaklı bir sitokindir (Du ve Williams 1997).

İnterlökin 11 kemik iliği stromal hücresinden (Pau ve ark 1990), insan artikulür kondrositlerinden ve sinoviyositlerden (Maier ve ark 1993) köken alan ve hücre yüzeyindeki heterodinamik reseptöre bağlandıktan sonra biyolojik etkilerini açığa çıkaran bir sitokindir (Yin ve ark 1993).

### 2.8.2.5. Tümör nekroz faktör $\alpha$

Tümör nekroz faktör  $\alpha$  ve tümör nekroz faktör  $\beta$  isimli iki ayrı peptidden oluşmuştur. Biyolojik etkinlik yönünden aralarında fark yoktur. Çeşitli endojen iletiler TNF'nin salınımına neden olabilirler. Proenflamatuvar sitokin reaksiyonu, ilk olarak IL-1 ve TNF  $-\alpha$  salınımı ile başlamaktadır. Tümör nekroz faktör  $\alpha$ 'nın işlevleri arasında, lokal nötrofilik infiltrasyon, Schwartman reaksiyonu sonucu tümör nekrozu, endojen pirojen etki, akut faz reaktanlarında artış, kaşeksi, nötrofili ve anjiogenezise neden olma, endotelial hücreler ve astrositler üzerinde interselüler adezyon molekülü 1 ekspresyonu artışı sayılabilir (Tuğlu ve Kara 2003).

Tümör nekroz faktör  $\alpha$  immunoenflamatuvar reaksiyonlarda düşük konsantrasyonlarda lokal etki gösteren güçlü parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Aynı zamanda birçok hücre tipinde büyüme ve farklılaşmayı düzenler. Çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın akut enflamasyonda ve antitümoral immunitede en önemli sitokin olduğunu göstermektedir. Nötrofil ve endotel hücrelerini uyararak adezyon ve kemotaksisi yönetir. Tümör nekroz faktör  $\alpha$  aktive monositler, makrofajlar ve daha az çoğunlukla aktive T hücreler, B hücreler, mast hücreler, fibroblast, keratinosit, kupfer hücreleri, düz kas sinoviyal örtü hücreleri ve bazofil gibi birçok hücre tipinden salgılanmaktadır. Tümör nekroz faktör  $\alpha$  üretimi IL-10, transforming growth faktör  $\beta$ , prostoglandin E<sub>2</sub>, siklosporin A, deksametazon, ibuprofen, metilprednizolon ve pentoksifilin tarafından inhibe edilir (Drenth ve ark 1995, Armstrong ve ark 1996, Dinarello 2002, Gardner ve ark 2003).

Kemik yıkımına yol açan çeşitli sitokinlerin konsantrasyonu, etki gücü ve diğer mediatörlerle ilişkisi, kemik kaybı miktarını ve şiddetini belirler. İnterlökin 1 $\beta$  ve tümör nekroz faktör birlikte aktivite gösterdiklerinde, TNF'nin etkisi 100 kat, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin etkileri iki kat artış gösterir. "Optimal sinerji" durumunda bile IL-1 $\beta$ 'nin etkisi, TNF ve lenfotoksine göre 20 kat daha güçlüdür (Stashenko ve ark 1987).

### 2.8.3. Temporomandibular eklemden proenflamatör sitokinler

Proenflamatör sitokinlerin internal düzensizliğin patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin sinoviyal sıvıda bulunan IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın osteoartrit gelişmesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir ve bununla birlikte artrosentezde prognostik faktör olarak bu sitokinlere ait birkaç rapor yer almaktadır. Sandler ve arkadaşları (1998) internal düzensizliği olan TME'li hastaların sinoviyal sıvısında IL-6 konsantrasyonları ile artroskopik akut sinovitis arasında ilişki bulmuş ve bu nedenle sinoviyal sıvıdaki IL-6 konsantrasyonunun internal düzensizliği ve osteoartriti olan TME'lerde sinovitis göstergesi olarak kullanılabileceğini rapor etmiştir (Shafer ve ark 1994, Kubota ve ark 1998, Nishimura ve ark 2002).

Temporomandibular eklemde hem fizyolojik hem de patolojik durumunda hangi sitokin osteoklast farklılaşmasını etkilediği bilinmemektedir. Temporomandibular eklemde tedavisi açısından enflamatuvar sitokinlerin osteoklastogenezis üzerindeki etkilerinin araştırılması çok önemlidir. İnterlökin 6 ve interlökin 11 osteoklastik kemik bozukluğu olan TME'li hastalarda bu hastalıktan korunmaları için iyi bir tedavi hedefi olarak düşünülebilir. Ancak IL-6 ve IL-11 ile osteoklastlar arasındaki ilişkinin anlaşılması için bu hücrelerin fonksiyonlarının ve patofizyolojik ilişkilerinin çalışılması gerekmektedir. Temporomandibular eklem hastalarındaki teşhis ve tedavinin tanımlanması, bu sitokinlerin hastalığın derecesini değerlendirmek için moniterize edilmesi faydalı olabilir ve bu sitokinlerin lavaj ile uzaklaştırılması TME düzensizliklerinin klinik problemlerinin çözülmesinde faydalı olabilir (Kaneyama ve ark 2003).

Nishimura ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları bir çalışmada internal düzensizliği bulunan ve artrosentez uygulanan TME hastaları incelenmiş ve sitokinlerin artrosentez prognozuna nasıl bir etkisi olabileceği araştırılmış ve TME sıvısında IL-1 $\beta$  ve IL-6

mevcudiyetinin artrosentez sonucunun başarısız olma ihtimalini artırdığı sonucuna varılmıştır.

Çoğunlukla enflamatör stimulusa neden olan proenflamatör sitokinler IL- 1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$  IL-6 ve IL-8'dir (Whiteside 1994, Dinarello 1991, Arend ve ark 1990). Bu sitokinler yalnızca diz eklem problemlili hastaların sinoviyal sıvısında değil internal düzensizliği ve osteoartiriti olan TME'lerde de belirlenmiştir (Nouri ve ark 1984, Hopkins ve ark 1988, Verburg 1993, Kaneyama ve ark 2002, Nishimura ve ark 2002).

İnternal düzensizlik ve osteoartiritli eklemler kısıtlanmış mandibular hareketlerle birlikte ağrıya eğilimlidir. Burada genellikle sinovitis ve artiküler kartilaj dejenerasyonu ve sinoviyal sıvıda proenflamatör sitokinler vardır (Shafer ve ark 1994, Fu ve ark 1995, Kubota ve ark 1997, Kubota ve ark 1998, Takahashi ve ark 1998, Sander ve ark 1998).

İnterlökin 1 $\beta$  ve tümör nekroz faktör  $\alpha$ 'nın ana rolü proteoglikan ayrışmasıyla kartilajın dekstrüksiyonudur (Saklatvala 1986, Amer ve Pratta 1989, Henderson ve ark 1989, Shinmei ve ark 1989, Wilbrink ve ark 1991, Okada ve ark 1992).

Daha önce yapılmış çalışmalarda, proinflamatör sitokin konsantrasyonları TME bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum TME patogenezindeki proenflamatör sitokin ağının immünolojik olarak aktive edildiğini göstermektedir (Kubota ve ark. 1997, Suzuki ve ark. 1999).

Tümör nekroz faktör  $\alpha$ 'nın stimülasyonu ile üretilen IL-8'in T lenfositleri aktive ettiği ve bunun sonucunda da TME'de IL-6'nın salınmasına neden olduğu düşünülmektedir. Eklem aralığı ve sinoviyuma infiltre olan makrofaj ve lenfositlerin TME düzensizliğinin patogeneziyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Kopp ve ark 1983).

Temporomandibular eklem dışındaki eklemlerin sinoviyal sıvısında IL-6 ve IL-11 bulunmuş ve IL-6 ve IL-11'in osteoartirit ve romatoid artiritin patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (De Beneditti 1997, Trontzas 1998).



Son yıllardaki çalışmalar olgun osteoklastların farklılaşmasının osteoblastların yüzeyindeki RANKL açığa çıkmasını davet ettiğini göstermiştir (Lacey ve ark 1998, Yasuda ve ark 1998). RANKL; 1,25 dehidroksi vitamin D3, IL-6, IL-7, IL-11, prostaglandin E<sub>2</sub> ve parathormon gibi kemik rezorbsiyon faktörleri tarafından düzenlenebilir. Bununla birlikte TME'de proenflamatör sitokinler ve osteoklastlar arasındaki ilişki net değildir (Kaneyama ve ark 2003).

Daha önce yapılan çalışmalarda dejeneratif değişime uğramış TME'lerin sinoviyal sıvısında IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$  veya IL-6'nın artmış konsantrasyonları gösterilmiştir. Proenflamatör sitokinler eklemden proteinaz salınımını artırabilir, matriks yıkım enzimlerinin ve enflamatuvar mediatörlerin oluşmasını stimule edebilir ve kartilaj ile kemikteki yıkımı teşvik edebilir ve eklemden enflamasyonu artırabilir. Osteoklastik kemik yıkımının ayrıca TME bozukluklarının patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (Blackwood 1963, De Bont ve ark 1986).

Sitokin reseptör antagonistleri ve inhibitörleri örneğin IL-1 antagonist, IL-10, transforming growth faktör  $\beta$  ve çözülebilir TNF-  $\alpha$ , TME bozukluğu olan eklemlerin sinoviyal sıvısında belirlenmiştir (Fu ve ark 1995, Kuboto ve ark 1997, Takahashi ve ark 1998).

Temporomandibular eklem düzensizliği olan diğer eklemlerin sinoviyal sıvısındaki IL-6 varlığı osteoartrit veya romatoid artirite benzer patogeneze sahip olduğunu doğrular (Shinmei ve ark 1989, Wilbrink ve ark 1991, Lotz ve ark 1992, Neidel ve ark 1995, William ve Dayer 1995).

Temporomandibular eklem düzensizliğinin patogenezinde yer alan enfeksiyon ağının rolünün anlaşılması için enflamatuvar hücrelerin ve onların patofizyolojik ilişkilerinin fonksiyonlarının çalışılması gerekmektedir (Kaneyama ve ark 2002).

Sinoviyal sıvıdaki IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$  ve IL-6 gibi proenflamatör sitokinlerin TME'nin dejeneratif değişiklikleri ve sinovitisin patolojisiyle ilişkili olduğu düşünölmektedir (Fu ve ark 1995, Kuboto ve ark 1997, Takahashi ve ark 1998, Suzuki ve ark 1999).

Sitokinlerin klinik durum ve görüntü karakteristiği arasındaki ilişki üzerine yapılmış çok az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar az sayıda TME bozukluğu olan hastayı içermektedir. Sinoviyal sıvının analizinin klinik durum ve görüntü karakteristiklerini aydınlatıp aydınlatmayacağı tartışmalıdır (Kaneyama ve ark 2002).

#### **2.8.3.4. Diş hekimliğinde sitokinler**

Diş hekimliğinde sitokinler hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle periodontolojide IL'ler ve diğer sitokinlerin periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı saptanmıştır. İnterlökin 1 $\beta$ , periodontal enfeksiyon alanlarında alveolar kemik yıkımından sorumlu en önemli sitokinlerden birisidir (Rasmussen ve ark 2000). İnterlökin 1 $\beta$  varlığında periodontal ligament fibroblastları tarafından PGE<sub>2</sub> sentezini arttırdığı ve osteoklastik kemik yıkımında IL-1 $\beta$  ve PGE<sub>2</sub>'nin birlikte rol oynadıkları tespit edilmiştir (Saito ve ark 1991). Periodontitisli bölgelerden alınan doku örneklerinde bulunan IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 'dan beş kat, IL-1 $\alpha$ 'dan 40 kat fazla oranda bulunmuştur (Stashenko ve ark 1991).

Ataoğlu ve ark (2002), pulpası enfekte olmuş dişlerde yaptıkları bir araştırmada sitokin seviyeleri ile etkilenen dişin klinik semptomları arasında bir ilişki kurulup kurulamayacağına araştırmışlardır. 35 tek köklü dişin periapikal eksüdasının incelendiği bu çalışma sonucuna dayanarak periapikal lezyonlarda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin periapikal hastalığın durumunu yansıtmadığı kararına varmışlardır. Ayrıca yine bu çalışmaya göre kemik rezorpsiyonunda IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 'dan daha önemli bulunmuştur.

İnterlökin 1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi bazı sitokinlerin kemikte rezorpsiyon yapabildiği başka araştırmalarda da gösterilmiştir. Ataoğlu ve ark (2000) kök ucunda lezyonu bulunan dişlerin periapikal eksüdasında bu sitokinleri araştırmış ve daha büyük periapikal

lezyonlarda IL- 1 $\beta$  miktarlarının istatistiksel bakımdan anlamlı ölçüde fazla olduğunu bulmuşlardır.

Nakano ve ark (2003) tarafından yürütülen bir çalışmada TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8'in plazma konsantrasyonların oral cerrahi işlemlerinin doğurduğu stresle ilgisi olup olmadığına incelenmiştir. Operasyon sırasında ve daha sonrasında TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8 miktarlarında anlamlı bir farklılaşma gözlenememiş iken IL-6 önemli miktarda artmıştır. Araştırmacılar IL-6'nın cerrahi stres yoğunluğunu yansıttığını düşünmektedirler.

### **3. BİREYLER VE METOT**

Çalışmaya; Ekim 2005 ve Kasım 2006 tarihleri arasında temporomandibular eklem bölgesindeki şikayetler nedeni ile Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalına başvuran 35 hastanın 40 eklemi dahil edilmiştir.

Ağrı, eklem sesleri, ağız açmada kısıtlanma gibi şikayetler ile kliniğimize başvuran hastalar klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan klinik muayene esnasında Ek-1 ve Ek-2'de gösterilmiş olan formlar kullanılarak anamnez alındı. Kemiksel değişikliklerin görüntülenmesi için klasik panoramik radyograflar ve disk pozisyonunun tespiti için manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinden yararlanıldı. Tüm klinik ve radyografik değerlendirmeler eşliğinde bireylere TMD teşhisi kondu. Herhangi bir sistemik problemi bulunmayan, son 6 ay içerisinde herhangi bir ilaç tedavisi görmemiş ve TMD teşhisi konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara araştırmanın amacı ve içeriği anlatıldı. Hastalar tedavi, ilgili komplikasyonlar, kullanılacak materyaller konusunda bilgilendirildi ve gönüllü olarak çalışmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onay formu imzalandı. Araştırma için Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği

Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Temporomandibular eklem internal düzensizliği bulunan hastalar redüksiyonlu disk yer değiştirmesi (Grup 1) ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Yirmi dokuzu bayan, (% 82.85) 6'sı erkek (% 17.14) olan toplam 35 hastanın yaşları 16 ile 42 arasında değişiyordu (ortalama 22.91). Tablo 3.1 de hastalara ait veriler (yaş aralığı, cinsiyet, lokalizasyon ve teşhisleri) verilmiştir.

Yaş	K	E	Redüksiyonlu	Redüksiyonsuz	Sağ	Sol
16-42	29	6	24	16	17	23

**Tablo 3.1.** Hasta Verileri

### **3.1. Örneklerin Toplanması**

Temporomandibular eklem internal düzensizliği teşhisi konulan 35 hastanın 40 eklemine uygulanan artrosentez sırasında sinoviyal sıvı örnekleri artrosentez öncesinde ve artrosentez sonrasında toplanmıştır. Artrosentez uygulamasından önce kulak ve preaurikular bölge derisi antiseptik bir solüsyonla temizlendikten sonra işlem bölgesi dışındaki bölgeler yeşil kompres ile kapatıldı. 20 gauge' luk bir iğne ile kantal tragus hattının 2 mm aşağısından ve tragusun 10 mm önünden girilerek, N. Auricula temporalisin blokajı için 0.3-0.5 ml anestezi madde (Ultracaine DS 1/200000 Adrenalin içeren solüsyon) enjekte edildi ve daha sonra iğne üst eklem kompartmanına ilerletilerek 1.5 ml anestezi solüsyon enjekte edildi. Artrosentez öncesi örnekleri almak amacıyla infero lateral yaklaşımla TME'nin üst kompartmanına 2 ml steril PBS solüsyonu enjekte edildi ve hastalardan PBS solüsyonuyla sinoviyal sıvının karışması için ağızlarını açıp kapatmalarını istendi ve karışım aspire edilerek işlem 3 kez tekrarlandı. Bu işlem sonrasında

ikinci bir iğne ilkinin 2 mm önüne yerleştirildi ve üst eklem kompartmanının 50- 100 ml steril PBS solüsyonuyla rahat olarak iğneden akacak şekilde irrigasyonuna başlandı. İkinci iğneden ilk akan 2 ml'lik irrigasyon solüsyonu dental enjektöre alındı ve sonrasında artrosentez işlemi tamamlandı. Elde edilen seyreltik sinoviyal sıvı örnekleri ependorf tüplere aktarıldı. Örnekler hemen Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkez'inde 20 dakika süre ile 3000 rpm'de santrifüj edildi ve süpernatantlar -80° C'ye kadar soğutulabilen derin dondurucuya aktarıldı. Tedavi sonrası hastalara herhangi bir ilaç verilmedi. Tüm hastalara ortalama 2 hafta sonra ikinci bir artrosentez işlemi aynı protokolle yapılarak artrosentez sonrası örnekler elde edildi.

### **3.2. Sinoviyal Sıvılarda IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-11 ve TNF- $\alpha$ Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

Alınan TME sinoviyal sıvı örneklerinin toplanması sonrasında IL-1 $\beta$ , IL-6, IL- 8, IL- 11 ve TNF- $\alpha$  analizleri Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Endokrinoloji Laboratuvarı'nda Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile Biotec marka ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

#### **3.2.1. İnterlökin 6 konsantrasyonunun belirlenmesi**

Ajanların hazırlanması:

- 50 ml'lik stok solüsyonu 950 ml bi distile su ile seyreltildi.
- Liofilize kalibrasyon ajanları etiketin üstünde yazdığı şekilde bi distile su ile dilue edildi ve yarım saat ajanların çözünmesi için beklendi. Bu şekilde 10 ng/ml IL -6 stok solusyonu elde edildi.
- Liofilize konjugat ticari kit prosedürüne uygun şekilde bi distile su ile seyreltildi.
- Aynı şekilde diluent 2 de etiketinde belirtilen şekilde bi distile su ile seyreltildi.

- Substrat immunolojik aşamaya geçilmeden 10 dakika önce etiketinde belirtilen şekilde bi distile su ile seyreltildi.

- 1000- 12.13 pg/ml'lik kalibratör solüsyonu serum ve plazma için dilent 2 kullanılmadan hemen önce Tablo 3.2'de belirtilen miktarlarda seri dilüsyon ile dilue edildi.

Kalibratör kons.	IL-6	Diluent
1000 pg/ml	50 µL of 10 ng/ml Kalibratör	450 µL
333 pg/ml	150 µL of 1000 pg/ml Kalibratör	300 µL
111 pg/ml	150 µL of 333 pg/ml Kalibratör	300 µL
37 pg/ml	150 µL of 111 pg/ml Kalibratör	300 µL
12.3 pg/ml	150 µL of 37 pg/ml Kalibratör	300 µL
0 pg/ml		300 µL

**Tablo 3.2.** IL-6 Kalibratör dilüsyonları

Yüz µL kalibrasyon solüsyonu veya örneği 100 µL konjugatla birlikte her yuvaya eklendi. Oda sıcaklığında hafifçe çalkalanarak 2 saat inkübasyona bırakıldı daha sonra yuvalar yıkandı. Yuvalara 200 µL substrat eklendi ve oda sıcaklığında karanlık bir ortamda hafifçe çalkalanarak 30 dakika inkübe edildi. Yuvalara 50 µL stop solüsyonu eklendi ve plaktaki yuvaların absorbansları mikrotitre plaklarının spektrofotometresinde (Biotek-EL 311) 450 nm'de okundu.

### **3.2.2. İnterlökin 1β konsantrasyonunun belirlenmesi**

Ajanların hazırlanması:

- 50 ml'lik yıkama solüsyonunu 950 ml bi distile su ile seyreltildi.

- Liofilize kalibrasyon ajanları etiketin üstünde yazdığı şekilde bi distile su ile dilue edildi ve yarım saat ajanların çözünmesi için beklendi. Bu şekilde 10 ng/ml IL -6 solusyonu elde edildi.

- Liofilize konjugat etiketinde belirtilen miktardaki bi distile su ile seyreltildi.

- Aynı şekilde diluent 2 de etiketinde belirtilen şekilde bi distile su ile seyreltildi.

- Substrat immunolojik aşamaya geçilmeden 10 dakika önce etiketinde belirtilen şekilde bi distile su ile seyreltildi.

- 250- 9 pg/ml'lik kalibratör solusyonu serum ve plazma için diluent 2 kullanılmadan hemen önce Tablo 3.3'de belirtilen miktarlarda seri dilüsyon ile dilue edildi.

Kalibratör kons.	IL-1 $\beta$	Diluent
250 pg/ml	20 $\mu$ L of 10 ng/ml Kalibratör	780 $\mu$ L
83 pg/ml	100 $\mu$ L of 250 pg/ml Kalibratör	200 $\mu$ L
28 pg/ml	100 $\mu$ L of 83 pg/ml Kalibratör	200 $\mu$ L
9 pg/ml	100 $\mu$ L of 28 pg/ml Kalibratör	200 $\mu$ L
0 pg/ml		300 $\mu$ L

**Tablo 3.3.** IL-1 $\beta$  Kalibratör dilüsyonları

Elli  $\mu$ L kalibrasyon solusyonuyla 50  $\mu$ L biotinli antibody yuvalara eklendi. Oda sıcaklığında hafifçe çalkalanarak 2saat inkübasyona bırakıldı, daha sonra yuvalar yıkandı. 100  $\mu$ L streptavidin- HRP konjugatı yuvaya eklendi ve oda sıcaklığında hafifçe çalkalanarak 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra yuvalar yıkandı. 100  $\mu$ L substrat yuvalara eklendi. 30 dakika oda sıcaklığında çalkalanarak inkübasyona bırakıldı. : 50  $\mu$ L stop solusyonu eklendi ve plaktaki yuvaların absorbanları mikrotitre plaklarının spektrofotometresinde (Biotek-EL 311) 450 nm'de okundu.

### **3.2.3. İnterlökin 8 konsantrasyonunun belirlenmesi**

Ajanların hazırlanması:

- 50 ml'lik yıkama solusyonunu 950 ml bi distile su ile seyreltildi.

- Liofilize kalibrasyon ajanları etiketin üstünde yazdığı şekilde bi distile su ile dilue edildi ve yarım saat ajanların çözünmesi için beklendi. Bu şekilde 10 ng/ml IL -6 solusyonu elde edildi.

- Liofilize konjugat etiketinde belirtilen miktardaki bi distile su ile seyreltildi.

- Aynı şekilde diluent 2 de etiketinde belirtilen şekilde bi distile su ile seyreltildi.

- Substrat immunolojik aşamaya geçilmeden 10 dakika önce etiketinde belirtilen şekilde bi distile su ile seyreltildi.

- 2000-31.2 pg/ml'lik kalibratör solüsyonu serum ve plazma için diluent 2 kullanılmadan hemen önce Tablo 3.4'de belirtilen miktarlarda seri dilüsyon ile dilue edildi.

Kalibratör kons.	IL-8	Diluent
2000 pg/ml	50 µL of 20 ng/ml Kalibratör	450 µL
500 pg/ml	100 µL of 2000 pg/ml Kalibratör	300 µL
125 pg/ml	100 µL of 500 pg/ml Kalibratör	300 µL
31.2 pg/ml	100 µL of 125 pg/ml Kalibratör	300 µL
0 pg/ml		300 µL

**Tablo 3.4.** IL-8 Kalibratör dilüsyonları

Elli µL kalibrasyon solüsyonu yuvalara eklendi. Oda sıcaklığında hafifçe çalkalanarak 2saat inkübasyona bırakıldı, daha sonra yuvalar yıkandı. 50 µL biotinli antibody ve 100 µL streptavidin- HRP konjugatı yuvalara eklendi. Oda sıcaklığında hafifçe çalkalanarak inkübe edildi. Daha sonra yuvalar yıkandı. 100 µL substrat yuvalara eklendi. 20 dakika oda sıcaklığında çalkalanarak inkübasyona bırakıldı. 50 µL stop solüsyonu eklendi ve plaktaki yuvaların absorbansları mikrotitre plaklarının spektrofotometresinde (Biotek-EL 311) 450 nm'de okundu.

#### **3.2.4. Tümör nekroz faktör α konsantrasyonunun belirlenmesi**

- Yuvalara 50 µL Diluent Buffer eklendi.

- Uygun yuvalara 50 µL örnek ve standart eklendi.



- Plate yüzeyleri sarılarak 120 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra 3 kez 300µL yıkama solüsyonuyla yıkandı.
- Her bir yuvaya 100 µL konjugat eklendi.
- Plak sarılıp 60 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Plak 3 kez 300 µL yıkama solüsyonuyla tekrar yıkandı.
- Her yuvaya 100 µL strep- HRP eklenip oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Plak 3 kez 300 µL yıkama solüsyonuyla tekrar yıkandı.
- 100 µL TMB stop solüsyonu her yuvaya eklendi, yavaşça çalkalanarak mavi rengin sarıya dönmesi sağlandı.
- Bu işlemden sonra 30 dakika içinde plaktaki yuvaların absorbanları mikrotitre plaklarının spektrofotometresinde (Biotek-EL 311) 450 nm’de okundu.

### **3.2.5. İnterlökin 11 konsantrasyonunun belirlenmesi**

- Üretici firmanın belirttiği şekilde yıkama ve standart solüsyonları hazırlandı.
- 100 µL standart ve örnekler yuvaya eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Microtiter plak yıkandı.
- 100 µL PAB (biotin) her yuvaya eklendi ve 1saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Plak 5 kez yıkandı.
- 100 µL Avidin (HRP) her bir yuvaya eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- 5 kez yıkama yapıldı.

- Substrat solüsyonu 15 dakikada kısa bir süre içinde hazırlandı ve yuvalara eklendi, inkübasyona bırakıldı.

- 100 µL stop solüsyonu yuvalara eklendi ve iyice karıştırıldı. Plaktaki yuvaların absorbansları mikrotitre plaklarının spektrofotometresinde (Biotek-EL 311) 450 nm'de okundu.

### **3. 3. İstatistiksel Değerlendirme**

Tüm parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS/PC 8.0'de yapıldı. Genel karşılaştırmada tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi, grup içinde ise artrosentez öncesi ve artrosentez sonrası örnek ölçümleri için bağımlı t testi (Paired) kullanılmıştır. Anlamlılık limiti 0,05 olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Spektrofotometrede okunan absorbanslarla oluşturulan standart eğriden örneklerin absorbansları değerlendirilmiş ve örneklerdeki interlökin düzeyleri pg/ml cinsinden belirlenmiştir. Bazı örneklerde absorbansların hiç okunamadığı gözlenmiş ve bu örneklerde değerlerin hesaplanması olasılığı bulunmadığından istatistik hesaplamalara katılmamıştır.

Artrosentezden önce (AÖ) alınan 40 eklem sinoviyal sıvı örneğinde 7 eklemde (% 17) IL-6, 27 eklemde (% 67) IL- 8, 26 eklemde (% 65) TNF- $\alpha$ , 12 eklemde (% 30) IL- 1 $\beta$  ve 22 eklemde (% 55) IL- 11 belirlendi.

Artrosentezden sonra (AS) ise alınan 40 eklem sinoviyal sıvı örneğinde 12 eklemde (% 30) IL-8, 10 eklemde (% 25) TNF- $\alpha$ , 1 eklemde (% 2) IL-1 $\beta$ , 10 eklemde (% 25) IL-11 belirlendi. İnterlökin 6 konsantrasyonu belirlenmedi (Tablo 4.1.)(Sekil 4.1.).

	AÖ %	AS %	toplam %
IL-8	67	30	49
TNF- $\alpha$	65	25	45
IL-11	55	25	40
IL- 1 $\beta$	30	2	16
IL-6	17	-	9

**Tablo 4.1.** Belirlenen proenflamatör sitokin oranları

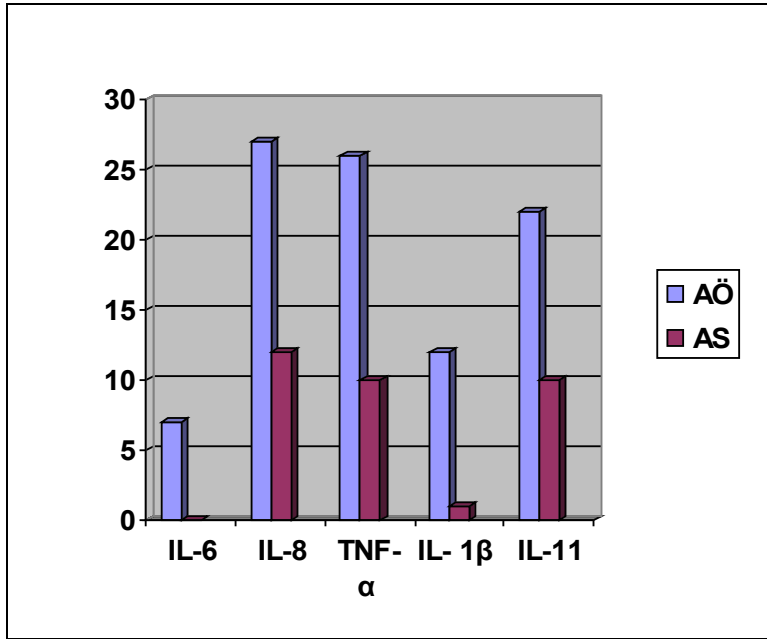
Artrosentezden önce alınan 40 eklem sinoviyal sıvı örneğinde ortalama konsantrasyon IL-6 için 12 pg/ml, IL-8 için 46 pg/ml, TNF- $\alpha$  için 23 pg/ml, IL-1 $\beta$  için 11 pg/ml ve IL-11 için 18 pg/ml olarak hesaplandı. Artrosentezden sonra alınan 40 eklem sinoviyal sıvı örneğinde ortalama konsantrasyon IL-6 için 0, IL-8 için 7 pg/ml, TNF- $\alpha$  için 7 pg/ml, IL-1 $\beta$  için 1 pg/ml ve IL-11 için 2 pg/ml olarak hesaplandı (Tablo 4.2.).

	AÖ* (n=40)	AS** (n=40)
IL-8	46	7
TNF- $\alpha$	23	7
IL-11	18	2
IL-1 $\beta$	11	1
IL-6	12	-

\* Artrosentez öncesi ortalama pg/ml

\*\* Artrosentez sonrası ortalama pg/ml

**Tablo 4.2.** Belirlenen ortalama proenflamatör sitokin konsantrasyonları



**Şekil 4.1.** Proenflamatör sitokin belirlenen eklem sayısı

	F	P
Ölçüm	62.213	0.00*
Grup	1.337	0.255**

ÖlçümGrup 1.865 0.180

**Tablo 4.3.** Genel karşılaştırma analizinde IL-8 değerleri

Genel karşılaştırmada varyans analizine göre artrosentezden önce ve sonra IL-8 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05^*$ ). Redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan eklemler arası kıyaslamada artrosentez öncesi ve sonrası IL-8 konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05^{**}$ ).

AÖ		AS			
Ort	S	ort	S	T	P
46.777	38.784	7.65	12.18	7.687	0.000

**Tablo 4.4.** Grup içi karşılaştırmada IL-8 değerleri

Grup içi yapılan bağımlı t testi sonuçlarına göre artrosentezden önce ve sonra IL- 8 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05$ ).

Grup 1*	Ort	S	T	P
AÖ	40.435	38.473	5.370	0.000
AS	6.92	12.52		
Grup 2**	Ort	S	T	P
AÖ	56.290	38.381		
AS	8.74	11.97	5.948	0.000

\*Redükte disk yer değiştirmesi

\*\*Redükte olmayan disk yer değiştirmesi

**Tablo 4.5.** Gruplar arası karşılaştırmada IL-8 değerleri

Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi analizlerine göre redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan gruplarda artrosentez öncesi ve sonrası IL-8 konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ).

	F	P
Ölçüm	49.338	0.000*
Grup	0.583	0.450**
ÖlçümxGrup	0.348	0.559

**Tablo 4.6.** Genel karşılaştırma analizinde TNF- $\alpha$  değerleri

Genel karşılaştırmada varyans analizine göre artrosentezden önce ve sonra TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0,05^*$ ). Redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan eklemler arası kıyaslamada artrosentez öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0,05^{**}$ ).

AÖ		AS		T	P
Ort	S	ort	S		
23.965	19.372	7.11	13.42	7.108	0.000

**Tablo 4.7.** Grup içi karşılaştırmada TNF-  $\alpha$  değerleri

Grup içi yapılan bağımlı t testi sonuçlarına göre artrosentezden önce ve sonra TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0,05$ ).

Grup 1*	Ort	S	T	P
AÖ	24.864	19.957	5.577	0.000
AS	9.16	14.66		
Grup 2**	Ort	S	T	P
AÖ	22.617	19.022	4.382	0.001
AS	4.03	11.05		

\*Redükte disk yer değiştirmesi

\*\*Redükte olmayan disk yer değiştirmesi

**Tablo 4.8.** Gruplar arası karşılaştırmada TNF-  $\alpha$  değerleri

Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi analizlerine göre redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan gruplarda artrosentez öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ).

	F	P
Ölçüm	14.825	0.000*
Grup	0.235	0.630**
ÖlçümxGrup	0.282	0.598

**Tablo 4.9.** Genel karşılaştırma analizinde IL-11 değerleri

Genel karşılaştırmada varyans analizine göre artrosentezden önce ve sonra IL-11 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05^*$ ). Redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan eklemler arası kıyaslamada artrosentez öncesi ve sonrası IL-11 konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05^{**}$ ).

AÖ		AS		T	P
Ort	S	ort	S		
18.505	28.198	2.025	4.575	3.857	0.000

**Tablo 4.10.** Grup içi karşılaştırmada IL-11 değerleri

Grup içi yapılan bağımlı t testi sonuçlarına göre artrosentezden önce ve sonra IL- 11 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05$ ).

Grup 1*	Ort	S	T	P
AÖ	16.620	20.657	3.799	0.001
AS	2.011	4.408		
Grup 2**	Ort	S	T	P
AÖ	21.333	37.401	2.107	0.052
AS	2.047	4.962		

\*Redükte disk yer değiştirmesi

\*\*Redükte olmayan disk yer değiştirmesi

**Tablo 4.11.** Gruplar arası karşılaştırmada IL-11 değerleri

Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi analizlerine göre redükte olan disk yer değiştirmesi olan grupta artrosentez öncesi ve sonrası IL-11 konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ). Redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan grupta artrosentez öncesi ve sonrası IL-11 konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $P>0.05$ ).

	F	P
Ölçüm	14.401	0.001*
Grup	0.205	0.653**
ÖlçümxGrup	0.018	0.893

**Tablo 4.12.** Genel karşılaştırma analizinde IL-1 $\beta$  değerleri



Genel karşılaştırmada varyans analizine göre artrosentezden önce ve sonra IL-1 $\beta$  konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05^*$ ) Redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan eklemler arası kıyaslamada artrosentez öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05^{**}$ ).

AÖ		AS		T	P
Ort	S	ort	S		
11.413	19.722	0.81	5.10	3.951	0.000

**Tablo 4.13.** Grup içi karşılaştırmada IL-1 $\beta$  değerleri

Grup içi yapılan bağımlı t testi sonuçlarına göre artrosentezden önce ve sonra IL-1 $\beta$  konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05$ ).

Grup 1*	Ort	S	T	P
AÖ	12.251	22.132	2.983	0.007
AS	1.34	6.58		
Grup 2**	Ort	S	T	P
AÖ	10.157	16.045	2.532	0.023
AS	0.00	0.00		

\*Redükte disk yer değiştirmesi

\*\*Redükte olmayan disk yer değiştirmesi

**Tablo 4.14.** Gruplar arası karşılaştırmada IL-1 $\beta$  değerleri

Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız t testi analizlerine göre redükte olan disk yer değiştirmesi olan grupta artrosentez öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ). Redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan eklemlerde artrosentez öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $P>0.05$ ).

	F	P
Ölçüm	7.031	0.012*
Grup	0.363	0.551**
ÖlçümxGrup	0.363	0.551

**Tablo 4.15.** Genel karşılaştırma analizinde IL-6 değerleri

Genel karşılaştırmada varyans analizine göre artrosentezden önce ve sonra IL-6 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05^*$ ). Redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan gruplararası kıyaslamada artrosentez öncesi ve sonrası IL-6 konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05^{**}$ ).

AÖ		AS		T	P
Ort	S	ort	S		
12.46	30.27	0.00	0.00	2.60	0.013

**Tablo 4.16.** Grup içi karşılaştırmada IL-6 değerleri

Grup içi yapılan bağımlı t testi sonuçlarına göre artrosentezden önce ve sonra IL-6 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0.05$ ).

Grup 1*	Ort	S	T	P
Art. Ö	10.09	27.37	1.80	0.084
Art. S	0.00	0.00		
Grup 2**	Ort	S	T	P
Art. Ö	16.02	34.79	1.84	0.085
Art. S	0.00	0.00		

\*Redükte disk yer değiştirmesi

\*\*Redükte olmayan disk yer değiştirmesi

**Tablo 4.17.** Gruplar arası karşılaştırmada IL-6 değerleri

Gruplar arası karşılaştırmada bağımsız t testi analizlerine göre redükte olan disk yer değiştirmesi olan grupta artrosentez öncesi ve sonrası IL-6 konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P>0.05$ ). Aynı şekilde redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan eklemlerde artrosentez öncesi ve sonrası IL-6 konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Temporomandibular rahatsızlıklar çiğneme sistemindeki ağrı ve fonksiyon bozukluklarıyla karakterize olan çeşitli klinik durumlarla belirlenmektedir. Çiğneme kaslarında, temporomandibular eklemden ve eklemlerle ilişkili olan sert ve yumuşak dokularda ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık, ağız-açma kapamada deviasyon veya defleksiyon ve temporomandibular eklemden ses gelmesi sıkça görülen semptomlardandır ( Kuttilla ve ark 1998).

Temporomandibular eklem ağrı ve disfonksiyon sınıflaması, teşhisi ve tedavisinin TME disk pozisyonu ve şekli temel alınarak yapıldığı öne sürülmektedir. Disk yer değiştirmesinin bir sonuç mu? neden mi? ya da disfonksiyonunun beraberinde olup olmadığı halen tartışmaya açık bir konudur. Artroskopik çalışmalar TME ağrısının altındaki nedenleri sinoviyum, kapsül veya retrodiskal dokulardaki enflamasyon olduğunu doğrulamıştır. Enflamatuvar ağrı mediatörlerinin önemli konsantrasyonları ağrılı TME disfonksiyonlu hastaların sinoviyal sıvısında bulunmuştur (Quinn ve Bazan 1990).

İnternal düzensizliklerde disk yer değiştirmesinin hastalığın etkeni olduğunu destekleyen klinik belirtiler mevcuttur. Fakat son dönemlerdeki görüşler disk pozisyonunun TME ağrı ve disfonksiyonunda primer faktör olmadığı yönündedir. Eklem basıncındaki değişiklikler, biyokimyasal maddelerin çeşitliliği, sinoviyal sıvının içeriği, eklem sesi ve fonksiyonel problemlere neden olabilir (Alpaslan ve ark 2000).

İnternal düzensizliği ve osteoartiriti bulunan eklemler kısıtlanmış mandibular hareketlerle birlikte ağrıya eğilimlidirler (Holmlund ve Hellsing 1988). Bu hastalarda genellikle ağrıya neden olabilecek sinovitis de mevcuttur (Murakami ve ark 1991). Ağrı, enflamatuvar lezyonların oluşturduğu kimyasal maddelerin ağrı reseptörleri üzerine etki etmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu maddeler genel olarak ağrı mediatörleri olarak bilinir ve P maddesi, serotonin, bradikinin, lökotrien B4 ve prostaglandin E<sub>2</sub> olarak sayılabilir. Bu ağrı mediatörlerinin TMD'nin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (Quinn ve Bazan 1990). Temporomandibular eklem düzensizliği bulunan hastaların sinoviyal sıvısında çeşitli ağrı mediatörleri bulunmaktadır ki bunlar TME travması neticesinde artiküler diskin yıkımı sonucunda üretilmektedir. Sinoviyal membran, ağrı mediatörlerini ve kartilaj yıkıcı enzimleri ortadan kaldıramazsa aşırı yüklenme sonucu sinovitis daha ciddi bir hal alır (Yun ve Kim 2005).

Temporomandibular eklemdede ağrı enflamatör TMD'si olan bireylerde yaygın bir semptomdur. Serotonin, sitokinler ve serbest radikaller gibi çeşitli mediatörlerin lokal enflamatör sürece katkısı olduğu ve ağrı oluşumuyla ilişkisi olduğu bulunmuştur (Alstergen ve Kopp 1997). Bizim çalışmamızda araştırma grubunu oluşturan TMD'li bireylerin hepsinde temporomandibular bölgede ağrı şikayeti mevcuttu. Sunulan çalışmada artrosentez uyguladığımız hastaların % 82'sinde ağrının azalması ve sinoviyal sıvıdaki proenflamatör konsantrasyonlarının önemli derecede azalmış olması literatürde belirtilen ağrı ve sitokinler arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir.

Normal mandibular açılma 35-50 mm'dir. Bu hareketin 25 mm'si rotasyon, 15 mm'si ise translasyon ile sağlanır. Artiküler disk boşluğunun eni interartiküler basınçla değişir. Basınç az ise (dinlenme pozisyonunda olduğu gibi) boşluk genişler. Basınç arttığında ise (dişler sıkıldığında olduğu gibi) disk boşluğu daralır. (Magee 1997, Hertling ve Dussault 1999).

Nishimura ve arkadaşları (2004) yapmış oldukları bir çalışmada internal düzensizliği bulunan vakalar arasında sinoviyal sıvı proenflamatör sitokin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Tedavinin başarısı maksimum interinsizal ağız açıklığı ve TME'nin hareketi esnasında ağrının derecesine bağlı olarak değerlendirmişlerdir. 38'mm den fazla ağız açıklığını başarılı tedavi olarak kabul etmişler ve % 71 oranında başarılı tedavi sonucu elde etmişlerdir. Sunulan çalışma grubundaki vakaların artrosentez uygulamasından sonra kısa dönem sonuçlarına göre 30 hastada (% 85 ) interinsizal açıklığı 38 mm'den fazla olarak ölçülmüştür. Ayrıca artrosentez uygulanan hastaların % 82'sinde ağrıda önemli derecede bir azalma belirlenmiştir.

Temporomandibular eklem düzensizliği vakaları kadınlarda daha sık karşılaşılan bir durumdur. Friction ve arkadaşları (1985), yaptıkları bir çalışmada TMD'si bulunan 164 hastanın 135'inin (% 82.3) kadın olduğunu belirtmiştir. LeResche (1997) TMD'nin

kadınlarda erkeklerden 1.5-2 kat daha fazla görüldüğünü ve tedavi için başvuran hastaların % 80'inin bayan olduğunu öne sürmüştür. Dworkin ve LeResche de (1992) ağrılı TMD için kliniğe başvuranların % 75 ila % 80'inin kadınlardan oluştuğunu rapor etmişlerdir.

Sunulan çalışmada da 35 kişilik hasta grubunun 29'u (% 82.85) bayan, 6'sı (% 17.14) erkek olup, bu hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğünü belirten literatürdeki bilgiler ile uyumludur. Sendromun kadınlarda daha sık görülmesi, ligamantöz laksisite, subluksasyon, postural bozukluklar ve zarar verici habitüel alışkanlıklar gibi risk faktörlerinin kadınlarda daha çok görülmesinin yanı sıra, psikik faktörlerin kadınlarda daha rahat zemin bulabilmesi ve kadınların genel olarak hekime başvurmaya yatkınlıklarının fazla olmasıyla açıklayabiliriz.

Temporomandibular eklem disfonksiyonunda semptomların 20 ila 40'lı yaşlarda arttığı ve kadınlarda görülme eğiliminin yüksek olduğu da bildirilmektedir (Tasaki ve ark 1996). McNeill (1997), 1505 birey üzerindeki araştırmasında TMD işaret ve semptomlarının genellikle sıklık ve şiddetinin hayatın 2. ila 4. on yılları arasında arttığını ve 4:1 oranında kadınlarda daha çok görüldüğünü bildirmiştir. Sunulan çalışmada da hastaların yaşları 16 ila 42 arasında değişmekte ve yaş ortalamaları 22.91 olup en çok 2. onlu yaşlarda yer almaktaydılar (Tablo 3.1). Bu sonuçlar hastaların en çok 2. ve 3. onlu yaşlarda yer aldığını bildiren diğer yayınlar ile uyum göstermektedir (Friction 1991, Marbach 1996).

Panoramik radyografi, TMD'de kemiksel çene yapısının değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olup, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerle klinik bulgular ışığında daha ileri tetkikler yapılabilir (Brooks 1997).

Liedberg ve arkadaşları (1996) MRG'nin, TME disk pozisyonunun değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olduğu belirtmişlerdir. Ayrıca Tasaki ve Westesson

(1993) 55 kadavra üzerinde yaptıkları çalışmada MRG'nin disk pozisyonun görüntülenmesinde % 95, kemiksel değişikliklerin değerlendirilmesinde de % 93 başarı oranına sahip olduğunu göstermişlerdir.

Eklem yapılarının görüntülenmesinde sadece disk kondil ilişkisi değil aynı zamanda sert dokuların ve efüzyonunda dikkate alınması TME ağrı ve disfonksiyonunda etkeni belirlemede yararlı bilgi sağlayacaktır. Bu amaç doğrultusunda kullanılan MRG tüm bu bilgileri sağlamada hekime yardımcı olan ve noninvazif bir yöntemle uygulanan en önemli görüntüleme metodudur (Güler ve ark 2004).

Bu çalışmada da TME'deki majör kemiksel değişiklikler klasik panoramik radyografilerle, disk pozisyonu ve eklem içi yumuşak dokular da MRG ile değerlendirilmiştir.

Bir hastayı belirli bir yöntemle tedavi etmeye karar verebilmek için klinisyen ve hastanın bilgilendirilmiş olması gerekmektedir. Cerrah eğitim ve bilgi birikimini kullanarak hastalığın durumu, teşhisi, tedavi seçenekleri, belirli bir tedavi ile ne kadar başarı elde edilebileceği ve dürüst bir şekilde uygulanacak teknikle ilgili tecrübesini hastaya aktarmalıdır. Ayrıca uygulanacak yöntemin maliyeti, invaziv olup olmadığı, potansiyel komplikasyonları ve uzun dönem sonuçları da değerlendirilmelidir. Diğer bütün faktörler eşitse en az invaziv olan tedavi yöntemi en ideal olandır (Frost ve Kendel 1999). Bu çalışmada Okeson'un anamnez ve muayene protokolüne göre teşhis konmuştur (Okeson 1996). Araştırma grubunu oluşturan hastalar TME internal disk düzensizliği bulunan bireylerden oluşmaktadır (Tablo 3.1).

Temporomandibular düzensizlikler adım adım tedavi edilirler. İlk planda antiinflamatuvar ve kas gevşetici ilaçlardan oluşan konservatif tedavi yöntemi kullanılır. Bunlara sıklıkla fizyoterapi ve splintler eklenir. Cevaba göre daha ileri tedavi yaklaşımları disfonksiyon ve rahatsızlığın giderilmesi için gereklidir. Bu genellikle steroid ve

hyalüronat enjeksiyonu ile birlikte ya da tek başına artrosentez uygulaması şeklinde olmaktadır. Eğer bu tedaviler başarısız olursa durumu düzeltmek için cerrahi endikedir (Nishimura ark 2001).

Artrosentez konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalarda ilk cerrahi müdahale olarak tavsiye edilmektedir. Diskin repoze edilmesinden daha çok üst eklem boşluğunun lizis ve lavajının prosedürün başarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Artrosentezin eklem içindeki yapışıklıkları ortadan kaldırdığı ve proenflamatör sitokinlerin de dahil olduğu enflamatör mediatörleri ve sonuçta kronik ağrıyı uzaklaştırdığı düşünülmektedir. Artrosentez eklem ağrısını çözer ayrıca hem ağız açıklığı hem de disfonksiyonun iyileştirilmesine rehberlik eder (Nitzan ve ark 1990, Nitzan ve ark 1991, Dimitroulis ve ark 1995, Sanroman 2004).

Artrosentez farmakolojik tedavi, fizik tedavi, splint, diyet kısıtlaması, yaşam tarzı adaptasyonu gibi cerrahi olamayan girişimlere cevap vermeyen veya dirençli olduğu durumlarda TMD problemlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Kullanımı için majör endikasyon redüksiyonsuz anterior disk yer değiştirmesi sonucu akut veya kronik hareket kısıtlılığında ve üst eklem boşluğundaki kondiler translasyon kısıtlaması sonucu oluşan hipomobilitelerdir (Dolwick 1997). Buna ek olarak, ağız açıklığı normal olup kronik ağrısı olan redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan hastalarda da sonuç verebilmektedir (Frost ve ark 1992). Artrosentez invaziv prosedür uygulanan fakat ağrı ve ağız açıklığında kısıtlılık giderilemeyen hastalarda veya radyografik olarak belirgin dejeneratif osteoartriti olan hastalarda ağrı ve disfonksiyonun giderilmesi amacı ile kullanılmaktadır (Frost ve ark 1992, Ness ve Crawford 1996). Temporomandibular eklem artrosentezi ağrıya neden olan enflamatuvar mediatörlerin üst eklem boşluğundan lavajla uzaklaştırıldığı bir prosedürdür. Deneysel olarak üst eklem boşluğunun lavajı ile enflamatuvar mediatörlerin uzaklaştırıldığı kanıtlanmıştır (Swift ve ark 1994).



Murakami ve arkadaşları (1995) kapalı kilitlenmesi olan vakalarda medikal tedavi ve splint uygulanan hastalarda ki başarı oranını % 55.6 artrosentez grubunda % 70, artroskopi grubunda ise % 91 olarak bildirmiştir. Fridrich ve arkadaşları (1996) artroskopi (lisis ve lavaj) ve artrosentez arasında prospektif bir kıyaslama yapmışlardır. Artroskopinin genel anestezi ve cerrahi merkez gerektirdiğini, artrosentezin ise klinikte rahatlıkla uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Objektif veri parametrelerinin; interinsizal açıklık, lateral hareket, oklüzal durum, ağız açmada deviasyon ve palpasyona hassasiyet olduğunu, subjektif veri parametrelerinin ise ağrı, eklem sesi, eklem mobilitesi ve diyet kısıtlaması olduğunu rapor etmişlerdir. İki grup arasında hiçbir parametrede istatistiksel olarak önemli fark bulamayıp her iki tedavinin de ağrıyı azalttığını ve mandibulanın fonksiyonel hareketlerinin arttırılmasına yararlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Frost ve arkadaşları (1992) akut kapalı kilitlenmesi, kronik kapalı kilitlenmesi, kronik anterior disk yer değiştirmesi olan daha önce cerrahi işlem geçirmiş veya radyografik olarak belirgin dejeneratif eklem rahatsızlığı olan hastalarda artrosentezin etkililiğini araştırmışlardır. Akut kapalı kilitlenmesi olan hastalarda mükemmel sonuç % 90 başarı, kronik kapalı kitlemesi ve anterior disk yer değiştirmesi olan hastalarda iyi sonuç % 85 başarı ve dejeneratif eklem rahatsızlığı olan hastalar veya daha önce yapılan eklem cerrahisi olan hastalarda orta seviye veya palyatif sonuçlar elde etmişlerdir.

Hosaka ve arkadaşları (1996) artrosentez yapılan 20 kapalı kilitlenmeli hastayı uzun dönem takip etmişlerdir. 6 ayda % 70 başarı oranı elde etmişler ve 36'ncı ayda başarı oranının daha da arttığını rapor etmişlerdir. Sonuç olarak artrosentezin TME kapalı kilitlenmesi olan hastalarda kısa dönemde minimal invaziv cerrahi tedavi olması yanında etkinliğinin 3 yıllık takip döneminde de devam ettiğini bildirmişlerdir.

Nitzan ve arkadaşları (1997) 40 eklem de ani gelişen ve inatçı ağız açıklığında artrosentezin uzun dönem etkilerini rapor etmişlerdir. Başarısız cerrahi olmayan tedavi

uygulamasından sonra üst eklem boşluğunu PBS ile irrigasyon yaparak vakaları ortalama 16.6 ay takip etmişler ve interinsizal açıklık ve kontralateral hareketle belirgin artış elde etmişlerdir. Ağrı ve disfonksiyonda azalma görülen hastaların oranı % 95 olarak bulunmuştur. Artrosentezin ani olan kapalı kilitlenmeli hastalarda normal eklem fonksiyon sağlanması ve ağrının azaltılmasında etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Brennan ve Ilankovan (2006) 298 hastaya 10 yıllık bir sürede toplam 405 artrosentez uyguladıkları bir çalışmada ağrıyı görsel analog ölçüt kullanarak hem artrosentezden önce hemde artrosentezden sonra değerlendirmişler ve sonuçta hastaların % 90'ı prosedürü yararlı bulduğunu belirtmiştir. Sunulan çalışma grubundaki hastaların % 82'si ağrılı temporomandibular eklem internal düzensizliği için yapılan artrosentez tedavisini yararlı bulmuştur. Bu sonuç Brennan ve Ilankovan'ın yaptıkları çalışmayla benzer sonuçlar vermektedir.

Sunulan çalışmada konservatif tedavi seçeneklerine cevap vermeyen, ağrılı, internal düzensizliği bulunan hastalarda artrosentez uygulaması sadece en az invaziv değil aynı zaman da en ucuz ve en düşük komplikasyon potansiyeline ve akut ve kronik kapalı kilitlenmeli hastalarda kanıtlanmış başarılı sonuçlara sahip olduğu için tercih edildi.

Artrosentez için çok az kontrendikasyon vardır. Ağız açıklığının kısıtlanmasının tek şikayet olduğu fibröz ya da kemik ankilozu olan hastalarda artrosentezle tedaviye cevap yoktur. Benzer olarak ekstra kapsüler nedenlerden kaynaklanan ağrı ve disfonksiyonun olduğu hastalarda intra kapsüler tekniklerle tedavi edilememiştir (Frost ve ark 1992). Sunulan çalışma grubundaki hastalarda artrosentez ile yapılan tedaviye kontrendike olabilecek bir semptom mevcut değildi.

Artrosentezin olası komplikasyonları artroskopik cerrahiye benzer fakat komplikasyon olasılığı çok daha düşüktür. Enfeksiyon, dış kulak yolu perforasyonu, yumuşak dokulara sıvı yayılması, kapanışta değişiklik, TME kartilajında hematoma olası

komplifikasyonlardır. (Frost ve arkadaşları 1992). Sunulan çalışmada herhangi bir komplifikasyon görülmemiş sadece 13 vakada bölgeye yapılan anestezi veya artrosentez girişimi sırasında bölge fasiyal sinire çok yakın komşulukta bulunduğu için geçici fasiyal sinir paralizisi (etkisi 2 saat içinde kendiliğinden ortadan kalkan) gelişmiştir.

Artrosentez ayrıca çevrenin incelenmesi amacı ile de kullanılabilir. Eklemden aspire edilen sıvı makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olarak TME internal düzensizliklerinin etkilerinin ve nedenlerinin belirlenebilmesi için incelenebilir (Emshoff ve ark 1997). Artrosentezin enflamasyona etkileri Swift ve arkadaşları (1994) tarafından rapor edilmiştir. On adet tavşan enflamasyon modelinde, üst eklem boşluğunun lavajının etkili bir şekilde bradikinin, prostaglandin gibi enflamatuvar mediatörlerin uzaklaştırılmasını sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca sistemik veya lokal steroidlerin uygulamasının enflamatuvar komponenti azalttığını göstermişlerdir. Zardeneta ve arkadaşları (1997) insan TME'sinde yaptıkları deneylerde lavaj yapılan eklem sıvısındaki protein konsantrasyonunun hacme bağımlı olarak azaldığını göstermişlerdir.

Temporomandibular düzensizliği bulunan hastaların sinoviyal sıvılarında IL- 1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-11 ve TNF-  $\alpha$  seviyelerini, TMD'nin patogenezinde bu sitokinlerin rolünü incelemek ve artrosentezin bu sitokinler üzerinde etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada klinik ve radyolojik olarak TME internal düzensizliği teşhisi konulan hastaların TME'sinden artrosentez öncesi ve artrosentez sonrası alınan sinoviyal sıvı örnekleri incelenerek değerlendirilmiştir.

Nishimura ve arkadaşları (2004) yapmış oldukları bir çalışmada internal düzensizliği olan eski 100 hastanın 103 eklemindeki başarılı ve başarısız vakalar arasında sinoviyal sıvı proenflamatör sitokin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 konsantrasyonları sinoviyal sıvı örneklerinde değerlendirmişlerdir. Başarısız artrosentez vakalarında sinoviyal sıvıdaki proenflamatör sitokin düzeyleri başarılı

artrosentez vakalarına göre IL- 6 oranı ve IL- 1 $\beta$  konsantrasyonunu önemli derecede yüksek olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak TME'nin internal düzensizliği için yapılan artrosentezden sonra sinoviyal sıvıdaki IL- 6 ve IL-1 $\beta$  varlığının olası başarısız tedavinin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada artrosentezden önce alınan TME sinoviyal sıvı örneklerinde en fazla proenflamatör sitokin seviyeleri IL-8 ve TNF- $\alpha$  olarak belirlenmiştir.

Nishimura ve arkadaşları (2002) yaptıkları bir çalışmada sinoviyal sıvıdaki IL- 1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$ , IL- 6 ve IL- 8 konsantrasyonlarını ölçmüşler ve artroskopik sinovitis ve artiküler kartilaj dejenerasyonunu bir ölçüt üzerinde 0-10'a kadar derecelendirmişlerdir. Çalışmalarında yer alan 22 eklemde OA ve 15 eklemde internal düzensizliği olan 34 hastaya artroskopik lyzis, lavaj veya açık TME cerrahisi yapmışlardır. Yapılan çalışmada da bu sitokinleri OA ve internal düzensizliği olan hastaların TME'lerinden alınan sinoviyal sıvı örneklerinde yüksek konsantrasyonda belirlemişler ve IL- 6 konsantrasyonu sinovitis skorlarıyla önemli derecede pozitif ilişkili bulmuşlardır. Sandler ve arkadaşları (1998) internal düzensizliği olan TME'li hastaların sinoviyal sıvısında IL- 6 konsantrasyonları ile artroskopik akut sinovitis arasında ilişki bulmuş ve bu nedenle sinoviyal sıvıdaki IL- 6 konsantrasyonunun internal düzensizliği ve OA'lı TME'lerde sinovitis göstergesi olarak kullanılabileceğini rapor etmiştir. Özellikle IL- 6 sitokin ağında sadece kısmi önem taşımaz ayrıca eklem yıkımında da yer alır. Sunulan bu çalışmada IL- 6 konsantrasyonu artrosentez sonrası alınan örneklerde belirlenememiştir. Temporomandibular eklem sinoviyal sıvısındaki IL- 6 varlığının olası başarısız tedavinin göstergesi olduğunu belirten Nishimura ve arkadaşlarının (2004), ve sinoviyal sıvıdaki IL- 6 konsantrasyonunun internal düzensizliği ve OA'lı TME'lerde sinovitis göstergesi olarak kullanılabileceğini belirten Sandler ve arkadaşlarının (1998) sonuçları sunulan çalışmanın önemini daha da artırmaktadır. Bulgularımıza göre artrosentez TME internal düzensizliklerinin patogeneziyle ilişkili olan sinoviyal sıvıdaki bu IL-6 konsantrasyonunu tamamen ortadan kaldırmıştır.

Kaneyama ve arkadaşları (2002) yapmış oldukları bir çalışmada TME problemi, radyolojik bulgular ve klinik semptomları olan hastaların sinoviyal sıvısındaki çeşitli sitokin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Temporomandibular eklem problemi olan 117 hastanın 121 eklemi ve 5 gönüllü hastanın sinoviyal sıvısı incelenmişlerdir. TME problemi olan hastaları başlıca klinik semptomları ve MRG sonuçlarına göre; klik olan disk dejenerasyonu, kilitlenme olan disk dejenerasyonu, OA ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayırmışlardır. TME problemi olan 121 eklemin 46'sında IL-1 $\beta$  (% 38), 64 eklemden TNF- $\alpha$  (%53), 93 eklemden IL- 6 (%77) ve IL- 8 100 eklemden (%83) belirlemişlerdir. TNF-  $\alpha$ , IL- 6 ve IL-8 konsantrasyonunu kilitlenme olan disk dejenerasyonu ve OA grubunda diğer 2 gruptan yüksek bulmuşlardır. Sunulan çalışmada hastalar klinik semptom ve MRG sonuçlarına göre redüksiyonlu disk yer değiştirmesi ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda yapılan analizlere göre redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan gruplarda artrosentez öncesi ve sonrası IL-8, TNF- $\alpha$  konsantrasyonları yüksek ve gruplara göre aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kaneyama ve arkadaşları (2003) TMD'si olan hastaların sinoviyal sıvılarında IL- 6, IL- 11, ve IL- 17 değerlendirmişler ve ayrıca kondildeki kemiksel değişimler ve sinoviyal sıvıdaki bu sitokinler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Tedavi amaçlı 61 hastaya (2 si bilateral) artrosentez yapıldı. 59 eklemin 43'ünde IL- 6 (% 73), 52 eklemin 23'ünde IL- 11 (% 44) ve 51 eklemin 14 'ünde IL- 17 ( %27) belirlendi. IL- 6 ve IL- 11 osteoklastik kemik bozukluğu olan TME'li hastalarda bu hastalıktan korunmaları için iyi bir tedavi hedefi olarak düşünülebileceğini rapor etmişlerdir. Bu araştırmacıların ulaştıkları sonuçlara göre IL-6 ve IL-11 TME hastalıklarının patogeneğinde rol oynayabilmekte ve kondildeki osseöz değişiklikleri indükleyebilmektedir. Sunulan çalışmada sinoviyal sıvıda % 55 oranında IL- 11 belirlendi. Yapılan artrosentezden sonra bu oranın % 25'e düşmesi

osteoklastogenezis, nörogenezis gibi hematopoetik ve nonhematopoetik sistemlerde önemli rol oynayan bu sitokin üzerinde artrosentezin etkinliğini doğrular niteliktedir.

Sunulan çalışmada artrosentezden önce alınan 40 eklem sinoviyal sıvı örneğinde 7 eklemde (% 17) IL- 6, 27 eklemde (% 67) IL- 8, 26 eklemde (% 65) TNF-  $\alpha$ , 12 eklemde (% 30) IL- 1 $\beta$  ve 22 eklemde (% 55) oranında IL- 11 belirlenmiştir. Bu sonuçlar Kaneyama ve arkadaşlarının 2002 ve 2003 yıllarında yaptıkları çalışmaların sonuçlarına benzer bulunmuştur. Fakat IL-6 oranı biraz daha düşük belirlenmiştir. Bu sonucun sunulan çalışma grubundaki hasta sayılarının daha az olmasından ve hasta popülasyonundan ya da ölçüm için kullanılan kitlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Artrosentezden sonra alınan 40 eklem sinoviyal sıvı örneğinde IL- 6 konsantrasyonunun hiçbir örnekte belirlenememesi, 12 eklemde (% 30) IL- 8, 10 eklemde (% 25) TNF-  $\alpha$ , 1 eklemde (% 2) IL- 1 $\beta$  ve 10 eklemde (% 25) oranında IL-11 belirlenmesi artrosentez sonucunda proenflamatör sitokinlerin lavajla ortamdan uzaklaştırdığını açıkça göstermektedir.

Sunulan çalışmada grup içi yapılan analiz sonuçlarına göre artrosentezden önce ve artrosentezden sonra tüm sitokin konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Benzer şekilde redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan eklemler arası kıyaslamada artrosentez öncesi ve artrosentez sonrası sitokin konsantrasyonları arasında fark olup olmadığına da bakılmış ve istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu durumu redükte olan ve redükte olmayan disk yer değiştirmesi olan gruplarla sitokin konsantrasyonları arasında bir ilişkinin bulunmadığı şeklinde yorumlayabiliriz.

Sonuç olarak; sunulan çalışmada TME'nin internal düzensizliği için uygulanan artrosentez sırasında artrosentezden önce ve sonra alınan sinoviyal sıvı sitokin konsantrasyonları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, uygulanan artrosentez tedavi yöntemi ile TME sinoviyal sıvısındaki proenflamatör sitokin

konsantrasyonlarının önemli derecede azaldığı belirlenmiştir. Komplikasyon oranının düşüklüğü, düşük morbidite, uygulama kolaylığı ve düşük maliyet nedenleri ile artrosentez invaziv ve ileri cerrahinin gerekli olduğu TME düzensizliklerinde erken dönemde uygulanabilen ideal tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

Proenflamatör sitokinler ile TMD arasındaki patofizyolojik ilişkiyi ve bu sitokinlerin fonksiyonlarını daha iyi anlayabilmek için; bu çalışmaların daha büyük hasta gruplarında yapılmasının gerekliliğine ve buna benzer araştırmaların sayısının artmasının TME düzensizliklerinin teşhis ve tedavisindeki başarı oranlarını büyük oranda artıracığına inanıyoruz.

## 6. ÖZET

S. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2007

Dt. Hüseyin GÜLEN

Danışman

Doç. Dr. Hanife ATAÖĞLU

### **Temporomandibular Eklem Düzensizliği Olan Hastaların Sinoviyal Sıvısında**

#### **Önemli Proenflamatör Sitokinlerin Etkisinin İncelenmesi**

Tümör nekroz faktör (TNF)-  $\alpha$ , interlökin (IL)-  $1\beta$ , IL-6, IL-8 ve IL-11 enflamatuvar stimülasyona neden olan proenflamatör sitokinlerdir. Bu proenflamatör sitokinlerin internal düzensizliğin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, temporomandibular eklem düzensizliği olan hastaların sinoviyal sıvısındaki çeşitli sitokin seviyeleri ile klinik ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Temporomandibular eklem internal düzensizliği teşhisi konulan 35 hastanın 40 eklemine uygulanan artrosentez sırasında sinoviyal sıvı örnekleri artrosentez öncesinde ve artrosentez sonrasında toplanmıştır. Bu örneklerdeki TNF-  $\alpha$ , IL-  $1\beta$ , IL-6, IL-8 ve IL-11 seviyeleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Artrosentezden önce ve sonra alınan sinoviyal sıvı sitokin konsantrasyonları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışma sonuçlarına dayanarak, TME internal düzensizliklerinin patogenezinde proenflamatör sitokinlerin önemli bir rol oynadığını düşünmekteyiz. Artrosentez TME



internal dzensizliklerinin patogeneziyle ilişkili olan sinoviyal sıvıdaki bu sitokinlerin konsantrasyonlarının azaltılmasında etkili bir tedavi yöntemidir.

## 7. SUMMARY

### **The Effect Of Important Proenflamator Cytokines Examined In Synovial Fluid From Temporomandibular Joint Disorders**

In general, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)- 1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and IL-11 which are proinflammatory cytokines, are induced by inflammatory stimuli. It is thought that proinflammatory cytokines may be involved in the pathogenesis of internal derangement.

The purpose of this study was to investigate the correlation between the levels of various cytokines in synovial fluid from patients with temporomandibular joint disorders and the imaging characteristics and clinical symptoms.

The patients had arthrocentesis for therapeutic purposes. Synovial fluid was obtained before and after arthrocentesis from 40 TMJ with internal derangement in 35 patients. The levels of TNF- $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and IL-11 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

There was a statistically significant difference between before and after arthrocentesis cytokines concentrations in synovial fluid was obtained.

According to our results, we conclude that proenflamator cytokines play an important role in the pathogenesis of TMJ internal derangement. Arthrocentesis is a an effective method in reducing these cytokine concentrations of synovial fluid that is related with the pathogenesis of TMJ.

## 8. KAYNAKLAR

**Abbas A, Lichtman AH, Pober JS (2000)** *Cytokine* In “Cellular and Molecular Immunology”, WB Saunders Company Philadelphia, 235-269.

**Adlam DM (1998)** *Temporomandibular Pain Syndrome*, Klippel JH, Dieppe PA, ed. 2nd edition. London: Mosby International Lynton House, p: 4 13,1-13.6.

**Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T (1990)** *Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF)*, FASEB J, 4, 2860-2867.

**Akira S, Taga T, Kishimoto T (1993)** *Interleukin-6 in biology and medicine*, Adv Immunol, 54, 1-78.

**Aksoy C, Keskin H, Tuncer N (1997)** *Temporomandibular eklem ağrı/disfonksiyon sendromunda multidisipliner yaklaşımlar*, İstanbul Dişhekimliği fakültesi yayınları, p: 27-56.

**Aksoy C (2000)** *Temporomandibular Ağrı ve Disfonksiyon*, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, 1391-1425.

**Alpaslan C, Bilgihan A, Alpaslan GH, Güner B, Yis Ö, Erbaş D (2000)** *Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, and thobarbituric acid-reactive substance levels in the synovial fluid*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 89, 686-90.

**Alpaslan C, Dolwick MF, Heft MW (2003)** *Five- year retrospective evaluation of temporomandibular joint arthrocentesis*, Int J Oral Maxillofacial Surg, 32, 263-267.

**Alpaslan G ve Alpaslan C (1997)** *TME internal düzensizliklerinin artrosentez ve sodyum hyaluronat enjeksiyonu ile tedavisi*, Türk Oral Maksillofas. Cer. Dergisi, 1, 25-30.

**Alpaslan G ve Alpaslan C (2001)** *Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangement*, J Oral Maxillofac Surg, 10, 613-619.

**Alstergren P, Kopp S (1997)** *Pain and synovial fluid concentration of serotonin in arthritic temporomandibular joint*, Pain, 72, 137.

**Alstergren P, Benavente C, Kopp S (2003)** *Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, and interleukin-1 soluble receptor 2 in temporomandibular joint synovial fluid from patients with chronic polyarthritides*, J Oral Maxillofac Surg, 61, 1171-1178.

**Amer EC ve Pratta MA (1989)** *Independent effects of interleukin-1 on proteoglycan breakdown, proteoglycan synthesis, and prostoglandin E2 release from cartilage in organ culture*, Arthritis Rheum, 32, 288-297.

**April EW (1998)** *NMS Klinik Anatomi*, 3.baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri.

**Arend WP ve Dayer JM (1990)** *Cytokines and cytokine inhibitor or antagonists in rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheum, 33, 305-315.

**Armstrong L, Jordan N, Millar A (1996)** *Interleukin 10 regulation of TNF- $\alpha$  from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes*, Thorax, 51, 143-9.

**Ataoglu H, Haliloğlu S, Ari H. (2000)** *Endodontik lezyonlu dişlerin periapikal eksudasında interleukin-1 $\beta$  ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  düzeyleri ve radyografik bulgularla ilişkisi*, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Cilt 3, 74-77.

**Ataoglu T, Ungor M, Serpek B, Haliloglu S, Ataoglu H, Ari H (2002)** *Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha levels in periapical exudates*, Int Endod J, 35, 181-185.

**Baggiolin M, Dewald B, Moser B (1997)** *Human chemokines: an update*, Ann Rev Immunol, 15, 675-700.

**Balkwill FR ve Balkwill F (2000)** *Cytokine molecular biology: a practical approach*, Oxford University Press, Oxford, UK, 73-88.

**Balkwill FR (2001)** *Cytokine cell biology: a practical approach, 3rd edition*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1-14.

**Bauer J ve Herrmann F (1991)** *Interleukin-6 in clinical medicine*, Ann Hematol, 62, 203-210.

**Beary JF ve Luggen ME(2004)** *Osteoartrit, Romatoji ve Klinik Ortopedi El Kitabı* İstanbul: Nobel Kitabevi, p: 337-349.

**Bibb CA, Pullinger AG, Baldiocega F (1993)** *The articular-synovial lining tissue system in the temporomandibular joint of young adults*, J Orfacial Pain, 7, 241-245.

**Bienvenu J (1995)** *Exploration of citokines in biological fluids*, CR Seances Soc Biol Fil, 189, 545-55.

**Blackwood HJ (1963)** *Arthritis of the mandibular joint*, Br Dent J, 115, 317-26.

**Bourbon B (1995)** *Craniomandibular Examination and Treatment*, Saunders Manuel of Physical Therapy Practice. Philadelphia, 669-715.

**Brach MA ve Herrmann F (1992)** *Interleukin 6: presence and future*, Int J Clin Lab Res, 22, 143-151.

**Brennan PA ve Ilankovan V (2006)** *Arthrocentesis for temporomandibular joint pain dysfunction syndrome*, J Oral Maxillofac Surg, 64, 949-51.

**Brooks SL, Brand JW, Gibbs SJ, Hollender L, Lurie AG, Omnell KA (1997)** *Imaging of the temporomandibular joint :A position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 83, 609-618.

**Caputo AA ve Standlee JP (1987)** *Biomechanics in clinical dentistry*, Quintessence Pub Co Inc., Chicago.

**Chen YJ, Gallo LM, Meier F, Palla S (2000)** *Dynamic magnetic resonance imaging technique for the study of the temporomandibular joint*, J Orofacial Pain, 14, 65-73.

**Chevalier S, Fourcin M, Robledo O, Wijdenes J (1996)** *Interleukin- 6 family of cytokines induced activation of different functional sites expressed by gp 130 transducing protein*, J Biol Chem, 271, 14764-72.

**Clemens MJ (1991)** *Cytokines* Bios Scientific Publishers Ltd, Oxford, 57-75.

**Cooper BC (1989)** *Craniomandibular Disorders*, Management of Facial, Head and Neck Pain. Philadelphia,153-254.

**Çimen A(1994)** *Anatomi*, 4. baskı Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi.

**Darbonne WC, Rice GC, Mohler MA, Apple T, Hebert CA, Valente AJ (1991)** *Red blood cells are a sink for interleukin 8, a leukocyte chemotaxin*, J Clin Invest, 88, 1362-1369.

**De Beneditti F, Pignatti P, Gertoni V (1997)** *Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis*, J Rheumatol, 24, 1403-9.

**De Bont LGM, Boering G, Liem RSB, Eulderink F, Westesson PL (1986)** *Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint: a light microscopic study*, J Oral Maxillofac Surg, 44, 634-43.

**Dijkstra PU, Kropmans TJ, Stegenga E (2002)** *The association between generalized joint hypermobility and Temporomandibular joint disorders*, A Systematic Review. J Dent Res, 81, 158-163.

**Dimitroulis G, Dolwick MF, Martinez A (1995)** *Temporomandibular joint arthrocentesis and lavage for the treatment of closed lock: A follow up study*, Br J Oral maxillofac Surg, 33, 23.

**Dinarello CA (1991)** *Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism*, Blood, 77, 1627-1652.

**Dinarello CA (2002)** *The IL- 1 family and inflammatory diseases*, Clin Exp Rheumatol, 20, 1S-13S.

**Dolwick MF (1997)** *Temporomandibular Disorders, Arthritis and Allied Conditions*. 13th edition. Baltimore: Williams&Wilkins Co, p:1813-1820.

**Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M (1995)** *Endurance run increased circulating IL- 6 and IL- 1ra but down-regulates exvivo TNF-  $\alpha$  and IL- 1  $\beta$  production*, J Appl Physiol, 79, 1497-503.

**Du X ve Williams DA (1997)** *Interleukin- 11 : review of molecular, cell biology, and clinical use*, Blood, 89, 3897-908.

**Dworkin SF ve LeResche L (1992)** *Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. Review, criteria examinations and specifications, critique*, J Craniomandib Disord, 6, 301-355.

**Emshoff R, Schoning H, Strobi H (1997)** *TMJ synovial fluid analysis and its association with TMJ Pain*, J Oral Maxillofac Surg, 55, 112.

**Emshoff R, Innerhofer K, Rudish A, Bertram S (2002)** *The biological concept of "Internal derangement and osteoarthritis" : A diagnostic approach in patients with temporomandibular joint pain?*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 93, 39-44.

**Feine JS, Widmer CG, Lund PL (1997)** *Physical therapy: a critique*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod, 83, 123-127.

**Fletcher MC, Piecuch JF, Liebllich SE (2004)** *Anatomy and Pathophysiology of the temporomandibular joint* In "Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery 2nd Edition" Ed. By Michael Miloro, 933-947.

**Friction JR, Kroening R, Haley D, Siegert R (1985)** *Miyofascial pain syndrome of the head and neck: A review of clinical characteristics of 164 patients*, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, 60, 615-623.

**Fricton JR (1991)** *Clinical care for myofascial pain*, Dental Clinics of North America, 35, p: 1-28.

**Fridrich KL, Wise JM, Zeitler DL (1996)** *Prospective comparison of arthroscopy and arthrocentesis for temporomandibular joint disorders*, J Oral Maxillofac Surg, 54, 816.

**Frost DE, Kendel BD, Owsley T (1992)** *Clinical result of arthrocentesis in 40 cases*, Br J Oral Maxillofac Surg 30, 340.

**Frost DE ve Kendel BD (1999)** *The use of arthrocentesis for treatment of temporomandibular joint disorders*, J Oral Maxillofac Surg, 57, 583-587.



**Fu K, Ma X, Zhang Z (1995)** *Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders*, J Oral Maxillofac Surg,53, 424-426.

**Gardner RV, Mckinnon E, Poretta C, Leiva L (2003)** *Hemopoietic function after use of IL- 1 with chemotherapy or irradiation*, J Immunol, 171, 1202-6.

**Gelb H (1985)** *Clinical management of head, neck and TMJ pain and dysfunction*, Philadelphia, PA, Saunders, p: 21.

**Glaros AG (2000)** *Emotional factors in temporomandibular joint disorders*, J Indiana Dent Assoc, 79(4), 20-3.

**Goldstein BH (1999)** *Temporomandibular disorders a review of current understanding*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 88, 379-385.

**Güler N, Emlik D, Ataoğlu H, Uçkan S (2004)** *Normal ve disk deplasmanlı temporomandibular eklemden osteoartrozun yaş ve cinsiyet ile ilişkisinin belirlenmesi*, J Turkish Oral Maxillofac Surg, 8, 1-2.

**Haeggstrom JZ, Kull F, Rudberg PC, Tholander F, Thunnissen MM (2002)** *Leukotriene A4 hydrolase, Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 68, 495-510.

**Henderson B ve Pettipher ER (1989)** *Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and tumor necrosis factor alpha in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo*, Clin Exp Rheumatol, 75, 306.

**Hertling D ve Dussault L (1999)** *The Temporomandibular Joint*, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Co, p: 499-524.

**Hirano T, Matsuda T, Turner M, Miyasaka N (1988)** *Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis*, Eur J Immunol, 18, 1797-1801.

**Holmlund A ve Hellsing G (1988)** *Arthroscopy of the temporomandibular joint: Occurance and location of osteoarthrosis and synovitis in a patient material*, Int J Oral Maxillofac Surg, 17, 36.

**Hopkins SJ, Humphreys M, Jayson MIV (1988)** *Cytokines in synovial fluid, the presence of biologically active and immunoreactive  $\text{IL-1}$* , Clin Exp Immunol 73, 422-427.

**Hosaka H, Murakami K, Goto K (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.

**Israel HA (1994)** *Current concepts in the surgical management of temporomandibular joint disorders*, J Oral Maxillofac Surg, 52, 289-294.

**John MT, Dworkin SF, Mancl LA (2005)** *Reliability of clinical temporomandibular disorder diagnoses*, Pain, 118, 61-69.

**Joost JO, Kovacs EJK, Matsushima K ve Durum SK (1986)** *There is more than interleukin 1*, Immunology Today, 7, 45-56.

**Jorgensen NR (1997)** *Cytokines and osteoporosis*, Ugeski Laeger, 160, 24-8.

**Juniper RP (1984)** *Temporomandibular joint dysfunction: A theory based upon electromyographic studies of the lateral pterygoid muscle*, Br J Oral Surg, 22, 1-8.

**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.

**Kaneyama K, Segami N, Sato J, Nishimura M, Yoshimura H (2003)** *Interleukin-6 family of cytokines as biochemical markers of osseous changes in the temporomandibular joint disorder*, Br J Oral Maxillofac Surg, 42, 246-250.

**Kang H, Bao G.-j, Qi S.-n (2006)** *Biomechanical responses of human temporomandibular joint disc under tension and compression*, Int. J. Oral Maxillofac. Surg, 35, 817-821.

**Kaplan AS ve Assael LA (1991)** *Temporomandibular disorders diagnosis and treatment*, WB Saunders, 95-103.

**Karan A ve Aksoy C (2004)** *Temporomandibular Eklem Rehabilitasyonu*. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N, ed. *Tıbbi Rehabilitasyon*, İstanbul: Nobel Kitabevi p: 1061-1079.

**Kavuncu V (2002)** *Temporomandibular Eklem Disfonksiyon Sendromu*, Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi, 791-802.

**Kopp S, Wenneberg B, Clemenson E (1983)** *Clinical microscopic and biochemical investigation of synovial fluid from temporomandibular joints*, Scand J Dent Res, 91, 33-41.

**Krogstad BS, Jokstad A, Dahl BL, Vassend O (1996)** *The reporting pain, somatic complaints, anxiety in a group of patients with TMD before and 2 years after treatment: sex differences*, J Orofac Pain, 10, 263-9.

**Kubota E, Imamura H, Kubota T (1997)** *Interleukin- 1 $\beta$  and stromelysin activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in temporomandibular joint*, J Oral Maxillofac Surg, 55, 20.

**Kubota E, Kubota T, Matsomoto J (1998)** *Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease*, J Oral Maxillofac Surg, 56, 192-198.

**Kunkel SL ve Chensue SW (1985)** *Arachidonic acid metabolites regulate interleukin-1 production*, Biochem Biophys Res Commun, 128, 892-897.

**Kurita H, Ikeda K, Kurashina K (2000)** *Evaluation of the effect of a stabilization splint on occlusal force in patients with masticatory muscle disorders*, Journal of Oral Rehabilitation, 27, 79-82.

**Kurth I, Hosten U, Pflanz S (1999)** *Activation of the signal transducer glycoprotein 130 by both IL- 6 and IL- 11 requires two distinct binding epitopes*, J Biol Chem, 275, 36197-203.

**Kuttila M, Niemi PM, Kuttila S, Alanen P, Le Bell Y (1998)** *TMD treatment need in relation to age, cender, stres, and diagnostic subgroup*, J Orafac Pain, 12, 67-74.

**Lacey DL, Timms E, Tan HL (1998)** *Osteoprotogerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation*, Cell, 93, 165-76.

**Larheirn TA (1995)** *Current trends temporomandibular joint imaging*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 80, 555-576.

**Larsen CG ve ark. (1989)** *The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes*, Science, 243, 1464-1466.

**Laskin DM (2001)** *Temporomandibular joint pain*, Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth edition. Edit: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Volume I, 557-567.

**Laurel KA, Tootle R, Cunningham R, Beltran MD, Simon D (1987)** *Magnetic resonance imaging of temporomandibular joint. Part 1: literature review*, The Journal of Prosthet Dentistry, 58, 83-89.

**LeResche L (1997)** *Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors*, Crit Rev Oral Biol Med, 8, 291-305.

**Liedberg J, Panmekiate A, Petersson A, Rohlin M (1996)** *Evidence-based evaluation of three imaging methods for the temporomandibular disc*, Dentomaxillofac Radiol, 25, 234-241.

**Lipton JA ve ark. (1993)** *Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States*, J. Am. Dent. Assoc, 124, 115-121.

**Lobbezoo F, Trulsson M, Jacobs R, Svensson P, Cadden SW, Steenberghe D (2002)** *Topical review: modulation of trigeminal sensory input in humans: mechanisms and clinical implications*, J Orofacial Pain, 16, 9-21.

**Lockerman LZ (2002)** *Temporomandibular joint disorders*, Essential of Physical Medicine and Rehabilitation, Edit: Frontera WR, Silver JK. Philadelphia, 9, 44-49.

**Lotz M, Terkeltaub R, Villiger PM (1992)** *Cartilage and joint inflammation. Regulation of IL- 8 expression by human articular chondrocytes*, J Immunol, 148, 466-473.

**Magee DJ (1997)** *Temporomandibular Joint*, Orthopedic Physical assessment.4th edition. Philadelphia: Saunders, p: 183-206.

**Maier R, Ganu V, Lotz M (1993)** *Interleukin- 11, an inducible cytokine in human articular chondrocytes and synoviocytes, stimulates the production of the tissue inhibitor of metalloproteinases*, J Biol Chemistry, 268 (29), 21527-32.

**Malfait AM, Verbruggen G, Veys EM (1994)** *Comparative and combined effect of interleukin 6, interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alpha on proteoglycan metabolism of human articular chondrocytes cultured in agarose*, J Rheumatol, 21, 314-320.

**Manolagas SC (1998)** *The role of interleukin- 6 type cytokines and their receptors in bone*, Ann NY Acad SCI, 840, 194-204.

**Marbach JJ (1996)** *Temporomandibular pain and dysfunction syndrome*. History, Physical Examination, and treatment. Rheumatic Disease Clinics of North America. Vol.22, No:3, p: 477-498.

**McCarty WL, Farrar WB (1979)** *Surgery for internal derangement of the temporomandibular joint*, J Prosthet Dent, 191-196.

**McNeill C (1983)** *Craniomandibular (TMJ) disorders-The state of the art. Part II: Accepted diagnostic and treatment modalities*, The Journal of Prosthetic Dentistry, 49, 393-397.

**McNeill C (1993)** *Temporomandibular disorders: guidelines for classification, assessment and management*, The American Academy of Orofacial Pain, 2<sup>nd</sup> ed, Quintessence, Chicago.

**McNeill C (1997)** *Management of Temporomandibular disorders: concepts and controversies*, J Prosthet Dent, 77, 510-522.

**Mercuri LG, Campbell RL, Shamaskin RG (1982)** *Intra-articular meniscus dysfunction surgery*, Oral Surg 54, 613-621.

**Mongini F ve Schmid W (1989)** *Craniomandibular and TMJ orthopedics*. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin.

**Murakami KI, Matsuka M, Iizuka T, Ono T (1987)** *Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by manipulation after pumping and hydraulic pressure to the upper joint cavity of the temporomandibular joint*, J Craniomandib Pract, 5, 17-24.

**Murakami K, Segami N, Fujimura K (1991)** *Correlation between pain and synovitis in patients with internal derangement of the temporomandibular joint*, J Oral Maxillofac Surg, 49, 1159.

**Murakami K, Hosaka H, Moriya Y (1995)** *Short-term treatment outcome study for the management of the temporomandibular joint closed lock: A comparison of arthrocentesis to nonsurgical therapy and arthroscopic lysis and lavage*, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, 80, 253.

**Nakano M, Nagoh T, Fujii K, Oohashi M, Kaizu M, Morse Z ve ark. (2003)** *Usefulness of measuring plasma cytokines in oral and maxillofacial surgery*, Odontology, 91, 43-45.

**Nandurkar HH, Hilton DJ, Nathan P (1996)** *The human IL- 11 receptor requires gp 130 for signaling: demonstration by molecular cloning of receptor*, Oncogene, 12, 585-93.

**Neidel J, Schulze M, Lindschau J (1995)** *Association between bone-erosion and synovial fluid of tumor necrosis factor  $\alpha$  in the knee- joints of patients with rheumatoid arthritis*, Inflamm Res, 44, 217-221.

**Ness GM ve Crawford KC (1996)** *Temporomandibular joint arthrocentesis for acute or chronic closed lock*, J Oral Maxillofac Surg, 54, 112.

**Nicolakis P, Nicolakis M, Pieshlinger E, Ebenbichler G, Vachuda M, Kirtley C (2000)** *Relationship between craniomandibular disorders and poor posture*, The Craniomandibular Practice, 18(2), 106-112.

**Nicolakis P, Erdogmus B, Kopf A, Ebenbichler G, Kollmitzer J, Pieshlinger E. (2001)** *Effectiveness of exercise therapy in patients with internal derangement of the temporomandibular joint*, Journal of rehabilitation, 28, 1158-1164.

**Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Toshikazu Suzuki (2001)** *Prognostic factors in arthrocentesis of the temporomandibular joint: Evaluation of 100 patients with internal derangement*, J Oral Maxillofac Surg, 59, 874-877.

**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.

**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; discussion 287-288.

**Nitzan DW, Dolwick MF, Heft MW (1990)** *Arthroscopic lavage and lysis of the temporomandibular joint: A change in perspective*, J Oral Maxillofac Surg, 48, 798-801.

**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.



**Nitzan DW (1994)** *Arthrocentesis for management of severe closed lock of temporomandibular joint*, Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 6, 245.

**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.

**Nouri AME, Panayi GS, Goodman SM (1984)** *Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease*, Clin Exp Immunol, 55, 295-302.

**Ohnishi M (1975)** *Arthroscopy of the temporomandibular joint*, Jpn J Stomatol, 42, 207.

**Okada Y, Shinmei M, Tanaka O (1992)** *Localization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in osteoarthritic cartilage and synovium*, Lab Invest, 66, 680-690.

**Okeson JP (1995)** *Temporomandibular Joint Pains*, Bateman LA, ed. Bell's Orofacial Pains. 5th edition. Chelsea: Quintessence Publishing Co, p: 295-342.

**Okeson JP (1996)** *Editor Orofacial Pain, Guidelines for assessment, diagnosis, and management*, Carol Stream, Illinois, Quintessence Publishing.

**Okeson JP (1998)** *Management of temporomandibular disorders and occlusion*. 4<sup>th</sup> Edition, Mosby-Year Book Inc., St Louis.

**Page R (1991)** *The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease*, J Periodont Res, 26, 230-242.

**Pau SR, Bennet F, Calvetti JA (1990)** *Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin- 11, a stromal cell derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine*, Proc Natl Acad Sci USA, 87, 7512-16.

**Pieshilinger E, Schimmer S, Clear A, Crowley C, Imhof H (1995)** *Comparison of magnetic resonance tomography with axiography in diagnosis of temporomandibular joint disorders*, Int J Oral Maxillofac Surg, 24, 13-19.

**Quinn JH ve Bazan NG (1990)** *Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints*, J Oral Maxillofac Surg, 48, 968.

**Rasmussen L, Hanstrom L, Lerner UH (2000)** *Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis*, J Clin Periodontol, 27,41-52.

**Rayne J ve Phil D (1987)** *Functional anatomy of the temporomandibular joint*, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 25, 92-99.

**Saito S, Ngan P, Rosol T, Saito M, Shimizu H, Shinjo N (1991)** *Involvement of PGE synthesis in the effect of intermittent pressure and interleukin-1 $\beta$  on bone resorption*, J Dent Res, 70, 27-31.

**Saklatvala J (1986)** *Tumor necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibites synthesis of proteoglycan in cartilage*, Nature, 322, 547.

**Salonen L, Hellden L, Carlson GE (1990)** *Prevalence of signs and symptoms of TMJ dysfunction in the masticatory system*, J Craniomand. Disorder, 4, 241-250.

**Sandler NA, Buckley MJ, Cillo JE (1998)** *Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint with internal derangement*, J Oral Maxillofac Surg, 56, 534-543.

**Sanroman JF (2004)** *Closed lock (MRI fixed disc): A comparison of arthrocentesis and arthroscopy*, Int J Oral Maxillofac Surg, 33, 344.

**Shafer DM, Asaael L, White LB (1994)** *Tumor necrosis factor as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joint with internal derangements*, J Oral Maxillofac Surg, 52, 786-791.

**Shibata T, Murakami KI, Kubota E, Maeda H (1998)** *Glucosaminoglycan components in temporomandibular joint in synovial fluid as marker of joint pathology*, J Oral Maxillofac Surg, 56, 209-213.

**Shillingburg HT, Brackett SE, Hobo S, Jacobi R, Whitsett LD (1997)** *Fundamentals of fixed prosthodontics*. 3<sup>rd</sup> Edition, Quintessence Pub Co Inc., Chicago.

**Shingu M ve ark (1995)** *The role of IL-4 and IL-6 in IL-1-dependent cartilage matrix degradation*, Br J Rheumatol, 34, 101-106.

**Shinmei M, Masuda K, Kikuchū T (1989)** *The role of cytokines in chondrocyte mediated cartilage degradation*, J Rheumatol, 18, 27-32.

**Shinmei M, Masuda K, Kikuchū T, Shimomura Y (1989)** *Interleukin 1, tumor necrosis factor, and interleukin -6 as mediators of cartilage destruction*, Semin Arthritis Rheum, 18, 37-32.

**Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T (1991)** *Production of cytokines by chondrocytes and its role in proteoglycan degradation*, J Rheumatol, 18, 89-91.

**Sirirungrojying S, Srisintorn S, Akkayanont P (1998)** *Psychometric profiles of temporomandibular disorder patients with southern Thailand*, J Oral Rehabil, 25, 541-544.

**Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM (1987)** *Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption*, J Immunol, 138, 1464-1468.

**Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS (1991)** *Tissue level of bone resorptive cytokines in periodontal disease*, J Periodontol 62, 504-509.

**Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF (2005)** *Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors*, European Journal of Pain 9, 613-633.

**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, 88, 413-417.

**Swift JQ, Rozkowski MT, Hasgreaves KM (1994)** *Effect of arthrocentesis in a rabbit model of TMJ inflammation*, J Oral Maxillofac Surg, 52, 101.

**Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M (1998)** *Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 85, 135-141.

**Tasaki M ve Westesson PL (1993)** *Temporomandibular joint: Diagnostic accuracy with sagittal and coronal MR imaging*, Radiology, 186, 723-729.

**Tasaki M, Westesson PL, Isberg AM, Ren YF, Tallents RH (1996)** *Classification prevalence of temporomandibular joint disk displacement in patients and symptom free volunteers*, Am J Orthod Dentofac Orthop, 109, 249-262.

**Travell JG ve Simon DG (1992)** *Myofascial Pain and Dysfunction*, The trigger point manual. Vol I, upper half of body. Baltimore: Williams&Wilkins.

**Trontzas P, Kamper EF, Potaminou A, Kyriazis NC, Kritikos H, Stavridis J (1998)** *Interleukin-11 levels in patients with various arthritides*, Clin Biochem, 31, 673-9.

**Tuğlu C ve Kara SH (2003)** *Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi*, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 142-150.

**Türker M ve Yüçetaş S (1999)** *Ağız, diş, çene, hastalıkları ve cerrahisi*, Atlas kitapçılık Ltd şti, Ankara, 589.

**Uyar M (2000)** *Miyofasyal ağrı sendromu ve diğer muskúloskeletal kökenli ağrılar*, Erdine S, ed. Ağrı. İstanbul: Nobel Kitabevi, p: 387-396.

**Verburg CA, Hart MHL, Aarden LA, Swaak AJG (1993)** *Interleukin-8 (IL-8) in synovial fluid of rheumatoid and nonrheumatoid joint effusions*, Clin Rheumatol, 494-499.

**Whiteside TL (1994)** *Cytokine measurement and interpretation of cytokine assays in human disease*, J Clin Immunol 14, 327-329.

**Wilbrink B ve ark (1991)** *Role of TNF- $\alpha$  in relation to IL-1 and IL-6 in the proteoglycan turnover of human articular cartilage*, Br J Rheumatol, 30, 265-271.

**William P ve Dayer JM (1995)** *Inhibition of the production and effect of interleukin 1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  with rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheum, 38, 151-160.

**Yasuda H, Shima N, Nakagawara N (1998)** *Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclasto-genesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL*, Proc Natl Acad Sci USA, 95, 3597-602.

**Yengin E (2000)** *Temporomandibular rahatsızlıklarda teşhis ve tedavi*, İstanbul Üni. Diş Hekimliği Fakóltesi Yayınları, 169.

**Yin YC, Taga T, Tsang ML, Yasukawa K, Kishimoto T, Yang YC (1993)** *Involment of IL- 6 signal transducer gp 130 in IL- 11-mediated signal transduction*, J Immunol, 151, 2555-61.

**Yun PY ve Kim YK (2005)** *The role of facial trauma as a possible etiologic factor in temporomandibular joint disorder*; J Oral Maxillofac Surg, 63, 1576-1583.

**Zardeneta G, Milam SB, Schmitz JP (1997)** *Elution of proteins by continuous temporomandibular joint arthrocentesis* J Oral Maxillofac Surg, 55, 709.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

1978 Adana doğumludur. İlk öğrenimi Adana Tatbikat İlkokul'unda, orta öğrenimini Adana Ziyapaşa Orta Okulu'nda ve liseyi Adana Borsa Lisesi'nde tamamladı. 1996 yılında girdiği Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2001 yılında mezun oldu. 2002 yılı bahar döneminde Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora programına başladı. Halen eğitimi devam etmektedir.

## 10.TEŞEKKÜR

Tez konusunun bulunmasında ve tezle ilgili çalışmalarımın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen danışmanım sayın Doç.Dr. Hanife ATAÖĞLU'na, örneklerin biyokimyasal analizinde katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr. Seyfullah HALILOĞLU'na, verilerin istatistiksel analizindeki yardımlarından dolayı Selçuk Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi öğretim üyelerinden Doç.Dr. Ali Murat SÜMBÜL'e ve çalışma örneklerinin toplanmasında yardımcı olan tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi, doktora eğitimim boyunca da bana destek olan eşim Gülçin'e ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



## 11. EKLER

### 11.1. Anamnez Formu

ADI SOYADI:

TARİH: YAŞ/CİNSİYET:

DOSYA NO: EĞİTİM SEVİYESİ:

TELEFON:

ADRES:

ŞİKAYET/ŞİKAYETİN HİKAYESİ:

ESAS ŞİKAYETLER: (BAŞLANGIÇ, LOKALİZASYON, SIKLIK, YOĞUNLUK,

KARAKTER) ŞİKAYETİ:

ŞİKAYET 1:

ŞİKAYET 2:

ŞİKAYET 3:

ŞİKAYET 4:

Eklem rahatsızlığınızın nedeni olabileceğini düşündüğünüz herhangi bir olay yaşadınız mı?

KAZA TRAVMA:

DENTAL TEDAVİ:

CERRAHİ:

STRES:

DİĞER:

Ağrınız var mı? Varsa ne zamandan beri var? Devamlı mı, aralıklı mı?

Çenenizi hareket ettirmek canınızı yakıyor mu? Çiğnemek ?

Ağrı/problem fonksiyonlarınızı kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa nasıl?

Ağrı ne zaman en kötü durumda? Sabah Öğle Akşam Diğer zamanlar:

Yaptığınız herhangi bir şey ağrıyı arttırıyor mu? Azaltıyor mu?

Eklemınızde ses oluyor mu? Varsa ne zamandan beri?

Ne çeşit bir ses klik(tıkırdama), krepitasyon(sürtünme sesi)?

Çeneniz açıkken hiç kilitlendi mi? Çeneniz kapalıyken hiç kilitlendi mi?

Şimdi kullandığınız ilaçlar ve dozu: Geçmişte kullandığınız ilaçlar ve dozu:

Geçmişte yapılan test ve radyolojik tetkikler:

SOYGEÇMİŞİ: ÖZGEÇMİŞİ:

Daha önce aşağıdaki problemlerden birini yaşadınız mı? Yada yaşıyor musunuz?

Sinüs problemi:

Alerji:

Duyarlı diş:

İşitme problemi:

Periodontal hastalık:

Kulak çınlaması:

Baş ağrısı:

Omuz ağrısı:

Migren:

Artrit:

Boyun ağrısı:

Cilt rahatsızlığı:

Kulak ağrısı:

Depresyon:

Ev stresi:

İş stresi:

Evlilikle ilgili problem:

Uyku problemi:

Mide problemi:

Diğer:

SİSTEMİK PROBLEMLER:

Parafonksiyonel alışkanlıklar:

Diş sıkma:

Parmak emme:

Gıcırdatma:

Ağızdan solunum:

Tırnak yeme:

Telefon görüşmesi:

Dudak yeme:

Bilgisayar kullanımı:

Stres

EVET

HAYIR

Nedeni:

Yaşamımızdaki son değişiklik:

NOTLAR:

## 11.2. Muayene Formu

KAS MUAYENESİ VE PALPASYON: 0=AGRI YOK 1=HAFIF 2=ORTA 3=ŞİDDETLİ

SAG

SOL

TEMPORAL

MASSETER

MEDİAL PTERYGOİD

LATERAL PTERYGOİD

STERNOCLEIDOMASTOID

TRAPEZIUS

POSTERİOR SERVİKAL

TME DEĞERLENDİRİLMESİ:

TME PALPASYONU

SAG

SOL

LATERAL STATİK

LATERAL HAREKET ESNASINDA

POSTERİOR STATİK

POSTERİOR HAREKET ESNASINDA

MAKSİMUM AĞIZ AÇIKLIĞI RAHAT POZİSYONDA ...mm /Dev...mm /Ağrı.....mm

MAKSİMUM AĞIZ AÇIKLIĞI ZORLAYARAK:.....mm/ Dev.....mm/ Ağrı.....mm

PROTRUZIV HAREKET:.....mm

SAG LATERAL AÇIKLIK:.....mm

SOL LATERAL AÇIKLIK:.....mm

AĞIZ AÇILIRKEN

DÜZ

DEVİASYON

DEFLEKSİYON

AĞIZ KAPANIRKEN

DÜZ

DEVİASYON

DEFLEKSİYON

OSKULTASYON:

KLIKING: AĞIZ AÇILIRKEN:

SAG

SOL

AĞIZ KAPANIRKEN:

SAG

SOL

KREPİTASYON:

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME:

PANAROMİK- CT- MRI - SAĞ TME - SOL TME

SONUÇ:

TEDAVİ PLANLAMASI:

SPLİNT: SENTRİK İLİŞKİ SPLİNTİ / PROTRÜZİV İLİŞKİ SPLİNTİ / GECE PLAĞI

MEDİKAL TEDAVİ: CERRAHI TEDAVİ/ ARTROSENTEZ:

DENTAL TEDAVİ:

NOTLAR

