



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEMPTOMATİK TEMPOROMANDİBULAR
EKLEM İNTERNAL DÜZENSİZLİKLERİNDE
ARTROSENTEZ VE ARTROSENTEZ +
HYALÜRONİK ASİT UYGULAMASININ
TEMPOROMANDİBULAR EKLEM SİNOVİYAL
SIVISINDAKİ ÖNEMLİ PROENFLAMATUVAR
SİTOKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SAİME SERAP MOROĞLU ÖZDAMAR
DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahar GÜRSOY

İSTANBUL-2012

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı : Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi

Tez Sahibi : Saime Serap MOROĞLU ÖZDAMAR

Tez Başlığı : Semptomatik Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizliklerinde Artrosentez ve Artrosentez + Hyalüronik Asit Uygulamasının Temporomandibular Eklem Sinoviyal Sıvısındaki Önemli Proenflamatuvar Sitokin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Sınav Tarihi : 11.04.2012

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Ünvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Bahar GÜRSOY

Kurumu

Marmara Üniversitesi (emekli)

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Ünvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Bahar GÜRSOY

Marmara Üniversitesi (emekli)

Prof. Dr. Kamil GÖKER

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. B. Cem ŞENER

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşen YARAT

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Zerrin ÇEBİ

İstanbul Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun ...19/04/2012 tarih ve 3. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

F. Arıcıoğlu.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

11/04/2012



Saim Serap MOROĞLU ÖZDAMAR

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince, tez çalışmam sırasında bütün bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiğim, hayatımın önemli anlarında hep yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Bahar GÜRSOY'a,

Asistanlık dönemimde bilgi ve tecrübelerini bana her zaman aktaran, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kamil GÖKER olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın biyokimyasal değerlendirmelerinin her safhasında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşen YARAT'a ve laboratuvar aşaması ile bizzat ilgilenen Dr. Şehkar OKTAY'a,

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirmeleri konusunda yoğun iş temposuna rağmen yardımlarını benden esirgemeyen GATA Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Doç. Dr. Selim Kılıç'a,

Doktora eğitimim boyunca sağladığı burs desteği ile eğitim hayatımı kolaylaştıran TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na,

Doktora sürecimde ve tez aşamamda bana her zaman yardımcı olan asistan arkadaşlarım ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olduklarını bana hissettiren, sonsuz destek ve güvenlerini her zaman gördüğüm sevgili annem, babam ve kardeşlerime; ayrıca eğitim sürecim ve tez aşamamda sevgi ve desteğini benden hiç esirgemeyen sevgili eşim Dr. Özkan ÖZDAMAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM.....	5
4.1.1.TME ve Çiğneme Kaslarının Embriyolojisi.....	5
4.1.2. Çiğneme Sistemi Anatomisi	6
4.1.2.1.TME Sert Dokuları ve Fonksiyonu	8
4.1.2.1.1. Glenoid Fossa ve Artiküler Protüberens	8
4.1.2.1.2. Mandibular Kondil.....	8
4.1.2.1.3. Kemik Yapılarının Konumlarına Göre İlişkileri.....	9
4.1.2.2.TME Yumuşak Dokuları ve Fonksiyonu	10
4.1.2.2.1. Eklem Diski.....	10
4.1.2.2.2. Diskin Anatomik Pozisyonu	10
4.1.2.2.3. Bilaminer Bölge	11
4.1.2.2.4. Eklem Kapsülü	12
4.1.2.2.5. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı	13
4.1.2.2.6. Mastikatör Sistem Ligamanları	14
4.1.2.3. Çiğneme Kasları	15
4.1.2.3.1. Temporal Kas	16
4.1.2.3.2. Masseter Kas.....	16
4.1.2.3.3. Medial Pterigoid Kas.....	16
4.1.2.3.4. Suprahiyoid Kaslar	17
4.1.2.3.5. Lateral Pterigoid Kas	17
4.1.2.4. Dil Kasları	18
4.1.2.5. Mimik Kasları.....	18
4.1.2.6. TME ve Kas-İskelet Sistemi	19
4.1.2.7. TME Arteriel Beslenmesi ve Duyusal İnervasyonu.....	19

4.1.2.8. TME Sempatik İnnervasyonu	20
4.1.3. Çene Hareketleri	20
4.1.3.1. Çene Açma Hareketinin Fizyolojisi	20
4.1.3.2. Çene Kapama Hareketinin Fizyolojisi	20
4.1.3.3. Horizontal Düzlemdeki Hareketin Fizyolojisi	21
4.1.4. Kondil Konumları ve Kapanış.....	21
4.1.4.1. Statik Kapanış.....	22
4.1.4.2. Dinamik Kapanış	22
4.2. TME İNTERNAL DÜZENSİZLİKLERİ	
(TME İç Yapı Düzensizliği)	23
4.2.1. TME Düzensizliklerinin Sınıflandırılması	26
4.2.1.1. Çiğneme Kası Rahatsızlıkları.....	28
4.2.1.2. Temporomandibular Eklem İç Düzensizlikleri	29
4.2.1.3. Kronik Mandibular Hipomobilité	32
4.2.1.4. Gelişimsel Rahatsızlıklar	32
4.2.2. TME İnternal Düzensizliklerinin Etyolojisi.....	33
4.2.3. TME İnternal Düzensizliklerinin Klinik Bulguları	36
4.2.4. TME İnternal Düzensizliklerinin Tedavisi	39
4.2.4.1. Hasta Eğitimi ve Koruyucu Tedavi.....	40
4.2.4.2. Farmakolojik Tedavi	40
4.2.4.3. Fizik Tedavi	41
4.2.4.4. İnteroklüzal Aparey Tedavisi.....	41
4.2.4.5. Psikolojik Tedavi	42
4.2.4.6. İnter-Artiküler Enjeksiyonlar.....	42
4.2.4.6.1. Glukokortikosteroidlerin Eklem	
İçerik Enjeksiyonu.....	42
4.2.4.6.2. Sodyum Hyaluronatın Eklem	
İçerik Enjeksiyonu	43
4.2.4.7. Artroskopik Lizis ve Lavaj.....	45
4.2.4.8. Artrosentez	47
4.2.4.9. Cerrahi Tedavi.....	49
4.3. SİTOKİNLER	50

4.3.1. Proenflamatuvar Sitokinler	51
4.3.1.1. İnterlökin 1	52
4.3.1.2. İnterlökin 6	53
4.3.1.3. İnterlökin 8	55
4.3.1.4. İnterlökin 11.....	55
4.3.1.5. Tümör Nekroz Faktör α	55
4.3.2. TME’de Proenflamatuvar Sitokinler	56
4.3.3. Diş Hekimliğinde Sitokinler.....	59
5. MATERİYAL METOD.....	60
5.1. Klinik Muayene	60
5.2. Artrosentez Tekniği.....	61
5.3. Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Hazırlanması	70
5.3.1. Total Protein Tayini.....	71
5.3.2. İnterlökin 6 Konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	73
5.3.3. Tümör Nekroz Faktör α Konsantrasyonunun Belirlenmesi	74
5.3.4. İnterlökin 8 Konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	75
5.4. İstatistiksel İnceleme	78
6. BULGULAR	80
6.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Ait Bilgiler	80
6.2. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımlarının Karşılaştırılması	81
6.3. Klinik Şikayetler.....	83
6.4. MRG Sonuçları	84
6.5. Şikayet olan Eklem Bölgesi	86
6.6. VAS Skorları	87
6.7. Maksimum Ağız Açıklığı.....	89
6.8. Komplikasyon.....	91
6.9. Biyokimyasal Sonuçlar.....	92
6.9.1. Total Protein Sonuçları.....	92
6.9.2. IL-6 Sonuçları	93
6.9.3. TNF- α Sonuçları	97
6.9.4. IL-8 Sonuçları	100
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	103

8. KAYNAKLAR.....	126
9. EKLER	146
10. ÖZGEÇMİŞ.....	158
11. ETİK KURUL ONAYI	

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADD:	Anterior Disk Deplasmanı
EMG:	Elektromiyografi
HA:	Hyalüronik Asit
IL:	İnterlökkin
İD:	TME İç Yapı Düzensizliği (Tme Internal Düzensizlikleri)
KK:	Kapalı Kilitlenme
LPM:	Lateral Pterigoid Kas
M.A.A.:	Maksimum Ağız Açıklığı
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
M.Ü.D.H.F.:	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
n:	Sayı
N:	Newton
NSAID:	Non-Steroid Antienflamatuvar İlaçlar
OA:	Osteoartrit
RA:	Romatoid Artrit
Rlu:	Redüksüyonlu
Rsuz:	Redüksüyonsuz
SF:	Serum Fizyolojik
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TMB:	Kromojenik Substrat Çözeltili
TGF-b:	Dönüştüren Büyüme Faktörü (Transforming growth factor-b)
TME:	Temporomandibular Eklem
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktör α
TMD:	Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu
VAS:	Visual Analog Scala (Görsel Analog Skala)

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:	Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Karşılaştırması	81
Tablo 2:	Klinik Şikayetlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması	83
Tablo 3:	MRG Sonuçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	84
Tablo 4:	LPM Yapışma Varyasyonlarını Gruplara Göre Karşılaştırılması	85
Tablo 5:	Etkilenen Eklem Bölgesinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	86
Tablo 6:	Preop, Postop, 1. hafta, 1.ay, 3.ay VAS Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	87
Tablo 7:	Preop, Postop, 1. hafta, 1. ay, 3. ay M.A.A. Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	89
Tablo 8:	Komplikasyon Durumunun Gruplara Göre Karşılaştırılması	91
Tablo 9:	Total Protein Değerlerinin Karşılaştırılması	92
Tablo 10:	IL-6 Direkt Sonuçlarının Karşılaştırması.....	93
Tablo 11:	Standardize Edilmiş IL-6 Değerinin Karşılaştırılması	94
Tablo 12:	IL-6 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. haftadaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	95
Tablo 13:	IL-6 Değerinin İki seans Arası Azalma Miktarının 1. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	96
Tablo 14:	IL-6 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 3. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	96
Tablo 15:	TNF- α Direkt Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	97
Tablo 16:	Standardize Edilmiş TNF- α Değerinin Karşılaştırılması	98
Tablo 17:	TNF- α Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. haftadaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	99
Tablo 18:	TNF- α Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	99
Tablo 19:	TNF- α Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 3. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	99
Tablo 20:	IL-8 Direkt Sonuçlarının Karşılaştırması.....	100
Tablo 21:	Standardize Edilmiş IL-8 Değerinin Karşılaştırması.....	100

Tablo 22: IL-8 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. haftadaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	101
Tablo 23: IL-8 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	102
Tablo 24: IL-8 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 3. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi	102

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	Temporomandibular eklem kesit anatomisi	5
Şekil 2:	TME anatomisi	7
Şekil 3:	Artiküler disk ve kondilin MRG ve kadavra görüntüsü.....	9
Şekil 4:	Normal disk pozisyonu	11
Şekil 5:	TME internal düzensizliği	24
Şekil 6:	Anterior disk deplasmanı (ağız açık MRG-kadavra görüntüsü-ağız kapalı MRG).....	30
Şekil 7:	Önde ve deforme skleroze kondil görüntüsü (MRG ve kadavra görüntüsü).....	31
Şekil 8:	Anterior disk deplasmanı ve efüzyon ile birlikte ilerlemiş osteoartrit (MRG-kadavra görüntüsü).....	32
Şekil 9:	Üst eklem boşluğunun irrigasyonu	46
Şekil 10:	Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı	80
Şekil 11:	Gruplara göre yaş dağılımı	81
Şekil 12:	Gruplara göre cinsiyet dağılımı	82
Şekil 13:	Lateral pterigoid kasın yapışma varyasyonları.....	85
Şekil 14:	VAS değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi	88
Şekil 15:	Preop, postop, 1.hafta, 1.ay, 3.ay VAS değerlerinin gruplara göre karşılaştırılma grafiği	88
Şekil 16:	Preop, postop, 1.hafta, 1.ay, 3.ay M.A.A. değerlerinin gruplara göre karşılaştırılma grafiği	89
Şekil 17:	M.A.A. değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi	90
Şekil 18:	IL-6 değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi	94
Şekil 19:	TNF- α değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi	98
Şekil 20:	IL-8 değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi	101

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1:	Operasyon öncesi M.A.A.'nın ölçülmesi.....	62
Resim 2:	Artroskopik giriş noktalarının belirlenmesi	63
Resim 3:	Aurikulotemporomandibular sinirin blokajı	63
Resim 4:	Artrosentez için ilk giriş noktasına 20 gaugelik iğnenin yerleştirilmesi	64
Resim 5:	Üst eklem boşluğuna 2 ml SF verilmesi	65
Resim 6:	Üst eklem boşluğuna verilen SF'in negatif aspirasyonu	65
Resim 7:	Artrosentez için ikinci 20 gaugelik iğnenin yerleştirilmesi	66
Resim 8:	Ağız kapatıldığında iğnelerin birbirlerine yaklaşması ile giriş noktalarının kontrolü.....	66
Resim 9:	Üst eklem boşluğunun basınçlı irrigasyonu	67
Resim 10:	Ağız açma ve kapama hareketleri ile irrigasyonun tamamlanması	67
Resim 11:	HA veya SF enjeksiyonu.....	68
Resim 12:	Alınan dilüe sinoviyal sıvı örneklerinin ependorf tüplere yerleştirilmesi	69
Resim 13:	Operasyon sonrası M.A.A.'nın ölçülmesi.....	69
Resim 14:	Operasyon sahasının kapatılması	70
Resim 15:	Alınan sinoviyal sıvı örnekleri	71
Resim 16:	Alınan örneklerin santrifüj cihazına yerleştirilmesi	71
Resim 17:	Total protein tayini	72
Resim 18:	Örneklerin plakalara yerleştirilmesi	76
Resim 19:	Örneklerin inkübasyonu.....	76
Resim 20:	Örneklerin yıkanması.....	77
Resim 21:	Örneklerin okunmaya hazır hale gelmesi.....	77

EKLER LİSTESİ

EK 1: Hasta Bilgilendirme Formu.....	146
EK 2: Hasta Onam Formu.....	148
EK 3: Temporomandibular Eklem Muayene Formu.....	149
EK 4: Hasta Takip Formu	156
EK 5: MRG Takip Formu	157

1. ÖZET

Bu çalışma; semptomatik TME internal düzensizliği olan hastalarda, artrosentez ve artrosentez sonrası uygulanan hyalüronik asitin sinoviyal sıvıdaki proenflamatuvar sitokinler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. TME bölgesinde ağrı ve ağız açmada kısıtlılık şikayeti ile başvuran ve konservatif tedaviye cevap alınamayan 30 hasta çalışmaya dahil edildi ve randomize olarak iki gruba ayrıldılar. Hastaların başlangıçtaki sinoviyal sıvı örnekleri alındıktan sonra birinci gruba artrosentez+ hyalüronik asit (HA), ikinci gruba ise artrosentez+serum fizyolojik (SF) uygulanmıştır. Dört hafta sonra artrosentez uygulaması tekrarlanmış ve işlemten önce sinoviyal sıvı örnekleri alınmıştır. Ağız açıklığının 38 mm'den fazla olması ve ağrının başlangıçtaki duruma göre azalması tedavinin başarı kriteri olarak kabul edilmiştir. Yapılan biyokimyasal analizler sonucunda total protein değerleri yüksek olan 1 hasta HA grubundan, 5 hasta ise SF grubundan çıkarılmıştır. Alınan örnekler içindeki sinoviyal sıvının gerçek miktarı bilinemeyeceğinden IL-6, TNF- α ve IL-8 değerleri protein değerlerine bölünerek standardize edilmiştir.

Klinik başarı durumu ile sitokin seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde IL-6 için 1. hafta ve 1. aydaki değişimler her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da HA uygulanan grupta 3. ayda IL-6 düzeylerinin klinik olarak başarılı olanlarda azaldığı görülmektedir. TNF- α düzeyleri ise 1. haftada, HA uygulanan grupta klinik olarak başarılı olan ve olmayan tüm hastalarda anlamlı derecede azalırken, SF grubunda ise istatistiksel olarak anlamsız düzeyde yükselmiştir. Birinci ve 3. ayda ise TNF- α , HA uygulanan ve başarılı olan grupta azalmaktadır. IL-8 ise HA ve SF gruplarının ikinci seanslarında yükselmiştir.

Sonuç olarak literatürde sadece irrigasyonun sitokin eliminasyonunda yeterli olduğu belirtilse de, HA uygulamasının yalnızca irrigasyona göre IL-6 ve TNF- α eliminasyonunda daha etkili olduğu görülmüştür. IL-8'in ise TME patolojisinde primer olarak etkili olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: TME, sinoviyal sıvı, hyalüronik asit, artrosentez, proenflamatuvar sitokinler

2. SUMMARY

THE ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF ARTHROCENTESIS AND ARTHROCENTESIS + HYALURONIC ACID INJECTION ON IMPORTANT PROINFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS IN TMJ SYNOVIAL FLUID IN SYMPTOMATIC TMJ INTERNAL DERANGEMENTS

This study is planned to assess the effect of arthrocentesis and hyaluronic acid injection after arthrocentesis on proinflammatory cytokines in synovial fluid in patients with TMJ internal derangement. Thirty patients with the complaints of pain in TMJ region and limitation in mouth openings, were included in the study and randomly divided into two groups. After the initial synovial fluid samples were taken, the first group of patients was administered hyaluronic acid following arthrocentesis (HA) and the second group was administered saline solution following arthrocentesis (SF). Four weeks later, arthrocenteses were repeated and synovial fluid samples were taken prior to the procedure. Mouth openings being greater than 38 mm and reduction in pain by the initial state were adopted as the criteria of treatment success. As a result of biochemical analyses, 1 patient from HA group and 5 patients from SF group, with excessive values for total protein, were excluded. Due to the actual amount of the synovial fluid in the samples taken could not be known, IL-6, TNF- α and IL-8 values were standardized by being divided into protein values. Assessing the relationship between cytokine levels with clinical success status, although changes in the 1st week and 1st month for IL-6 in both groups were not statistically significant, decreased IL-6 levels of patients with clinical success in the HA group was observed in the 3rd month. In the 1st week, while TNF- α levels of all patients with and without a clinical success in the HA group significantly decreased, in the SF group they increased to a statistically insignificant level. TNF- α in the 1st and 3rd months decreased in patients with success in the HA group. IL-8 was elevated in the second sessions of the HA and SF groups. Consequently, although the literature indicates that only irrigation is adequate for cytokine elimination, HA injection compared to the irrigation-only, seems to be more efficient in IL-6, TNF- α elimination. IL-8 is not thought to be primarily effective in the pathology of TMJ.

Key Words: TMJ, synovial fluid, hyaluronic acid, arthrocentesis, proinflammatory cytokines.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

TME internal düzensizliklerinin (İD) ve buna bağlı ağrı ve disfonksiyon semptomlarının sadece disk deplasmanına değil eklem içinde meydana gelen biyokimyasal değişikliklere de bağlı olduğunun anlaşılmasından sonra eklem lavajı oldukça önem kazanmıştır (9,91,167,168). Literatürdeki görüşlerin çoğuna göre tedavide; diskin yeniden konumlandırılmasından çok enflamasyonun, ağrının ve eklemden oluşan aşırı basınçların ortadan kaldırılarak normal çene hareketlerinin sağlanması amaçlanmaktadır (36,67,70,91,170,210). Dolayısıyla, son yıllarda sinoviyal sıvı içeriğindeki değişikliklerin ve proenflamatuvar sitokinlerin etkisi popülerite kazanmaktadır.

İD'nin tedavisi amacıyla pek çok invaziv ve invaziv olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Ucuz, basit ve invaziv olmayan yöntemlerin gelişmesiyle cerrahiye olan ilgi azalmış ancak konservatif tedavilerin başarısızlığı ve ileri dejeneratif bozuklukların varlığında cerrahi yöntemler endikasyon alanı bulmuşlardır (167). Adezyonların lizisi ve üst eklem boşluğunun lavajı yani artrosentez, semptomların gerilemesi açısından etkili bir tedavi olmakla birlikte, alınan sinoviyal sıvı örneğinin biyokimyasal olarak incelenmesi de tanı ve tedavi etkinliği hakkında bilgi vermektedir (99,100,186).

Proenflamatuvar sitokinler enflamasyonun önemli mediyatörleri olarak bilinirler. Hedef dokular; dokunun mikroortamındaki çeşitli sitokinlerin değişken konsantrasyonlarına bağlı olarak farklı etkilenebilir. Proenflamatuvar sitokinlerin sinovitis, kemik ve kartilaj dejenerasyonunda önemli rolleri olduğu rapor edilmiştir. İnterlökin 1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör α (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 11 (IL-11) gibi sinoviyal sıvıda bulunan proenflamatuvar sitokinlerin sinovitis ve eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerin patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu sitokinler yalnızca diz eklem problemlili hastaların sinoviyal sıvısında değil İD'si ve osteoartriti (OA) olan TME'lerde de belirlenmiştir (91,113,138). Bununla birlikte, sitokinlerin klinik durum ve görüntüleme karakterleri ile ilgili çok az sayıda karşılaştırılmalı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, çok az sayıda TME bozukluğu olan hasta içermektedir.

Artrosentez tekniği ile üst eklem boşluğunun lokal anestezi altında irrigasyonu yapılmakta ve fossaya yapışan diskin serbestleştirilmesi, diskin kayması ve böylece normal maksimum ağız açıklığının oluşturulması hedeflenmektedir. Artrosentez sonrası eklem bölgesinde ağrı ve enflamatuvar mediyatörlerinin bölgeden uzaklaştırılmasının geçici bir etki olabileceği ileri sürölmektedir. Bu amaçla eklem mikroyapısının rehabilitasyonunda; sinerjik etkiye sahip eklem ana maddesi olan hyalüronik asitin eksojen olarak eklem enjekte edilmesi ve böylece mikroyapının restore edilmesinde kalıcı bir role sahip olabileceği savunulmaktadır (90,139,141,189,190,198).

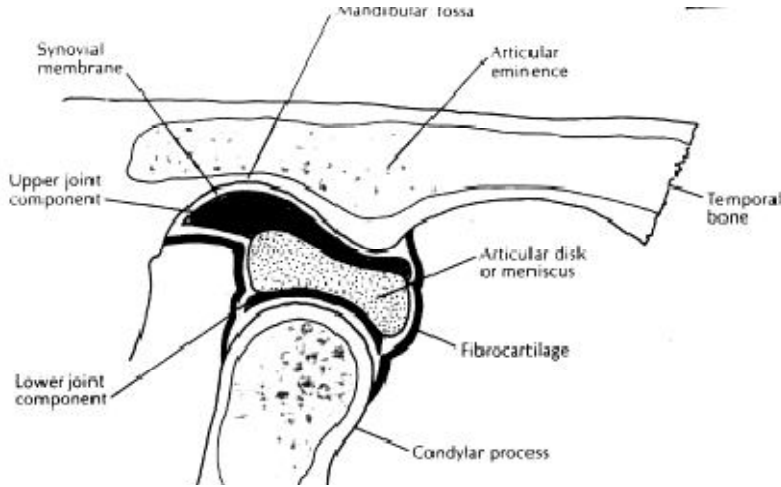
Artrosentez ve hyalüronik asit enjeksiyonu, TME disfonksiyonu görölen hastalarda rutin olarak uygulanan ve etkinliği kanıtlanmış tedavi yöntemleridir. Çalışmamızda, TME İD'si olan hastaların artrosentez ve artrosentez+hyalüronik asit uygulaması esnasında elde edilen lavaj materyali kullanılarak TME sinoviyal sıvısındaki çeşitli sitokinlerin konsantrasyonları ile klinik ve radyolojik bulgular arasındaki ilişki incelenecektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.TEMPOROMANDİBULAR EKLEM

Temporomandibular eklem (TME), dış kulak yolunun önünde, masseter bölgesinin arka üst tarafında, mandibulanın prosessus kondilarisi ile temporal kemiğin fossa artikularisi arasında bulunan, kafa iskeletindeki tek hareketli eklemdir (223).

Temporal kemiğin skuamoz (pars squamosa) parçasındaki eklem çukuru (fossa mandibularis-glenoid kavite) ve eklem tüberkülü (tuberculum articulare-artiküler tüberkül) eklem üst kemik bölümünü, mandibula kondili (condylus mandibularis) ise alt kemik bölümünü oluşturur. Fibrokartilaj yapıdaki eklem diski (discus articularis) eklem boşluğunu iki bölmeye ayırır. TME'yi saran eklem kapsülü (capsula articularis) ve destekleyen çeşitli bağlar (ligamenta articulare) vardır (177).



Şekil 1: Temporomandibular eklem kesit anatomisi

4.1.1. TME ve Çiğneme Kaslarının Embriyolojisi

TME'nin gelişimi sırasında tanımlanabilen ilk yapı 7. ve 8. haftalar arasında oluşan artiküler fossadır (33). Fossa 10. ve 11. haftalar arasında kemikleşmeye başlar. Fossada kortikal tabakanın ve kemik trabeküllerinin gelişimi, kondile göre çok daha hızlı gerçekleşir. İnsan fetal TME'sinin X ışınları ile incelenmesi ile gebeliğin 12. haftasından 32. haftasına kadar temporal kemiğe oranla kondil başının

kalsifikasyonunun yüksek derecede olduğu gözlenmektedir (77). Fossanın oluşumu, önce zigomatik arkın asıl yerinde bir çıkıntı olarak başlar ve medial-anterior yönde büyüme gösterir ve aynı zamanda artiküler eminens gelişimi başlar (32).

Artiküler disk, ilk olarak 7. haftada uterus içinde, mezenşimal hücre yığını olarak izlenir. Tipik fibrokartilaj yapı ise 19. ve 20. haftalar arasında oluşmaya başlar (33).

Eklem kapsülü 9. ve 11. haftalar arasında sonradan oluşacak olan eklem bölgesi çevresinde ince demetler halinde ortaya çıkar. Yirmialtıncı haftadan sonra ise kapsülün sinoviyal ve hücrel yapılarının diferansiyasyonu tamamlanır (33).

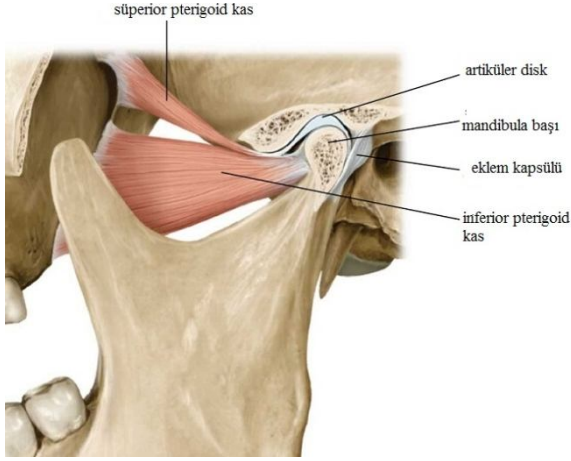
Dokuzuncu ve 10. haftalarda masseter ve temporal kasların dalları diskin içine girerken lateral pterigoid kas (LPM) yapısı superior kısmı kas ve kapsüle, inferior kısmı ise kondile girmiş olarak fark edilebilir (32).

Eklem çevresinde ilk kan damarları 10. haftada organize olmaktadır. Disk avaskülerdir, sadece diskin periferinde ince kan damarları bulunur. Yirminci haftada disk üzerinde izlenen pek çok sinir sonlanması hızla ortadan kaybolur ve böylece doğumdan sonra diskte innervasyon görülmez (32,184).

Alt eklem boşluğu, 10. haftada oluşmaya başlar (33). Bu dönemde birçok farklı bölmeden oluşurken zamanla bunlar tek bir kavite oluşturacak şekilde birleşir. Üst eklem boşluğu ise, 12. haftada oluşmaya başlar. Ondördüncü haftadan sonra her iki eklem boşluğunun oluşumu tamamlanmıştır (32).

4.1.2. Çiğneme Sistemi Anatomisi

TME ayrı ayrı geliştiğı ve birincil bir eklemden kaynak almadığı için ikincil bir eklem olarak tanımlanmaktadır. TME; bilateral, diartroidal, ginglimoid (menteşe hareketi), sinoviyal bir eklemdir ve serbestçe hareket edebilmektedir (77) (Şekil 2).



Şekil 2: TME anatomisi (www.thezencenter.com)

TME, vücudun diğer eklemlerinden farklıdır ve belirli özelliklere sahiptir. Bunlar;

- Her iki eklem ayrı birer fonksiyonel birim gibi hareket ederken bir eklemdaki hareket veya fonksiyonel değişiklikler diğerini de etkiler.
- TME'nin nonvaskülarize artiküler yüzeyleri, yoğun fibröz konnektif dokudan oluşurken diğer eklemlerde hyalin kartilaj bulunur. Fibröz dokuda hyalin kartilaja oranla daha az dejeneratif değişiklikler gelişir ve fibröz doku, hyalin kartilajdan daha çok rejenerasyon ve tamir yeteneğine sahiptir.
- Vücudun diğer eklemlerinden daha komplekstir. Kayma hareketi devam ederken stabil kalabilme yeteneğine sahiptir.
- Dişler oklüzyonda olmadığına, kondilin glenoid fossadaki konumu kemik, kas ve ligamentler tarafından belirlenir.
- Vücudun diğer eklemlerinden farklı olarak bağımsız hareket olmaması özelliği ile her iki TME arasında bir ilişki mevcuttur. Klinik olarak; bir taraftaki fonksiyonun bozulması diğer eklemin hareketlerini de değiştirmektedir. Böylece unilateral durum, karşı taraf eklemden primer sorun olmamasına rağmen ağrı ve disfonksiyona neden olabilir (23).

Çene ekleminin oluşumundaki başlıca morfogenetik olaylar 7. ve 20. embriyonik haftalar arasında meydana gelmektedir (22,224). Malformasyonların çene eklemlerinde ortaya çıkabileceği tehlikeli dönem değişik çalışmalarda farklı

bildirilmiştir. Bu tehlikeli dönem, Van der Linden ve ark.'na göre 7. ve 11. haftalar arası, Furstman'a göre 8. ve 12. haftalar arası, Moore ve Lavelle göre 10. ve 12. haftalar arasına denk gelmektedir (81,152,225).

4.1.2.1. TME Sert Dokuları ve Fonksiyonu

4.1.2.1.1. Glenoid Fossa ve Artiküler Protüberens

Eklem temporal kısmı; posteriordan anteriora doğru dört farklı fonksiyonel parçaya bölünebilir: 1) Postglenoidal çıkıntı, 2) Glenoid fossa, 3) Artiküler protüberens, 4) Eminensin apeksi. Glenoid fossa oldukça ince yapıdadır ve glenoid fossanın artiküler yüzeyi mediolateral eksenini ortalama 23 mm, anteroposterior eksenini ortalama 19 mm'dir (32).

Protüberensin çiğneme düzlemine göre eğimi, yaş ve işleve göre değişir. Temporal kemiğin timpanik plakasına geçişte 3 fissür bulunmaktadır; skuamotimpanik, petrotimpanik ve petroskuamöz fissürler. Disk deplasmanı görülen hastalarda bu fissürler sıklıkla ossifiye olmuştur (32).

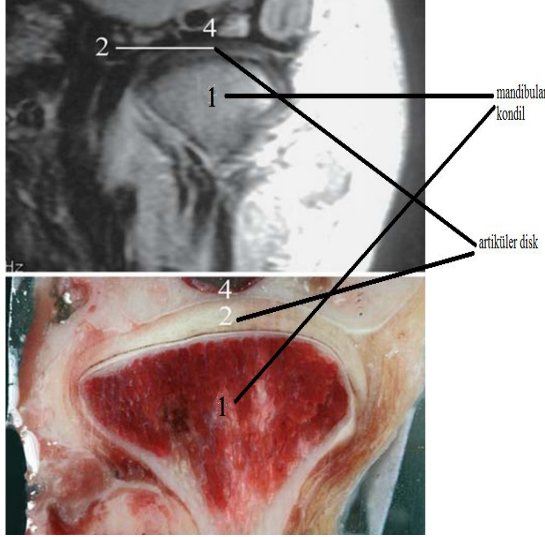
TME yapılarının işlev sırasında oluşan sıkıştırıcı yüklere bağlı olduğu hipotezi ortaya atılmış ve birçok deneysel çalışma ile desteklenmiştir (27,149). TME yapılarının, bireyin statik ve dinamik kapanışına bağlı olarak ortaya çıkan farklı yükleme kuvvetlerine bağımlı olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (150).

4.1.2.1.2. Mandibular Kondil

İnsanda kondil şekli ve boyutu kişilere göre farklılık göstermektedir. Kondil sagittal düzlemde, frontal düzleme göre belirgin olarak daha dışbükeydir (32).

Eklem artikülasyon yüzeyleri değişen miktarlarda kondrosit, proteoglikan, esnek lifler ve oksitalan lifleri içeren yoğun bir bağ doku ile kaplıdır. Fibröz kırdağın niteliğini içindeki ekstrasellüler proteinlerin bileşimleri ve geometrik düzenleri belirler (149,150). Baskılayıcı yükleri soğurup dağıtabilen kırdağlar yapısal olarak fazla miktarda su bulundurur ve tip II kollajen ağı içinde yüksek molekül ağırlıklı kondroitin sülfat içerirler. Eklem üzerinde düşük seviyelerde

fonksiyonel ihtiyaçlar tip I kollajen miktarında artışa ve tip II'de azalmaya yol açar. Transforming growth factor-β TGF-β (Dönüştüren büyüme faktörü-β) kondrositlerin matriks sentezini geliştirirken, interlökin (IL) 1α engeller. Fibrokartilajenöz eklem yüzeylerindeki kollajen lifler çoğunlukla sagittal düzlemde yönlenir (32) (şekil 3).



şekil 3: Artiküler disk ve kondilin MRG ve kadavra görüntüsü (cox-radiology.org)

Eklem yüzeyi kıkırdağı, baskıları eşit olarak subkondral kemiğe iletirken eklem yapılarının sürtünmesiz hareketlerine izin vermelidir. Mandibulada hareket kısıtlılığı eklem yüzeylerine daha yoğun yüklemeler sonucu ortaya çıkar. Çiğneme sistemindeki kuvvetler değişmese bile, hareketliliğin kısıtlanması (hipomobilité) durumunda kıkırdağın yüzeyinde alan birimi başına gelen yük miktarı artmaktadır. Yapısal değişimin miktarı; yüklerin genişlik, sıklık, süre ve yönüne bağlıdır. Flygare ve ark.'na göre, aşındırıcı değişikliklere uğrayan eklemlerdeki trabeküler kemik oranı (%21) ve toplam kemik miktarı (%54), bu tip değişikliklere uğramamış benzer kondillerin kemik hacimlerine (%15, %40) göre belirgin derecede fazladır (76).

4.1.2.1.3. Kemik Yapılarının Konumlarına Göre İlişkileri

Uzun yıllardır kondilin artiküler protüberense göre konumu tartışma konusu olmuştur. Alt ve üst çene ilişkilerinin artikülatöre aktarılması için ilk görüşlere göre kondiller daima en kolay tekrarlanan en posterosuperior konumlarına getirilirlerdi (38). Bütünüyle statik koşullarda kondilin konumu, fossanın şekline, protüberensin eğimine ve kondilin şekline bağlıdır. Bu durum 1970'lerde kondilin fossadaki

geometrikal sentrik konumunun belirlenmesine yol açmıştır (85). Ancak eklem boşluğunun boyutu hem sagittal (anterior, posterior ve superior) hem de transvers düzlemde (medial, santral ve lateral) değişkenlik gösterir. Bu nedenle anatomik bir konum kavramı kabul edilemez ve tedavi edici bir kondiler konumun belirlenmesi için radyografik yöntemler uygun değildir (31,180).

TME yüzeylerinin 5-20 Newton (N) yüke maruz kaldığı deneysel olarak gösterilmiştir. Hastaların kapanışında bu kuvvet kısmen kapanıştaki premolar ve molarlar tarafından engellenmektedir. Diş kaybı eklem daha fazla güç binmesine ve dekompanzasyona neden olmaktadır (195). Ancak eklem adaptasyon yeteneği yeterli ise, dejeneratif değişiklikler önlenmektedir. İşlevsel yüklemenin yönü, artiküler protuberense karşı ve anterosuperior yöndedir ve bu bölgedeki eklem yüzeyinde, yükleme ile tetiklenen sekonder kırık oluşumu bu durumun açık kanıtıdır (32).

4.1.2.2. TME Yumuşak Dokuları ve Fonksiyonu

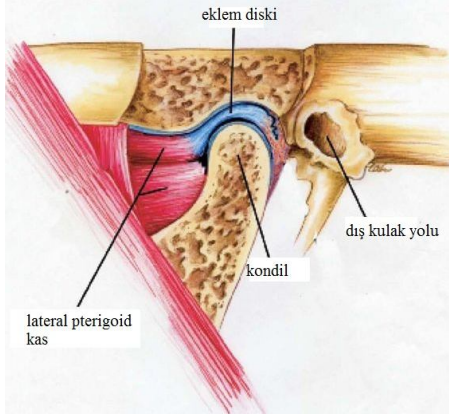
4.1.2.2.1. Eklem Diski

Fonksiyonel olarak eklem diski 3 kısımda izlenir: 1) anterior, 2) intermedya ve 3) posterior. Diskin birincil görevleri kayma hareketindeki sürtünmeyi azaltmak ve yük noktalarını kayganlaştırmaktadır (193). Fibrokartilojen diskin ekstrasellüler matriksi temelde tip I ve tip II kollajenden oluşmaktadır (150). Kollajen lifler pars intermedyada yoğun demetler halinde ve sagittal doğrultuda yerleşir. Bunlar pars anterior ve pars posteriordaki transvers lifler ile iç içe geçerler. Pars anteriorda ve eklem medial kısmında daha fazla olmak üzere diskin her bölümünde elastik lifler bulunmaktadır. Diskin karşıladığı yük arttıkça diskin verdiği tepki kısıtlanmakta ve diskin kalınlığı azalmaktadır (41). Stratum inferior ve pars posteriorun dışbükey yapısı diskin kondil üzerinde sabit kalmasına yardım etmektedir.

4.1.2.2.2. Diskin Anatomik Pozisyonu

Fizyolojik olarak TME’de diskin posterioru, kondilin posterior kısmının üzerinde yer alır. Kondil sentrik konumdayken pars intermedya (yani diskin en ince

kısmı) kondilin anterosuperior dışbükey bölümü ve eklem protüberensinin arasında yer alır. Diskin anterior kısmı kondilin önünde uzanır. Disk; pars anterior ve pars posteriorda transvers uzanan kollajen lifler ile kondilin medial ve lateral kutuplarına bağlanır (32) (Şekil 4).



Şekil 4: Normal disk pozisyonu (www.free-press-release.com)

Disk ile kondil arasındaki bu anatomik düzen aktif mandibula hareketleri sırasında yüksek derecede hareketlilik sağlar. Disk, yükler altında viskoelastik özellikler gösterir. Diskin gösterdiği direnç kollajen bağların düzeni sayesinde güçlenmektedir. Diskin yapısındaki esnek liflerin öncelikli görevi basınç ortadan kalktıktan sonra diskin eski şeklini almasını sağlamaktır (32).

4.1.2.2.3. Bilaminer Bölge

TME'nin posterior kısmı iki kısımda incelenir: 1) üst bölge 2) alt bölge. Bu iki kısım arasında sayısız damar, sinir ve yağ dokusu içeren genu vaskulozum yer almaktadır. Superior stratum, gevşek yapıda esnek ve kollajen liflerden, yağ dokusu ve kan damarlarından oluşmaktadır. İnferior stratum ise, sıkı kollajen lifler içermektedir. Bilaminer bölgedeki kollajen lifler daha seyrek yapıdadır ve sagittal yönde daha az yer almaktadır (150). Her iki stratumdaki lifler de diskin posterioruna doğru yönelir ve pars posteriorun transvers lifleri ve pars intermedyanın sagittal lifleri ile iç içe geçer (192). Bilaminer bölgedeki esnek liflerin çapları diskin içindikilerden daha büyük olup, yoğun olarak superior stratumda yerleşirler (150).

İnferior stratum, fibrokartilaj eklem yüzeyinin altında, kondilin posterioruna bağlanır. Diskin kondil üzerinde sabitlenmesinden sorumludur. Anterior disk deplasmanı (ADD), sadece kollajen yapıdaki inferior stratumun aşırı gerilmesi halinde ortaya çıkar. Diğer taraftan, superior stratum, özellikle kapanışın ilk safhalarında artiküler diskin geri çekilmesinden sorumludur. Ancak ADD'nin ortaya çıkışında daha az rol oynar. Bilaminer bölgenin posterior ve posterosuperior kısımlarına devamlı yük binmesi, sonuçta fibrozise ve bazen de yalancı (psödo) disk oluşumuna yol açar (32).

4.1.2.2.4. Eklem Kapsülü

TME'nin kemik kısımları ince fibröz bir kapsül ile kaplıdır. Kapsülün lateral, medial ve posterior duvarlarına ek olarak; üst ve alt kısım olarak incelenen bir anterior duvar bulunur. Medial ve lateral duvarlar aynı isimli medial ve lateral ligamanlar tarafından desteklenir. Gevşek bağ dokusu yapısından dolayı kapsülün anterior duvarı, gelen yüklere kapsülün diğer duvarları kadar dayanıklı değildir. Kapsülün kondile bağlantısı yüzeysel olup, kondilin farklı yönlerinde farklı seviyelerde uzanmaktadır. ADD'ye inferior stratumun aşırı gerilmesinin yanı sıra alt anterior kapsül duvarının gerilimi de eşlik etmektedir. Uzama miktarı doğrudan ADD'nin düzeyi ile ilişkilidir (192).

Kapsülün iç yüzeyi sinoviyal bir membran ile kaplıdır (52,53). Sinoviyal hücreler, avasküler kırıkdağın beslenmesini ve sürtünmenin azalmasını sağlayan sinoviyal sıvıyı üretir. Eklem yüzeylerinin kayganlaştırılması işlemi, iki mekanizma sayesinde gerçekleşir. Birincisi çene hareketlerinin sonucunda sinoviyal sıvının hareket etmesi, diğeri ise kırıkdağın bir miktar sinoviyal sıvıyı depolayabilmesidir. Fonksiyonel basınçlar altında sürtünmeyi en aza indirmek için eklem içine yeniden sinoviyal sıvı salınır (177).

Eklem kapsülünün bir diğer önemli görevi de uzaydaki pozisyonu ve hareketlerin kinetiği ile ilgili duyusal bir geri besleme (feedback) mekanizması olan propriyosepsiyondur. Dört çeşit reseptör vardır. Düşük eşikli tip I reseptörler, yavaş adapte olur, duruş ile ilgili bilgi sağlar ve antagonist kaslar üzerine refleks baskılayıcı özelliğine sahiptir. Tip II reseptörler de düşük eşikçe sahiptir, ancak hızlı adapte

olurlar ve hareket hakkında bilgi sağlarlar. Tip III reseptörler, yüksek eşiklidir fakat yavaş adaptasyon gösterirler. Tip IV reseptörler normal koşullarda çalışmazlar ve duyuşsal ağrı algılaması için hazırda beklerler (32).

4.1.2.2.5. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

TME'nin iç kısmı ve disk ligamentlerinin artikülasyona gelmeyen yüzeyleri sinoviyal membran ile örtölmektedir. Sinoviyal membran, mekanik stresin eklem içindeki dağılımına göre değışiklik gösterebilen ve eklem boşluğunu diğer dokulardan ayıran bir yapıdır (75). Histolojik olarak, sinoviyal membran intima ve subintima tabakalarından oluşmaktadır (77).

İntima tabakasını subintimal konnektif dokudan ayıran gerçek bir bazal lamina yoktur. Subintimal konnektif doku vaskülerdir ve hem kollajen ile elastik lifler içeren gevşek konnektif dokuyu, hem de dens fibröz dokuyu içermektedir. İnsan subsinoviyumunda serbest sinir sonlanmaları gösterilmektedir (77).

Sinoviyal sıvı, süzülmüş plazma olarak kabul edilebilen yüksek oranda hyalüronik asit (HA) içeriğine sahip eklemi kayganlaştırarak, hareketlerin kolaylaşması ve artıkların fagosite edilmesinden sorumlu eklem sıvısıdır. Üst eklem boşluğundaki sinoviyal sıvı miktarı 1,2 ml iken alt boşluktaki sinoviyal sıvı miktarı 0,9 ml'dir (219). Eklem artiküler yüzeyi damarsız olduğundan bu dokuların metabolit ihtiyaçlarını gideren bir aracı gibi görev yapar. Kapsül damarları, sinoviyal sıvı ve eklem dokuları arasında bağımsız hızlı bir alışveriş söz konusudur. Sinoviya, basınç altında partiküllere ayrılarak basıncı eklem yüzeylerine eşit olarak dağıtır ve basınç kalktığında eski konumuna döner. Bu yolla sürtünme kuvvetlerini azaltarak, eklem yüzeylerinin aşınmasını engellemektedir (75,177).

Sinoviyal sıvı artiküler yüzeyleri iki mekanizma ile lubrike etmektedir.

- 1) Boundary Lubrikasyon: Eklem hareket ettiğı zaman ortaya çıkan sinoviyal sıvının bir eklem bölgesinden diğer eklem bölgesi içine geçmeye zorlandığı zaman ortaya çıkmaktadır. Hareket eden eklemlerde sürtünmeyi engellemekte ve eklem lubrikasyonunun primer mekanizmasını oluşturmaktadır.

- 2) Weeping Lubrikasyon: Bu mekanizma artiküler yüzeylerin küçük miktarda sinoviyal sıvıyı absorbe etmesi anlamına gelmektedir. Hareket halinde olmayan fakat komprese olmuş eklemden sürtünmenin elimine olmasına yardımcı olmaktadır. Sadece az oranda sürtünme *weeping lubrikasyon* sonucunda elimine olabilmektedir, böylece artiküler yüzeylerin maruz kaldığı uzamış kompresyon kuvvetleri bu kaynağı tüketmektedir (177).

4.1.2.2.6. Mastikatör Sistem Ligamanları

Çiğneme sistemi ligamanlarının 3 ana işlevi bulunmaktadır: 1) stabilizasyon, 2) hareket rehberliği, 3) hareketlerin kısıtlanması. Fonksiyonel olarak hareketlerin kısıtlanması en önemli işlevdir (32).

Lateral ligaman veya temporomandibular ligaman; derin ve daha horizontal bir bölüm ile yüzeysel ve daha dikey yönelen bölüm olmak üzere iki kısımdan oluşur. Horizontal kısım sagittal yönde geriye (retrüzyon) ve transvers yönde yanlara (lateratrüzyon) hareketi sınırlarken aynı zamanda zayıf bilaminer bölgeyi yaralanmalara karşı korur. Diğer taraftan lateral ligamanın dikey kısmı çenenin açılmasını sınırlar. Lateral ligamanın yüzeysel kısımları *Golgi tendon organı* içerir. Bu sinir sonlanmaları mandibula hareketinin nöromusküler olarak denetlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle eklemin lateral kısmına yapılan anestezi çenenin açılmasını %10-15 oranında arttırabilmektedir (32).

Stilomandibular ligaman, boyun derin fasyasının bir bölümü olup stiloid çıkıntısından angulus mandibulanın posterior kenarına doğru yönelir. Ligamanın büyük kısmı medial pterigoid kasın fasyasına doğru yönelirken, ligamanın bir kısmı mandibula içine bağlanır. Stilomandibular ligaman çene açılırken dinlenme pozisyonunda olmasına karşın, ileri yönde (protrüziv) ve orta hatta doğru (mediotrüziv) hareketleri kısıtlar. Ayrıca mandibulanın aşırı yukarı doğru rotasyonunu engeller. Bu durum azalmış dikey boyutu olan hastalarda sorunlara yol açabilir (32).

Sfenomandibular ligaman, bireylerin çoğunluğunda eklem kapsülünün medial duvarına, petrotimpanik fissüre veya malleusun anterior ligamanına ve sfenoidal

çıkıntıya bağlanır. Bu ligaman lingula mandibula ile bağlanması sayesinde protruziv ve mediotruziv hareketlerin yanında çenenin pasif açılmasını da sınırlar (32).

Diskomalleoler ligaman, malleus ve eklem kapsülünün medial duvarı arasında bir bağlantı olarak tanımlanmaktadır (32).

Tanaka ligamanı; medial kapsül duvarında lateral ligamana benzer şekilde şerit benzeri bir destek oluşturmaktadır (32).

4.1.2.3. Çiğneme Kasları

Çiğneme kasları, anatomik olarak basit ve kompleks kaslar olmak üzere iki grupta incelenebilir. Lateral pterigoid ve digastrik kaslar basit kaslardan sayılır. Bu kaslar, fonksiyonel mandibula hareketleri ortaya çıkarmak için büyük miktarda güç harcamaya ihtiyaç duymazlar. Bu kaslardaki paralel kas lifleri, yeterli kas kasılması oluşturabilen sıralar halinde düzenlenmiş sarkomerlere sahiptir. Her kasın çapı kasılma sırasında artmakta ve kasın yaklaşık orta hattında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (32).

Kompleks kaslar, pek çok aponevroza ve değişen boyutlara sahip temporal, masseter ve pterigoid kaslardan oluşur. Bu gruptaki kasların lifleri obliktir ve kasılma sırasında birbirlerine göre açıları artmaktadır. Bir kompleks kas yaklaşık 30-40 N/cm² lik güç üretebilir. Kas bulgularının belli bir yönde uygulanan yüklemelerle ortaya çıkıp farklı yönlerden gelen yüklemelerle oluşmamasının nedeni bu kasların liflerinin düzenlenişi ve değişik mandibula hareketleri sırasında gösterdikleri seçici etkinliklerdir (32).

Çiğneme kaslarının motor birimleri, küçük ve sınırlı yayılım gösterirler. Yüksek miktarda miyoglobin içeren kırmızı kas lifleri yavaş postural konumlarını korurken yavaş kasılır ve yavaş yorulurlar. Düşük miktarda miyoglobin içeren beyaz lifler ise daha az miktarda mitokondri içerirler ve daha hızlı kasılırlar ancak daha hızlı yorulurlar (143).

4.1.2.3.1. Temporal Kas

Temporal kas, temporal kemiğin superior ve inferior temporal çizgilerinden (linea temporalis superior/inferior) başlayan bölümlere ayrılmış bir kastır. Koronoid çıkıntıya ve mandibulanın yükselen ramusunun ön kenarına tutunur. Üç ayrı işlevsel kısımdan oluşur (242). Ön bölgedeki kas lifleri yukarı çekme hareketi ile kaldıraç görevi görür. Orta kısım çenenin kapanmasından ve posteriora yönelmesi sayesinde geriye hareketinden sorumludur. Posterior kısmı ise öncelikli olarak çenenin kapanması ve çok az oranda geriye hareket (retrüzyon) ile ilgilidir. Normal açma ve kapama hareketlerinin yanında diş sıkma da kasın her üç kısmı yaklaşık aynı miktarda etkinlik gösterir. Ancak çiğneme hareketi sırasında anterior ve posterior kısımların etkinlikleri arasında ciddi farklılıklar gözlenir. Çalışan taraftaki etkinlik, denge tarafına göre daha yüksektir (32).

4.1.2.3.2. Masseter Kas

Masseter kas, yüzeysel ve derin olmak üzere iki kısımdan oluşur. Yüzeyel kısım, zigomatik arkta başlar ve mandibula angulusundaki lateral masseterik tüberositaya tutunur. Derin kısım ise zigomatik arkta başlamakla birlikte, tutunma yeri yükselen ramusun lateral yüzeyidir. Derin kısmın bazı bölümleri ayrıca eklem kapsülü ve diske tutunur. Bu kasın en düşük elektromiyografi (EMG) etkinliği ve en yüksek çiğneme kuvveti, ağzın yaklaşık 15-20 mm açıklığında ortaya çıkar (135,153). Kanin rehberlikli kapanışı olan kişilerle, grup fonksiyonlu kapanış görülenlerin masseter kasında, EMG etkinlik farklılığı bulunmadığı gösterilmiştir (26).

4.1.2.3.3. Medial Pterigoid Kas

Temporal kas ve masseter kaslar ile birlikte çeneyi kapatan kasları oluştururlar. Başlangıcı sfenoid kemiğin pterigoid fossası içindeki pterigoid çıkıntısıdır. Bu bölgeden mandibula angulusunun iç kısmına doğru inferior, posterior ve lateral yönde uzanarak masseter kas ile bağlanır. Medial pterigoid kas, masseterin yüzeysel kısmı ile yaklaşık paralel olarak seyrederek. Bu kas primer olarak çene kapanışı sırasında işlev görür, ancak çenenin ileriye (protrüziv) hareketinde de rol oynar. Protrüziv konumda etkinliği, diş temas yüzey miktarı ve sayısı ile artar. Posterior

yönde diş gıcırdatmadaki EMG etkinliği anterior yöndeki diş gıcırdatmaya göre daha fazladır (226).

4.1.2.3.4. Suprahiyoid Kaslar

Lateral pterigoid kas ile birlikte çeneyi açan kasları oluşturur. Suprahiyoid kas sistemi; digastrik, mylohiyoid, geniohiyoid ve stilohiyoid kaslardan meydana gelir (32).

Digastrik kasın çift karnı vardır. Posterior karın mastoid çıkıntının medialinden başlar, anterior, inferior ve medial yönde devam ederek hiyoid kemiğe tutunur ve ayrıca burada anterior karınla arada kalan bir tendon oluşturarak birleşir. Anterior karın, mandibulanın iç kısmındaki digastrik fossaya tutunur. Hiyoid kemiğin infrahiyoid kaslar tarafından desteklenmesi ile digastrik kasın kasılması mandibulanın açılmasını ve geri çekilmesini sağlar (32).

Mylohiyoid kas, mandibula gövdesinin iç yüzündeki basamak benzeri mylohiyoid çizgiden hiyoid kemiğe doğru uzanır (32).

Geniohiyoid kasın paralel lifleri, mandibula simfizinin iç kısmından başlayarak doğrudan hiyoid kemiğe uzanarak kemiğin gövdesine tutunur. Bu kas çifti çene açıcı olarak iş görürken aynı zamanda ağız tabanını yukarı kaldırabilir ve hiyoid kemiği öne çekebilirler (32).

Stilohiyoid kas, temporal kemiğin stiloid çıkıntısından başlayarak hiyoid kemiğin büyük boynuzuna tutunur ve hiyoidi dengeler (32).

4.1.2.3.5. Lateral Pterigoid Kas

Superior ve inferior olmak üzere işlevi farklı iki kısımdan oluşur.

Superior lateral pterigoid kas; sfenoid kemiğin büyük kanadından başlar ve her zaman pterigoid foveaya tutunmakla birlikte değişen seviyelerde disk kapsülüne de tutunabilir. TME'lerin %30-40'ında superior kısım sadece kondile tutunur (158).

İnferior lateral pterigoid kas; pterigoid çıkıntının lateral laminasının lateral yüzeyinden başlar ve pterigoid foveaya tutunur (32).

Eklem çalışmalarının %22'sinde lateral pterigoid kas liflerinin diskin periferine tutunduğu görülmüştür. Bu örneklerde kas liflerinin %88'i superiordan, %12'si inferiordan kaynak almaktadır (2). Lateral pterigoid kasın disk üzerinde tutunduğu alan azaldıkça disk deplasmanı eğilimi artmaktadır. Superior ve inferior kısımların birbirlerine göre antagonist etkileri vardır. Birçok EMG çalışması; inferior kanadın açıcı mandibular hareketler sırasında her zaman etkin iken (çene açılması, protrüzyon, mediotrüzyon), superior kanadın kapatıcı hareketler sırasında etkinleşerek (çene kapanması, retrüzyon, laterotrüzyon) disk-kondil yapısını, eminens eğimine karşı tuttuğunu ve açıcı hareketler sırasında engellediğini ortaya koymuştur (32).

4.1.2.4. Dil Kasları

Dilin dış kasları (ekstrensek); stiloglossus, genioglossus ve hyoglossus kaslarından oluşur. Bu kaslar; dilin gövdesini çevre kemiklere bağlayarak, ağız boşluğundaki gerekli hareketliliği sağlar (32).

Dilin iç kasları (interensek); dilin longitudinal, transvers ve vertikal kaslarından oluşmaktadır. Bunlar dilin şeklini değiştirmesine yardım ederler. Çiğneme kaslarının dengelenmiş antagonistik etkinlikleri kondillerin artiküler protüberensteki konumlanmalarına katkıda bulunurken, dil kaslarının dişlerin lingual yüzeyleri üzerindeki etkinlikleri ve yanak ile dudak kaslarının dişlerin fasiyal yüzeyleri üzerindeki etkinlikleri, dental arktaki dişlerin konumlarını almalarına yol açar. Dilin eklemler üzerindeki etkisi az olsa da, eklem kapsüllerinden gelen afferent uyarılar dilin konumunu dolaylı olarak değiştirir (32).

4.1.2.5. Mimik Kasları

Orofasiyal kaslar; nazalis, depressör septi, levator labii superioris aleque nasi, orbikularis oris, zigomatikus majör, zigomatikus minör, rizorius, levator labii

superior, levator anguli oris, depressör anguli oris, depressör labii inferior, mental ve platisma kaslarından oluşmaktadır (32).

Çiğneme kaslarının biri veya birçoğunun çalışmasıyla oluşan birleşme ile bu kaslar, kondilin konumuna etki ederek eklemde farklı yapılarına gelen yüklemeleri değiştirebilirler (32).

4.1.2.6. TME ve Kas-İskelet Sistemi

TME fonksiyonel bozuklukları ve kas-iskelet sistemi arasındaki ilişki yapılan klinik araştırmalar sayesinde iyi bilinmektedir. Bununla birlikte yapısal ve nörofizyolojik ilişkiler hala tartışılmaktadır (32).

Baş ve boyun ağrısı, yansıyan ağrı, trigeminal sinir tarafından uyarılan bölgede görülen ağrı, konuşma ve yutma işlevlerinde karşılaşılan zorluklar, genelde üst servikal omurga ile ilişkilidirler (32).

TME rahatsızlığı olan hastaların %25'inde kulakta çınlama (tinnitus) yakınması bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, erken diş temaslarının kaldırılması ile vücut duruşunda değişiklikler olduğunu gösterirken, diğer taraftan sağlıklı deneklerin kapanışlarına uygulanan yapay değişimlerin vücut duruşunda değişime yol açmadığını göstermektedir (74).

4.1.2.7. TME'nin Arteriyel Beslenmesi ve Duyusal İnnervasyonu

TME'nin arteriyel beslenmesi primer olarak maksiller arter ve süperfisyal temporal arter tarafından sağlanmaktadır. Kondil ise çevresini saran arter ağının yanı sıra kemik iliği yoluyla inferior alveoler arter sayesinde de beslenmektedir. Venöz boşalım, süperfisyal temporal ven, maksiller pleksus ve pterigoid pleksus tarafından gerçekleştirilir. TME'nin yardımcı innervasyonu aurikülotemporal, masseter ve temporal sinirler tarafından sağlanmaktadır (177).

4.1.2.8. TME'nin Sempatik İnnervasyonu

TME'nin sempatik innervasyonu superior servikal gangliyondan kaynaklanmaktadır. Eklem kapsülünün anterior kısmında, baskın olarak duyuşal sinir sistemi ile ilişkili nöropeptidler içeren nöronlar ve substantia P (SP) bulunmaktadır. Eklem posterior kısmında ise nöropeptid A (NA), Y (NY) veya vazoaktif intestinal peptid (VIP) içeren sempatik lifler sayıca daha fazladır. TME'de sempatik sinir liflerinin duyuşal sinir liflerine oranı 3:1'dir. Sempatik nöronların öncelikli görevi vazomotor durumun denetlenmesidir. NA ve SP prostoglandinlerin salınımını etkilemekte ve ağrı reseptörlerinin duyarlılığını yükseltmektedirler (32).

4.1.3. Çene Hareketleri

4.1.3.1. Çene Açma Hareketinin Fizyolojisi

Çenenin açılması suprahiyoid kasların rotasyon ve lateral pterigoid kasların kayma-translasyon etkinlikleri sayesinde oluşur. TME'nin içinde bulunan elastik lifler kondilin sentrik konumunda denge halindedir.

Açılma hareketinin başlangıcı primer olarak rotasyondur ve bunu kayma hareketi izler (74). Kondilin açılırken meydana getirdiği rotasyon, diskin daima kondilin daha posterior bölgesine yerleşmesini sağlar. Kayma hareketi sırasında ise disk pasif olarak anterior yöne taşınır. Çene açılırken, eklem kapsülünün alt anterior duvarında ve diskin anteriora hareketini kısıtlayabilen superior stratumunda gerilim artmaktadır. Çene açılmasını eklem kapsülü ve lateral ligamanlar kısıtlamaktadır (32).

4.1.3.2. Çene Kapama Hareketinin Fizyolojisi

Çene; temporal, masseter, medial pterigoid kaslar ve lateral pterigoid kasların üst başları tarafından kapatılır. Lateral pterigoid kasın inferior karnı çenenin kapanışı sırasında etkin değildir. Kapanma hareketi sırasında diskin kondile göre daha anteriora gitmesi temel bir gerekliliktir. Kondil, kaslar tarafından posteriora çekilirken, diğer yapılar diskin posterior hareketine rehberlik ederler ve kapanma

hareketinin sonunda anteriora göçünü önlerler. Esnek superior stratum, kapanış hareketinin başlangıcında eklem diskinin geriye getirilmesinden sorumludur. Disk, kapanış hareketinin orta evresinde posterior kısmının dış bükey şekli sayesinde pasif olarak kondil ile birlikte posterior yönde taşınır. Kapanış rotasyonunun son evresinde gergin inferior stratum, diski kondil üzerinde tutar (32).

4.1.3.3. Horizontal Düzlemdeki Hareketin Fizyolojisi

Mandibulanın lateral hareketleri esnasında; çalışan taraftaki kondil laterale doğru giderken, çalışmayan taraftaki kondil mediale doğru hareket eder. Kondilin sentrik konumunda, TME'nin bütün yapısal parçaları denge halinde bulunurlar ve fizyolojik olmayan herhangi bir yüklemeye maruz kalmazlar. İdeal durumda çalışan kondil, laterale hareket sırasında dikey bir aks çevresinde rotasyon yapar. Lateral hareket, lateral pterigoid kas tarafından dengede tutulabilirse, rotasyon merkezi kondile göre daha medialde yer alır. Diğer taraftan, denge durumu ligamanlar tarafından sağlanırsa, rotasyon merkezi lateral ligamanın tutunma yeri yüzünden daha laterale kayar. Kondilin laterale hareketi sadece lateral ligamanın aşırı gerilmesi ile mümkündür. Bu durumda kondilin posterolateral kısmı bilaminar kuşağa baskı uygular ancak eklem yüzeyleri basınçtan korunur (32).

Mediotrüzyon sırasında kondil anterior, inferior ve medial yönde hareket eder. Bunun sonucunda eklem yüzeyleri ve kapsül üzerine yük binerken, bilaminer kuşaktaki baskı kalkar (32).

4.1.4. Kondil Konumları ve Kapanış

Sahip olduğumuz bilgiler ışığında dört temel kondil konumu tanımlanabilir: 1) sentrik, 2) alışkanlığa bağlı, 3) tedavi edici, 4) adapte olmuş. Bunlar sadece sentrik konum kapanış tarafından belirlenmek zorunda değildir.

Sentrik kondil konumu, TME'nin en rahat durumudur. Bu ideal konumdan sapmalarla her zaman karşılaşılabileceği için, Dawson adapte olmuş kondil konumu terimini ortaya atmıştır. Bu terim ideal durumdan sapan ve bireyin adaptasyon sınırları içinde oluşabilecek her fossa-disk-kondil ilişkisine uyarlanabilir (44).

4.1.4.1. Statik Kapanış

Kondil konumu kapanıştan bağımsızdır. Maksilladaki dişlerin mandibuladakilerle her teması oklüzyon olarak tanımlanırken, mandibula hareketi olmadan meydana gelen diş teması statik kapanış olarak tanımlanmaktadır (32).

Statik kapanış 3'e ayrılır. 1) sentrik, 2) alışkanlık, 3) maksimum kapanış. Sentrik kapanış, kondillerin sentrik konumunda oluşan diş temaslarına denir. Bu terim hem tek bir temas (prematür, erken) için, hem de birçok noktadan maksimum temas için kullanılabilir. Alışkanlık kapanışı, hastanın genelde tekrarladığı statik kapanıştır. Bu kapanış alışkanlığa bağlı kondil konumunu belirler. Bazı olgularda alışkanlığa bağlı kapanış ve sentrik kapanış aynı olabilir. Bu durumda alışkanlığa bağlı kondil konumu yaklaşık olarak sentrik kondil konumu ile aynıdır. Maksimum kapanış, en yüksek sayıda temasın bulunduğu statik kapanışı tanımlar. Tedavi sırasında ulaşılmaya çalışılan temas sayısı, hangi kapanış kavramından yararlanıldığına bağlı olarak değişir (32).

4.1.4.2. Dinamik Kapanış

Dinamik kapanış terimi, mandibulanın hareketleri sırasında oluşan her diş temasını kapsar. Bu nedenle artikülasyon terimi ise artık çok tercih edilmemektedir. Eksentrik kapanışta üç önemli temel kavram bulunmaktadır:

- Anterior-kanin koruyuculu kapanış: Kesici dişler ve kaninler diğer bütün dişlerin kapanışını ortadan kaldırır. Anterior/kanin rehberliği, klinik ve laboratuvar ortamında en kolay elde edilen kapanışsal kavramdır.
- Tek taraflı dengelenmiş kapanış (grup fonksiyon): Laterale hareket eden taraftaki dişlerin tümünün rehberliği sonucu birlikte karşı tarafta kapanışın ortadan kalkması ile olur. Genç yetişkinlerin büyük çoğunluğunda az çok tek taraflı dengelenmiş kapanış görülür. Bununla birlikte bunların yaklaşık yarısı 1,5 mm'lik lateral hareketin ardından çalışmayan tarafta dengeleyici temaslar yaparlar. Diğer 1/3'lük toplulukta dengeleyici temaslar 3 mm'lik bir ağız açıklığından sonra görülür.

- Çift taraflı dengelenmiş kapanış: Laterale hareket sırasında bütün dişler temastadır. Bu kapanış doğal diş yapısı ile zor oluşabilecek bir durumdur. Bununla birlikte bazı vakalarda dengeleyici temaslar sayesinde eklemlerin korunması mümkün olmaktadır (32).

4.2. TME İNTERNAL DÜZENSİZLİKLERİ (TME İç Yapı Düzensizliği)

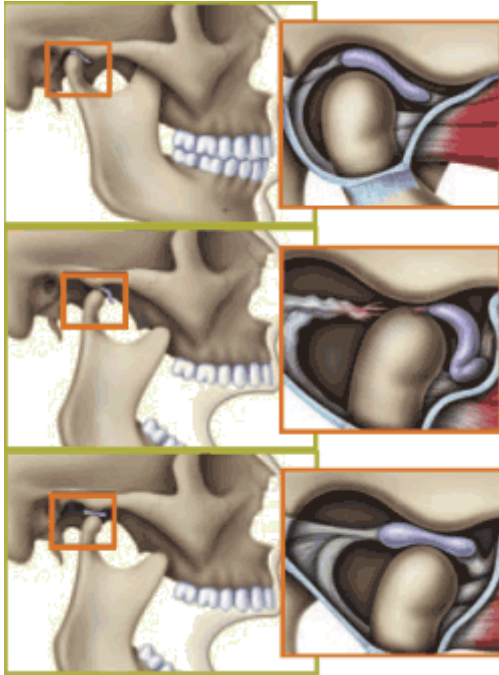
Temporomandibular rahatsızlıkların tarihsel geçmişi eski Mısırlılara kadar dayanmaktadır. M.Ö. V. yüzyılda Hipokrat çenedeki dislokasyonların tedavisi için bugünküne çok benzer metotlar ortaya koymuştur. Bundan sonra; enfeksiyon, travma veya artrite bağlı trismus veya ankilozun tedavileri çeneleri sabitleme yöntemleriyle yapılmaya başlanmıştır. 1926'da McCollum ve ark. Gnathologic Society of California'yı kurmuşlardır. Bu derneğin amacı, oklüzal ve çeneler arası ilişkilerin dengelenerek optimum bir dental ve TME tedavisinin yapılması olarak belirtilmiştir (145).

TME'nin iç yapı düzensizliği (İD), kondil başı ve artiküler eminensle diskin uyumsuzluğu olarak tanımlanabilmektedir. TME ve/veya çiğneme kaslarını tutan ağrı ve disfonksiyon sendromudur. TME ve ilişkili çiğneme kaslarındaki disfonksiyon ve ağrısı olan hastaları tanımlamak için, Costen sendromu (Costen 1934), disfonksiyonel TME ve kas ağrısı (Ramfjord 1961), myofasial ağrı sendromu (Laskin 1969), TME sendromu (Carraro ve ark. 1969), mandibular disfonksiyon (Thompson 1971) ve kranyomandibular bozukluklar (McNeill 1990) gibi birçok terimler kullanılmaktadır (32,130,147). Bu terimler farklı etyolojileri olan ancak benzer semptomlar gösteren birçok durumu tanımlar (229). Ancak son yıllarda TME İD terimi, disk deplasmanı terimi ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır (10).

TME'nin kapsül içi bozukluklarına yönelik çalışmalar TME'de diskin yer değiştirmesi üzerine odaklanmıştır. Wilkes TME kapsül içi düzensizliğinin kriterlerini 1978'de tanımlamıştır (234). TME kapsül içi düzensizlikleri, eklem diskinin mandibular kondil ve artiküler eminense göre anormal pozisyonunu tanımlamada kullanılan bir terimdir. Bozukluk; ağrı, eklem sesleri, düzensiz ve deviasyona uğrayan çene fonksiyonu gibi klinik bulgularla karakterizedir (115). Yer

değiştirme lateral, medial, anterior, anterolateral, anteromedial ve nadiren posterior yönde olabilir.

İD, kondil ve diskin normal anatomik ilişkisindeki bozukluk ya da redüksiyonlu (Rlu) veya redüksiyonsuz (Rsuz) anterior disk deplasmanı (ADD) olarak tanımlanmaktadır. Bu terimlerin hepsi, artiküler disk ve/veya retrodiskal dokuda perforasyon, artiküler yüzeyler ve diskteki çeşitli dejeneratif değişiklikleri kapsamaktadır (131,231) (Şekil 5).



Şekil 5: TME internal düzensizliği (www.tmjcare.us)

Eklem İD'si, normal kayma hareketini engelleyen lokalize mekanik bir durum olup, farklı eklem yüzeyleri arasında anormal kontak ile karakterize artiküler disk deplasmanı ile ilişkilidir (204). Eklem içindeki yapısal bozukluklar, non-enflamatuvar durumları içerir ancak hastalık ilerlediğinde enflamasyon gelişebilir. Bu durum, çiğneme sisteminde fonksiyonel bozukluklar ile ağrıya neden olmaktadır ve ağrı genellikle çene hareketleri ile bir artış göstermektedir. Oluşan bu ağrı, etkilenen eklem çevresindeki yumuşak dokulardan ve çiğneme kaslarındaki koruyucu refleks spazmından kaynaklanmaktadır. Koruyucu fizyolojik refleks mekanizması veya patolojik olarak etkilenmesi eklemde çevre kaslardaki kontraksiyon ile daha fazla hasarın meydana gelmesini önlemektedir (214).

Klinik olarak ağız açıklığının sınırlanmasının nedeni; diskin anteriora yer değiştirerek mekanik bir engel oluşturması ve kondilin kayma hareketini önlemesi olarak gösterilmektedir. Kapalı kilitlenme (KK) olarak tanımlanabilen bu durum klinik olarak akut ve/veya kronik seyrinde görülmektedir. Akut KK semptomların dört haftadan daha kısa sürede izlemesi olarak belirtilmektedir (161).

Disklin yer değiştirme nedeni uzun yıllar mekanik engel olarak tanımlanmasına rağmen, 90'lı yıllarda ileri sürülen mekanizmalardan biri de vakum etkisi mekanizmasıdır. Kilitlenmenin meydana geldiği eklemden daha yüksek olduğu intraartiküler basıncın, kilitlenme olmayan eklemden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (170). Fibrozisler, adezyonlar, eklem yüzeyindeki ve sinoviyal sıvı özelliğindeki değişiklikler nedeni ile ağız açılması sırasında kondilin normal kayma hareketi yapamadığı Murakami (157) ve Nitzan (166) tarafından rapor edilmiştir. Superior eklem boşluğunda fibröz adezyon varlığı disk-kondil kompleksinin normal translasyon hareketini yapmasına engel olmaktadır. Adezyonun nedeni henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte tekrarlayan makro ya da mikro travmaların hemorajiye sebep olduğu; kan pıhtısının organize olarak fibröz adezyon oluşturup eklem mobilitasını sınırladığı düşünülmektedir. Kondil ile disk arasındaki kayma ve translasyon hareketlerinde kısıtlılık, klikling varlığı, açma hareketi esnasında etkilenen tarafa doğru çeneninin deviasyonu, protrusiv hareketlerde kısıtlılık, palpasyonda ve ağız açma hareketinde ağrı bu durumun klinik belirtileridir. Nitzan ve ark. KK'yı artiküler diskin fossaya yapışması ile kayma hareketinin engellenmesi olarak tanımlamışlardır (166,168,169).

McCain 1989 yılında, TME'deki sinoviyal hipervaskülaritenin redükte olmayan diskte redükte olandan daha çok olduğunu ve hipervaskülariteyle beraber enflamasyonun var olduğu, enflamasyon ve mediyatörlerin de ağrıya neden olduğunu ileri sürmüştür (144).

Disklin anteriora yer değiştirerek mekanik engel oluşturması kondilin kayma hareketini engellemekte ve klinik olarak ağız açıklığının sınırlanmasının nedeni olarak gösterilmektedir. Bu amaçla tedavi normal ağız açıklığının oluşturulması için diskin yeniden pozisyonlandırılmasına yönlendirilmektedir. Artroskopik lavaj ve

lizis işlemi Nitzan'ın uyguladığı artrosentez sonucunda disk yeniden pozisyonlanmadan normal ağız açıklığının oluşturulması, KK'da alternatif açıklamaları beraberinde getirmiştir (167,168). Artrosentez ve hidrolik basınç KK'da eklem ağrısını azaltan ve ağız açıklığını arttıran etkili bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmaktadır (168). KK'lı hastalarda artrosentez başarı oranının %70 ila %95 oranında değiştiği belirtilmiştir (104,155,168,173,196).

4.2.1. TME Düzensizliklerinin Sınıflandırılması

Bell tarafından açıklanan ve Okeson tarafından geliştirilen sınıflamaya kadar TME hastalıkları ile ilgili pek çok sınıflama yapılmıştır (176,177). Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi ve Uluslararası Başağrısı Derneği'nin birlikte 1993'te yaptığı TME düzensizliklerinin sınıflaması kabul edilmektedir.

I. Çiğneme Kası Rahatsızlıkları

1. Koruyucu kas kasılması
2. Lokal kas hassasiyeti (nonenflamatuvar miyalji)
3. Miyofasiyal ağrı
4. Miyospazm
5. Miyozit ve diğerleri

II. Temporomandibular Eklem İç Düzensizlikleri

1. Kondil-Disk Kompleksi Düzensizlikleri
 - a. Disk deplasmanları
 - b. Redüksiyonlu disk dislokasyonu
 - c. Redüksiyonsuz disk dislokasyonu
2. Eklem Yüzeylerinin Yapısal Uyumsuzluğu
 - a. Şekil sapmaları
 - i- Disk
 - ii- Kondil
 - iii- Fossa
 - b. Adezyonlar

- i- Disk-kondil arasında
 - ii- Disk-fossa arasında
- c. Subluksasyon (hipermobilite)
- d. Spontan dislokasyon
- 3. TME'nin iltihapsal rahatsızlıkları
 - a. Sinovit / Kapsülit
 - b. Retrodiskit
 - c. Artrit
 - i- Osteoartrit
 - ii- Osteoartroz
 - iii- Poliartrit
 - d. İlave yapıların enflamatuvar hastalıkları
 - i- Temporal tendonit
 - ii- Stilomandibular ligaman iltihabı

III. Kronik Mandibular Hipomobilite

- 1. Ankiloz
 - a. Fibröz
 - b. Kemiksel
- 2. Kas kontraktürü
 - a. Miyostatik
 - b. Miyofibrotik
- 3. Koronoid engellemesi

IV. Gelişimsel Rahatsızlıklar

- 1. Doğumsal ve gelişimsel kemik rahatsızlıkları
 - a. Agenez
 - b. Hipoplazi
 - c. Hiperplazi
 - d. Neoplazi
- 2. Doğumsal ve gelişimsel kas rahatsızlıkları
 - a. Hipotrofi

- b. Hipertrofi
- c. Neoplazi

4.2.1.1. Çiğneme Kası Rahatsızlıkları

Çiğneme kaslarının hastalığı, fonksiyonel aktivite ve palpasyonda ağrının oluşması ile karakterizedir. Normal kas fonksiyonunun lokal veya sistemik bir etken tarafından bozulması kas düzensizliklerinin oluşmasına sebep olmaktadır (15,87,148,151).

Koruyucu kas kasılması; sistemik veya lokal herhangi bir etkene karşı santral sinir sistemi tarafından oluşturulan ilk cevaptır. Patolojik bir durum değildir ancak uzun süre devam ettiğinde kas rahatsızlıklarına neden olabilir (15,87,148,151).

Lokal kas hassasiyeti; Kronik etkenler sonucu uzun süreli oluşan koruyucu kasılmalara karşı kasların enflamasyonsuz ilk cevabıdır. Ağrı oluşturan bradikinin ve histamin salgılanması sonucu lokalize ağrı oluşur. Oluşan ağrı çene hareketlerinin devamlılığını ve paternini etkileyerek kaslardaki rahatsızlığın ilerlemesine veya koruyucu kas kasılmasının oluşumunu tetiklemek kaydı ile kırılması zor olan bir siklus oluşmasına sebebiyet verebilir (15,87,148,151).

Miyofasiyal ağrı; aşırı hassas bantlarla karakterize rejyonel ağrı tablosudur. Tedavisi miyospazmdan daha güç ve uzun sürelidir. Oluşan bantların ortadan kalkması her zaman uyarıların elimine edilmesiyle mümkün olmamaktadır. Uyarılar sebebiyle değişmiş olan adaptif patern kendi başına miyofasiyal ağrıdan sorumlu hale gelmiştir (15,87,148,151). Genellikle tüm kassal rahatsızlıklar, 1969'da Laskin'in tanımladığı 'Miyofasiyal Ağrı Sendromu' adı ile anılırlar (130).

Miyospazm olan kasta kasılma mevcuttur ve akut maloklüzyonlara neden olmaktadır. Palpasyonda ağrı ve sertlik mevcuttur. Çiğneme şeklini ciddi derecede değiştirdiği için disfonksiyon oluşmasına sebebiyet vermektedir (15,148,151).

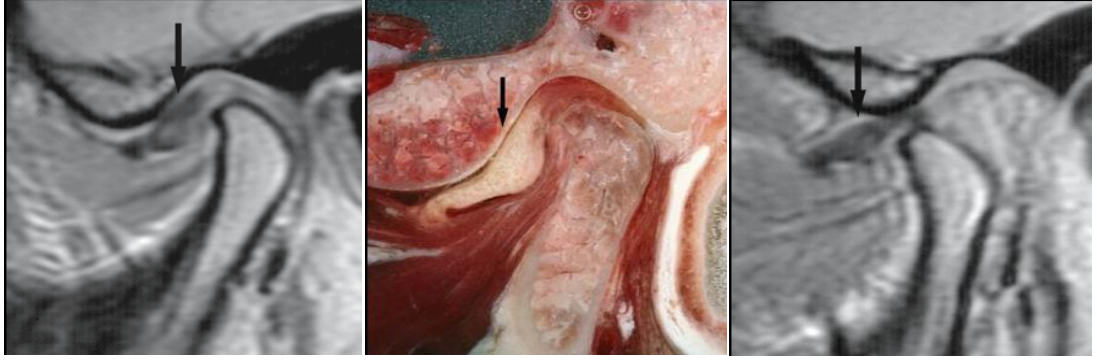
Miyozit; travma, kas gerilimi veya enfeksiyon sebebi ile oluşabilen kas enflamasyonudur. İstirahat ve fonksiyonda ağrı, şişlik, fonksiyonlarda kısıtlanma ve

palpasyonda kas ağrısı mevcuttur. Sebep enfeksiyon ise ateş ve bölgesel lenfadenopati olabilir (15,148,151).

4.2.1.2. Temporomandibular Eklem İç Düzensizlikleri

Eklem yüzeyi ile disk, kondil ve glenoid fossa arasındaki anatomik ve fonksiyonel ilişki bozulmuştur ve disk genellikle anteromediyale yer değiştirmiştir. Ağrı, eklem sesleri, düzensiz ve deviasyona uğrayan çene fonksiyonu gibi klinik bulgular ile karakterizedir (221).

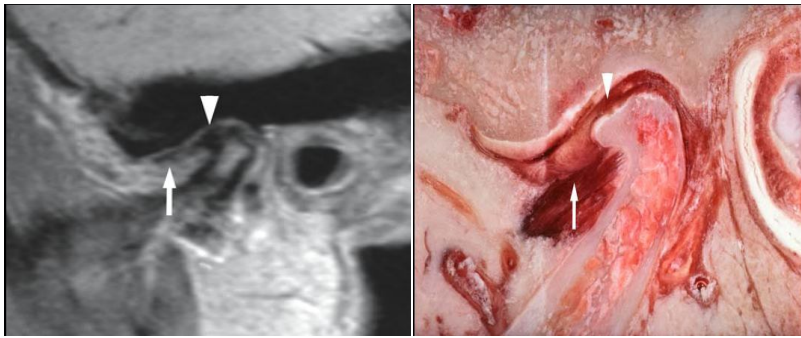
Kondil-Disk Kompleksi Düzensizlikleri; rotasyonel hareketlerin belirleyicisi olan diskal ligamanların, retrodiskal laminanın ve anterior kapsüler ligamanın uzaması ve deforme olması sonucu ortaya çıkar. Rotasyon miktarı aynı zamanda disk morfolojisi, intra artiküler basınç ve dış pterigoid kasın üst hüzmesi ile ilgilidir. Üç tipi mevcuttur: 1) *Disk Deplasmanı:* Superior lateral pterigoid kasın hiperfonksiyonu ya da parafonksiyonuna bağlı olarak diski anteromediyale doğru konumlandırır. Diskin posterior bandındaki incelmeye ile disk daha da anteriora hareket eder. Klinikte ağrının olmadığı ‘klik’ sesi söz konusudur. 2) *Redüksiyonlu Disk Deplasmanı:* Disk deplasmanı sebebiyle incelen disk posterior bandının kaybolması sonucu disk daha anteriore doğru kayıp disloke olması ve çene hareketiyle birlikte kendiliğinden tekrar geri dönmesi olarak açıklanır. Hasta uzun süreli ‘klik’ hikayesinden ve arasıra çenesinin kilitlenip düzelmesinden bahseder. Klinik olarak belirgin karşılıklı ‘klik’ mevcuttur. Maksimum ağız açıklığına (M.A.A.) ulaşıldığında mandibular orta hat normal konumuna gelir. Ağrı ve hareketlerde kısıtlılık eşlik etmeyebilir. 3) *Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı:* Retrodiskal laminanın elastikliğinin yok olması sonucu disk, kondil tarafından tekrar yakalanması imkansız hale gelir. ‘Klik’ ortadan kaybolur. Ağız açıklığı 25-30 mm’nin altındadır ve sıklıkla ağrılıdır. Kontralateral hareket ise 7 mm’den azdır. Mandibula disloke olmuş diskin bulunduğu tarafa doğru defleksiyon gösterir. Sert bir madde ısırırken ya da aniden zorlama ile gelişebilir. Bilateral manipülasyonla eklem zorlanması genellikle ağrılıdır. Eğer bu tablo kronik bir hal alırsa ligamentlerin kollajen lifleri gerginliğini kaybeder, bu da mandibular hareketlerde artmaya neden olur ve bu devrede artık krepitasyon hissedilir. Bu ses disk perforasyonundan kaynaklanır (15,87,148,151,177).



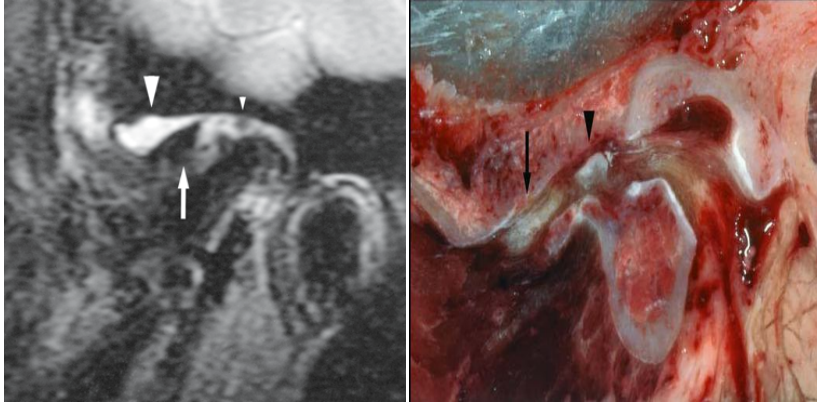
Şekil 6: Anterior disk deplasmanı (ağız açık MRG-kadavra görüntüsü-ağız kapalı MRG) (cox-radiology.org)

Eklem yüzeylerinin yapısal uyumsuzluğuna; travma, hemartroz, ağzın aşırı derecede açılması gibi eklem normal fonksiyonunu bozan her patoloji neden olabilir. Eklem yüzeyleri düzgün yapısını kaybetmesi nedeniyle sürtünmeler ve yapışmalar eklem fonksiyonlarını engeller. Dört grupta incelenir. 1) *Şekil Değişiklikleri:* Kondil, artiküler eminens ve diskin normal konturlarından sapması sonucu oluşur. Kondilin düzleşmesi, fossanın sığlaşması, eklem yüzeylerindeki kemik çıkıntılarının oluşması, eklem diskinin delinmesi veya parçalanması gibi durumlarda eklem disfonksiyonları ortaya çıkar. Açma kapama esnasında disfonksiyon gözlenirken ağrı görülmeyebilir (237). 2) *Adezyon:* Üst eklem boşluğunda meydana geldiği zaman kondil-disk kompleksinin normal translasyon hareketi engellenir. İnferior eklem boşluğunda meydana gelirse yapışma kondille disk arasında olduğundan rotasyonel hareket kaybolur ama translasyon hareketi normaldir. Hastanın ağız açıklığı normaldir ancak maksimum açıklıkta hasta bir atlama ya da yakalama hissi tarif eder. Klinik olarak teşhisi güçtür (237). 3) *Sublüksasyon (Hiper mobilite):* Ağız açılmasının son safhasında kondilin artiküler tüberkülün önüne geçmesidir. Disk deplasmanında duyulandan farklı bir 'klik' sesi söz konusudur ve bu durum hastalar tarafından 'kütleme' olarak tarif edilir. Fossanın anatomik yapısından kaynaklanan, herhangi bir patolojik durumun söz konusu olmadığı, genellikle ağrısız bir durumdur (176). 4) *Spontan Dislokasyon (Açık Kilitlenme):* Kondilin, artiküler tüberkül veya diskin önünde yer alması ve tekrar yerine geçememesi durumudur. Ağzın genişçe açılmasının ardından prognatik pozisyonda kilitlenme olur ve mandibula kapatılamaz. Ancak hekim tarafından redükte edilebilir, hasta redükte edebiliyorsa sublüksasyon olarak adlandırılır (177).

TME'nin iltihapsal rahatsızlıkları; dört grupta incelenir. 1) *Sinovit:* Sinoviyal tabakanın enflamasyonu sinovit, eklem kapsülünün dıştaki fibröz tabakasının enflamasyonu kapsülittir. Makrotravma ya da mikrotravma sonucunda gelişir. İstirahat hali, fonksiyon ve palpasyonda ağrı söz konusudur. Bu iki durumu klinik olarak ayırt etmek mümkün değildir. 2) *Retrodiskit:* Kondilin, diskin posteriorunda lokalize retrodiskal dokulara baskısıyla oluşan enflamatuvar bir durumdur. Ağız açmada kısıtlılık, hareket ile artan ağrı ve TME bölgesinde hassasiyet söz konusudur. 3) *Artritler:* TME'yi en çok etkileyen patolojik değişiklikler olup genellikle asemptomatiktir ve eklem artiküler yüzeylerinin enflamasyonudur. Artiküler yüzeylerin ve onların kemik yapılarının bozulmasıyla oluşan '*osteoartrit*' (OA) non-enflamatuvar bir durumdur. '*Osteoartroz*' dan farkı ağrı ve bu nedenle sınırlı ağız açıklığı olmasıdır (177). Diskteki disfonksiyonla ilişkili olan kapsül içi bozuklukların TME artritlerinin gelişiminde önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Diskteki deformite ve dejenerasyon diskin perforasyonu ve sinovitisle sonuçlanabilir. Sinovitis sırasında salınan enflamatuvar mediyatörler kemikte erozyona ve kemik iliğinde ödeme neden olmaktadır (69). Kapsül ve sinoviyal dokuların enflamasyonu ile kemik ve artiküler kartilajdaki dejeneratif değişikliklere '*poliartrit*' adı verilir. 4) *İlave yapıların enflamatuvar hastalıkları;* bruksizm ya da artan emosyonel strese bağlı olarak, temporal kasın uzun süren devamlı aktivitesi sonucu '*temporalis tendoniti*' oluşur. '*stilomandibular ligament enflamasyonu*' ise angulus mandibula civarında ağrı ile karakterizedir (177) (Şekil 7,8).



Şekil 7: Önde ve deforme skleroze kondil görüntüsü (MRG ve kadavra görüntüsü) (cox-radiology.org)



Şekil 8:Anterior disk deplasmanı ve efüzyon ile birlikte ilerlemiş osteoartrit (MRG-kadavra görüntüsü) (cox-radiology.org)

4.2.1.3. Kronik Mandibular Hipomobilité

Ankiloz; eklemin kapsül iç yüzündeki hareketlerini engelleyici, kemikleşme ya da fibröz şeklinde oluşabilen yapışıklıklardır. Fibrotik yapışıklık daha çok travma ve kanamaya, kemikleşme şeklindeki yapışıklık ise daha çok önceki bir enfeksiyona bağlıdır. Çene hareketleri her yönde kısıtlanmıştır ve genellikle ağrı ya da kapanış bozukluğu yoktur (223).

Kas kontraktürü; kasın kasılabileceği en son noktaya kadar kasılıp o şekilde kalmasıdır. İki şekilde oluşur. 1) Miyostatik kasılma; kasın gerilebilirliğinin tamamı ile değilde bir kısmı ile fonksiyon görmeye alışıp bu noktada kasılmasıdır. 2)Miyofibrotik kasılma ise kasın içinde veya kılıfındaki aşırı doku yapışıklığıdır. Miyozit veya kasa gelen travma sonucu oluşur. Genellikle ağrısızdır (223).

Koronoid engel; açma hareketi esnasında koronoid yapı zigomatik çıkıntı ve maksillanın arka lateral yüzeyinin arasından öne ve aşağıya doğru hareket eder. Eğer koronoid çıkıntı normalden uzunsa hareket azlığı ortaya çıkar. Tüm hareketlerde kısıtlılık vardır ve genellikle ağrısızdır (223).

4.2.1.4. Gelişimsel Rahatsızlıklar

Tipik olarak büyüme gelişim çağındaki travma sonucu ortaya çıkar ve büyük çapta maloklüzyonlara sebep olur (223).

Agenezi; yani kondilin gelişmemesi daha çok sendromlar ile ilgili bir durumdur (223).

Hipoplazi; kondilin az gelişmişliğidir. Konjenital ya da sonradan kazanılmış olabilir. Sonradan kazanılmış olanın sebebi; enfeksiyon, metabolik değişiklikler, bebeklik-çocukluk döneminde kondiler bölgeye gelen travma, radyasyon tedavisi veya romatoid artritir. Fasiyal deformite, lateral hareketlerde kısıtlanma, ağız açılırken deforme olan tarafa kayma ve maloklüzyon söz konusudur (223).

Hiperplazi; etyolojisi tam olarak belli olmayan enfeksiyon sonucu gelişebileceği öne sürülen bir durumdur. Yaklaşık 25 yaş civarında gelişimi tamamlayan TME'nin en aktif geliştiği dönem intrauterin yaşam ve doğumdan sonraki ilk yıllardır. Bu dönemde aşırı stimulus olursa, kondil gelişimi sonucunda yüzde asimetri oluşturacak boyutlara gelebilir. Mandibula etkilenen tarafta uzar, fonksiyonlar azalır ve hareketler kısıtlanır (223).

Neoplaziler içerisinde en sık karşılaşılan osteomdur. Kondil geliştikten sonra artiküler yüzeyin altında kalan kıkırdak; kondrom, osteokondrom veya kondroblastom gibi neoplazilerin gelişim orijini olabilmektedir. Eklemde malign tümörleri ise genellikle sekonder yayılım gösterirler ve ender görülürler. Malign tümörler arasında; kondrosarkom, sinoviyal sarkom, fibrosarkom, multiple miyelom sayılabilir (223).

4.2.2. TME İnternal Düzensizliklerinin Etyolojisi

TME disfonksiyonları, eklem içi veya eklem dışı patolojiler sonucunda eklem işlevlerinde olan bozukluklardır. TME hastalıklarının etyolojisinde pek çok faktör etkili olup, genellikle oldukça kompleks bir yapı söz konusudur. Travma, aşırı fonksiyonel yüklenme, davranışsal bozukluklar, parafonksiyonel çene aktiviteleri, dejeneratif eklem değişiklikleri ve oklüzal problemler TME İD'sinin patogeneğinde önemli rol oynayan faktörlerdir (221). Parafonksiyonel alışkanlıklar primer olarak çiğneme kasları ve sekonder olarak eklemi etkileyerek başlatıcı faktör olabilmektedir (146). Akut veya kronik travmanın elastik liflerin yırtılmasına veya posterior disk

ataşmasının gerilmesine neden olması ile diskin anterior deplasmanına yol açabildiği bildirilmiştir (108).

TME’de artmış yüklenme remodelingi stimüle ederek ekstrasellüler matriks sentezini arttırabilir. Remodeling eklem formu, fonksiyon ve okluzal ilişkilerde hemostazı sağlayan önemli bir biyolojik cevaptır (214). Arnett ve ark. artiküler komponentlerde azalmış adaptif kapasite veya artiküler yapıların normal adaptif kapasitesini aşan aşırı fonksiyonel yüklenme nedeniyle dejeneratif değişikliklerin meydana geldiğini bildirmişlerdir (14). Adaptif kapasite faktörü bireyin genel durumuyla ilgilidir. İlerleyen yaş, sistemik hastalıklar ve hormonal faktörler TME adaptif kapasitesini etkileyebilir. Bu faktörler, normal fizyolojik sınırlar dahilinde meydana gelen biyomekanik stres ile oluşan disfonksiyonel remodelingi açıklayabilmektedir.

Akut makrotravma; trafik kazası, spor yaralanmaları, endotrekeal entübasyon, servikal traksiyon ve dental veya cerrahi uygulamalar esnasında ağzın aşırı zorlanması olarak sıralanmaktadır (131). Kondiler bölgedeki makrotravma artiküler kartilajın dejenerasyonuna, enflamatuvar ve ağrı mediyatörlerinin salınımına sebep olabilir. Kronn yaptığı bir çalışmada, trafik kazalarından sonra servikal travma geçiren hastalarda (whiplash), TME disfonksiyonlarının daha sık oluştuğunu belirtmiş ve kontrol grubuna göre daha yüksek oranda eklem ağrısı, ağız açmada kısıtlılık ve kaslarda hassasiyet olduğunu belirtmiştir (121). %39 - %43 oranında akut travmanın İD’nin etyolojisinde başlatıcı faktör olduğu belirtilmiştir (181).

Parafonksiyon anormal kompresyon ve sürtünme kuvvetine bağlı olarak eklem iç yapılarında değişiklikler meydana getirebilir. Böylece disk deplasmanı, kondiler ve artiküler emineste dejeneratif değişiklikler meydana getirebilmektedir (181). Dişleri gıcırdatma, sıkma, kalem ya da tırnak ısırma, parmak emme, yanak ve dili ısırma gibi parafonksiyonel alışkanlıklar uzun süreli kronik mikrotravma olarak dikkate alınmaktadır. Normal bir bireyde çiğneme esnasında yaklaşık 27 kg’lık bir ısırma kuvveti uygulanırken, maksimum istemli ısırma 70 kg’dır. Bruksizm esnasında ise 440 kg’a kadar çıkabilen yüklemeler, anatomik yapılar için hasar verici büyüklüktedir (114).

Aşırı fonksiyonel yüklenme ve eklem sürtünmesindeki artış nedeniyle oluşan mikrotravma TME’de İD ve OA meydana gelişinde önemli bir yer tutmaktadır. Aşırı yüklenme, serbest radikaller tarafından HA’nın degradasyonu ile eklem lubrikasyonunda bozulmaya sebep olmaktadır (166). İntraartiküler basınç artışı, kapiller permeabilite basıncını aştığı zaman geçici hipoksi meydana gelmektedir. Aşırı yüklenmenin ortadan kalkması ile yeniden oksijenizasyon sonucu bu durum düzeltilmektedir. Hipoksi-reperfüzyon siklusu esnasında non-enzimatik olarak reaktif oksidatif radikal açığa çıktığı bildirilmiştir. HA’nın biosentez ve degradasyonunun inhibisyonu ile sinoviyal sıvının viskozitesinde meydana gelen azalma; sinoviyal sıvıdaki reaktif oksidatif radikallerin bir başka etkisi olarak bildirilmektedir (89,166,211).

Sağlıklı TME’de, kartilaj yüzeyleri arasındaki sürtünme katsayısının sinoviyal sıvı varlığında sıfıra yakın olduğu kabul edilmektedir. Artiküler kartilajın deneysel abrazyonu ile karşılaştırıldığında sürtünme katsayısı bozulmamış eklemden 3,5 kat daha fazladır (216). Sürtünme katsayısı arttığı zaman; artiküler yüzeyler, disk ve artiküler kartilajdaki makaslama gerilimi (shear stres) oldukça artmaktadır. Makaslama gerilimi TME dokularında aşırı yorgunluk, hasar ve geri dönüşümsüz deformite ile İD ve OA’ya neden olabilmektedir (215).

Patolojik eklemlerde; HA zincirinin serbest radikal ile depolimerizasyonu veya HA’nın tip B sinoviyal hücreleri tarafından anormal biyosentezi ile HA’nın degradasyonu meydana gelmektedir. HA degradasyonunun kartilaj yıkımına sebep olabildiği bildirilmiştir (214).

Maksilla ve mandibulada posterior diş kayıpları kapanışta sorun yaratarak TME’de stabilitenin bozulmasına ve böylece İD ve kas disfonksiyonlarına sebep olabilmektedir (6).

İD’nin gelişmesinde dejeneratif eklem değişiklikleri primer faktör olabilmektedir. Normalde ağız açılırken posteriora rotasyon yapan disk artiküler yüzeylerdeki dejenerasyon nedeniyle düzgün yüzeyler üzerinde kayma hareketi yapamadığından anteriora deplase olabilmektedir. Birçok vakada disk deplasmanının yönü çoğunlukla anteromedial yöndedir. Mediolateral ve posterior deplasmanlar da

tanımlanmıştır, ancak oldukça nadirdir. Disk anteriora deplase olduğunda posterior ligament kondilin artiküler yüzeyi ve eminens arasında sıkışır ve zamanla elastisitesini kaybeder (192).

Yaş; oldukça net bir predispozan faktördür. Yaşlanma ile birlikte dejenerasyonun görülme sıklığı ve şiddeti, artiküler diskteki kalsiyum miktarı artmaktadır (214). Genellikle hastalığın başlangıç yaşı 18 ile 26 arasında değişmekle birlikte, hekime başvuru yaşı 20 ile 50 arasında değişmektedir. Özellikle ileri yaşlarda görülen OA, vücudun diğer eklemleri gibi TME'yi de etkilemektedir (35).

Psikolojik etkenler; TME düzensizliklerinde önemli bir etyolojik rol oynar. Duyusal stresin artması nöromüsküler dengeyi olumsuz yönde etkileyerek kas tonusunu artırır. Bu durumda ilk etkilenen kas masseter kasıdır. Depresyon ve anksiyete miyofasiyal ağrıyı artırır ve dolayısıyla TME rahatsızlıkları ile ilişkilidir (162).

Sistemik hastalıklar fibrokartilaj metabolizmasını ve TME'nin adaptif kapasitesini etkileyebilir. Bu hastalıklar; otoimmün hastalıklar, endokrin hastalıklar, beslenme bozuklukları, metabolik hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıklardır. **Hormonal faktörlerin** de mandibular kondilin remodelinginde etkisi olabileceği düşünülmektedir (214). TME'deki OA'nın kadınlarda görülme insidansı daha yüksektir. Son yıllardaki çalışmalarda östrojenin dejeneratif TME hastalıklarının patogenezi ile ilgili olduğuna değinilmiştir (3).

4.2.3. TME İnternal Düzensizliklerinin Klinik Bulguları

Literatürdeki az sayıdaki görüşlerin aksine TME İD'nin sinsi bir başlangıcı olabildiği ve kalıcı olup ilerlemeye devam ettiği görüşü yaygındır. Wilkes tarafından 1989 yılında klinik ve radyolojik kriterlere dayanarak İD beş klinik aşamada sınıflandırılmıştır (235).

Birinci aşama; ağız açma ve kapama esnasında eklemden ses gelmesidir. Ağrı, çene hareketlerinde sınırlanma ya da herhangi bir mekanik semptom

izlenmemektedir. Ağrısız 'klik' mevcuttur. Radyografik olarak hafif anteriora deplasman ve artiküler diskin normal anatomik konturu izlenmektedir (235).

İkinci aşama; birkaç ağrı episodü, eklem bölgesinde hassasiyet ve temporal bölgede baş ağrısı ile karakterizedir. Eklem sesi ağız açma hareketinden sonra duyulmaktadır. Bu aşamada kondilin kayması engellenince, klinik olarak aralıklı halde kilitlenme meydana gelir. Tekrarlayan 'klik' ve aralıklı kilitlenme posterior, medial ve kollateral ligamentlerde gerilmeye ve bu yapıların gevşemesine neden olur. Radyografik olarak hafif anterior deplasman ve diskte anatomik deformite başlangıcı (diskin posterior kenarında bir miktar kalınlaşma) gözlenmektedir. Bu aşama Rlu anterior disk deplasmanı olarak adlandırılır (131,235).

Üçüncü aşama; Rsuz anterior disk deplasmanı veya akut kapalı kilitlenme olarak tanımlanmaktadır. Etkilenen tarafa doğru deviasyon, ağrıda çoklu episodlar, eklemdede hassasiyet, temporal baş ağrısı, KK nedeniyle çene hareketlerinde kısıtlanma mevcuttur. Değişen uzunluklarda süren limitli ağız açıklığı mevcuttur. Eklem sadece rotasyon hareketi yaptığından herhangi bir eklem sesi duyulmaz. Radyografide belirgin ADD ve diskte belirgin anatomik deformite gözlenmektedir. Sert doku değişikliği gözlenmez (131,235).

Dördüncü aşama; Ağrıda kronikleşme, baş ağrıları ve limitasyon hissi mevcuttur. Eklem sadece rotasyon yaptığından klik sesi kaybolur, ağız açıklığı genellikle 30 mm'den daha azdır ve ağız açıklığındaki bu sınırlanma kalıcıdır. Mobilizasyonun olmadığı bu aşama yumuşak doku remodelingine yol açar. Muayenede preauriküler bölgede hassasiyet, ağız açılırken ve protruziv hareketlerde etkilenen tarafa doğru deviasyon gözlenebilmektedir. Radyografide sert doku değişiklikleri gözlenmektedir (235).

Beşinci aşama; Rsuz ADD ile birlikte disk veya posterior ataşman perforasyonu olarak tanımlanmaktadır (dejeneratif eklem hastalığı). Devam eden mandibular fonksiyon ile gerilmiş haldeki posterior ataşman yavaş yavaş elastisitesini kaybetmeye başlar. Retrodiskal dokudaki gerilim devam ederse, incelme ve perforasyon meydana gelmektedir. Semptomlar gün geçtikçe kötüleşir. Krepitasyon sıklıkla gözlenir. Sert doku remodelingi sıklıkla final aşamasının karakteristik

özelliği olarak sınıflanmış olsa da tüm aşamalarda meydana gelmektedir. Yumuşak ve sert doku değişiklikleri ile radyografide osteofit, skleroz ve erozyon gözlenmektedir (235).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) veya artrografi ile disk pozisyonunun belirlendiği çalışmalarda; kemik yapısındaki dejeneratif değişikliklerin nadiren redükte olabilen eklemlerde gözleendiği, sıklıkla ise Rsuz ADD’li eklemlerde meydana geldiği vurgulanmaktadır (48,128). De Leuw ve ark. 30 yıllık takip ile yaptıkları çalışmada; Rlu ADD’li vakaların çok azının redüksiyonsuz aşamaya ilerlediğini ancak Rsuz ADD’li hastaların tümünde kemik yapısında değişikliklerin geliştiğini göstermişlerdir (49). Rlu eklemlerde disk-kondil ilişkisinin uzun yıllar aynı şekilde kaldığı, radyografide dejeneratif kemik değişikliklerinin hiç izlenmediği, Rsuz ADD’lilerde ise bu değişikliklerin çoğu vakada aşırı olduğu izlenmektedir (48).

Nitzan ve Mammary eklem bütünlüğünün korunduğu, diskin fossaya yapışarak kondilin kayma hareketini tümüyle engellediği, sınırlı ağız açıklığı ile karakterize “*anchorlu (yapışık) disk fenomeni*”ni tanımlayarak Rsuz ADD’den (3. aşama) ayırt edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Yapışık disk fenomeninin KK için etyolojik bir faktör ve Rsuz ADD’den bağımsız bir durum olduğunu belirtmişlerdir. MRG’de glenoid fossaya fiks olmuş disk görülmektedir. Ağız açıklığında şiddetli sınırlanma ve ağız açmaya zorlandığında ağrı klinik semptomlarıdır (169,171,173).

Stegenga ve ark. İD ve OA’nın birlikte gelişen patolojik bir süreç olduğunu, klinik ve radyografik olarak sınıflandırılabilceğini bildirmişlerdir (204,206). Rlu ADD’yi başlangıç aşaması, Rsuz ADD’yi orta aşama, kalıcı disk yer değiştirmesi ve disk perforasyonlarını da terminal aşama olarak bildirilmiştir. OA eklemlerde kemik iliği anormallikleri şeklinde başlangıç göstermekte ve dejenerasyonun ilerlemesi ile osteoartritisi halini almaktadır. Kondiler kavsin düzleşmesinin izlendiği 2. aşamada, sinoviyal membranda irritasyonun oluşabildiği, enflamatuvar mediyatörlerin ve enzimlerin hem ağrıya hem de daha fazla dejenerasyona yol açabildiği gösterilmiştir (206).

TME’deki dejeneratif kemik değişikliklerinin yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir (94). Puberte döneminde her iki cinsiyette, disk deplasmanının

görülmesinde artış ve özellikle 30'lu ve 40'lı yaşlardaki kadınların bu duruma eğilimi, disk deplasmanının gelişmesinde hormonal faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kadınlardaki bu eğilime neden olarak da, TME'de östrojen reseptörlerinin ve seksüel dimorfizmin gösterilmesidir (3). Güler ve ark. çalışmalarında bu oranın 6.8:1 olduğu ve OA görülme sıklığının 10'lu ve 30'lu yaşlarda daha yüksek (%69) izlendiğini bildirmişlerdir (94).

TME disfonksiyonunun nedenini anlamak, doğru teşhis ve tedavi planlamasını yapmak için; asemptomatik bireylerde disk yer değiştirme sıklığını bilmek önemlidir. MRG yöntemleri kullanılarak yapılan yeni çalışmalar asemptomatik bireylerde ADD görülme oranını %20 ila %35 olarak rapor etmişlerdir (49,115). TME disfonksiyonlu bireylerde İD görülme sıklığı %68,5 ile %89 arasında iken, asemptomatik bireylerde görülme sıklığının ise %28 ila %33 arasında olduğu belirtilmiştir (34,48,126). İD belirlenen eklemlerde OA görülme sıklığı %11,4 ile %73 arasında iken, asemptomatik bireylerdeki dejeneratif kemik değişikliklerinin oranı %50 ile %90 arasında bildirilmiştir (34,49,128).

4.2.4. TME İnternal Düzensizliklerinin Tedavisi

TME rahatsızlıklarının tedavisinde amaç; ağrı ve eklem seslerinin giderilmesi ya da azaltılması ve normal temporomandibular fonksiyonun yerine getirilmesidir (57). TME hastalıklarında uygulanacak olan tedavi hastalığın orijinine bağlıdır. Tedavinin planlanmasında hastalığın organik mi yoksa psikolojik kaynaklı mı olduğu önemlidir. Cerrahi tedaviler konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilmektedir (62).

Kropmans ve ark. yaptıkları bir çalışmada Rsuz ADD ile ilişkili OA'lı hastalarda, artroskopik cerrahi, artrosentez ve fizyoterapiyi kıyasladıkları çalışmada 1 yıllık takipte ağrının giderilmesinde artroskopinin %50, artrosentezin %83,3 ve fizyoterapinin %60 başarı sağladığını bildirmişlerdir. Fonksiyonların yeniden kazandırılmasında artroskopinin %83,3, artrosentezin %50 ve fizyoterapinin %20 başarı sağladığını rapor etmişlerdir (122).

TME hastalıklarında tedavi seçenekleri:

1. Hasta eğitimi ve koruyucu tedavi
2. Farmakolojik tedavi (medikal tedavi)
3. Fizik tedavi
4. İnteroklüzal aparey tedavisi
5. Psikolojik tedavi
6. İntra-artiküler enjeksiyonlar
7. Artrosentez
8. Artroskopik lizis ve lavaj
9. Cerrahi tedavi

4.2.4.1. Hasta Eğitimi ve Koruyucu Tedavi

Hastanın, hastalığı konusunda bilgilendirilmesi ve yakınmaları arttıran faktörlerin üzerinde durulması tedavinin önemli bir parçasıdır. Hasta rahatsızlığı hakkında bilgilendirildikten sonra hastaya evde uygulayacağı bazı önerilerde bulunulur. Bunlar, mandibular hareketlerin kısıtlandırılması, oral alışkanlıkların farkına varılması ve düzeltilmeye çalışılması, ev egzersiz programları ve stresin sınırlandırılması olarak özetlendirilebilir. Mandibular hareketlerin kısıtlanması amacıyla hastaya yumuşak yiyecekler yemesi, tek taraflı çiğnemedi kaçınması, esnerken çenesini desteklemesi ve çok açmaması, sakız çiğnememesi ve çenesini yoracak aşırı çene hareketlerinden kaçınması önerilebilir. Tedavinin basamakları ve hastalığın seyrine göre konservatif tedaviden cerrahi tedaviye doğru ilerleyebileceği anlatılmalıdır (55,205).

4.2.4.2. Farmakolojik Tedavi

TME rahatsızlıklarının tedavisinde en sık olarak kullanılan ilaçlar; analjezikler, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAID), kortikosteroidler, anksiyolitikler, kas gevşeticiler, antidepresanlar ve lokal anestezişiklerdir. Analjezikler, kortikosteroidler ve anksiyolitikler akut TME ağrıları için önerilirken; NSAID'ler, kas gevşeticiler ve lokal anestezişikler hem akut hem kronik durumlar; trisiklik antidepresanlar ise daha çok kronik durumlarda önerilmektedir (177).

4.2.4.3. Fizik Tedavi

Fizik tedavi gören TME hastalarındaki gelişmenin artroskopi gibi klasik TME rahatsızlığı girişimlerinden daha iyi sonuç verdiği rapor edilmiştir (73). Fizik tedavinin amacı; iskeletsel-kassal ağrıların hafifletilmesi ve doku iyileşmesini aktive ederek normal mandibular fonksiyonun sağlanmasıdır. Bu amaçla sıcak ve soğuk uygulamayı içeren termal terapiler, akupunktur, düşük enerji seviyeli lazer, transkütanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS), ultrasound (US), rotasyon, koordinasyon, germe egzersizleri gibi fizik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle TME cerrahisi geçiren hastalarda daha iyi sonuçların elde edilmesinde fizik tedavinin önemli bir rolü bulunmaktadır (54,205).

4.2.4.4. İnteroklüzal Aparey Tedavisi

Oklüzal tedavi; çiğneme sisteminin fonksiyonunu, oklüzal kontakt paternleri yoluyla fonksiyonel çene pozisyonunu değiştirerek iyileştirmeyi amaçlar (177). Bu amaçla hazırlanan ‘splintler’; oklüzal ilişkileri değiştirmek, eklem üzerine gelen kuvvetleri azaltmak, çiğneme kaslarındaki ağrı ve disfonksiyonu gidermek, brüksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıkları ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır (68).

Kondil-fossa ilişkisinin değişmesi, elevatör kaslardaki postural aktivitedeki azalma, vertikal boyutta artışla oklüzal stabilizasyonun sağlanması, erken temaslardan kaynaklanan zararlı impulsların ortadan kalkması, plasebo etkisi gibi faktörlerin tedavinin başarısında etkili olduğu düşünülmektedir (65).

En sık kullanılan splint tipleri şöyledir;

Pozisyonlandırma Oklüzal Apareyi; Rlu ADD’nin semptomlarını elimine etmek amacıyla kullanılmaktadır (207). Mandibulayı interküspal pozisyonunda daha önde bir pozisyonunda konumlandıran interoklüzal bir splinttir. Apareyin amacı; kondili diskin hemen arkasında konumlandırmaktır. Fakat bu apareyin uzun dönemde diskin yakalanmasını sağlamakta başarısız olduğu belirtilmektedir. Uygulamanın diğer bir komplikasyonu da posterior open-bite’dir. Bu komplikasyon kondilin fossa içerisindeki orijinal pozisyonuna dönememesi sonucu oluşmaktadır (176).

Stabilizasyon Oklüzal Apareyi; ile sadece vertikal yönde söz konusu olan hafif artış disk-kondil kompleksinin kayması sırasında minimal olup rotasyonda görülür ve maksilla-mandibula ilişkisini anteroposterior yönde değiştirmez (65). Genellikle kas hiperaktivitesi olan hastalarda tercih edilir. Bu splint; optimum oklüzal ilişkinin sağlanması amacıyla kullanılır. Sentrik pozisyonda tüm posterior ve anterior dişlerin aynı anda ve eşit yoğunlukta temas etmesini sağlar. Üst ya da alt çeneye uygulanabilir ancak genellikle üst çeneye ve sert bir materyalden yapılması tercih edilir (177,237).

4.2.4.5. Psikolojik Tedavi

TME düzensizliklerinde görülen en yaygın psikiyatrik bozukluk depresyondur. Kronik ağrının kendisi de depresyon sebebidir. Primer depresyon ağrı algılanmasını artırır. Aynı zamanda stres altındaki kişiler psikolojik gerilimlerini kas tonusu artışı ile gösterebilirler. Uyku düzensizlikleri ve artan kas aktivitesi de TME rahatsızlıkları için hazırlayıcı etken olduğundan bu gibi durumlarda antidepresan ve hipnotiklere başvurulur. Hastaya TME hastalığının stresle ilişkili olduğu fikri açıklanmalıdır (177).

4.2.4.6. İntra-Artiküler Enjeksiyonlar

İntraartiküler enjeksiyon tedavisi; özellikle diğer konservatif yöntemlerle sonuç alınamayan hastalarda uygulanan bir yöntemdir. Literatürde bu tedavi yönteminde kullanılan değişik terapötik ilaçlarla karşılaşmak mümkündür. Glukokortikosteroid enjeksiyonları, TME içi morfin enjeksiyonu, sodyum hyalüronat enjeksiyonu, özellikle diz artroskopisinden sonra kullanılan tenoksikam, bupivacaine enjeksiyonlarına literatürde sıklıkla rastlanılmaktadır (7,9,24,93). Eklem içi enjeksiyonlar tek başlarına uygulanabildikleri gibi artrosentezi ya da artroskopik cerrahiyi takiben de uygulanabilirler.

4.2.4.6.1. Glukokortikosteroidlerin Eklem İçi Enjeksiyonu

Glukokortikosteroidlerin sistemik olarak ve intraartiküler olarak verildiğinde sinoviyal dokular üzerindeki antienflamatuvar etkileri araştırılmıştır. İntraartiküler

kortikosteroid kullanımıyla romatoid artrit (RA), gut gibi eklemin enflamatuvar hastalıklarında ve OA gibi primer nonenflamatuvar hastalıklarda ağrı, ödem ve disfonksiyon hafiflemiştir (118).

Kortikosteroidler; sinoviyal eklemlerin hipomobilitesinde, ağrı ve enflamasyonun azalmasında faydalıdır ve özellikle ilaç tedavisi, egzersiz ve splint tedavisi gibi diğer konservatif tedavi yöntemlerinin sonuç vermediği ağrılı iltihabi TME hastalıklarında tedaviye yardımcıdır (29).

TME kliği ya da krepitasyonun azalmasında herhangi bir etkinliği saptanmamıştır. Glukokortikosteroidlerin eklem içi enjeksiyonları OA'ya bağlı gelişen akut sinovitiste ve RA'da endikedir, tedavideki riski ise minimumdur (118).

Proteoglikan ve kollajen sentezine engel olurlar ve dolayısıyla iyileşmeyi bozabilirler. 1-2 seferlik intraartiküler uygulamada önemli bir etki değildir. Ayrıca sınırlı kullanımı, iatrojenik Cushing Sendromu, osteoporoz ya da kortikotropin üretiminin engellenmesi gibi bilinen genel yan etkilere de neden olmaz (118).

İntraartiküler glukokortikosteroid enjeksiyonunun artiküler kıkırdak destrüksiyonu, enfeksiyon, mevcut eklem rahatsızlığının daha da ilerlemesi gibi lokal yan etkileri de bildirilmiştir. Başka bir yan etkisi de ilacın yanlılıkla intrakütanöz ya da subkütanöz verilmesi sonucunda oluşan lokal doku atrofisidir (118).

4.2.4.6.2. Sodyum Hyalüronatın Eklem İçi Enjeksiyonu

Enflamatuvar eklem hastalığı veya RA'lı hastalardan aspire edilen sinoviyal sıvının sağlıklı bireylerden daha düşük viskoziteye sahip olduğu rapor edilmiştir (238). Doğal yüksek moleküler ağırlıklı hyalüronattan elde edilen sodyum hyalüronat, viskoziteyi arttırıcı ya da antienflamatuvar ilaç olarak kullanılabilir (118).

HA, sinoviyal sıvı ve kıkırdak gibi birçok hücre dışı dokuda bulunan glikozaminoglikan ailesinden bir polisakkarittir. Eklemlerdeki kondrositler ve sinoviyositler tarafından üretilir (90). Fizyolojik pH'da asit sodyum tuzu olarak

mevcuttur. %1'lik konsantrasyonda, fizyolojik salinden 500.000 kat daha fazla viskozitesi vardır. %10'luk konsantrasyonda ise katılaşır, bir top gibi şekillendirilebilir (118).

HA'nın karakteristik özellikleri; yüksek viskozitesi ve elastisitesidir. Klinik araştırmalar; HA'nın antienflamatuar özellikleri ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi yanında yüksek moleküler ağırlık ve yüksek konsantrasyona sahip olmasının önemli özellikler olduğunu vurgulamaktadır (118). Artritteki etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Ama HA'nın enflame eklem sıvısındaki düşük molekül ağırlıklı hyalüronatı, yüksek molekül ağırlıklı hyalüronatla değiştirerek eklem biyokimyasal yapısını normale getirdiği öne sürülmektedir (90). Yumuşak doku kayganlığını onararak, sürtünmeyi azaltır, ağrının hafiflemesini sağlar, eklem hareketlerini düzenler. Lökosit ve enzimlerin invazyonunu önleyen sinoviyal bariyer fonksiyonunu da düzenler. Ayrıca artiküler kıkırdığın beslenmesini dengeler, düzeltir. Tüm bu fonksiyonları birarada yürütebilmesi, artiküler kavitedeki basınç değişimlerine göre şeklini düz ya da sarmal olarak değiştirebilmesine bağlıdır. Atmosferik basınçtan yüksek basınç altında sarmal yapısı gevşer, eklem fibrokartilaj yapısı içine nüfuz ederek beslenmeyi sağlar. Düşük basınç altında da kıkırdağa olan sıkı bağlantı gevşer, sarmal yapısına bürünür. Eklem yüzeylerinin daha rahat hareketine izin verir (37).

Fizyokimyasal ve sellüler biyolojik doğası nedeniyle esas belirgin etkisi, adezyonları önlemesi ve fibroblast proliferasyonunu stimüle ederek doku tamiri sırasında hücre göçünü arttırmasıdır. Postoperatif ektopik kemik oluşumunu da azaltmaktadır. İleri derecedeki TME OA'sında ve konservatif tedavilere cevap vermeyen travmatik artrit olgularında yüksek moleküler ağırlıklı hyalüronatın intraartiküler kullanımının oldukça olumlu sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır. Bu kategorideki hastalarda, hyalüronatın tedavi etkisi, glukokortikosteroidinkine benzerdir. Bu nedenle hyalüronat, ileri derecede OA nedeniyle TME enflamasyonu olan hastalarda glukokortikosteroidine bir alternatiftir (118).

TME'de enflamasyon meydana geldiği zaman HA ayrışır ve sinoviyal sıvıdaki moleküler ağırlığı ve konsantrasyonu azalır. HA osteoartrozlu hastalarda düşük

moleküler ağırlık ve viskoelastisite nedeni ile depolimerize hale gelir. HA'nın normal sinoviyal sıvıdaki moleküler ağırlığı yaklaşık $2-3 \times 10^6$ iken, osteoartritik sinoviyal sıvıda moleküler ağırlığı yaklaşık 6×10^5 'dir. HA lokal olarak azaldığı zaman, kıkırdığın mekanik ve biyokimyasal özellikleri değişir. Viskozite fonksiyonu ve biyokimyasal özellikleri zayıflar. Kartilaj matriksi içeriğinde bulunan proteoglikanları korumak ve enflamasyon reaksiyonunu önlemek güçleşir (236).

Helfot ilk defa HA'yı, OA'lı diz eklemine uygulamış ve hastaların %95'inde başarılı sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir. Diz eklemi osteoartrozunda, eklem sıvısı içeriğindeki hyalüronatın konsantrasyon ve moleküler ağırlığı azaldığından hyalüronat viskosuplementasyonu tedavi için önerilmektedir. Yeterli plasebo kontrol grupları olmasa da, OA'lı hastalarda, hyalüronat enjeksiyonuyla olumlu sonuçlar alınmıştır. Ağrıyı azaltma etkisinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir (118,236,238).

Hyalüronat kullanımının kronik sistemik artritte bir endikasyonu yoktur. Sodyum hyalüronat, Rlu ve Rsuz ADD'de de kullanılmaktadır. Disk pozisyonunun değişiminde bir etkisi olmamasına rağmen, hastalığın klinik belirtilerini ciddi oranda azaltmaktadır (9,24). İntraartiküler enjekte edilmiş hyalüronat 72 saat içinde eklemden kaybolur. Fakat eklemin sinoviyal membranındaki fibroblastlar aracılığıyla endojen hyalüronat sentezini stimüle ettiği bildirilmiştir (118). %1 lik konsantrasyonda sodyum hyalüronat 20 gauge'luk iğneyle intraartiküler olarak enjekte edilebilir. TME artrit için 1 hafta ara ile en az 2 enjeksiyon yapılmalıdır.

TME'deki sürtünmenin azalması ağız açıklığında artışa neden olmaktadır. Ağrının eliminasyonu esasen HA'nın analjezik, antienflamatuvar ve lubrikasyon özelliklerinden kaynaklanabilmektedir. Balazs analjezik etkinin moleküler ağırlık ile direkt etkili olduğunu bildirmiştir (238).

4.2.4.7. Artroskopik Lizis ve Lavaj

TME'e artroskopik cerrahi yaklaşım ilk kez 1973 yılında Ohnishi tarafından gerçekleştirilmiş olup, bu yöntem minimal komplikasyon ile kabul edilebilir başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (208). Üst eklem boşluğunun lavajı ve patolojik

boşluğa terapötik ajanların direkt enjeksiyonu bu yöntem ile mümkün olmaktadır (155) (Şekil 9).



Şekil 9: Üst eklem boşluğunun irrigasyonu (www.triangleoms.com)

Artroskopik cerrahinin amacı; ağrı ve enflamasyona sebep olan kimyasal mediyatörleri bölgeden uzaklaştırmak; adezyon ve disk vakumu nedeniyle sınırlanan mobilitayı düzeltmek; eklem instabilitesine sebep olan ligamentleri kısaltmak ya da germek; sinovitis, kartilaj dejenerasyonu veya disk perforasyonu nedeniyle oluşan doku artıklarını uzaklaştırmak; kemik düzensizliklerini yeniden şekillendirmek; ilaç enjeksiyonu ile iyileşmeyi sağlamak ve artiküler diski yeniden pozisyonlandırmak olarak sıralanabilir (208). Ancak artroskopik cerrahi esasen lavaj ve lizis içerdiğinden eklemde travmaya sebep olabilmektedir. Artroskopik, basit lizis ve lavaj ve superior eklem boşluğuna hidrolik basınç uygulanması; M.A.A.'nın geri kazandırılması ve semptomların hafifletilmesinde başarılı bulunmuştur ancak diskin pozisyonunda herhangi bir değişim elde edilememiştir (56,172).

TME'de teşhis amaçlı biyopsi ya da hipermobilitate tedavisinde artrosentez yerine artroskopi endikasyonu vardır. Hidrolik basınca dirençli majör ya da inatçı adezyonlarda özel ekipman ile direkt artroskopik görüntüleme gerekmektedir. Büyük fibröz ya da kemik ankilozları, neoplazmalar ve ciddi alloplastik doku cevaplarında artrosentez endike değildir. Ciddi eklem hastalıklarında artroskopi ve artrotomi teknikleri gerekmektedir (208).

Artroskopi, özel ekipman, hospitalizasyon ve genel anestezi gereksinimi nedeniyle daha uzun zaman alan ve maliyeti daha yüksek olan bir tedavi yöntemidir. Bu nedenlerle artrosentez tekniğine olan ilgi son yıllarda artmıştır (208).

4.2.4.8. Artrosentez

TME'de artrosentez işlemi ilk olarak KK'lı hastalarda, sınırlanan mandibula hareketini tedavi etmek amacıyla Nitzan ve ark. tarafından uygulanmış olup, artroskopik lizis ve lavajın başarılı kullanımından doğmuştur (169). Trieger ve ark. (220) artrosentez işlemini; üst eklem boşluğuna tek bir girişle basit pompalama ve hidrolik basıncı takiben çeneye manipülasyon uygulanması olarak tanımlamıştır. Nitzan ve ark.'nın (169) bu tekniği; üst eklem boşluğuna biri lavajın giriş, diğeri ise irrigantın çıkışı sağlayan iki giriş kullanarak modifiye etmesiyle işlem popüler hale gelmiştir. Ağrı uyaran maddeler ve bunların artıkları aspire edildiğinden dolayı hastaların %50'sinde lavaj yönteminin semptomların azalmasında başarılı olduğu rapor edilmiştir (237).

Artrosentez tekniğinde üst eklem boşluğu lokal anestezi altında basitçe yıkanarak fossaya yapışmış haldeki disk serbestleştirilmektedir. Eklemün üst boşluğuna enjekte edilen sıvı, diskin kaymasını ve böylece normal M.A.A.'nın oluşmasını sağlamaktadır (169).

Üst eklem boşluğunun lavajı; enflamatuvar mediyatörleri uzaklaştırarak ağrıyı azaltmakta (182) kapsül içi adezyonları ortadan kaldırarak mandibular kondilin hareketini arttırmakta (201), eklem içindeki negatif basıncı azaltmakta (169) ve anteriora deplase olmuş, hareketi kısıtlanmış diskin hareketini arttırmaktadır (154).

Sınırlı da olsa lizise de imkan vererek diskin üst eklem boşluğunda artiküler fossaya yapışarak normal kayma hareketini yapamamasına bağlı olarak geliştiği öne sürülen KK'lı olgularda başarılı sonuçlar verdiği gözlenmektedir. Diskin artiküler fossaya yapışmasının, diskle fossa arasında oluşan adeziv kuvvetlere bağlı olduğu düşünülmektedir (171).

Eklem lavajı; İD ve buna bağlı ağrı ve disfonksiyon semptomlarının sadece disk deplasmanına değil, bunun yanında eklem içinde meydana gelen biyokimyasal değişikliklere ve bunun sonucunda artan enflamatuvar mediyatörlere de bağlı olduğunun anlaşılmasından sonra oldukça önem kazanmıştır (39,47).

Diş sıkma ve gıcırdatma gibi parafonksiyonel alışkanlıkların eklem uzun süre basınç iletilmesine neden olarak sinoviyal sıvıda azalmaya neden olduğu ve diskin artiküler eminensin posteriorundaki eğimli bölüme yapıştığı ileri sürülmüş ve artrosentezin bu durumu düzelttiği bildirilmiştir. Artrosentez; TME üst boşluğunun, 20 gauge'luk bir iğne ile hazırlanan giriş ve çıkış yollarından basınç altında yüksek miktardaki ringer laktat veya serum fizyolojik (SF) ile yıkanması işlemidir. Sonrasında eklem içi enjeksiyon uygulanabilir (171).

Sembronio ve ark. (2008) 8'i akut ve 25'i kronik toplam 33 KK'lı hastaya artrosentezin ardından 1 ml HA ve mandibular manipülasyon uygulayarak yaptıkları çalışmada başarı oranını artrosentez sonrası %72 olarak bildirmişlerdir. Akut hastalarda başarı oranı %87,5, kronik hastalarda başarı oranı %68'dir. Akut 3 hastada MRG bulgularında diskin yeniden pozisyonlandığını göstermişlerdir. Diskin yeniden pozisyonlandırılmasının mümkün olduğunu ancak bunun KK'nın süresine bağlı olduğunu ileri sürmektedirler. Kapsülün şişirilmesi, pompalama ve HA enjeksiyonu ile viskozitedeki artış, disk-kondil kompleksinin restorasyonu için mandibular manipülasyona izin vermektedir. Artrosentezin kısa dönem KK'da başarı oranının, uzun dönem KK'dan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (196).

Quinn ve Bazan ağrılı ve disfonksiyonel TME'li hastalarda sinoviyal sıvı içerisinde prostoglandin E₂ ve lökotrien B₄'ü tanımlamışlardır. Klinik eklem patolojisi, ağrı ve enflamasyon ile bu kimyasal mediyatörler arasında kuvvetli bir korelasyon gözlemlemişlerdir. Süperior eklem boşluğunun irrigasyonu ile bu kimyasalların bölgeden uzaklaştırılabildiği ileri sürülmektedir (182).

Artrosentez KK'lı hastalarda ağrının azaltılması ve ağız açıklığının artırılmasında başarılı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (56,168). Yapılan çalışmalarda artrosentez başarı oranının %70 ila %95 oranında olduğu belirtilmektedir (155,168,173). Bir çok faktöre bağlı olarak değişen sinoviyal sıvı içeriğinin artrosentezle eliminasyonundan sonra eklem fonksiyonları gelişmekte ve bununla birlikte ağrı hissi azalmaktadır (168,171). Ancak artrosentezin etkisi geçici olabildiği ve TME mikroyapısını rehabilite etmediği de rapor edilmektedir. Artrosentez TME OA tedavisinde HA ile birlikte uygulandığında sinerjik etki

gösterdiği HA'nın mikro yapıyı restore etmede kalıcı bir role sahip olduğu düşünülmektedir (236).

Konservatif tedaviye cevap vermeyen ve cerrahi işlem endikasyonu olduğu düşünülen vakalarda artrosentez yöntemi cerrahi işleme alternatif oluşturulan basit ve daha az invaziv bir uygulama olup hastaların şikayetlerini ortadan kaldırması nedeniyle başarılı bir yöntemdir (11).

Artrosentezin; dirençli ağrıları olan hastalarda değişik derecede cevap alınması, hastane koşulları ve genel anestezi gerektirmemesi, morbiditesinin oldukça düşük ve ucuz olması gibi avantajlarının yanında sadece hekimin hissederek çalışmak zorunda olması ve lizisin ancak belirli sınırlarda gerçekleşebilmesi gibi dezavantajları da mevcuttur (8).

Artrosentezin potansiyel komplikasyonları artroskopik cerrahi komplikasyonlarına benzetmekle beraber komplikasyon olasılığı artroskopiye oranla çok daha düşüktür. Bu komplikasyonlar; enfeksiyon, dış kulak yolu perforasyonu, yumuşak doku altında sıvı toplanması, oklüzyon değişiklikleri, TME kırırdağında aşınma, hematoma ve geçici fasiyal paralizidir (79).

4.2.4.9. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedaviler, cerrahi olmayan tedavilerin etkili olmadığı, semptomların şiddetli olduğu durumlarda endikedir. TME rahatsızlıklarında cerrahi tedavi gereksinimi %5 olarak rapor edilmektedir (55). En sık kullanılan açık cerrahi prosedürleri diskin yeniden pozisyonlandırılması ve diskektomidir. İleri dejeneratif eklem rahatsızlıkları ya da eklemdaki büyük bir mekanik engel varlığında artrotomi ile kondil ve eminensin yeniden şekillendirilmesi de gerekebilir (60).

Werther ve ark. redükte disk dislokasyonlu 80 semptomatik TME'yi modifiye kondilektomi ile opere ettikten sonra disk pozisyonunu takip etmiş; disk ile kondilin tipik olarak resiprokal olarak hareket ettiğini tespit etmişlerdir (228). Eklemlerin %79'unda disk cerrahi olarak redükte edilebilmiştir. Hall ve ark. (2000), Rsuz disk deplasmanı olan eklemlerde modifiye kondilektomi uygulamışlar ve fonksiyon ve

ağrıda düzelme rapor etmişlerdir. Kondilektominin güvenilir ve etkin bir operasyon olduğunu, İD'nin progresyonunu değiştirdiğini savunmuşlardır (98).

4.3. SİTOKİNLER

Sitokinler; immün ve enflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salınan peptid veya glikopeptid yapısındaki maddelerdir (116).

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' (IL) 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 'pleiotropik' etki gösterebilir. Benzer görevler farklı sitokinler tarafından da uyarılabilir. Genelde, bir sitokin diğer sitokinleri üreten hedef hücreleri uyarak bir dizi şelale şeklinde salgılanırlar. Sitokinlerin bir kısmı sinerjik etki gösterirken, bir kısmı ise antagonistik etkiye sahiptir (1).

Sitokinler, hücre yüzeyinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Reseptör moleküllerinin ortaya çıkması sitokinlerin kontrolü altında bulunur. Hücre yüzeyindeki transmembran reseptör molekülleri sitokin etkileşiminde çok önemlidir. Bu moleküllerin aktivasyonları ile artışları yoğun sinyalizasyon gereğidir. Supresör etkiler reseptör yapımını aşağı çekebilir. Bağlı halde olan reseptörlerin sitokinler üzerinde agonist etkisi vardır (116).

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 (19,20).

Sitokinler; hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücrel metabolizmanın değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır (42).

Sitokin sekresyonu; bakteriyel ürünler, immun kompleksler, toksinler, fiziksel incinmeler ve çeşitli enflamatuvar olaylarla uyarılabilirler. Sitokinler polipeptid yapıda olup enflamasyonda en önemlileri IL'ler ve TNF- α 'dır. Özellikle IL-1 ve TNF- α 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, prokoagulan aktivite ve trombosit aktive eden faktör aktivasyonundan sorumludurlar.
- Fibroblastik etki: Kollajen sentezi ve fibroblast proliferasyonunu arttırırlar.
- Sistemik akut faz reaksiyonlarını tetikleyici etki: Aktive makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF- α akut faz proteinlerinin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybından sorumludurlar (13,25,51,97).

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 antienflamatuvar sitokinlerdir. Bu iki grubun işlevsel kapasitelerinin farklı olduğuna dikkat etmek gerekir. İlk önce tanımlanan IL-8'in ardından ona benzer moleküller sitokin olarak isimlendirilmiştir. Sürekli yenileri eklenmekle birlikte sayıları 40 dolayındadır (18).

4.3.1. Proenflamatuvar Sitokinler

Proenflamatuvar sitokinler olarak bilinen IL-1, IL-6, IL-8, ve TNF- α gibi sitokinler enflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar (222).

Proenflamatuvar sitokinler enflamasyonun önemli mediyatörleri olarak bilinirler. Hedef dokular; dokunun mikroortamındaki çeşitli sitokinlerin değişken konsantrasyonlarına bağlı olarak farklı etkilenebilir (109).

Enflamasyon yapan enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, tümöral, vasküler hastalıklar ve travma gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan doku hastalıklarının makrofajları uyarması, bu hücrelerden IL-1; IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezlenip salınmasına neden olur (12,123,197).

Proenflamatuvar sitokinlerin sinovitis, kemik ve kartilaj dejenerasyonunda önemli rolleri olduğu rapor edilmiştir (123,124,186,197,212).

Proenflamatuvar sitokinlerin kemik rezorbsiyonu ve formasyonu üzerine düzenleyici rol oynadıkları, IL-1, TNF- α ve IL-6'nın osteoklastik kemik rezorbsiyonunu arttırdığı, diğer sitokinlerin ise kemik formasyonunu stimüle ettikleri gösterilmiştir (107).

4.3.1.1. İnterlökin 1

IL-1'in temel görevi, enfeksiyon ve diğer enflamatuvar uyarılara karşı doku cevabını yönetmektir (1). Monositler, IL-1 üretiminin ana kaynağıdır. Benzer biyolojik aktivitelere sahip IL-1 α ve IL-1 β 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 (58,178).

IL-1 artiküler fibrokartilajda bulunan ekstrasellüler matriks moleküllerinin sentezini regüle etmektedir. IL-1 kartilaj spesifik tip II kollajenlerin sentezini azaltacak yönde ve tip I kollajen, fibronektin ve birçok integrinin sentezini arttıracak şekilde regülasyon sağlamaktadır (77).

IL-1 sentezi, TNF- α , interferon α , interferon β , interferon γ gibi diğer sitokinler, bakteriyel endotoksinler, virüsler, mitojenler ve antijenlerle birlikte artış gösterir. İnterlökin 1 β bir kısım biyolojik aktiviteleri, "adrenokortikotropin" (ACTH),

prostoglandin E₂ (PGE₂), IL-6 ve IL-8'i içeren diğer mediyatörlerin sentezinin arttırılması üzerinden dolaylı olarak kontrol edilir. IL-1'in kendi üretimini baskılayabilmesi veya arttırabilmesi nedeniyle, IL-1 sentezi kompleks kendi kendini kontrol eden bir mekanizma tarafından denetlenir. Siklooksijenaz ürünlerinin (prostoglandin E₂ ve prostoglandin I₂), makrofajlar tarafından IL-1 üretimini baskıladığı saptanmıştır (125). IL-1 ayrıca kondrositler ve sinositlerde fosfolipaz aktivitesini arttırarak araşidonik asit metabolizmasını stimüle etmektedir. PGE₂ ve lökotrien B₄'ün eklem enflamasyonunu arttırmakta rol oynayarak, kemik rezorpsiyonunu stimüle ederek ve immün cevabı modüle ederek dejeneratif TME hastalığının patogenezinde etken olduğu belirtilmektedir (77).

Kopp ve ark. TME sinoviyal sıvısında IL-1 β 'nın dominant olarak bulunmasını ağrı ile ilişkilendirmektedirler (119). Sinoviyal sıvıdan alınan örneklerde IL-1 β 'nın İD'si olan bireylerde normal bireylere kıyasla daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, İD'si olan hastaların sinoviyal sıvılarındaki artmış IL-1 β seviyesinin hücresel kaynağının sinoviyal ve endotelial hücreler olduğunu ve TME bozukluklarının patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (209).

4.3.1.2. İnterlökin 6

IL-6'nın başlıca kaynakları stimüle olmuş monositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerdir. Ayrıca makrofajlar, T hücreleri ve B lenfositleri, granüositler, düz kas hücreleri, eozinofiller, kondrositler, osteoblastlar, mast hücreleri, glia hücreleri ve keratinositler de uyarımlardan sonra IL-6 üretebilirler. İnsan sütünün de IL-6 içerdiği bilinmektedir. TNF, IL-1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, T ve B lenfositleri ile makrofajları aktive eden ajanların da IL-6 yapımını uyardığı saptanmıştır (4,5,21,28).

IL-6 değişik dokuların büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen, birçok işlevi olan bir sitokindir. Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyaran, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. IL-6'nın başlıca işlevleri arasında, B hücrelerinin farklılaşması (immunglobulin salınımı), değişik B hücrelerinde büyümeyi uyarma, hepatik akut faz yanıtına yol açma, makrofajlar ve T hücrelerinin etkinleşmesi ve farklılaşması ile nöronal farklılaşma sayılabilir. Sitokinler arası zengin iletişim (sitokin ağı) IL-6 üretimini düzenler (5).

IL-6'nın, osteoklast ve osteoblast gelişimi ve fonksiyonunu düzenlemek yolu ile kemik metabolizması üzerine, belirgin etkileri olduğu bilinmektedir (142).

Enfeksiyon ya da yaralanma ile başlayan enflamatuvar ve immün cevapta büyük rol oynamaktadır. IL-6'nın biyolojik aktivitesi iki membranlı glikoproteinden oluşan yüksek afinitedeki reseptör kompleksine bağlanmasıyla başlamaktadır (113).

IL-6 seviyesinde artış; hidroartrit, psödogut, herhangi bir sebebe bağlı olmadan ortaya çıkan enflamatuvar eklem rahatsızlığı ve travmatik eklem hastalığı gibi non-romatizmal durumlardaki sinoviyal efüzyonda olur. Sinoviyal hücrelerden IL-6'nın sentezlenmesi ve yaralanmaya karşı oluşturulan cevaptaki rolü dejeneratif eklem hastalığında IL-6'nın önemli bir yere oturmasına yol açmıştır (186).

IL-6 proteoglikan sentezinin durdurulması yeteneğine sahiptir (138,200). IL-6 ayrıca metalloproteinaz doku inhibitör üretimine yardımcı olur fakat matriks metalloproteinaz üretmez (199).

IL-6'nın in vitro ortamda osteoklast aktivitesini arttırdığı ve kemik rezorpsiyonuna yol açtığı görülmektedir. Fu ve ark. radyograflarda görülen kondildeki dejeneratif değişikliklerin sinoviyal sıvıdaki IL-6 konsantrasyonu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (82).

Yakın dönemdeki çalışmalarda IL-1 β ve TNF- α 'nın değil ama IL-6'nın sinovitin ciddiyeti ile ilgili olduğu gösterilmektedir. Sato ve ark.'nın yaptıkları çalışmada IL-6, sinoviyumda uzanan hücrelerde ve kan damarlarının periferinden infiltre olan mononükleer hücrelerde bulunmuştur. Bu hücrelerin sadece sinoviyal dokulardan değil sinoviyal sıvılardan da sentezlenebildiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada TME İD'sinde sinoviyal sıvıda IL-6 bulunma oranı %89 olarak belirlenmiştir. Ancak bulunma oranı yapılan diğer çalışmalarda %21'den 100'e kadar değişen oranlarda bulunmuştur, bunun sebebi ise büyük ihtimalle hastalar, alınan sinoviyal sıvılar ve kullanılan yöntem arasındaki farklılıklardır (188).

4.3.1.3. İnterlökkin 8

IL-8 hem in vivo hem de in vitro ortamda nötrofiller ve T lenfositler için potent kemo-atraktan faktörlerden biridir (129). IL-8 ayrıca TNF- α tarafından indüklenebilir. Diğer taraftan IL-6 sinoviyuma olduğu kadar kondrositler ve fibroblastlara da infiltre olan makrofajlar ve T lenfositler tarafından üretilir (103).

IL-8; IL-1 β ve TNF- α tarafından ortaya çıkarılır, güçlü lökosit hücum ettirici ve lökosit aktive ettirici özelliklere sahiptir (58).

IL-8 bilinen tüm hareketli immun hücreler için kemotaktiktir. Lökositlerin aktive olmuş endotelyal 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 (43).

4.3.1.4. İnterlokkin 11

IL-11; IL-6 ailesinin bir üyesi olup IL-6 ile örtüşen birçok özelliğe sahip yeni bir sitokindir (40). Bir dereceye kadar her iki sitokin de osteoblastlar üzerinde glikoprotein 130'u aktive ederek osteoprotegerin ligand ortaya çıkmasını sağlar ve bu da osteoklastların formasyonu ile sonuçlanır (127,160,240).

IL-11 osteoklastogenezis, nörogenezis gibi hematopoetik ve nonhematopoetik sistemlerde önemli rol oynayan stromal hücre kaynaklı bir sitokindir (63). IL-11 kemik iliği stromal hücresinden (179), insan artiküler kondrositlerinden ve sinoviyositlerden (137) köken alan ve hücre yüzeyindeki heterodinamik reseptöre bağlandıktan sonra biyolojik etkilerini açığa çıkaran bir sitokindir (240).

4.3.1.5. Tümör Nekroz Faktör α

TNF- α ve TNF-s isimli iki ayrı peptidden oluşmuştur. Biyolojik etkinlik yönünden aralarında fark yoktur. Çeşitli endojen ileticiler TNF'nin salınımına neden olabilirler. Proenflamatuvar sitokin reaksiyonu, ilk olarak IL-1 ve TNF- α salınımı ile başlamaktadır. TNF- α 'nın işlevleri arasında, lokal nötrofilik infiltrasyon,

Schwartzman reaksiyonu sonucu tümör nekrozu, endojen pirojen etki, akut faz reaktanlarında artış, kaşeksi, nötrofili ve anjiogenezise neden olma, endotelial hücreler ve astrositler üzerinde intrasellüler adezyon molekülü 1 ekspresyonu artışı sayılabilir (222).

TNF- α immunoenflamatuvar reaksiyonlarda düşük konsantrasyonlarda lokal etki gösteren güçlü parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Aynı zamanda birçok hücre tipinde büyüme ve farklılaşmayı düzenler. Çalışmalar TNF- α 'nın akut enflamasyonda ve antitümoral immunitede en önemli sitokin olduğunu göstermektedir. Nötrofil ve endotel hücrelerini uyarak adezyon ve kemotaksisi yönetir. TNF- α 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. TNF- α üretimi IL-10, transforming growth factor β , PGE₂, siklosporin A, deksametazon, ibuprofen, metilprednizolon ve pentoksifilin tarafından inhibe edilir (13,51,59,84).

Kemik yıkımına yol açan çeşitli sitokinlerin konsantrasyonu, etki gücü ve diğer mediyatörlerle ilişkisi, kemik kaybı miktarını ve şiddetini belirler. IL-1 β ve TNF birlikte aktivite gösterdiklerinde, TNF'nin etkisi 100 kat, IL-1 α ve IL-1 β 'nin etkileri iki kat artış gösterir. 'Optimal sinerji' durumunda bile IL-1 β 'nin etkisi, TNF ve lenfotoksine göre 20 kat daha güçlüdür (203).

4.3.2. TME'de Proenflamatuvar Sitokinler

Proenflamatuvar sitokinlerin TME İD'sinin patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin sinoviyal sıvıda bulunan IL-1 β 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 ark. (186) İD'si olan TME'li hastaların sinoviyal sıvısında IL-6 konsantrasyonları ile artroskopik akut sinovitis arasında ilişki bulmuş ve bu nedenle sinoviyal sıvıdaki IL-6 konsantrasyonunun İD ve OA'sı olan TME'lerde sinovitis göstergesi olarak kullanılabileceğini rapor etmiştir (124,165,197).

TME'nin hem fizyolojik hem de patolojik durumunda hangi sitokinin osteoklast farklılaşmasını etkilediği bilinmemektedir. TME'nin tedavisi açısından enflamatuvar sitokinlerin osteoklastogenezis üzerindeki etkilerinin araştırılması oldukça önemlidir. IL-6 ve IL-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. TME hastalarındaki teşhis ve tedavinin tanımlanması, bu sitokinlerin hastalığın derecesini değerlendirmek için monitorize edilmesi faydalı olabilir ve bu sitokinlerin lavaj ile uzaklaştırılması TME düzensizliklerinin klinik problemlerinin çözülmesinde faydalı olabilir (111).

Nishimura ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada İD'si bulunan ve artrosentez uygulanan TME hastaları incelenmiş ve sitokinlerin artrosentez prognozuna nasıl bir etkisi olabileceği araştırılmış ve TME sıvısında IL-1 β ve IL-6 mevcudiyetinin artrosentez sonucunun başarısız olma ihtimalini arttırdığı sonucuna varılmıştır (164).

Çoğunlukla enflamatuvar stimulusa neden olan proenflamatuvar sitokinler IL-1 β , TNF- α IL-6 ve IL-8'dir (58,232). Bu sitokinler yalnızca diz eklem problemleri hastaların sinoviyal sıvısında değil İD ve OA'sı olan TME'lerde de belirlenmiştir (109,165).

İD ve OA'lı eklemler kısıtlanmış mandibular hareketlerle birlikte ağrıya eğilimlidir. Burada genellikle sinovitis ve artiküler kartilaj dejenerasyonu ve sinoviyal sıvıda proenflamatuvar sitokinler vardır (83,123,124,186,197,214).

IL-1 β ve TNF- α 'nın ana rolü proteoglikan ayrışmasıyla kartilajın destruksiyonudur (175,233).

Eski dönemlerde yapılmış çalışmalarda, proenflamatuvar sitokin konsantrasyonları TME bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum TME patogenezindeki proenflamatuvar sitokin ağının immunolojik olarak aktive edildiğini göstermektedir (123,209).

TNF- α 'nın stimulasyonu ile üretilen IL-8'in T lenfositleri aktive ettiği ve bunun sonucunda da TME'de IL-6'nın salınmasına neden olduğu düşünölmektedir. Eklem aralığı ve sinoviyuma infiltre olan makrofaj ve lenfositlerin TME düzensizliğinin patogeneziyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (120).

TME dışındaki eklemlerin sinoviyal sıvısında IL-6 ve IL-11 bulunmuş ve IL-6 ve IL-11'in OA ve RA'nın patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (45).

Daha önce yapılan çalışmalarda dejeneratif değişime uğramış TME'lerin sinoviyal sıvısında IL-1 β , TNF- α veya IL-6'nın artmış konsantrasyonları gösterilmiştir. Proenflamatuvar sitokinler eklemde proteinaz salınımını arttırabilir, matriks yıkım enzimlerinin ve enflamatuvar mediyatörlerin oluşmasını stimule edebilir ve kartilaj ile kemikteki yıkımı teşvik edebilir ve eklemdeki enflamasyonu arttırabilir. Osteoklastik kemik yıkımının ayrıca TME bozukluklarının patogenezinde rol oynadığı düşünölmektedir (46).

Sitokin reseptör antagonistleri ve inhibitörleri örneğin IL-1 antagonist, IL-10, TGF- β ve çözülebilir TNF- α , TME bozukluğu olan eklemlerin sinoviyal sıvısında belirlenmiştir (83,123,212).

Temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMD) olan diğer eklemlerin sinoviyal sıvısındaki IL-6 varlığı OA veya RA'ya benzer patogeneze sahip olduğunu doğrular (233).

TMD'nin patogenezinde yer alan enfeksiyon ağının rolünün anlaşılması için enflamatuvar hücrelerin ve onların patofizyolojik ilişkilerinin fonksiyonlarının çalışılması gerekmektedir (109).

Sinoviyal sıvıdaki IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin TME'nin dejeneratif değişiklikleri ve sinovitisin patolojisiyle ilişkili olduğu düşünölmektedir (82,123,209,212).

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 (109).

4.3.3. Diş Hekimliğinde Sitokinler

Diş hekimliğinde sitokinler hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle periodontolojide IL'ler ve diğer sitokinlerin periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı saptanmıştır. IL-1 β , periodontal enfeksiyon alanlarında alveolar kemik yıkımından sorumlu en önemli sitokinlerden birisidir (183). IL-1 β varlığında periodontal ligament fibroblastları tarafından PGE₂ sentezini arttırdığı ve osteoklastik kemik yıkımında IL-1 β ve PGE₂'nin birlikte rol oynadıkları tespit edilmiştir (185). Periodontitisli bölgelerden alınan doku örneklerinde bulunan IL-1 β , TNF- α 'dan beş kat, IL-1 α 'dan 40 kat fazla oranda bulunmuştur (202).

Ataoğlu ve ark. (2002), pulpası enfekte olmuş dişlerde yaptıkları bir araştırmada sitokin seviyeleri ile etkilenen dişin klinik semptomları arasında bir ilişki kurulup kurulamayacağını araştırmışlardır. Bu çalışma sonucuna dayanarak periapikal lezyonlarda IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin periapikal hastalığın durumunu yansıtmadığı belirtilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmaya göre kemik rezorpsiyonunda IL-1 β , TNF- α 'dan daha önemli bulunmuştur (17).

IL-1 β ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin kemikte rezorpsiyon yapabildiği başka araştırmalarda da gösterilmiştir. Ataoğlu ve ark. (2000) kök ucunda lezyonu bulunan dişlerin periapikal eksudasında bu sitokinleri araştırmış ve daha büyük periapikal lezyonlarda IL-1 β miktarlarının istatistiksel bakımdan anlamlı ölçüde fazla olduğunu bulmuşlardır (16).

Nakano ve ark. (2003) tarafından yürütülen bir çalışmada TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8'in plazma konsantrasyonlarının oral cerrahi işlemlerinin doğurduğu stresle ilgisi olup olmadığına incelenmiştir. Operasyon sırasında ve daha sonrasında TNF- α , IL-1 β ve IL-8 miktarlarında anlamlı bir farklılaşma gözlenememiş iken IL-6 önemli miktarda artmıştır. Araştırmacılar IL-6'nın cerrahi stres yoğunluğunu yansıttığını düşünmektedirler (159).

5. MATERYAL METOD

Bu çalışma; Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (M.Ü.D.H.F.) Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Araştırmalar Ön Değerlendirme Komisyonu tarafından 28.09.2010-02 onay tarihli 10/109 protokol numarası ile etik kurul onayı alınarak yürütülen bu çalışma; prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak planlanmıştır.

Bu çalışmaya TME ID'si bulunan ve Wilkes sınıflamasında 3. evre ve bu evreyi geçmiş hastalar dahil edilmiştir. Klinik olarak sık sık ağrı ile birlikte eklemde hassasiyet, devam eden kilitlenme, radyolojik görüntüde disk pozisyonunda değişiklik ve deformasyon ve buna bağlı zaman zaman şiddetlenen kronik ağrı ve çene hareketlerinde kısıtlılık görülen hastalar artrosentez uygulanabilecek hastalar olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ciddi nörolojik, kardiyak, solunum sistemi rahatsızlığı olan, ağrının santral orijinli olduğu düşünülen ve daha önce TME'sinde operasyon yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

5.1. Klinik Muayene

M.Ü.D.H.F. Ağız-Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine başvuran, TME'de ağrı ve disfonksiyon semptomu bulunan hastalar aynı hekim tarafından muayene edilmiştir.

Hastalarımızın ilk başvurularında; kişisel bilgiler, medikal ve dental anamnez ile TME muayenelerini içeren ekte sunulan formlar doldurulmuştur (Ek 3). Bu formlarla; hastaların esas şikayetleri, başlangıç semptomları, şikayetlerinin süresi, M.A.A., 10 birimlik Visual Analog Scala'sı (VAS) ve ağrı derecelerini içeren Verbal ağrı skalası kayıtları, eklemlerinden ses gelip gelmemesi, diş sıkma ve gıcırdatma alışkanlıklarının varlığı, varsa önceki tedavileri not edilmiştir.

Kemiksel değişikliklerin görüntülenmesi için klasik panoramik radyografiler ve disk pozisyonunun tespiti için MRG tekniklerinden yararlanılmıştır. Hastalardan ağız açık ve kapalı MRG alınmıştır. MRG incelemesi ile eklemdaki disk formu, disk

deplasmanının yönü, efüzyon varlığı, dejeneratif kemik değişiklikleri gibi radyolojik bulgular kaydedilmiştir (Ek 5). Tüm klinik ve radyografik değerlendirmeler eşliğinde TMD teşhisi konulan bireyler konservatif tedavi amacıyla M.Ü.D.H.F. Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir.

Hastalara konservatif tedavi yöntemi olarak kanin rehberli oklüzal splint uygulanmış ve bu splinti günde 8 saatten az olmamak kaydıyla en az 8-12 hafta kullanmaları istenmiştir. Bunun yanında gerekli görülen hastalarda ek tedavi yöntemi olarak farmakolojik tedavi veya fizik tedavi uygulanmıştır. Hastalar bir aylık kontrollerle takip edilmiştir.

Konservatif tedaviden yanıt alınamayan 30 hastaya, ileri tedavi amacıyla TME artrosentezi endikasyonu koyulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalara araştırmanın amacı ve içeriği anlatılmıştır. Hastalar tedavi, ilgili komplikasyonlar, kullanılacak materyaller konusunda bilgilendirilmiş ve gönüllü olarak çalışmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır (Ek 1, 2).

Operasyon öncesi, artrosentez işleminin hemen sonrası ve postoperatif 1. haftada, 1. ayda ve 3. ayda M.A.A. alt ve üst santral kesici dişler arasındaki mesafe orta hatta kumpasla ölçülerek belirlenmiştir. Ayrıca VAS (0=yok 10=şiddetli) değerleri ve şekilli ağrı skala değerleri (0=ağrı yok 1=çok az 2=biraz fazla 3=daha fazla 4=çok ağrı 5=dayanılmayacak kadar çok ağrı) ilk muayene esnasında, işlemden hemen önce, 1. haftada ve işlemden 1 ay ve 3 ay sonra daha önceden hazırlanmış olan forma kayıt edilmiştir (Ek 4).

5.2. Artrosentez Tekniği

İşlem için kullanılan malzemeler:

1. Lokal anestezi madde (2 ml Ultracain® DS Forte 40 mg/ml artikain HCl, 1.2 µg/ml epinefrin)
2. 3 adet 20 gauge enjektör
3. 1 adet 2,5 ml'lik enjektör
4. Serum fizyolojik
5. 2 adet beher

6. Antiseptik solüsyon

7. Steril kumpas

Çalışmaya katılan tüm hastalara aydınlatılmış bilgilendirme ve onam formu imzalatıldıktan sonra, operasyon öncesi hastanın M.A.A., palpasyondaki çiğneme kaslarının hassasiyetleri ölçülmüş ve daha önceden hazırlanan formlara not edilmiştir (resim 1). Daha sonra hasta yarı oturur pozisyonda ve baş işlem uygulanmayacak tarafa döndürülerek pozisyonlandırılmıştır.



Resim 1: Operasyon öncesi M.A.A.'nın ölçülmesi

TME üzerindeki preauriküler deri ve kulak topikal antiseptik solüsyon ile silinerek hazırlanmış ve operasyon bölgesi steril bir örtü ile izole edilmiştir. Eklem bölgesinin anestezisi aurikulotemporomandibular sinirin 0.5-1 cc'lik ultracain (*Ultracain DS Forte; Aventis®*) ile blokajı yapılarak sağlanmıştır (resim 3). Fossa ve eminens üzerinde artroskopik prosedürde kullanılan giriş noktalarına benzer şekilde; ilk giriş noktası tragus-lateral kantus çizgisinin 2 mm altında ve kulağın 10 mm önünde, ikinci giriş noktası ise 20 mm önünde ve 8 mm altında yer alacak şekilde işaretlenmiştir (resim 2).



Resim 2: Artroskopik giriş noktalarının belirlenmesi



Resim 3: Aurikulotemporomandibular sinirin blokajı

Ağız açık pozisyonda mandibulanın öne doğru çekilmesiyle tragusun önünde oluşan çukur bölgede bulunan ilk giriş noktasından 20 gauge'lık bir iğne ile girilmiştir (resim 4) ve yaklaşık 2 ml SF solüsyonu üst eklem boşluğuna enjekte edilmiştir (resim 5). Solüsyonun enjeksiyonunu takiben basınçla verilen sıvının negatif aspirasyonla enjektöre gelmesi, üst eklem boşluğuna girildiğini doğrular (resim 6). SF ile sinoviyal sıvının karışması için hastanın ağzını açıp kapaması istenmiştir ve bu sıvının yaklaşık 3-4 defa aspirasyon ve enjeksiyonu yapılarak elde edilen örnekler ayrılmıştır (resim 8). Bu işlem sonrasında 20 gauge'lık başka bir iğne, işaretlenmiş olan ikinci giriş yoluna yerleştirilerek (resim 7) ortalama 100-150 ml SF ile üst eklem boşluğunun basınçlı irrigasyonu sağlanmıştır (resim 9). Bu şekilde eklem adezyonlarının kopması ve kimyasal mediyatörlerin uzaklaşması hedeflenmiştir (resim 10).



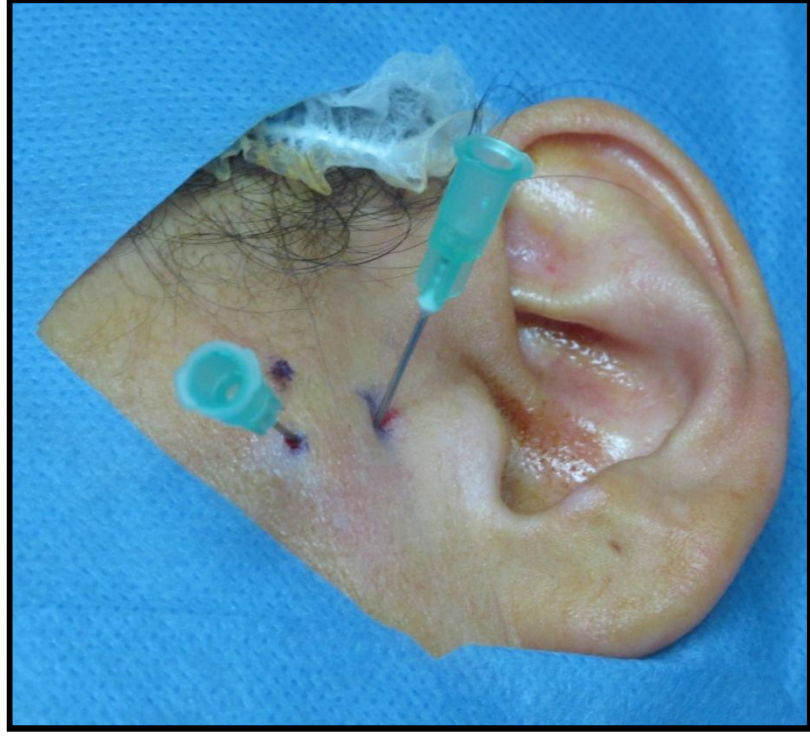
Resim 4: Artrosentez için ilk giriş noktasına 20 gaugelik iğnenin yerleştirilmesi



Resim 5: Üst eklem boşluğuna 2 ml SF verilmesi



Resim 6: Üst eklem boşluğuna verilen SF'in negatif aspirasyonu



Resim 7: Artrosentez için ikinci 20 gaugelik iğnenin yerleştirilmesi



Resim 8: Ağız kapatıldığında iğnelerin birbirlerine yaklaşması ile giriş noktalarının kontrolü



Resim 9: Üst eklem boşluğunun basınçlı irrigasyonu



Resim 10: Ağız açma ve kapama hareketleri ile irrigasyonun tamamlanması

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (n=15) % 0,9 g'lık SF 2 ml, ikinci gruba (n=15) sodyum hyalüronat 2 ml (*Orthovisc® 30 mg/2ml İntra-Artiküler Enjeksiyon için Kullanıma Hazır Steril Enjektör*) artrosentez sonrası intraartiküler olarak uygulanmıştır (resim 11). Çalışma grubu için sodyum hyalüronat hazır steril enjektörde kullanılmıştır. Bununla birlikte kontrol grubu için uygulanan solüsyonlar firmadan temin edilen aynı formattaki enjektör içine hazırlanarak kullanılmıştır. Çalışma ilaçları operasyon odası dışında hemşire tarafından hazırlanmış ve A-B olarak işaretlenmiştir. Uygulanan çalışma ilacı, cerrah ve hasta tarafından bilinmeden hasta takip formuna kaydedilmiştir.



Resim 11: HA veya SF enjeksiyonu

Elde edilen her bir seyreltik sinoviyal sıvı örneği 4 eşit parçaya bölünerek ependorf tüplere aktarılmıştır (resim 12). Örnekler M.Ü.D.H.F. Biyokimya Bilim Dalı'nda -20° C'ye kadar soğutulabilen derin dondurucuya aktarılmıştır.



Resim 12: Alınan dilüe sinoviyal sıvı örneklerinin ependorf tüplere aktarılması

İşlem sonrasında hastaların M.A.A. ve VAS değerleri hekim tarafından ölçülerek kayıt edilmiştir (resim 13). Hastaların, kendilerine verilen formlara 3. gün, 1. hafta, 2. hafta ve 1. ay sonundaki şekilli ağrı skala değerlerini (0=ağrı yok 1=çok az 2=biraz fazla 3=daha fazla 4=çok ağrı 5=dayanılmayacak kadar çok ağrı) kayıt etmeleri istenmiştir (Ek 4). M.A.A. değerleri ve çiğneme kaslarının palpasyonundaki ağrı 1. hafta, 1. ay ve 3. ay sonunda hekim tarafından ölçülerek kayıt edilmiştir.



Resim 13: Operasyon sonrası M.A.A.'nın ölçülmesi

İşlem sonrasında hastalara postoperatif enfeksiyondan korunmak amacıyla amoksisilin+klavulanik asit (*Augmentin BID 1 gr tablet®*) ve ihtiyaç duyduklarında ağrıyı gidermek amacıyla diklofenak potasyum (*Cataflam draje®*) reçete edilmiştir. Operasyon bölgesi kapatılmış ve ayrıca hastalara yumuşak diyet, sıcak uygulama ve pasif gerdirme hareketleri önerilmiştir (resim 14).

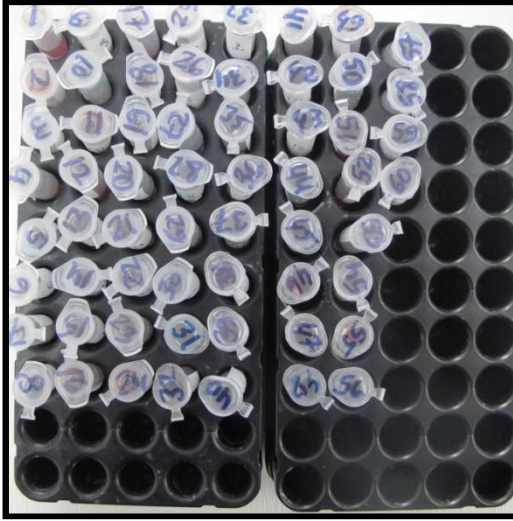
Yaklaşık 4 hafta sonra aynı prosedür ile 2. seans atosentez işlemi uygulanmış ve 2. seans numuneleri toplanmıştır.



Resim 14: Operasyon sahasının kapatılması

5.3. Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Hazırlanması

Tüm örnekler, 20 gauge'luk iğne kullanılarak üst eklem boşluğuna 2 ml'lik SF solüsyonu ile 3-4 kez enjekte edilip aspire edilerek dilüe sinoviyal sıvı olarak toplanmıştır. Örneklerin ortalama hacmi 2,1 ml idi (resim 15). Alınan örneklerin biyokimyasal analizleri M.Ü.D.H.F. Biyokimya Bilim Dalı'nda Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile IL-6, TNF- α ve IL-8 DIA Source marka ticari kitler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Alınan örnekler santrifüj edildikten sonra değerlendirilmiştir (resim 16).



Resim 15: Alınan sinoviyal sıvı örnekleri



Resim 16: Alınan örneklerin santrifüj cihazına yerleştirilmesi

5.3.1. Total Protein Tayini

Bu metotta önce proteinler alkali ortamda bakır iyonları ile reaksiyona sokulur. Daha sonra fosfomolibdik - fosfotungstik asit reaktifi (folin reaktifi) ile indirgenir. Oluşan mavi rengin şiddeti spektrofotometrik olarak değerlendirilir. Oluşan mavi rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile orantılıdır (136).

Kullanılan çözeltiler:

- A çözeltisi : Sodyum karbonat çözeltisi (%2 g)
- Bakır sülfat çözeltisi (%1 g)
- Sodyum potasyum tartarat çözeltisi (%2 g)
- B çözeltisi : %1 g'lık bakır sülfat çözeltisi ile %2 g'lık sodyum potasyum tartarat çözeltisi eşit hacimde karıştırılarak kullanılır
- C çözeltisi : 50 ml A çözeltisi ve 1 ml B çözeltisi karıştırılarak kullanılır
- Folin çözeltisi
- Serum fizyolojik (%0,9 g NaCl)
- Protein stok standart çözeltisi (%100 mg'lık albumin çözeltisi)
- Protein çalışma standart çözeltileri



Resim 17: Total protein tayini

Deneyin yapılışı:

Alınan sinoviyal sıvı örnekleri, 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant’dan 50 µl alınarak tüm örneklerin total protein miktarları aşağıdaki gibi çalışıldı:

	Numune	St1 % 5 mg Albumin	St2 %10 mg Albumin	St3 %15 mg Albumin	St4 %20 mg albumin	Kör
Albumin (%100mg)	-	25 µl	50 µl	75 µl	100µl	-
Sinoviyal Sıvı (Süpernatat)	50 µl	-	-	-	-	-
Serum Fizyolojik	450 µl	475 µl	450 µl	425 µl	400 µl	0,5 ml
Toplam Hacim	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Vorteks ile karıştırılır						
C Çözeltisi	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Vorteks ile iyice karıştırılır ve oda sıcaklığında 10 dakika bekletilir						
Folin Ayıracı	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml

Vorteks ile iyice karıştırılıp, oda sıcaklığında 30 dakika bekletilir, 30 dakika sonunda oluşan renkli bileşiğin absorbansı 500 nm’de köre karşı kaydedilir. Standart grafiği yardımıyla protein miktarı protein % mg cinsinden hesaplanır (136).

5.3.2. İnterlökin 6 Konsantrasyonunun Belirlenmesi

IL-6 tayini için DIASource IL-6-EASIA Kiti kullanıldı. Bu kit IL-6’nın farklı epitoplarına karşı spesifik özellikte monoklonal antikorlar (MAbs) uygulaması esasına dayanır. Bu yöntemde standart, kontrol ve örneklerin monoklonal antikor (MAb1) kaplı kuyucuklara konulmasının ardından, ortama IL-6 için spesifik olan enzim bağlı diğer monoklonal antikor (MAb2) eklenir. Sandviç formasyonuna (MAb1 – IL-6 – MAb2 – Enzim) izin veren inkübasyon periyodunun ardından, bağlanmayan enzim işaretli antikorları uzaklaştırmak için kuyucuklar yıkama çözeltisi ile yıkanır. Kromojenik substrat çözeltisi (TMB) ilave edilerek IL-6 bulunan kuyucuklarda renk değişimi oluşması sağlanır. Daha sonra reaksiyon durdurularak renkli bileşiğin absorbansı spektrofotometrede ölçülür. Ölçülen absorbans IL-6 ile konsantrasyonu ile orantılıdır.

Deneyin Yapılışı:

- Tüm örnekler oda ısısına getirildi,
- Örnekler 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi,
- Tüm kuyucuklara 50 µl inkübasyon tamponu eklendi,
- 100 µl standart (kalibratör), kontrol ve numune uygun kuyucuklara eklendi,
- 1 saat oda sıcaklığında 700 rpm’de hafif çalkalanarak inkübe edildi,
- 0,4 ml yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı,
- 100 µl enzim bağlı antikor ve 50µl örnek dilüenti tüm kuyucuklara koyuldu,
- 1 saat oda sıcaklığında 700 rpm’de hafif çalkalanarak inkübe edildi,
- 0,4 ml yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı,
- 15 dakika içinde 200 µl kromojenik çözelti ilave edildi,
- 700 rpm’de çalkalanarak 15 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi,
- 100 µl reaksiyonu durdurucu çözelti eklendi,

- Absorbanslar 450-490 nm’de okundu.

5.3.3. Tümör Nekroz Faktör α Konsantrasyonunun Belirlenmesi

TNF- α tayini için DAsource TNF- α -EASIA Kiti kullanıldı. Bu kit TNF- α ’nın farklı epitoplarına karşı spesifik özellikte monoklonal antikorlar (MAbs) uygulaması esasına dayanır. Bu yöntemde standart, kontrol ve örneklerin monoklonal antikor (MAB1) kaplı kuyucuklara konulmasının ardından, ortama TNF- α için spesifik olan enzim bağlı diğer monoklonal antikor (MAB2) eklenir. Sandviç formasyonuna (MAB1 – TNF- α – MAB2 – Enzim) izin veren inkübasyon periyodunun ardından, bağlanmayan enzim-işaretli antikorları uzaklaştırmak için kuyucuklar yıkama çözeltisi ile yıkanır. Kromojenik substrat çözeltisi (TMB) ilave edilerek TNF- α bulunan kuyucuklarda renk değişimi oluşması sağlanır. Daha sonra reaksiyon durdurularak renkli bileşiğin absorbansı spektrofotometrede ölçülür. Ölçülen absorbans TNF- α ile konsantrasyonu ile orantılıdır.

Deneyin Yapılışı:

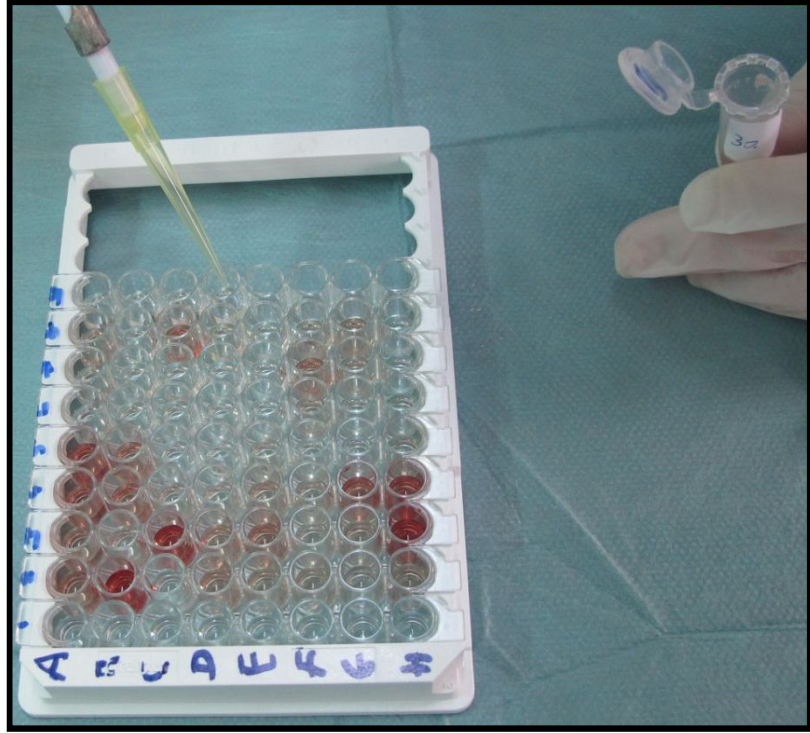
- Tüm örnekler oda ısısına getirildi,
- Örnekler 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi,
- Tüm kuyucuklara 50 μ l inkübasyon tamponu eklendi,
- 200 μ l standart (kalibratör), kontrol ve örnek uygun kuyucuklara koyuldu,
- 2 saat oda sıcaklığında 700 rpm’de çalkalanarak inkübe edildi,
- 0,4 ml yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı,
- 100 μ l kalibratör 0 tüm kuyucuklara eklendi,
- 50 μ l enzim bağlı antikor kuyucuklara koyuldu,
- 2 saat oda sıcaklığında 700 rpm’de çalkalanarak inkübe edildi,
- 0,4 ml yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı,
- 15 dakika içinde 200 μ l kromojenik çözelti tüm kuyucuklara eklendi,
- 30 dakika oda sıcaklığında 700 rpm’de çalkalanarak karanlıkta inkübe edildi,
- 50 μ l reaksiyonu durdurucu çözelti kuyulara eklendi,
- Absorbanslar 450-490 nm’de okundu.

5.3.4. İnterlökin 8 Konsantrasyonunun Belirlenmesi

IL-8 tayini için DIAsource IL-8-EASIA Kiti kullanıldı. Bu kit IL-8'in farklı epitoplarına karşı spesifik özellikte monoklonal antikorlar (MAbs) uygulaması esasına dayanır. Bu yöntemde standart, kontrol ve örneklerin monoklonal antikor (MAb1) kaplı kuyucuklara konulmasının ardından, ortama IL-8 için spesifik olan enzim bağlı diğer monoklonal antikor (MAb2) eklenir. Sandviç formasyonuna (MAb1 – IL-8 – MAb2 – Enzim) izin veren inkübasyon periyodunun ardından, bağlanmayan enzim işaretli antikorları uzaklaştırmak için kuyucuklar yıkama çözeltisi ile yıkanır. Kromojenik substrat çözeltisi (TMB) ilave edilerek IL-8 bulunan kuyucuklarda renk değişimi oluşması sağlanır. Daha sonra reaksiyon durdurularak renkli bileşiğin absorbansı spektrofotometrede ölçülür. Ölçülen absorbans IL-8 ile konsantrasyonu ile orantılıdır.

Deneyin Yapılışı:

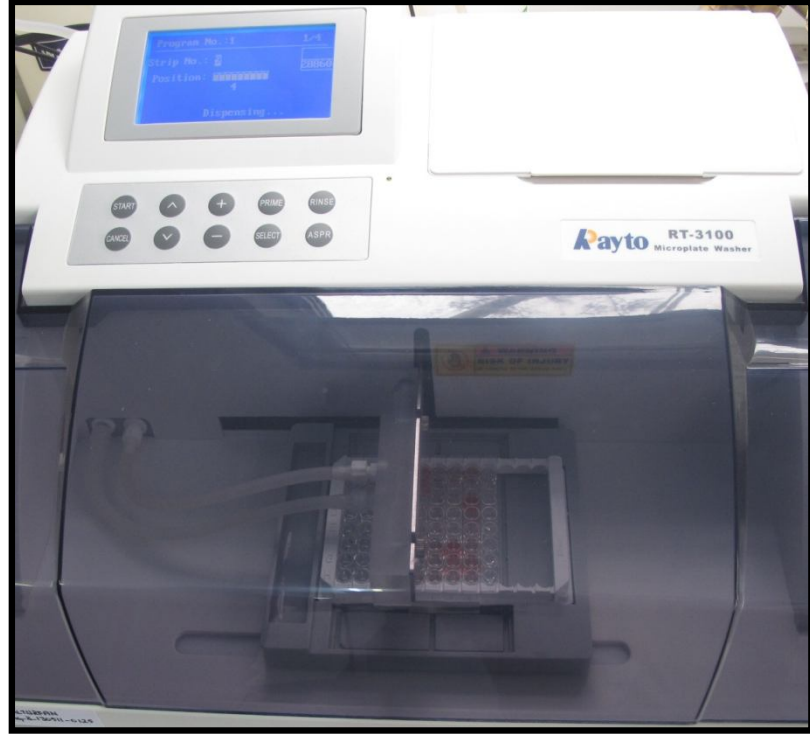
- Tüm örnekler oda ısısına getirildi,
- Örnekler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi,
- Tüm kuyucuklara 0,1 ml inkübasyon tamponu eklendi,
- 0,1 ml standart (kalibratör), kontrol ve örnek uygun kuyucuklara koyuldu,
- Tüm kuyucuklara 50 µl anti IL-8 HRP konjugatı eklendi,
- 2 saat oda sıcaklığında 700 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi,
- 0,4 ml yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı,
- Tüm kuyucuklara 0,2 ml revelasyon solusyonu eklendi,
- 30 dakika oda sıcaklığında 700 rpm'de çalkalanarak inkübe edildi,
- 50 µl reaksiyonu durdurucu çözelti kuyucuklara eklendi,
- Absorbanslar 450 nm'de okundu.



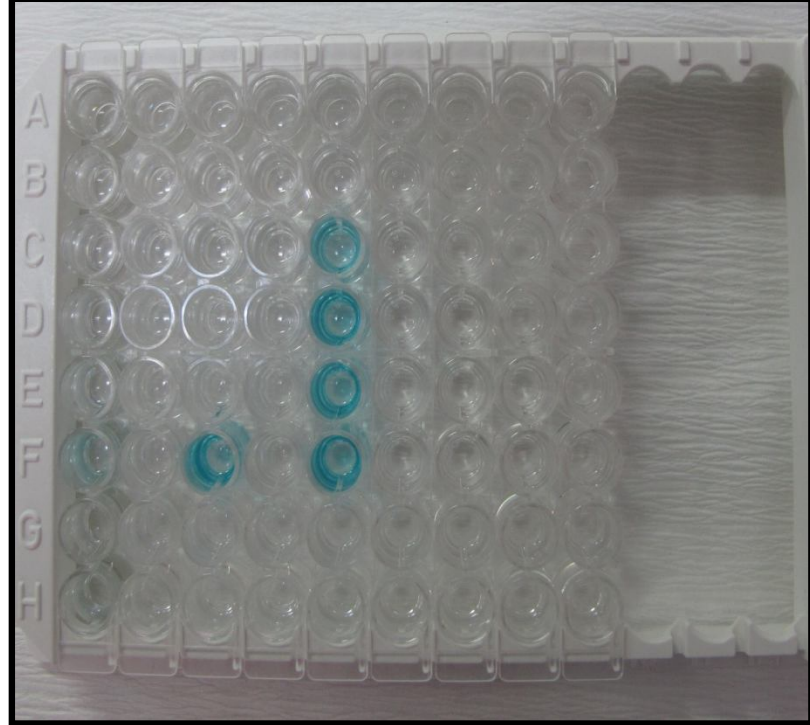
Resim 18: Örneklerin plakalara yerleştirilmesi



Resim 19: Örneklerin inkübasyonu



Resim 20: Örneklerin yıkanması



Resim 21: Örneklerin okunmaya hazır hale gelmesi

5.4. İstatistiksel İnceleme

Yapılan tedavinin başarı kriteri maksimum ağız açıklığının 38 mm'den fazla olması ve VAS değerlerinin başlangıç skorlarına göre daha düşük skorda olması olarak belirlendi.

İstatistiksel analizde SPSS for Windows 15.0 (Chi., IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama±standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük) değer olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiş olup, normal dağılıma uyduğu belirlenen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında bağımsız gruplarda t testi, uygun dağılmayan değişkenlerin karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Grup içi tekrarlanan biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırmasında ise Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesinde kullanılan kutu grafiği (box plot); ilgili değişken bakımından veri için hazırlanan beş sayılı özetleme tablosu gösterimini grafiksel olarak özetlemeye dayalıdır. Özellikle merkezsel konum, yayılma, çarpıklık ve basıklık yönünden verileri özetlemek ve uç değerleri tanımlamak için kullanılır. Veri seti için; kutunun ortasında yer alan kalın çizgiye karşılık gelen medyan (ortanca), kutunun alt çizgiden aşağı doğru uzanan çizginin en altındaki noktaya karşılık gelen değer minimum (en küçük gözlem değeri), kutunun alt çizgisine karşılık gelen değer Q1 (birinci dörttebirlik-çeyreklik) ve kutunun üst çizgisine karşılık gelen değer Q3 (üçüncü dörttebirlik-çeyreklik) ve kutunun üst çizgiden yukarı doğru uzanan çizginin en üstündeki noktaya karşılık gelen değer X_{maks} (en büyük gözlem değeri) olarak gösterilir.

Kutunun en küçük değeri kutunun alt çizgisi ile gösterilen birinci dörttebirlik Q1 ve en büyük değeri kutunun üst çizgisi ile gösterilen üçüncü dörttebirlik Q3 olur. Bu kutunun uzunluğu $Q3 - Q1$ olur yani kutunun alt çizgisine karşılık gelen %75

ve %25'e karşılık değerler arası farktır. Kutunun üst çizgisinden (%75'e karşılık gelen değer) yukarı doğru uzanan çizginin sonu maksimum değeri gösterir. Kutunun alt çizgisinden (%25'e karşılık gelen değer) aşağı doğru uzanan çizginin sonu minimum değeri gösterir. Bazen minimum ve maksimum değerler uç değerlerse bu durumda minimum ve maksimum değerler özel olarak çizginin dışında birer boş nokta halinde gösterilebilmektedir.

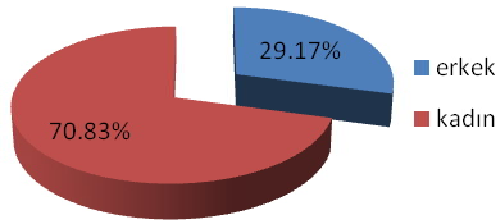
6. BULGULAR

6.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalara Ait Bilgiler

Alınan sinoviyal sıvı örneklerinde incelenen biyokimyasal parametreler arasında total protein tayini de yer almakta idi. Total protein değerleri çok yüksek çıkan 6 hasta, çalışmanın standardizasyonunu etkileyebileceği için çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmadan çıkarılan hastaların 1 tanesi artrosentez +hyalüronik (HA) asit uygulanan grupta, 5 tanesi ise artrosentez+serum fizyolojik (SF) uygulanan grupta bulunmaktaydı.

Artrosentez işlemi sonrasında ağrının başlangıçtaki ağrıya oranla azalması ve M.A.A.'nın 38 mm'den fazla olması tedavinin başarı kriteri olarak kabul edilmiştir.

17'si kadın (%70,83), 7'si erkek (%29,17) ve yaşları 18-43 arasında değişen (ortalama $26,87 \pm 7,92$) toplam 24 hastanın; 14 tanesi artrosentez+hyalüronik asit uygulanan grupta (HA), 10 tanesi ise artrosentez+serum fizyolojik (SF) uygulanan grupta bulunmaktadır (Şekil 10).



Şekil 10: Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Kadınların sayısı erkeklere göre daha yüksektir. Hastaların yaş ortalamasının normal dağılımda olduğu görülmektedir ($p>0,05$).

6.2. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımlarının Karşılaştırılması

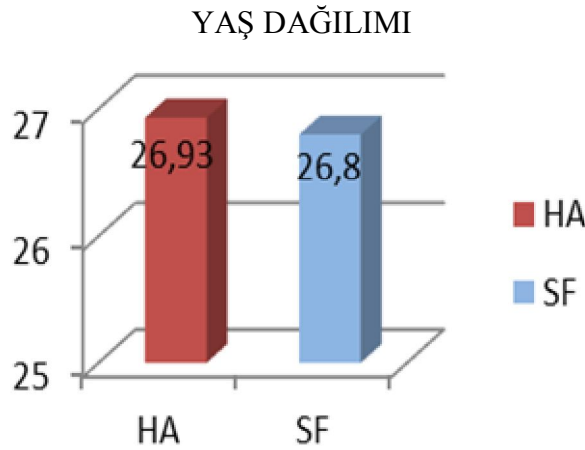
Gruplara göre yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). HA grubunda yaş ortalaması $26,93\pm7,76$, SF grubunda ise $26,80\pm8,07$ olarak görülmektedir. Gruplar arası yaş ortalaması normal dağılıma uymaktadır (Tablo 1, Şekil 11).

Tablo 1: Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyet Karşılaştırması

	Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p
Yaş	$26,93\pm7,76$	$26,80\pm8,07$	0,969*
Erkek	n=3 %21,4	n=4 %40	0,393**
Kadın	n=11 %78,6	n=6 %60	

*Bağımsız gruplarda t testi sonucudur.

**Fisher's Exact test (Fisher'in kesin testi) sonucudur.

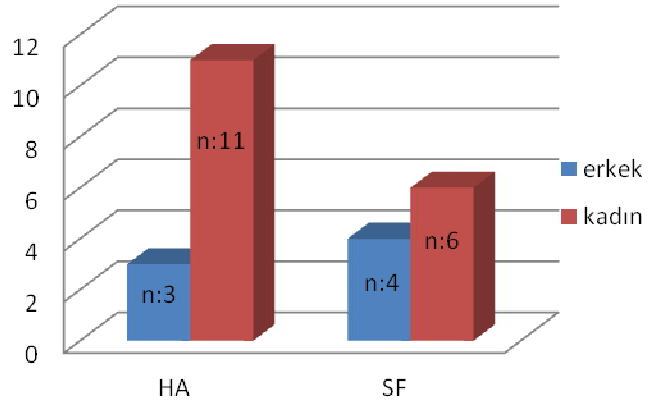


Şekil 11: Gruplara Göre Yaş Dağılımı

HA: artrosentez+hyalüronik asit, SF:artrosentez+serum fizyolojik uygulanan grup

Gruplara göre cinsiyet dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). HA grubunda 11 kadın, 3 erkek; SF grubunda ise 6 kadın, 4 erkek hasta bulunmaktadır. Kadınların oranı her iki grupta yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 12).

CİNSİYET DAĞILIMI



Şekil 12: Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

HA: artrosentez+hyalüronik asit, SF:artrosentez+serum fizyolojik uygulanan grup

6.3. Klinik Şikayetler

Araştırılan klinik şikayetlerin karşılaştırılması Tablo 2’de yer almaktadır. Her iki grupta da bruksizm, kulak ağrısı, ağız açmada kısıtlılık, yaşam kalitesinin etkilenmesi gibi klinik şikayetlerde artış olmasına rağmen bu artış istatistiki açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 2: Klinik Şikayetlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
Maloklüzyon	Var	n=6 %42,9	n=7 %70	0,240
	Yok	n=8 %57,1	n=3 %30	
Travma	Var	n=6 %42,9	n=3 %30	0,678
	Yok	n=8 %57,1	n=7 %70	
Ortodonti	Var	n=3 %21,4	n=0 %0	0,239
	Yok	n=11 %78,6	n=10 %100	
Bruksizm	Var	n=12 %85,7	n=7 %70	0,615
	Yok	n=2 %14,3	n=3 %30	
Eklemde Ses	Var	n=10 %71,4	n=5 %50	0,403
	Yok	n=4 %28,6	n=5 %50	
Kulak Ağrısı	Var	n=7 %50	n=7 %70	0,421
	Yok	n=7 %50	n=3 %30	
Boyun Ağrısı	Var	n=4 %28,6	n=1 %10	0,358
	Yok	n=10 %71,4	n=9 %90	
Açma Zorluğu	Var	n=12 %85,7	n=8 %80	1,00
	Yok	n=2 %14,3	n=2 %20	
Konfor Bozukluğu	Var	n=12 %85,7	n=8 %80	1,00
	Yok	n=2 %14,3	n=2 %20	

*Fisher’s Exact test (Fisher’in kesin testi) sonucudur.

6.4. MRG Sonuçları

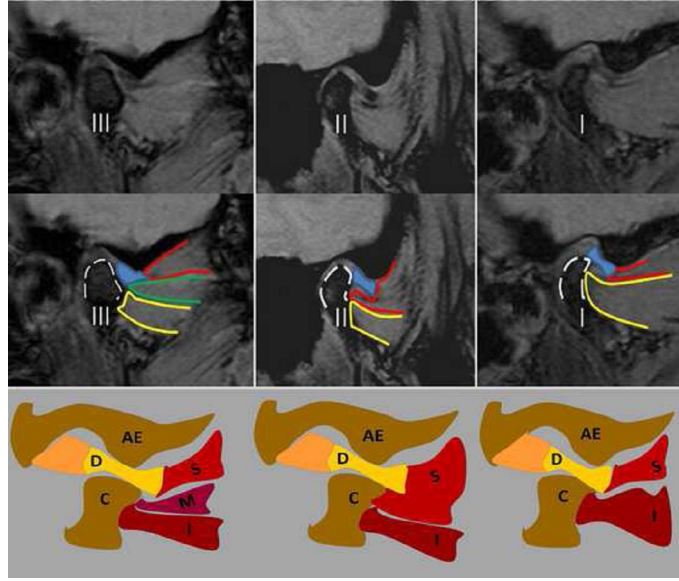
MRG sonuçları değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$, Tablo 3).

Tablo 3: MRG Sonuçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
Efüzyon	Var	n=8 %57,1	n=2 %20	0,104
	Yok	n=6 %42,9	n=8 %80	
Disk Dejenerasyonu	Var	n=9 %64,3	n=8 %80	0,653
	Yok	n=5 %35,7	n=2 %20	
Osteoartrit	Var	n=5 %35,7	n=6 %60	0,408
	Yok	n=9 %64,3	n=4 %40	
Sublüksasyon	Var	n=4 %28,6	n=4 %40	0,673
	Yok	n=10 %71,4	n=6 %60	
Dislokasyon	Var	n=6 %42,9	n=4 %40	1,00
	Yok	n=8 %57,1	n=6 %60	
Hipermobilite	Var	n=2 %14,3	n=3 %30	0,615
	Yok	n=12 %85,7	n=7 %70	
Hipomobilite	Var	n=8 %57,1	n=7 %70	0,678
	Yok	n=6 %42,9	n=3 %30	

*Fisher's Exact test (Fisher'in kesin testi) sonucudur.

TMR teşhisi konulan hastaların, lateral pterigoid kas (LPM) yapışma varyasyonları MRG sonuçlarında değerlendirilmiştir. Klinik şikayetlerin bulunduğu eklem bölgesi ve LPM yapışma varyasyonları arasında ilişki olup olmadığı karşılaştırılmıştır (50) (Tablo 4, Şekil 13). Hasta grubumuzda LPM yapışma varyasyonlarından tip 1 oranı daha yüksek olmakla birlikte klinik şikayet varlığı ile yapışma varyasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).



Şekil 13: Lateral pterigoid kasın yapışma varyasyonları (50)

I: lateral pterigoid kasın alt karnı kondile, üst karnı diske yapışmaktadır.

II: lateral pterigoid kasın alt karnı kondile, üst karnı hem kondil hem diske yapışmaktadır.

III: lateral pterigoid kasın alt ve orta karnı kondile, üst karnı diske yapışmaktadır.

AE: artiküler eminens, D:disk, C:kondil, S:superior lateral pterigoid kas, M:medial lateral pterigoid kas, I: inferior lateral pterigoid kas

Tablo 4: LPM Yapışma Varyasyonlarını Gruplara Göre Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
LPM sağ	Tip 1	7 %50	8 %80	0,207
	Tip 2	4 %28,6	2 %20	
	Tip 3	3 %21,4	0	
LPM sol	Tip 1	8 %57,1	8 %80	0,272
	Tip 2	3 %21,4	2 %20	
	Tip 3	3 %21,4	0	

*Pearson ki-kare testi sonucudur.

6.5. Şikayet Olan Eklem Bölgesi

Klinik şikayet oluşturan eklem bölgesi gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$, Tablo 5).

Tablo 5: Etkilenen Eklem Bölgesinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	Toplam
Etkilenen Eklem	Sağ	7 %50	3 %30	10 %41,7
	Sol	2 %14,3	4 %40	6 %25
	Bilateral	5 %35,7	3 %30	8 %33,3
Toplam		14 %100	10 %100	24 %100

$p= 0.340^*$

* Pearson ki-kare testi sonucudur.

6.6. VAS Skorları

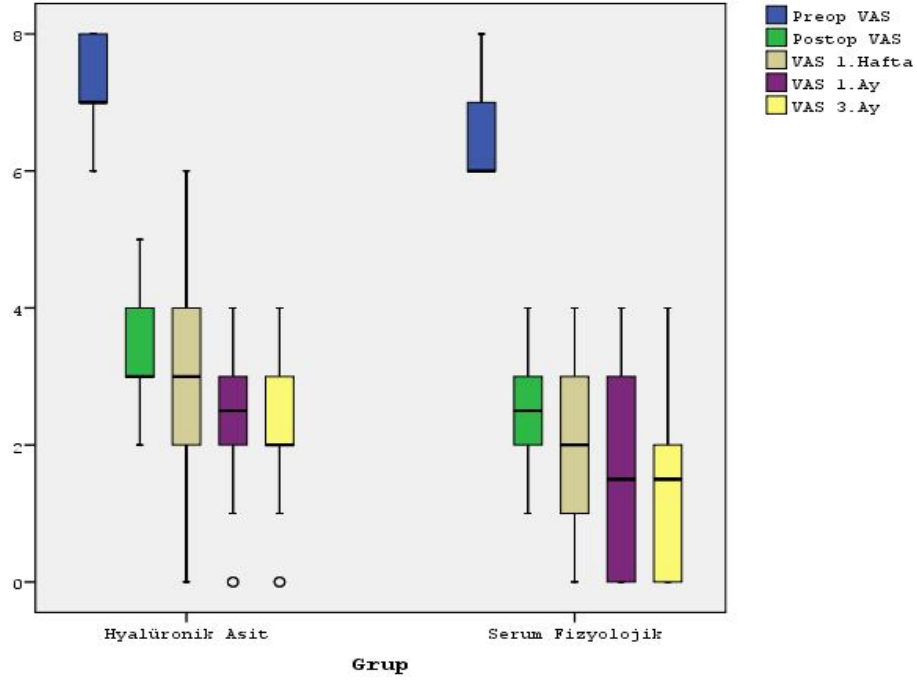
Çalışmamıza katılan hasta grubunun operasyon öncesi (preop), operasyon sonrası (postop), 1. hafta, 1. ay ve 3. ay VAS skorları karşılaştırılmıştır. İstatistiksel açıdan; Mann Whitney U testi sonucu ortanca=medyan üzerinden karşılaştırma yaptığı için bu testin kullanıldığı karşılaştırmalarda ortanca (en küçük-en büyük)=medyan (en küçük-en büyük) verilmesi daha doğru bir yaklaşım olmakla birlikte Tablo 6'da ortalama $\pm$ standart sapma değerleri de verilmiştir. Gruplar arasında sadece operasyon öncesi VAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur. HA grubunda operasyon öncesi VAS skoru ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülürken ($p<0,05$), diğer karşılaştırmalarda da yine HA grubunda yüksekliğin bulunduğu fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Tablo 6, Şekil 14).

Tablo 6: Preop, Postop, 1. hafta, 1. ay, 3. ay VAS Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
VAS Preop	7,29 $\pm$ 0,73	6,50 $\pm$ 0,71	0,015*
VAS Postop	3,36 $\pm$ 1,01 3(2-5)	2,50 $\pm$ 1,08 2,5(1-4)	0,079**
VAS 1. hafta	3,00 $\pm$ 1,62 3(0-6)	2,00 $\pm$ 1,33 2(0-4)	0,112**
VAS 1. ay	2,29 $\pm$ 1,27 2,5(0-4)	1,60 $\pm$ 1,43 1,5(0-4)	0,229**
VAS 3. ay	2,14 $\pm$ 1,17 2(0-4)	1,50 $\pm$ 1,35 1,5(0-4)	0,194**

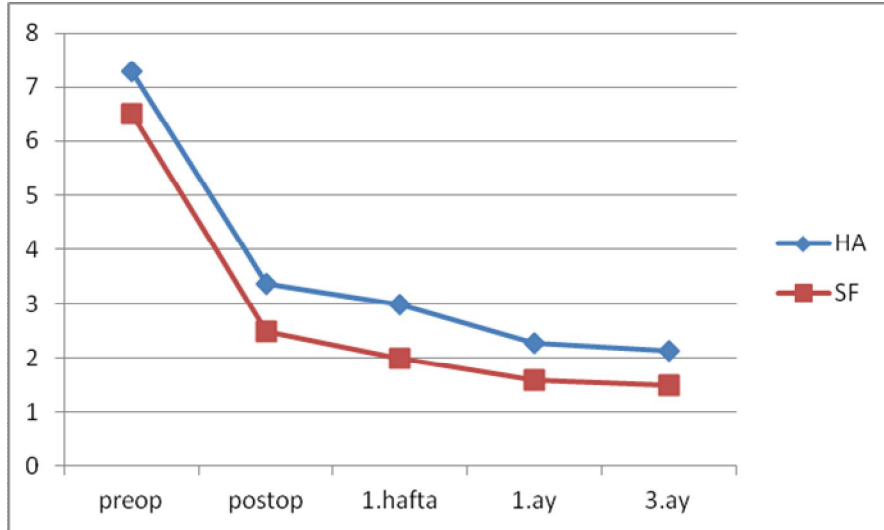
*Bağımsız gruplarda t testi sonucudur.

** Mann Whitney U testi sonucudur.



Şekil 14: VAS Değerlerinin Kutu Grafiğinde Gösterimi

VAS skorları-zaman eğrisinde her iki grubun ortanca değerleri karşılaştırıldığında; VAS değerlerinin zaman içinde birbirlerine paralel olarak azaldığı görülmektedir (Şekil 15).



Şekil 15: Preop, Postop, 1. hafta, 1. ay, 3. ay VAS Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılma Grafiği

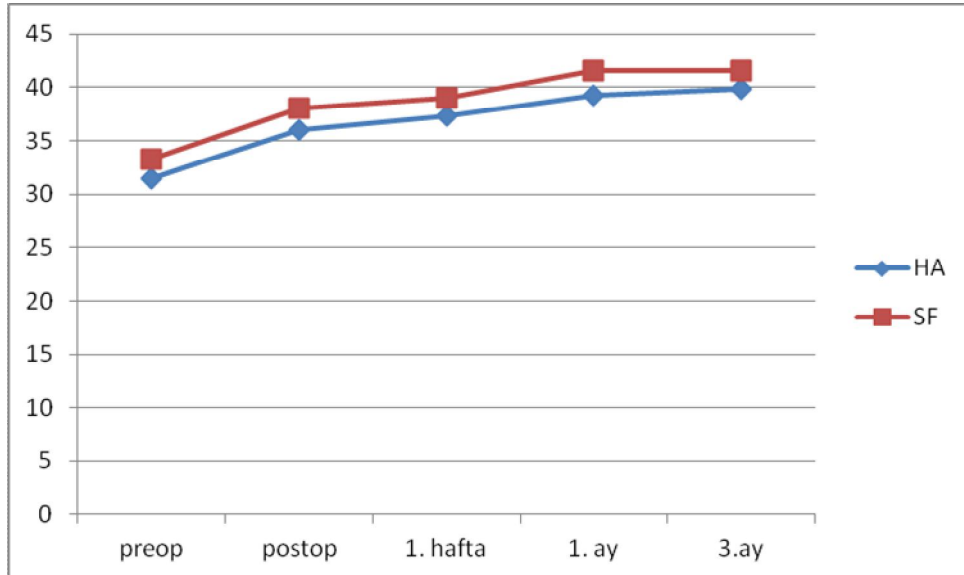
6.7. Maksimum Ağız Açıklığı (M.A.A)

M.A.A değerleri; her iki grupta da operasyon öncesi ve sonrası, 1. hafta, 1. ay, 3. ay olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p>0,05$, Tablo 7). Her iki grup kendi içlerinde değerlendirildiğinde; işlem sonrası ve takiplerde M.A.A'nın giderek artmakta olduğu ve bu durumun her iki grupta birbirine paralel seyrettiği görülmekle birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 7, Şekil 16 ve 17).

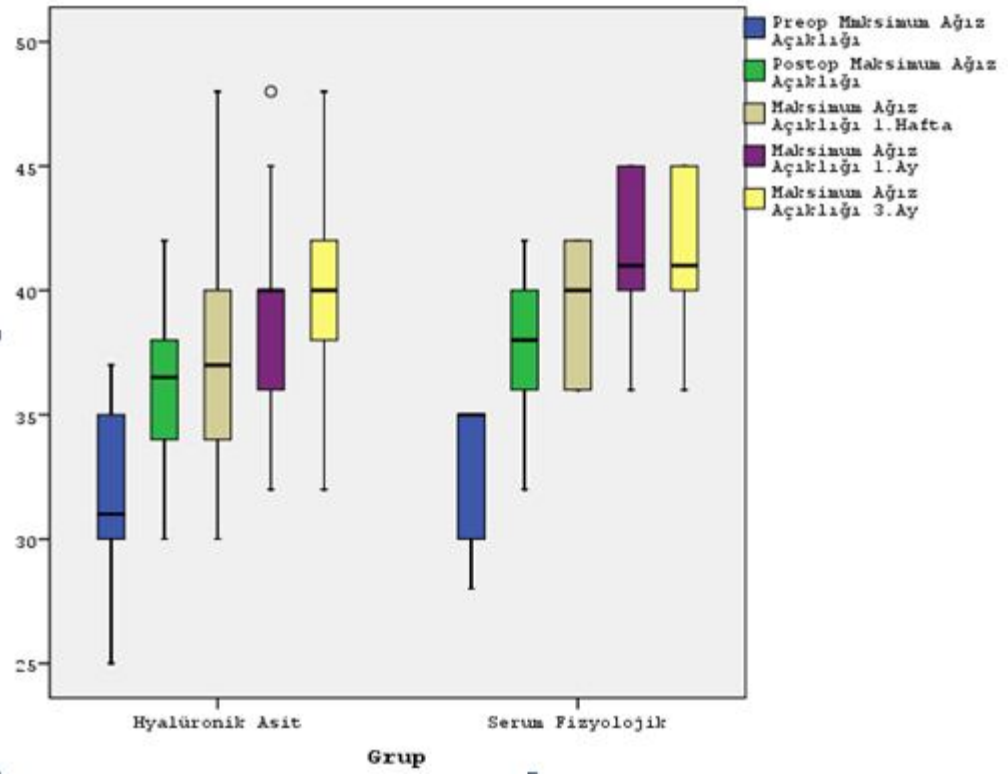
Tablo 7: Preop, Postop, 1. hafta, 1. ay, 3. ay M.A.A. Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
M.A.A. Preop	31,43±3,610	33,20±2,741	0,206
M.A.A. Postop	36,07±3,605	38,00±3,266	0,193
M.A.A. 1. hafta	37,29±4,393	39,00±2,708	0,287
M.A.A. 1. ay	39,21±4,154	41,50±3,206	0,160
M.A.A. 3. ay	39,86±4,240	41,50±3,206	0,314

*Bağımsız gruplarda t testi sonucudur.



Şekil 16: Preop, Postop, 1. hafta, 1. ay, 3. ay M.A.A. Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılma Grafiği



Şekil 17: M.A.A. Değerlerinin Kutu Grafiğinde Gösterimi

6.8. Komplikasyon

TMD teşhisi konulan ve 2 farklı gruba ayrılarak artrosentez işlemi uygulanan hastalarda herhangi bir komplikasyon görülmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Komplikasyon Durumunun Gruplara Göre Karşılaştırılması

Komplikasyon	Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)
Var	14 %100	10 %100
Yok	0 %0	0 %0

6.9. Biyokimyasal Sonuçlar

Çalışmaya katılan hastaların total protein değerleri çok yüksek olan toplam 6 hasta standardizasyonu bozabileceği düşünülerek çalışmadan çıkarılmıştır.

Sitokin tayinlerinde deteksiyon limitinin altında kalan değerler sıfır olarak kabul edilmiştir.

6.9.1. Total Protein Sonuçları

Total protein miktarları %mg cinsinden hesaplanmış, daha sonra mg/ml cinsine çevrilerek değerlendirilmiştir.

HA ve SF gruplarının 1. seans total protein miktarı ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,725$). İkinci seanslarda total protein miktarı SF grubunda HA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,032$) (Tablo 9).

HA ve SF grubunun 1. seans ve 2. seansları arasındaki total protein miktarındaki azalma HA grubunda daha yüksek oranda olmakla birlikte her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$, $p=0,022$) (Tablo 9).

Tablo 9: Total Protein Değerlerinin Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
Total Protein (mg/ml)	1. seans	2,06(0,65-6,42)	2,72(0,76-4,10)	0,725
	2. seans	0,30(0,23-2,37)	0,78(0,26-2,25)	0,032
	p**	0,001	0,022	

*Mann Whitney U testi sonucudur.

** Wilcoxon signed ranks (işaretili sıralar) testi sonucudur.

6.9.2. IL-6 Sonuçları

IL-6 değerleri; HA grubunda 1. seansta 3, 2. seansta 9 hastada; SF grubunda ise 1. seansta 5, 2. seansta 3 hastada deteksiyon limitinin altındadır. SF grubunda IL-6 miktarının 2. seansında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış söz konusudur ($p=0,314$) (Tablo 10, Şekil 18).

Tablo 10: IL-6 Direkt Sonuçlarının Karşılaştırması

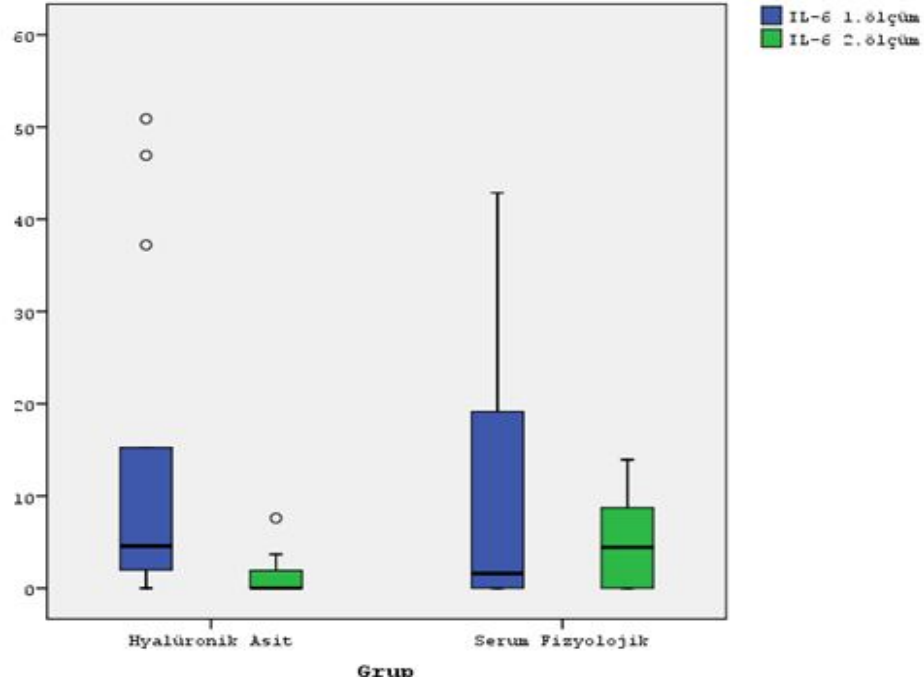
		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
IL-6 (pg/ml)	1. seans	4,57(0,00-50,89)	1,61 (0,00-42,87)	0,493
	2. seans	0,00(0,00-7,60)	4,78(0,00-13,92)	0,018
	p**	0,012	0,310	

*Mann Whitney U testi sonucudur.

** Wilcoxon signed ranks (işaretli sıralar) testi sonucudur.

Her iki grupta IL-6 değerlerinin 1. seans değerleri arasında anlamlı fark yok iken ($p>0,05$), 2. seanslarında SF grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,018$) (Tablo 10).

HA grubunun iki seansı arasındaki IL-6 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterirken ($p=0,012$), SF grubunun seansları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,310$) (Tablo 10).



Şekil 18: IL-6 Değerlerinin Kutu Grafiğinde Gösterimi

Alınan örnekler içindeki sinoviyal sıvının gerçek miktarı bilinmediğinden (ortalama 0,1 ml kabul edildi) IL-6, TNF- α ve IL-8 ölçülen değerleri protein değerlerine göre bölünerek standardize edilmiştir. Buna göre total protein değerlerine bölünerek hesaplanan IL-6 değerleri (standardize edilmiş IL-6 değerleri) karşılaştırıldığında; 1. ve 2. seanslarda gruplar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 11).

Direkt IL-6 ölçümünden farklı olarak; standardize edilen IL-6 değerleri; HA grubunda 2. seansta istatistiksel olarak anlamlı olmayacak derecede azalırken ($p=0,239$), SF grubunda ise 2. seanstaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,388$) (Tablo 11).

Tablo 11: Standardize Edilmiş IL-6 Değerinin Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
IL-6 (pg/mgProtein)	1. seans	2,96(0,00-24,73)	0,68(0,00-12,76)	0,355
	2. seans	0,00(0,00-15,25)	3,48(0,00-28,43)	0,074
	p**	0,239	0,388	

*Mann Whitney U testi sonucudur.

** Wilcoxon signed ranks (işaretili sıralar) testi sonucudur.

Direkt ve standardize edilmiş ölçümlerde sonuçlar birbirlerine yakın olmakla birlikte başarı durumu değerlendirilirken standardize edilmiş değerler göz önüne alınmıştır.

Birinci haftadaki klinik sonuçlara göre biyokimyasal değerler karşılaştırıldığında; HA uygulanan grupta tedavisi klinik olarak başarılı olan vakalarda IL-6 düzeyleri 2. ölçümlerde 1. ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede düşmüştür ($p=0,249$). Tedavinin başarısız olduğu vakalarda ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş söz konusudur ($p=0,028$) (Tablo 12).

SF uygulanan grupta ise başarılı ya da başarısız olan vakaların IL-6 değerlerinin 2 seans arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Ancak başarılı ($p=0,600$) olan gruptaki IL-6 miktarındaki azalma oranı, başarısız ($p=0,313$) olan gruba göre daha düşüktür (Tablo 12).

Tablo 12: IL-6 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. haftadaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi

Grup	1. hafta başarı durumu	P (IL-6 2. seans – IL-6 1. seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan Grup	Başarısız	0,028*
	Başarılı	0,249*
Serum Fizyolojik Uygulanan Grup	Başarısız	0,313*
	Başarılı	0,600*

*Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucudur.

Birinci aydaki klinik değerlendirme sonucuna göre ise; HA ve SF grubunda tedavisi klinik olarak başarılı olan ve olmayan hastaların IL-6 2. ve 1. seans ölçümleri arasındaki fark; her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte HA grubunda tedavisi başarılı olan ($p=0,093$) ve olmayan ($p=0,068$) vakalarda anlamlılığa yakın azalma görülmektedir (Tablo13).

Tablo 13: IL-6 Değerinin iki seans arası azalma miktarının 1. aydaki klinik başarı durumu ile ilişkisi

Grup	1. ay başarı durumu	P (IL-6 2.seans – IL-6 1.seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan Grup	Başarısız	0,068*
	Başarılı	0,093*
Serum Fizyolojik Uygulanan Grup	Başarısız	0,975*
	Başarılı	0,575*

*Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucudur.

Üçüncü aydaki klinik değerlendirme ile biyokimyasal sonuçlar karşılaştırıldığında; HA grubunun IL-6 düzeylerinin 2. ölçümlerde 1. ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüş olduğu görülmektedir ($p=0,037$). SF uygulanan grupta ise istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: IL-6 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 3. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi

Grup	3. ay başarı durumu	p (IL-6 2.seans – IL-6 1.seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan Grup	Başarısız	0,180*
	Başarılı	0,037*
Serum Fizyolojik Uygulanan Grup	Başarısız	0,675*
	Başarılı	0,575*

*Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucudur.

6.9.3. TNF- α Sonuçları

TNF- α değerleri; HA ve SF grubundaki hastaların tamamının 1. seansında deteksiyon limitinin üzerindedir. İkinci seanslarda ise sadece HA grubunda 3 hastada deteksiyon limitinin altındadır.

HA ve SF grubunun 1. seansları arasında TNF- α ; HA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,022$). İkinci seansta ise TNF- α ; SF grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,022$) (Tablo 15, Şekil 19).

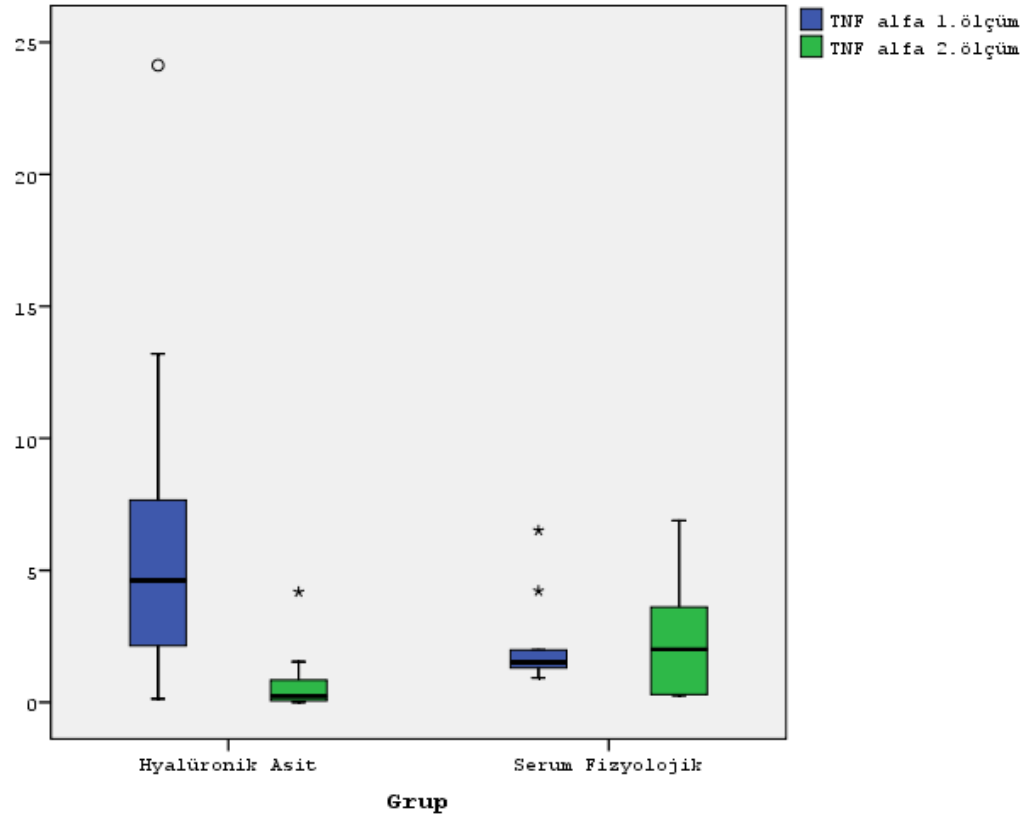
Seanslar arası; HA grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,002$), SF grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmektedir ($p=0,721$). Bu artış klinik başarı durumuyla bir bağlantı göstermemektedir. Bu nedenle artışın sistemik kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Tablo 15, Şekil 19).

Tablo 15: TNF- α Direkt Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
TNF-α (pg/ml)	1.seans	4,62(0,13-24,13)	0,23(0-4,18)	0,022*
	2.seans	1,52(0,92-6,51)	2,00(0,26-6,88)	0,022*
	p*	0,002**	0,721**	

*Mann Whitney U testi sonucudur.

** Wilcoxon signed ranks (işaretli sıralar) testi sonucudur.



Şekil 19: TNF-α Değerlerinin Kutu Grafiğinde Gösterimi

TNF-α değerleri IL-6 değerlerinde olduğu gibi total protein değerlerine göre standardize edildiğinde yine SF grubunda 2. seansta TNF-α miktarında artış söz konusudur, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,169$). HA grubunun 1. seans ve 2. seansları arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,026$) (Tablo 16).

Tablo 16: Standardize Edilmiş TNF-α Değerinin Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
TNF-α (pg/mgProtein)	1.seans	2,35(0,19-10,40)	0,69 (0,33-2,81)	0,079
	2.seans	0,80(0,00-2,56)	1,64(0,36-8,60)	0,061
	p**	0,026	0,169	

*Mann Whitney U testi sonucudur.

** Wilcoxon signed ranks (işaretili sıralar) testi sonucudur.

Başarı durumu değerlendirilirken standardize edilmiş değerler kullanılmıştır.

Birinci haftadaki klinik başarı durumu ile TNF-α değerleri karşılaştırıldığında; HA grubunda tedavisi başarılı olanlarda ve olmayanlarda da TNF-α düzeyleri 2.

ölçümde 1. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme görülürken (her ikisi için $p=0,028$), SF grubunda ise tedavisi başarılı ve başarısız olanlarda bulunan artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: TNF- α Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. haftadaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi

Grup	1. hafta başarı durumu	p^* (TNF- α 2. seans – TNF- α 1. seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan Grup	Başarısız	0,028*
	Başarılı	0,028*
Serum Fizyolojik Uygulanan Grup	Başarısız	0,715*
	Başarılı	0,753*

*Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucudur.

Birinci ay klinik değerlendirme ile TNF- α arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; HA grubunda tedavisi başarılı olan vakalarda TNF- α düzeylerinin, 2. ölçümlerde 1. ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görülmektedir ($p=0,007$) (Tablo 18).

Tablo 18: TNF- α Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi

Grup	1.ay başarı durumu	p^* (TNF- α 2.seans – TNF- α 1.seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan grup	Başarısız	0,144*
	Başarılı	0,007*
Serum Fizyolojik Uygulanan grup	Başarısız	0,953*
	Başarılı	0,859*

*Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucudur.

Üçüncü aydaki klinik başarı durumu değerlendirildiğinde; HA grubunda tedavinin başarılı olduğu vakalarda TNF- α düzeyleri, 2. ölçümlerde 1. ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($p=0,005$) (Tablo19).

Tablo 19: TNF- α Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 3. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi

Grup	3.ay başarı durumu	p^* (TNF- α 2.seans – TNF- α 1.seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan Grup	Başarısız	0,180*
	Başarılı	0,005*
Serum Fizyolojik Uygulanan Grup	Başarısız	0,859*
	Başarılı	0,953*

*Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucudur.

6.9.4. IL-8 Sonuçları

IL-8 tüm örneklerde deteksiyon limitinin üzerinde bulunmuştur. Her iki grupta da ikinci seanslarda IL-8 miktarı artmaktadır. Bu artış SF grubunda istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,013$), HA grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,470$) (Tablo 20, Şekil 20).

Tablo 20: IL-8 Direkt Sonuçlarının Karşılaştırması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
IL-8 (pg/mgProtein)	1. seans	318,30(107,60-1065,00)	161,55(64,20-320,90)	0,007
	2. seans	392,70(196,40-812,30)	434,35(158,90-1174,70)	0,953
	p**	0,470	0,013	

*Mann Whitney U testi sonucudur.

** Wilcoxon signed ranks (işaretli sıralar) testi sonucudur.

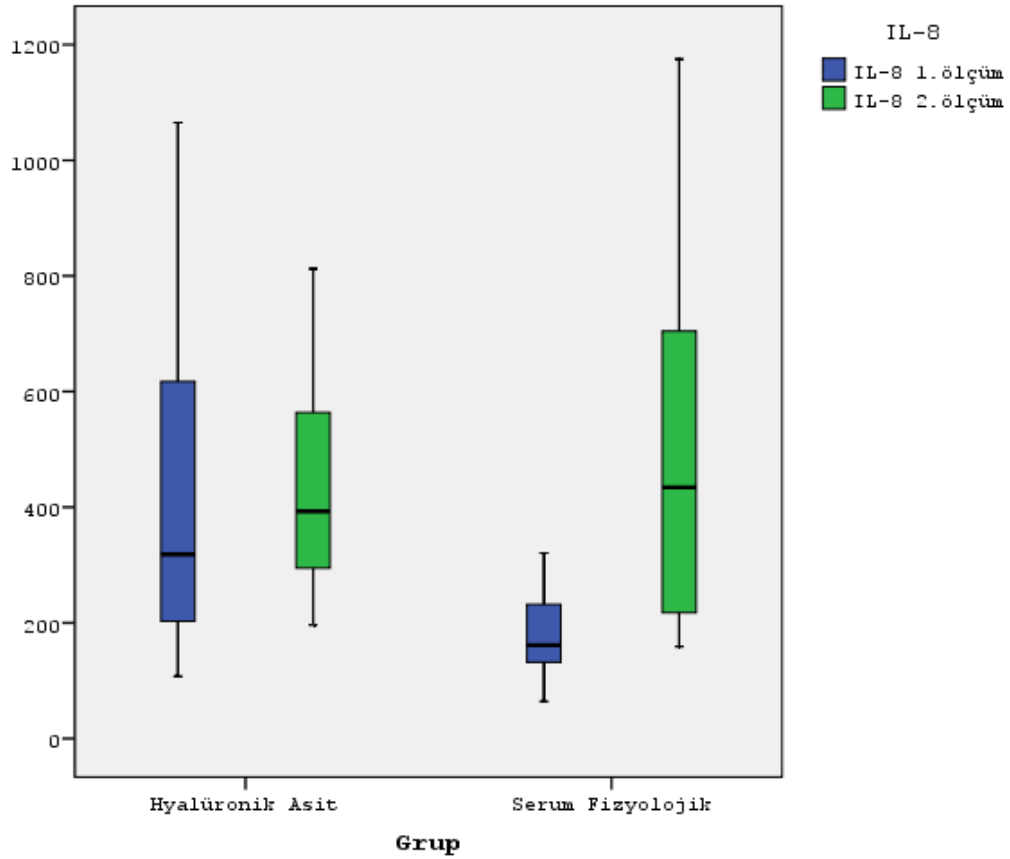
Standardize edilmiş değerler karşılaştırıldığında ise iki seans arasındaki artış miktarı HA ve SF grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$, $p=0,009$). Başlangıçta IL-8 HA uygulanan grupta SF uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0,018$) (Tablo 21).

Tablo 21: Standardize Edilmiş TNF- α Değerinin Karşılaştırılması

		Hyalüronik Asit Uygulanan Grup (n=14)	Serum Fizyolojik Uygulanan Grup (n=10)	p*
IL-8P (pg/mgProtein)	1. seans	317,75(27,55-352,80)	72,85(32,10-213,90)	0,019
	2. seans	1276(150,80-2516)	469,70(96,70-2940)	0,349
	p**	0,001	0,009	

*Mann Whitney U testi sonucudur.

** Wilcoxon signed ranks (işaretli sıralar) testi sonucudur.



Şekil 20: IL-8 Değerlerinin Kutu Grafiğinde Gösterimi

Birinci haftadaki klinik başarı durumu ile IL-8 arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece SF uygulanan gruptaki artış klinik olarak başarılı olan grupta istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,046$) (Tablo 22).

Tablo 22: IL-8 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. haftadaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi

Grup	1.hafta başarı durumu	p* (IL-8 2. seans – IL-8 1. seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan Grup	Başarısız	0,176*
	Başarılı	0,866*
Serum Fizyolojik Uygulanan Grup	Başarısız	0,068*
	Başarılı	0,046*

* Wilcoxon signed ranks (işaretli sıralar) testi sonucudur.

Birinci haftadaki durma benzer olarak 1. ayda yine sadece SF uygulanan ve başarılı olan grupta IL-8 miktarı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış durumdadır (Tablo 23).

Tablo 23: IL-8 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 1. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi

Grup	1.ay başarı durumu	p* (IL-8 2. seans – IL-8 1. seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan Grup	Başarısız	0,465*
	Başarılı	0,646*
Serum Fizyolojik Uygulanan Grup	Başarısız	1,00*
	Başarılı	0,015*

* Wilcoxon signed ranks (işaretleli sıralar) testi sonucudur.

Üçüncü aydaki takiplerde de IL-8 için, 1. hafta ve 1. aydaki duruma benzer bir tablo söz konusudur. IL-8'in artışı sadece SF uygulanan ve başarılı olan grupta istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,015) (Tablo 24).

Tablo 24: IL-8 Değerinin İki Seans Arası Azalma Miktarının 3. aydaki Klinik Başarı Durumu ile İlişkisi

Grup	3.ay başarı durumu	p* (IL-8 2. seans – IL-8 1. seans)
Hyalüronik Asit Uygulanan Grup	Başarısız	0,655*
	Başarılı	0,388*
Serum Fizyolojik Uygulanan Grup	Başarısız	1,00*
	Başarılı	0,015*

* Wilcoxon signed ranks (işaretleli sıralar) testi sonucudur.

7. TARTIŞMA

TME bozuklukları ağrı, ağız açmada kısıtlılık, eklem sesleri ile belirgin fonksiyon kaybına neden olan, hastanın yaşam kalitesini düşüren ve sık rastlanan bir rahatsızlıktır (10,91).

1975’de Ohnishi, artroskopinin TME’de kullanımını tarif etmiş ve bundan sonra yapılan çalışmalar, semptomatik TME içsel düzensizliklerinin tedavisinde artroskopinin etkinliğini bildirmiştir. Ancak semptomların gerilemesine rağmen, vakaların yaklaşık %80-%90’ında disk repoze edilemediğinden, lizis ve lavajın, artroskopik cerrahinin başarısından sorumlu olduğu kabul edilmiştir. Bu durum, daha az invaziv olduğu için artrosentezin kullanımını arttırmıştır (174).

Murakami ve ark. da TME artrosentezini, hidrolik basınç ve pompalamayı takip eden bir manipülasyon tekniği olarak tanımlamışlar ve bu prosedürün TME’nin KK’sında hastayı rahatlatmak açısından etkili bir yöntem olduğunu açıklamışlardır (156).

Nitzan ve ark.’nın 1991’de yaptıkları çalışmadan sonra artrosentez uygulaması, yıllar içinde çok büyük bir popülerlik kazanmış ve birçok klinisyen tarafından uygulanmaya başlanmıştır. Artrosentez, kolay bir yöntem olması, hasta yatışını gerektirmemesi, ekonomik olması, gerektiğinde tekrarlanabilmesi gibi avantajları ve başarılı sonuçlarıyla birçok tedavi yöntemine göre avantajlı bir uygulamadır (10,168).

İD’de 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 ile sinoviyal sıvının içeriği eklem sesi ve fonksiyonel problemlere neden olabilmektedir (9,91).

Artroskopik çalışmalar TME ağrısının altındaki nedenin sinoviyum, kapsül veya retrodiskal dokulardaki enflamasyon olduğunu doğrulamıştır. Enflamatuvar ağrı

mediyatörlerinin önemli konsantrasyonları ağırlı TME disfonksiyonlu hastaların sinoviyal sıvısında bulunmuştur (182).

Mekanik etkisinin yanı sıra artrosentez, üst eklem boşluğunun basitçe yıkanması ile sinoviyal sıvıda bulunan enflamasyon ve ağrıdan sorumlu mediyatörlerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlayarak hastanın ağrı şikayetini de ortadan kaldırmaktadır (91).

Kondob ve ark.'nın (1998) ortalama yaşları 75 olan taze kadavralar üzerinde yaptığı çalışmada disk üzerinde oluşan deformitelerin eklem hastalığından çok yaşın etkisiyle oluştuğunu göstermişlerdir (117). TME'nin değişik komponentlerinde remodelingde ve dejenerasyonda yaşa bağlı artış olduğunu gösteren birçok makale rapor edilmiştir (46,230). Fakat remodelingin daha genç bireylerde de görülmesi bu durumun yaşla ilişkisini tam olarak açıklayamamaktadır.

TMD'de semptomların 20 ila 40'lı yaşlarda arttığı ve kadınlarda görülme eğiliminin yüksek olduğu da bildirilmektedir (218). 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 (146).

TMD vakaları kadınlarda daha sık karşılaşılan bir durumdur. Friction ve ark. (1985), yaptıkları bir çalışmada TMD'si bulunan hastaların 135'inin (%82,3) kadın olduğunu belirtmiştir (78). LeResche (1997) TMD'nin kadınlarda erkeklerden 1,5-2 kat daha fazla görüldüğünü ve tedavi için başvuran hastaların %80'inin bayan olduğunu öne sürmüştür (133). Dworkin ve LeResche de (1992) ağırlı TMD için kliniğe başvuranların %75 ila %80'inin kadınlardan oluştuğunu rapor etmişlerdir (64).

Talwar ve ark.'nın (2006) yaptığı çalışmada östrojen hormonunun kondrosit proliferasyonunu inhibe edip, kondrosit maturasyonunu arttırmasıyla artiküler kıkırdak kalınlığında azalmaya neden olması yüzünden kadınlarda eklem hastalıklarının daha fazla görüldüğü rapor edilmektedir (213).

Çalışmamıza; 17'si kadın (%70,83), 7'si erkek (%29,17) ve yaşları 18-43 arasında değişen (ortalama $26,87 \pm 7,92$) toplam 24 hasta katılmıştır. Literatüre benzer şekilde; yaş ortalaması normal dağılımda olup, çalışmamıza katılan kadın hasta sayısı daha yüksek olmakla birlikte hasta sayısı az olduğundan cinsiyet ayrımını kıyaslamak tam olarak uygun değildir. Sendromun kadınlarda daha sık görülmesi durumunu; östrojenin eklemler üzerindeki etkisi, sublüksasyon, postural bozukluklar ve zarar verici habitüel alışkanlıklar gibi risk faktörlerinin kadınlarda daha çok görülmesinin yanı sıra, psişik faktörlerin kadınlarda daha rahat zemin bulabilmesi ve kadınların genel olarak hekime başvurmaya yatkınlıklarının fazla olmasıyla açıklayabiliriz.

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 edilebileceğini 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.

TMD'ler adım adım tedavi edilirler. Kabul edilen genel görüşe göre; ilk planda antienflamatuvar 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 (163).

Seçilecek olan tedavi türü belirlenirken literatürdeki genel görüşün aksine; uzun süren konservatif tedavilerin uygun olmadığı, çoğu TME bozukluklarının en iyi akut fazda tedavi edildiği ve bu nedenle uzun süreli konservatif tedavinin yerine akut fazda başlangıç tedavisi olarak artrosentezin düşünülmesi gerektiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (205).

Goudot ve ark., artrosentez ve artroskopinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında artrosentez sonrasında ağız açıklığında anlamlı bir düzelme olduğunu ancak artış miktarının önceki çalışmalara göre daha az olduğunu bildirmişler, bunun nedeninin ise başlangıçta hastalara uzun süren başarısız konservatif tedavi uygulanması olduğunu ileri sürmüşlerdir (88).

Nitzan ve Marmary, semptomların uzun süreli olmasının eklem rehabilitasyonunu olumsuz yönde etkileyeceğini, bu nedenle konservatif tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı durumlarda gecikmeden artrosentez yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (171). Dolwick de kapalı kilitlenme ne kadar akut ise, prognozun o kadar iyi olacağını bildirmektedir (60,61).

Iwase ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya 52 tane Rsuz ADD olan hasta katılmıştır. Bu hastaların hepsinin tedavi öncesi MRG'leri alınmış daha sonra stabilizasyon plağı, ağız açma egzersizleri ve medikal tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda konservatif tedaviye cevap vermeyen hastaların karakteristiği bildirilmiş ve bu hastaların genel olarak 30 mm'den az ağız açıklığına, yapışık ve hareket esnasında şekil değiştirmeyen diske sahip oldukları bildirilmiştir (106).

Manfredini ve ark. yaptıkları literatür taramasında (2000-2010) HA enjeksiyonunun TME semptomlarını azaltmada etkili bir yöntem olduğunu ancak güncel etkinliği konusunda kanıta dayalı verilerin aslında eksik olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde diğer tedavi metodları ile karşılaştırıldığında TME bozukluğu tedavisinde HA enjeksiyonunun etkinliğinin yetersiz olduğu görülmektedir. Yalnızca plasebo salin solüsyonuna karşı üstünlüğü belirtilmiştir. Araştırmacılar, farklı TME bozuklukları için uygun protokollerin belirlenebilmesi için çalışmaların derinleştirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (141).

Çalışmamıza; Wilkes sınıflamasında 3. evre ve bu evreyi geçmiş, klinik olarak sık sık ağrı ile birlikte eklemde hassasiyet, devam eden kilitlenme veya çene hareketlerinde kısıtlılık görülen hastalar dahil edilmiştir. TMD teşhisi konulan bireyler konservatif tedavi amacıyla M.Ü.D.H.F. Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir. Hastalara konservatif tedavi yöntemi olarak kanin rehberli oklüzal splint uygulanmış ve 8-12 haftalık kullanım süresi sonrasında konservatif

tedaviden yanıt alınamayan hasta grubuna, ileri tedavi amacıyla TME artrosentez endikasyonu koyulmuştur. Literatürdeki farklı görüşler göz önüne alınarak bu süre belirlenmiş olup; bu tür hastalarda, artrosentezin hemen uygulanması sonrasında ağzı açıklığında anlamlı derecede artış ve eklem ağrısında azalmanın olması hastanın moralinin düzelmesine, iş gücü kaybının önlenmesine ve splint kullanma süresinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Manfredini ve ark. (2009) TME bölgesinde osteoartriti bulunan 14 hastaya artrosentez sonrası birer hafta arayla 5 kez HA enjeksiyonu uygulaması yapmışlardır. Artrosentez uygulaması eklem bölgesine lavaj yapmak için çift giriş ile uygulanan bir yöntemdir. Artrosentez işleminin tekrarlanmasının gerekli olduğu durumlarda tek girişe olanak sağlaması sebebiyle HA uygulamasının hasta konforu açısından çok daha kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (140). Aynı araştırmacılar, yaptıkları diğer bir çalışmada 76 hastayı içeren vaka serisinde artrosentez sonrası uygulanan HA enjeksiyonunun TME rahatsızlıklarının tedavisinde anlamlı derecede etkili olduğunu belirtmişlerdir (139). Guarda-Nardini ve ark. artrosentez ile birlikte HA enjeksiyonunun, 1 yıllık takip sonuçlarına göre TME rahatsızlıklarının tedavisinde etkili olduğunu belirtmişlerdir (90). Guarda-Nardini ve ark. (2002) yaptıkları diğer bir çalışmada minimal invaziv, kolay ve hızlı uygulanan artrosentez ile birlikte HA enjeksiyonunun konservatif ve medikal tedaviye cevap vermeyen TME rahatsızlıklarının tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (92).

Hayvan çalışmalarında steroid ve sodyum hyalüronatın her ikisinin de intraartiküler enjeksiyondan sonra yıkıcı kemik değişikliklerine neden olduğu bildirilmesine rağmen (66,105,227), TME hastalıklarında ağrının hafifletilmesi ve fonksiyonun yeniden kazandırılması gibi pozitif etkilerinin var olduğu da bildirilmektedir (104,238). Tavşan eklemine enjekte edilen HA'nın oluşturduğu eklem kartilajındaki değişikliklerin sınırlı olduğu, az miktarda fibrilasyon ve hasarlı alanda kondrositlerin birikiminin gözlemlendiği, kortikosteroid ile tedavi edilen eklemde ise kartilaj yıkımında belirgin bir artış olduğunun gözlemlendiği belirtilmektedir.(198).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, eklem lubrikasyon sisteminde izlenen anormalliğin, TME hastalıklarında rol oynayabileceği ve bu sistemin işlevinin eklem

fonksiyonlarındaki önemi vurgulanmaktadır. Bazı çalışmalarda, artiküler diskte pozisyon değişikliğinin izlendiği eklemlerde normal lubrikasyonu restore etmek için HA infiltrasyon tekniklerinin kullanılmasının yararlı olduğu bildirilmektedir (10,190).

Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde HA enjeksiyonunun TME rahatsızlıklarının tedavisinde etkin bir yöntem olduğu kabul gören bir görüştür. Ancak diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırmalı çalışmalar sınırlı durumdadır. **Bizim çalışmamız;** yalnızca SF ile üst eklem boşluğunun irrigasyonu ve lavaj sonrası uygulanan HA enjeksiyonun klinik etkinliği ile biyokimyasal düzeydeki etkinliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Liedberg ve ark. (1996) MRG'nin, TME disk pozisyonunun değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olduğu belirtmişlerdir (134). 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 (217).

Eklem yapılarının görüntülenmesinde sadece disk kondil ilişkisi değil aynı zamanda sert dokuların ve efüzyonun 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 (94). Ayrıca MRG bize diskin elastisitesi hakkında da bilgi vermektedir (239).

Bu araştırmada da TME'deki majör kemiksel değişiklikler klasik panoramik radyografilerle, disk pozisyonu ve eklem içi yumuşak dokular da MRG ile değerlendirilmiştir. Çalışmamıza katılan hasta grubunun MRG değerlendirmesinde, efüzyon, disk dejenerasyonu ve hipomobilitenin artmış olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir.

Çalışmamıza katılan hastaların klinik muayenesi sonucunda; her iki grupta da bruksizm, kulak ağrısı, ağız açmada kısıtlılık, yaşam kalitesinin etkilenmesi gibi

klirik Şikayetlerde artış söz konusu olmakla birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Artrosentez için çok az kontrendikasyon vardır. Ağız açıklığının kısıtlanması tek Şikayet olduğu fibröz ya da kemik ankilozu olan hastalarda artrosentezle tedaviye cevap yoktur. Benzer olarak ekstra kapsüler nedenlerden kaynaklanan ağrı ve disfonksiyonun olduğu hastalar, intra kapsüler tekniklerle tedavi edilememişlerdir (80). ***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 hematom olası komplikasyonlardır (80). ***Sunulan çalışmada*** herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

Sinoviyal sıvı plazmadan daha yüksek HA konsantrasyonuna ve %40-70 daha düşük protein konsantrasyonuna sahiptir. Sinoviyum; sinoviyal iltihap, sinoviyal hücre proliferasyonu, hücre infiltrasyonu, kan damarlarının dilatasyonu gibi anatomik değişiklikleri başlatır. Bu değişiklikler interstisyel duvar kuvvetinin artmasını sağlayıp, küçük çözünmüş maddelerin dağılımını azaltır ve kapiller geçirgenliği artırıp plazma proteinlerinin geçişini kolaylaştırır (173). Sinoviyal sıvı, sağlıklı bir insanda yaklaşık 2 ml bulunur (75).

Sinoviyal membran tarafından üretilen ve sinoviyal sıvının ana maddesinin büyük bir kısmını oluşturan sodyum hyalüronat, eklem lubricasyonunda ve eklem kırıkdağının korunmasında önemli rol oynamaktadır (24). Hyalüronat eklem içinde homojen olarak dağılmayıp eklem yüzeyleri üzerinde yoğunlaşmaktadır, böylece eklem yüzeyinin kayganlığını sağlamaktadır (105). TME'deki enflamasyonun sinoviyal sıvı içindeki HA'nın moleküler ağırlığını ve konsantrasyonunu düşürdüğü, bu değişimin sinoviyal sıvının şok absorpsiyonu ve kayganlaştırma gibi koruyucu fizyolojik etkilerini azalttığı bildirilmektedir (236). Hayvan çalışmalarında, HA'nın azalmasına bağlı olarak, kartilajın biyomekanik özelliklerinin ve metabolizmasının değiştii gösterilmiştir. Viskozite ve moleküler bariyer fonksiyonunun zayıfladığı;

bununda kartilaj matrikste bulunan proteoglikanların korunmasını ve enflamatuvar cevabın sınırlandırılmasını güçleştirdiği bildirilmektedir (30,86).

Artrosentez uygulaması, eklem bölgesinin incelenmesi amacı ile de kullanılabilir. Eklemde aspire edilen sıvı makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal olarak TME İD'sinin etkilerinin ve nedenlerinin belirlenebilmesi için incelenebilir (72). Artrosentezin enflamasyona etkilerini rapor eden Swift ve ark. (1994), on adet tavşan enflamasyon modelinde, üst eklem boşluğunun lavajının etkili bir şekilde bradikinin, prostaglandin gibi enflamatuvar mediyatörlerin uzaklaştırılmasını sağladığını göstermişlerdir. Ayrıca sistemik veya lokal steroidlerin uygulamasının enflamatuvar komponenti azalttığını göstermişlerdir (210).

TMD'si bulunan hastaların sinoviyal sıvılarında; IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyelerini, TMD'nin patogenezinde bu sitokinlerin rolünü incelemek ve üst eklem boşluğunun sadece irrigasyonu ile lavaj sonrası HA enjeksiyonu uygulanarak gerçekleştirilen artrosentez işlemlerinin bu sitokinler üzerindeki etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada klinik ve radyolojik olarak TME İD teşhisi konulan ve randomize olarak iki gruba ayrılan hastaların TME'sinden 1. seans ve 2. seans artrosentez öncesi alınan sinoviyal sıvı örnekleri incelenerek değerlendirilmiştir. Ayrıca total protein tayini yapılarak; IL-6, IL-8 ve TNF- α 'nın total protein miktarına oranı belirlenerek standardizasyon sağlanmıştır.

Çalışmamızda; biyokimyasal değerlendirmenin yanında hastaların VAS ve M.A.A. skorları ve bunlar arasındaki ilişki de değerlendirilmiş olup, böylece klinik ile laboratuvar verileri arasındaki bağlantı incelenmiştir.

Nishimura ve ark. (2004) yaptıkları bir çalışmada; artrosentez yapılan hastalarda VAS değerlerinin zaman içinde düştüğünü rapor etmişlerdir (164). Frost ve Kendell'in (1999) yaptıkları çalışmaya göre ise artrosentez işleminden sonra ağrının ciddi oranda azaldığı bildirilmektedir (79). Dimitroulis ve ark. ise 46 KK vakasında artrosentez sonrasında ağrı şikayetinin bir hasta dışında tüm vakalarda belirgin şekilde azaldığını bildirmişlerdir (56).

Emshoff ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 38 hastanın klinik bulgu ve MRG'lerine göre Rsuz ADD teşhisi konmuş ve kapsülitis ve sinovitis tespit edilmiş hastaların %78,9'unda OA olduğu belirtilmiştir. Artrosentez ile tedavi edilen hastaların kısa dönem sonuçlarında fonksiyon esnasında ağrı düzeyinde anlamlı azalma bulmuşlardır (71). Aynı araştırmacı yaptığı başka bir çalışmada; 64 hasta üzerinde 2 aylık takip periyodunda artrosentez uygulamasının mandibular hareket ve VAS ağrı skorlarında anlamlı miktarda iyileşme sağladığı, Rsuz ADD bulgularının kaybolduğu sonucuna varmış, ayrıca 25 yaşın altındaki ve ağız açıklığı 25 mm'nin altındaki hastalarda daha başarılı sonuçların alındığını belirtmiştir (67).

Ağrı şikayeti, hastaların günlük hayatlarını olumsuz yönde etkileyen ve sıklıkla hastaların hekime başvurmalarına neden olan bir semptomdur. Artrosentezin temel amaçlarından biri de ağrının ortadan kaldırılarak hastanın rahatlatılmasıdır. Yapılan çalışmalarda artrosentezin ağrıda anlamlı düzeyde bir azalma sağladığı bildirilmektedir.

Çalışmamızda; hasta grubunun operasyon öncesi, operasyon sonrası, 1. hafta, 1. ay ve 3. ay VAS skorları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde; her iki grubun VAS ortanca değerleri karşılaştırıldığında; VAS değerlerinin zaman içinde birbirlerine paralel olarak ve istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı görülmektedir. Başlangıçtaki VAS değerlerinin; HA uygulanan gruptaki hastalarda 7,29, SF uygulanan grupta 6,50; 3,ay sonunda ise HA grubunda 2,14, SF grubunda 1,5 olduğu göz önüne alındığında HA uygulanan gruptaki VAS değerlerindeki azalmanın çok az bir miktar daha fazla olduğu görülse de aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir. Bu gibi çalışmalarda; ağrı algısının subjektif olduğu unutulmamalı ve eklem lavajı sırasında eklem ağrısından sorumlu kimyasal mediyatörlerin ortamdaki uzaklaşmasının ağrının azalmasında etkili olmasının yanında hastaların yapılan önerilere dikkat etmesi sonucu çene fonksiyonlarının daha rahat yapılabilmesi ile birlikte ağrının subjektif olarak azalmış olabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızda diğer bir tedavi kriteri olan M.A.A. değerlendirildiğinde; her iki grupta da operasyon öncesi ve sonrası, 1. hafta, 1. ay, 3. ay olarak ölçülmüştür.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte, her iki grup kendi içlerinde değerlendirildiğinde; işlem sonrası ve takiplerde M.A.A.'nın giderek artmakta olduğu ve bu durumun her iki grupta birbirine paralel seyrettiği görülmekle birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Nitzan ve ark. ağız açıklığında ani ve şiddetli kısıtlanma şikayeti olan 17 hastada artrosentezin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, artrosentez işlemi öncesinde ortalama $24,1 \pm 5,6$ mm olan M.A.A.'nın artrosentez sonrasında ortalama $42,7 \pm 4,0$ mm olduğunu bildirmişler, kısıtlanmış lateral hareket miktarını ise artrosentez öncesi ortalama $3,7 \pm 2,9$ mm, işlem sonrasında ortalama $10,5 \pm 1,0$ mm olarak ölçmüşlerdir. Nitzan ve ark. bu basit tedavi yöntemini 4-14 aylık takip periyodlarında normal ağız açıklığına ulaşmasında oldukça başarılı bulduklarını ve başarı oranının %91 olduğunu rapor etmişlerdir (166).

Carvajal ve Laskin de İD'si olan 26 hastayı artrosentez ile tedavi edip, ortalama 48,7 aylık takip sonuçlarını rapor etmişlerdir. Rsuz ADD tanısı konulan 22 hastada uzun dönem postoperatif M.A.A. düzeyinin artrosentez öncesine göre anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (36).

Dimitroulis ve ark. da TME kapalı kilitlenmesi olan 46 vakaya uyguladıkları artrosentezin ortalama 21 aylık takibini yaptıkları çalışmalarında, artrosentez sonrası 6. ve 30. aylarda ağız açıklığında anlamlı derecede düzelme olduğunu bildirmişlerdir (56).

Hosaka ve ark., ağız açıklığında kısıtlılık şikayeti olan 20 hastayı artrosentez ile tedavi ederek üç yıl takip ettikleri çalışmalarında, M.A.A.'nın artrosentez sonrasında 6 ve 30. ay takip periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını bildirmişlerdir (104).

Nardini ve ark. (2007) TME OA'lı hastalarda birer hafta ara ile 5 kez uygulanan artrosentez ile birlikte 1 ml düşük molekül ağırlıklı HA (hyalgen) enjeksiyonunun ardından bir yıllık takibini yaptıkları çalışmada, postoperatif kontrollerde M.A.A., VAS ve fonksiyon gibi parametrelerde ilk 2 enjeksiyondan sonra ciddi bir şekilde azalma olduğunu ancak tedavinin geri kalan periyodunda gelişmenin yavaşladığını

bildirmiştir. Tedavi protokollerinin hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ancak kontrol grubunun gerekliliği vurgulanmaktadır (90).

Manfredini ve ark. (2009) 76 OA'lı hastada artrosentezi takiben 5 doz yüksek molekül ağırlıklı HA enjeksiyonu uyguladıkları ve 6 ay takibini yaptıkları çalışmada 3. enjeksiyondan sonra M.A.A.'nın en yüksek değere ulaştığını ($41,8 \pm 7,7$) ve zamanla artışın devam ettiğini, 6. ayda M.A.A.'nın ortalama $42,1 \pm 8,2$ mm'ye ulaştığını bildirmektedir. Orta ve yüksek molekül ağırlıklı HA'nın geliştirilmesiyle gerekli enjeksiyon sayısının azaltılabileceği, çoğu klinik parametrelerdeki belirgin değişimin ilk 2 enjeksiyonda gözlemlendiğini, takip dönemlerinde bu iyileşmenin yavaş olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulguların OA semptomlarının azaltılmasında etkili olabileceğini de ileri sürmektedir (139).

Çalışmamız artrosentez sonrasında disfonksiyondaki düzelme bakımından bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. HA grubunda operasyon öncesi M.A.A. $31,43 \pm 3,610$ mm, SF grubunda ise $33,20 \pm 2,741$ mm olup 1. hafta ve 1. aydaki takiplerde giderek artmış ve 3. aydaki takiplerde HA grubunda $39,86 \pm 4,240$ mm, SF grubunda ise $41,50 \pm 3,206$ mm düzeyine yükselmiştir. Her iki grupta kendi içlerinde değerlendirildiğinde M.A.A. miktarları 3. aydaki takiplerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmiş olup, gruplar arasında bir fark görülmemektedir.

Artrosentezin kısa ve uzun dönem sonuçlarını bildiren çalışmalarda, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, artrosentez sonrasında M.A.A. ve ağrı düzeylerinde anlamlı bir düzelme sağlandığı ve özellikle KK vakaları ile birlikte Rsuz ADD, OA ve kronik eklem ağrılı hastalarda majör cerrahi öncesinde öncelikle düşünülmesi gereken etkili bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmaktadır.

Artraljiye protein konsantrasyonundaki artışın neden olduğu gösterilmektedir. ADD'li bireylerde sinoviyal sıvıda protein konsantrasyonu 1105-1830 $\mu\text{g/ml}$ arasında bildirilirken (171,187), disk pozisyonu normal olan yapışık disk fenomenli hastalarda ise bu değer 353 $\mu\text{g/ml}$ olduğu belirtilmektedir. Güler ve ark.'nın (2004) yaptıkları çalışmada ADD'li ve ağrılı eklemlerde protein konsantrasyonu ortalamasının $55,08 \pm 35,16$ mg/dl olduğu rapor edilmektedir (95). Bir diğer görüş de artralji sebebinin sinoviyal sıvıdaki mediyatörlerden kaynaklanmadığı, etkenin fibröz

adezyonlar olduğu ileri sürölmektedir. Vakum etkisinin artiköler diski fossaya doğru sıkıştırarak yapışık disk fenomenine sebep olabildiği ve zincir etkisi reaksiyonu ile ADD'ye yol açabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (171,187). Ancak adezyonların her zaman ADD'ye neden olamayacağı, adezyonun disk mobilitesinin azaltarak disk deplasmanını önlediği ileri sürölmektedir. Vakum etki mekanizması sinoviyal sıvı içeriğinin değişmesini ve TME'nin lubrikasyon sisteminin bozulmasını önleyebildiği belirtilmektedir (112).

Göler ve ark. (2005) eklem ağrısı ve MRG'deki efüzyon varlığı ile eklem sıvısındaki total protein konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu belirtmişlerdir ($p<0,01$). Total protein miktarı ve eklem efüzyonu arasında anlamlı bir ilişki mevcutken ($p=0,65$, $p<0,01$), ağrı ile olan ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmektedir ($p>0,05$) (95).

Zardeneta ve ark.'nın 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada artrosentez işleminin eklem içerisindeki protein konsantrasyonunun anlamlı miktarda azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir (241).

Kaneyama ve ark.'nın (2005) yaptıkları çalışmada TMD grubunda total protein konsantrasyonunun sağlıklı gruba göre yüksek olduğu görölmüştür (113). Nishumura ve ark.'nın (2004) yaptıkları çalışmada ise artrosentez işleminin başarılı olduğu grupta işlemin başarısız olduğu gruba kıyasla total protein konsantrasyonunun düşük olduğunu rapor edilmiştir (164).

Çalışmamızda; total protein konsantrasyonu açısından değerlendirildiğinde sonuçları çok yüksek olan 6 hasta çalışmadan çıkartılmıştır.

Birinci seans total protein miktarı ölçümleri HA grubunda 2,06 mg/ml, SF grubunda ise 2,72 mg/ml olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. İkinci seanslarda ise total protein miktarı HA grubunda 0,30 mg/ml, SF grubunda ise 0,78 mg/ml olup, total protein miktarı SF grubunda HA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,032$).

HA ve SF grubunun kendi içlerinde 1. seans ve 2. seansları arasındaki total protein miktarındaki azalma HA grubunda daha yüksek oranda olmakla birlikte her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sinoviyal sıvıda total protein konsantrasyonunun fazla olmasının sinoviyal enflamasyonla ilgili olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda; literatüre paralel olarak, artrosentez işlemi sonrasında total protein miktarı HA uygulanan ve uygulanmayan her iki grupta da kendi içlerinde azalmaktadır. Bu durum; total protein miktarındaki azalmanın asıl sebebinin uygulanan HA enjeksiyonu değil, yapılan irrigasyon olması olarak açıklanabilirken gruplar arası karşılaştırmada ise total protein miktarının 2. seansta SF grubunda daha yüksek olması bize HA'nın total proteinin azalmasında bir miktar daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda, TME'nin İD'sinde, proenflamatuvar sitokinlerin ve proteinazların konsantrasyonlarında anlamlı miktarlarda artış olduğu tespit edilmiş ve bu durumun sinovitis ve OA gibi patolojilerin meydana gelmesindeki en önemli etyolojik faktörler arasında olduğu belirtilmiştir (91,124,165,212).

Genel olarak; IL-6, TNF- α ve IL-1 β gibi proenflamatuvar sitokinler enflamatuvar stimulus ile uyarılmaktadırlar. Nishimura ve ark. (2004) bu sitokinlerin sadece hastalıklı diz ekleminde değil TME İD'si olan hastaların sinoviyal sıvılarında da izole edilebildiğini bildirmişlerdir (164). Bu durum proenflamatuvar sitokinlerin TME İD'sinin patogenezinde rol oynadığı ihtimalini kuvvetlendirmekte ve İD'nin özellikle de KK'nın tedavisinde sıklıkla kullanılan artrosentez işlemi sırasında alınan sinoviyal sıvı örneklerinin incelenmesini popüler hale getirmektedir.

TME'nin hem fizyolojik hem de patolojik durumunda hangi sitokinin osteoklast farklılaşmasını etkilediği tam olarak bilinmemektedir. TME'nin tedavisi açısından enflamatuvar sitokinlerin osteoklastogenezis üzerindeki etkilerinin araştırılması çok önemlidir.

Gülen ve ark. (2009) artrosentezin TME sinoviyal sıvısındaki sitokinleri elimine etmede etkili bir yöntem olduğunu ve sinoviyal sıvının analizi, TME problemi bulunan hastaların klinik durumunun belirlenmesinde ve tedavisinde önemli katkılar sağlayabileceğini belirtmişlerdir (91).

Segami ve ark. 65 tanesi İD ve 35 tanesi OA olan toplam 100 TME hastasını MRG ile inceleyerek yaptıkları çalışmada; sinoviyal sıvı örneklemede eklem efüzyonunun miktarını 0 ile 3 arası bir skalada değerlendirmişlerdir. Evre 0 ve 1 sırasıyla, eklem efüzyonunun yokluğunu ve ihmal edilebilir eklem efüzyonunu gösterirken, evre 2 ve 3 eklem efüzyonuna işaret eder. Eklem efüzyonunun miktarı ile sinoviyal sıvıda total protein, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. MRG'ye göre 40 hastada efüzyon olmadığını, 60 hastada efüzyon olduğunu ve efüzyon olan eklemlerde total protein ($p=0,0001$), IL-6 ($p=0,001$), IL-8 ($p=0,004$) konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Eklem efüzyonu ve belirgin sinovit mevcudiyetinde total proteinin yüksek konsantrasyonlarının enflamatuvar sitokinlerden ibaret olabileceğini belirten araştırmacılar, TME bozukluklarında ve eklem efüzyonu patogeneğinde IL-6 ve IL-8'in önemli bir role sahip olduğunu düşünmektedirler (194).

Sato ve ark. (2007) , semptomatik TME İD'si teşhisi konulan hastalarda, TME sinoviyal sıvısında IL-8 konsantrasyonunu değerlendirmek için, TME İD'si olan 46 eklem ve kontrol grubu olarak ağrısı olmayan dislokasyonlu 8 eklemden artrosentez esnasında sinoviyal sıvı örnekleri toplamışlardır. Çalışma grubunda 46 eklem 37'sinde (%80), kontrol grubunda ise 8 eklem 2'sinde (%25) IL-8 tespit edilmiştir. IL-8 düzeyi TME İD'si olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Araştırmacılar, İD'si olan hastaların enflamasyonlu sinoviyal sıvılarında IL-8 miktarının artmış olmakla birlikte klinik değişkenlerle anlamlı korelasyon göstermediğinden TME İD'sinde IL-8'in sekonder rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (191).

Kaneyama ve ark. (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 (ikisi bilateral) artrosentez yapılmış ve 59 eklem 43'ünde IL-6 (%73), 52 eklem 23'ünde IL-11 (%44) ve 51 eklem 14'ünde IL-17 (%27) belirlenmiştir. 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 patogenezinde rol oynayabilmekte ve kondildeki osseoz değişiklikleri indükleyebilmektedir (111).

Bizim çalışmamızda ise HA grubunda (14 hasta) IL-6; 1. seansta 11 (%78,5), 2. seansta 5 (%35,7) sinoviyal sıvı örneğinde tespit edilmiştir. SF grubunda (10 hasta) ise 1. seansta 5 (%50), 2. seansta 7 (%70) sinoviyal sıvı örneğinde IL-6 belirlenebilmiştir. SF grubunun 2. seansındaki bu artış bize; HA uygulamasının eklem daha rahat hareket etmesini sağlaması sonucunda IL-6 miktarının düşmekte olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda; TNF- α ise HA (14 hasta) ve SF (10 hasta) gruplarının 1. seans ölçümlerinde tüm sinoviyal sıvı örneklerinde belirlenmiş olup, 2. seansta SF grubunda yine tüm örneklerde belirlenebilmişken HA grubunda 11 (%78,5) sinoviyal sıvı örneğinde tespit edilebilmiştir. Bu durum bize; IL-6 da olduğu gibi TNF- α için de HA uygulamasının eklem üzerindeki kayganlaştırıcı etkisinin sonucu olarak enflamasyonun azalmakta olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda; IL-8; HA ve SF grubunun her iki seansında da sinoviyal sıvı örneklerinde tespit edilebilmiştir. Bu durum bize literatüre paralel olarak IL-8'in TME patogenezinde sekonder rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Kaneyama ve ark.'nın yaptıkları bir başka çalışmada, eklem içerisindeki ağrı mediyatörlerinden olan bradikinin ve TME patolojisinde rol oynayan IL-6 ve proteinleri, artrosentez yolu ile eklemden uzaklaştırmak için gerekli asgari sıvı miktarını ortalama 200 ml olarak açıklamışlardır. 300-400 ml saline solüsyonunu ideal lavaj volümü olarak belirtmişlerdir (110).

Çalışmamızda; üst eklem boşluğunun irrigasyonu için ortalama 100-150 ml SF kullanılmıştır.

Sato ve ark.'nın (2003) 21 hasta üzerinde yaptığı çalışmaya göre İD'si olan hastaların sinoviyal sıvılarında IL- 6 %89 oranında bulunmuştur, yine aynı çalışmada IL-6'nın sinovitin ciddiyeti ile ilişkisi ortaya çıkarılmaktadır (188).

Nishumura ve ark., 100 hasta ve 103 eklem üzerinde başarılı ve başarısız artrosentez uygulamaları ve sinoviyal sıvıdaki IL-6 ve IL-1 β ve IL-8 seviyeleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, IL-6 ve IL-1 β seviyeleri ve artrosentez uygulamasının başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Yazar ve ark., bu sonuçlara dayanarak sinoviyal sıvı içerisindeki IL-1 β ve IL-6 varlığının başarısız artrosentez tedavisinin indikatörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Tedavinin başarısı M.A.A. 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 (164).

Nishimura ve ark. (2002) yaptıkları başka bir çalışmada sinoviyal sıvıdaki IL-1 β , TNF- α , 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 İD olan 34 hastaya artroskopik lizis, lavaj veya açık TME cerrahisi yapmışlardır. Yapılan çalışmada da bu sitokinleri OA ve İD'si olan hastaların TME'lerinden alınan sinoviyal sıvı örneklerinde yüksek konsantrasyonda belirlemişler ve IL-6 konsantrasyonu sinovitis skorlarıyla önemli derecede pozitif ilişkili bulmuşlardır (165). Sandler ve ark. (1998) İD'si olan TME'li hastaların sinoviyal sıvısında IL-6 konsantrasyonları ile artroskopik akut sinovitis arasında ilişki bulmuş ve bu nedenle sinoviyal sıvıdaki IL-6 konsantrasyonunun İD'li 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 (186).

Lee ve ark. (2010) TME bölgesinde ağrı, ağız açıklılığında kısıtlılık ve ses şikayetleri bulunan 24 hasta ile semptomsuz 5 hasta üzerinde yaptıkları bir

çalışmada sinoviyal sıvıdaki TNF- α ve IL-6 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Alınan dilüe sinovial sıvı örnekleri ELİSA yöntemi ile analiz edilmiştir. Akut ağrısı olan hastalarda TNF- α ve IL-6 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (132). Buna benzer bir çalışma 2000 yılında Emshoff ve ark. tarafından yapılmış ve TNF- α seviyesi TME ağrılı tarafta 13,91 ng/ml, ağrısız tarafta 7,73 ng/ml ($p=0,001$) olarak belirtilmiştir. Artrosentezin hemen sonrasında alınan örneklerde ağrılı tarafın TNF- α seviyesi %61,64 oranında azalırken sağlıklı eklemde bu azalma oranı %89,50 olarak belirlenmiştir (70).

Bizim çalışmamızda; IL-6; HA grubunda 1. seansta 4,57 pg/ml (0,00-50,89), 2. seansta ise 0,00 pg/ml (0,00-7,60) olarak belirlenirken, SF grubunda 1. seansta 1,61 pg/ml (0,00-42,87), 2. seansta ise 4,78 pg/ml (0,00-13,92) olarak belirlenmiştir. Görüldüğü gibi HA uygulaması IL-6'nın azalmasında sadece irrigasyona göre çok daha etkilidir. Literatürde artrosentez uygulaması tek başına IL-6 eliminasyonu için yeterli görülse de, bu çalışmalar karşılaştırmalı olarak yapılmadığından böyle bir sonuca varılmış olunabileceği düşünülmektedir.

Literatürdeki diğer çalışmalar proenflamatuvar sitokinlerin direkt sonuçlarını içermektedir. Ancak her hastadan aynı oranda sinoviyal sıvı alınması mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda, alınan tüm örnekler dilüe bir şekilde elde edildiği için bu örneklerin standardize edilerek çalışılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle total protein tayini yapılmış olup, proenflamatuvar sitokinlerin total protein miktarına oranı belirlenmiş ve böylece daha standardize bir değerlendirme yapılmıştır.

IL-6'nın total protein miktarına oranı ise HA grubunun 1. seansında 2,96 pg/mg protein (0,00-24,73), 2. seansında ise 0,00 pg/mg protein (0,00-15,25) olarak belirlenmiş olup, SF grubunun 1. seansında 0,68 pg/mg protein (0,00-12,76) 2. seansında ise 3,48 pg/mg protein (0,00-28,43) olarak ölçülmüştür.

Başarı durumu ve IL-6 arasındaki ilişkinin değerlendirildiği **çalışmamızda;** birinci haftadaki klinik sonuçlar ile biyokimyasal değerler karşılaştırıldığında; HA uygulanan grupta tedavisi klinik olarak başarılı olan vakalarda IL-6 düzeyleri 2.

ölçümlerde 1. ölçümlere göre anlamlı olmayan derecede düşmüştür. Tedavinin başarısız olduğu vakalarda ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş söz konusudur.

SF uygulanan grupta ise başarılı ya da başarısız olan vakaların IL-6 değerlerinin 2 seans arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak başarılı olan gruptaki IL-6 miktarındaki azalma oranı, başarısız olan gruba göre daha düşüktür.

Çalışmamızın; birinci haftadaki klinik başarı durumlarına bakıldığında HA uygulaması ya da sadece irrigasyon uygulaması arasında anlamlı bir fark olmadığını söyleyebiliriz. Birinci ay ve 3. aydaki klinik başarı durumu ile IL-6 miktarı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 1. haftadaki durumdan farklı olarak 3. ayda HA uygulanan grupta klinik başarının artmakta olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak; literatürde sadece artrosentez işleminin IL-6 eliminasyonu için yeterli olduğu belirtilse de artrosentez sonrası uygulanan HA'nın klinik başarıyı arttırdığını ve buna bağlı olarak IL-6 eliminasyonu arttırdığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda; TNF- α ile ilgili sonuçlar ise şöyledir; HA grubunda 1. seansta 4,62 pg/ml (0,13-24,13), 2. seansta 1,52 pg/ml (0,92-6,51) olarak ölçülmüş olup SF grubunda 1. seansta 0,23 pg/ml (0-4,18), 2. seansta ise 2,00 pg/ml (0,26-6,88) olarak ölçülmüştür. HA uygulanan grupta TNF- α miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken SF grubunda artış söz konusudur. Bu artış klinik başarı durumuyla bir bağlantı göstermemektedir. Bu nedenle artışın sistemik kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

TNF- α 'nın total protein miktarına oranı değerlendirildiğinde; HA grubunda 1. seansta 2,35 pg/mg protein (0,19-10,40), 2. seansta 0,80 pg/mg protein (0,00-2,56) ölçülürken; SF grubunda 1. seansta 0,69 pg/mg protein(0,33-2,81), 2. seansta 1,64 pg/mg protein (0,36-8,60) ölçülmüştür. HA uygulanan grupta TNF- α miktarının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görülmektedir.

TNF- α ve klinik başarı durumu arasındaki ilişki incelendiğinde 1. hafta sonunda HA uygulanan grupta başarılı olan ve olmayan vakalarda TNF- α miktarı anlamlı derecede azalmıştır. SF grubunda ise başarılı olan ve olmayan gruplarda bir miktar

artış olduğu fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir. Bu durumda diyebiliriz ki; HA uygulaması TNF- α miktarını azaltmaktadır ancak bu durumun klinik başarı düzeyini etkilemediği düşünülmektedir. Bununla birlikte 1. ve 3. aydaki başarı durumu değerlendirildiğinde HA grubunun 2 seansı arasında başarılı olan grupta TNF- α miktarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş söz konusudur. Bu durum bize 1. haftada HA'nın henüz etkisinin tam olarak görülmemiş olabileceğini ve giderek artan bir şekilde başarı durumunu etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda; değerlendirdiğimiz diğer bir sitokin olan IL-8 için ise sonuçlar şöyledir; IL-8 düzeyleri, 1. seanslarda HA uygulanan grupta 318,30 pg/mgProtein (107,60-1065,00), SF uygulanan grupta ise 161,55 pg/mgProtein (64,20-320,90) iken; 2. seanslarda HA uygulanan grupta 392,70 pg/mgProtein (196,40-812,30); SF uygulanan grupta ise 434,35 pg/mgProtein (158,90-1174,70) olarak belirlenmiştir. Her iki grupta da ikinci seanslarda görülen bu artış IL-8'in TME İD'sinde bize primer rol oynamadığını düşündürmektedir.

Standardize edilmiş değerler karşılaştırıldığında ise IL-8 için sonuçlar şöyledir; birinci seansta HA grubunda 317,75 pg/mgProtein (27,55-352,80), SF grubunda 72,85 pg/mgProtein (32,10-213,90); ikinci seanslarda ise HA grubunda 1276 pg/mgProtein (150,80-2516), SF grubunda 469,70 pg/mgProtein (96,70-2940). Direkt sonuçlardan farklı olarak standardize edilmiş değerler göz önüne alındığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış söz konusudur.

Klinik başarı durumu ile IL-8 arasındaki ilişki incelendiğinde; 1. hafta, 1. ay ve 3. ayda IL-8'in sadece SF uygulanan ve klinik olarak başarılı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede artışı söz konusudur. IL-8 ile ilgili sonuçlar bize literatürdeki sınırlı sayıdaki görüşlere benzer şekilde bu sitokinin TME patogenezinde primer olarak etkili olmadığını düşündürmektedir. Yapılan irrigasyonun bu sitokini elimine etmede etkili olmadığı görülürken, klinik başarı durumu ile arasında bir korelasyon olmaması IL-8'in enflamasyonda sekonder rol aldığını ve diğer sitokinleri stimüle ederek etki edebileceğini düşünmekteyiz.

Hamada ve ark. (2006) KK'sı olan 36 hastanın TME'sine uyguladıkları irrigasyon işlemi sonrası sinoviyal sıvı örneklerini toplayarak TNF- α , IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-10 varlığı ile hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Başarılı (n=25) ve başarısız (n=11) olan gruplarda yapılan analiz sonucunda araştırılan sitokinlerin tümü farklı oranlarda mevcutken, başarısız olan grupta IL-6, başarılı olan grupta ise IL-10 oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, sinoviyal sıvıda IL-6'nın başarısız sonuç için bir indikatör ve IL-10'un da başarılı sonuç için anlamlı prediktör olduklarını düşünmekte olduklarını belirtmişlerdir (101). Aynı araştırmacılar, KK'sı olan toplam 56 hastaya artrosentez uygulamış ve klinik olarak 38'i başarılı 18'i başarısız olan hastaları sinoviyal sıvılarındaki sitokin seviyeleri açısından değerlendirmişlerdir. Başarısız olan grupta VAS skoru, IL-8 ve IL-6 oranının, başarılı olan grupta ise IL-10 oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirten araştırmacılar IL-6 veya IL-8'in başarısız irrigasyonu gösterebiliyor olacağını düşünmektedirler (100).

Hamada ve ark. (2008) yaptıkları başka bir çalışmada; KK'sı olan ve artrosentez uygulanan 56 hastanın 49'una 2. seans artrosentez işlemi uygulamışlardır. Klinik başarı kriterlerine göre 31'i başarılı ve 18'i başarısız olan hastaların sinoviyal sıvısındaki TNF- α , IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 seviyelerini ölçmüşlerdir. İlk yapılan artrosentez sonrasında klinik olarak başarısız olan grupta IL-6 ve IL-8'in seviyeleri anlamlı düzeyde yüksekken, başarılı olan grupta ise IL-10 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. İkinci seansta ise başarılı olan ve olmayan gruplarda araştırılan sitokin seviyeleri arasında bir farklılık bulunmadığını belirten araştırmacılar yapılan artrosentez işleminin KK'sı olan hastaların sinovitlerinin iyileşmesinde faydalı olduğunu ancak sitokin seviyelerinin klinik başarı durumunu yansıtmıyor olabileceğini belirtmişlerdir (99).

Murakami ve ark. TME'nin kapalı KK'sında konservatif tedavi, artrosentez ve artroskopik cerrahinin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, konservatif tedavide %55,6, artrosentezde %70 ve artroskopik cerrahide %91 oranında başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (155).

Hosaka ve ark. KK tanısı konulan 20 hastaya artrosentez yaparak 6 ay-3 yıl süre ile takip etmişlerdir. Altıncı aydaki başarı oranı %70 ve 3. yıldaki başarı oranı %78,9 olarak rapor edilmiştir (104).

Nishimura ve ark. TME İD'si tanısı konulan 100 hastada 6. ay sonunda başarı oranının %71 olduğunu bildirmişlerdir (164).

Carvajal ve Laskin artrosentezin uzun dönemde etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında 10-96 ay arasında takip edilen 26 hastada başarı oranının %88 olduğunu rapor etmişlerdir (36).

Artrosentezin uzun dönem takibine ilişkin yayınlar incelendiğinde, Hosaka ve ark. 6 aylık takipte başarı oranının %70 olduğunu, bunun 3. yıl sonunda %78,9'a yükseldiğini belirterek, zaman geçtikçe başarı oranının artabileceğini bildirmişlerdir (104).

Başarı oranları arasındaki farklılık, çalışmalarda kullanılan başarı kriterlerinin aynı olmamasıyla açıklanabilir. Genelde otörler başarı kriterlerinde ağrının hiç olmaması ya da çok az olması, düzenli diyetle geçiş ve lateral hareketlerin 5 mm'den fazla olması konusunda uzlaşıyor, M.A.A. miktarı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Artrosentezin başarısında M.A.A.'nın alt limitini Sato 35 mm, Sakamoto 40 mm, Nishimura ve Hosaka (35) 38 mm olarak almışlardır. Bizim çalışmamızda ise ağrının hiç olmaması ya da çok az olması, M.A.A. için 38 mm ve yukarısı başarı için esas alınmıştır (104,163,189).

Artrosentez uygulaması sırasında çeşitli problemlerle karşılaşılabilir. Özellikle ağız açıklığındaki kısıtlılığın şiddetli olduğu vakalarda kondilin hareketi yeterli derecede hissedilememekte, bu nedenle üst eklem boşluğuna girişte sorun çıkabilmektedir. Ağız açıklığındaki kısıtlılığın çok şiddetli olmadığı vakalarda ise genellikle böyle bir problemle karşılaşmamaktadır. Ağız açıklığının kısıtlı olduğu olgularda üst eklem boşluğunun irrigasyonu da yeterli olmamakta; enflamatuvar mediyatörler ortamdan yeterince uzaklaştırılamamakta ve bunun sonucunda da artrosentez işlemi ile başarılı sonuç alınmamaktadır. Artrosentezin başarısında yaş,

diş eksikliği, kilitlenme süresi ve düzeyi gibi faktörlerinde etkili olduğunu unutulmamalıdır.

TME patolojisinde; psikolojik faktörlerin oldukça etkili olduğu kabul edilen bir görüştür. Artrosentez işlemi eklem bölgesindeki proenflamatuvar sitokinlerin eliminasyonunda ve eklem daha rahat hareketinde etkili olsada plasebo etkisinde göz önüne alınmalıdır. HA, sinoviyal sıvının temel yapıtaşlarından biri olmakla birlikte TME disfonksiyonunda eksojen olarak uygulanmasının sadece SF ile irrigasyon uygulamasına göre klinik başarıyı bir miktar arttırması söz konusu olmakla birlikte sadece SF uygulaması da birçok vakada başarılı sonuçlar alınması için yeterlidir. Uzun dönem takiplerde ise akut şikayetlerin tedavisi için artrosentez işleminin gerekli olduğunu ancak başarıyı etkileyen en önemli faktörün TME patolojisine neden olan etkenin eliminasyonu olduğunu düşünmekteyiz. Artrosentez minumun invaziv bir yöntemdir, ancak yinede hastalar tarafından endişe ile karşılanabilmektedir, bu nedenle ilerleyen çalışmalarda hastayı daha az rahatsız edebilecek uygulamalar ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılarak tedavinin daha kolay tolere edilebilir olmasının sağlanabilmesi mümkündür.

Sonuç olarak;

- Komplikasyon oranının düşüklüğü, düşük morbidite, uygulama kolaylığı ve düşük maliyet nedenleri ile artrosentez uygulamasının, invaziv ve ileri cerrahinin gerekli olduğu TME düzensizliklerinde erken dönemde uygulanabilen ideal tedavi yöntemlerinden biri olduğunu,
- Sinoviyal sıvı içerisindeki proenflamatuvar sitokinlerin ve total protein miktarının artrosentez işleminin başarısını etkileyen faktörlerden biri olduğunu,
- Literatürdeki çalışmaların çok büyük bir kısmında standardizasyonun sağlanacağı bir parametrenin göz önüne alınmamasından ötürü farklı sonuçlar bulunduğunu ve bu nedenle sitokin değerlerinin total protein konsantrasyonuna oranlanarak değerlendirilmesinin daha doğru olduğunu,
- HA uygulanan ve sadece artrosentez işlemi yapılan gruplar arasında klinik başarı parametreleri olan M.A.A. ve VAS değerleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte, her iki grubun da kendi içlerinde başarılı olduğunu,

- Artrosentez sonrası, total protein konsantrasyonları HA ve SF gruplarının kendi içlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalsada bu azalmanın HA grubunda SF grubuna göre daha fazla olduğunu,
- HA uygulamasının SF uygulamasına göre IL-6 ve TNF- α 'nın azalmasında daha etkili olduğunu,
- Birinci hafta sonundaki değerlendirmelerde HA ve SF uygulamaları arasında bir farklılık bulunmasada 1. ay ve 3. aydaki değerlendirmelerde HA uygulamasının klinik başarıyı arttırdığı ve bu başarının IL-6 ve TNF- α eliminasyonu ile orantılı olduğunu,
- Klinik başarı gittikçe artarken IL-8'in seanslar arasında görülen artışı nedeni ile bu sitokinin TME patolojisinde primer etkili olmadığını,
- Proenflamatuvar sitokinler ile TMD arasındaki patofizyolojik ilişkiyi ve bu sitokinlerin fonksiyonlarını daha iyi anlayabilmek için; bu çalışmaların daha büyük hasta gruplarında ve daha farklı ajanlar ile karşılaştırmalı olarak yapılmasının gerekliliğini ve buna benzer araştırmaların sayısının artmasının TME düzensizliklerinin teşhis ve tedavisindeki başarı oranlarını büyük oranda artıracağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Abbas A, Lichtman AH, Pober JS (2000). Cytokine In 'Cellular and Molecular Immunology', *WB Saunders Company Philadelphia*. 235:69.
2. Abe S, Takasaki I, Ichikawa K, Ide Y (1993). Investigations of the Run and the Attachment of the Lateral Pterygoid Muscle in Japanese. *Bull Tokyo Dent Coll*. 34:135-9.
3. Abubaker AO, Hebda PC, Gunsolley JN (1996). Effects of sex hormones on protein and collagen content of the temporomandibular joint disc of the rat. *J Oral Maxillofac Surg*. 54:721-8.
4. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T (1990). Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF- α). *FASEB J*. 4:2860-7.
5. Akira S, Taga T, Kishimoto T (1993). Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 54:1-78.
6. Aksoy C, Keskin H, Tuncer N (1997). Temporomandibular eklem ağrı/disfonksiyon sendromlu multidisipliner yaklaşımlar. *İstanbul Dişhekimliği Fakültesi Yayınları*. 27-56.
7. Alagol A, Calpur OU, Usar PS, Turan N, Pamukcu Z (2005). Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 13(8):658-63.
8. Al-Belasy FA, Dolwick MF (2007). Arthrocentesis for the treatment of temporomandibular joint closed lock: a review article. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 36(9):773-82.
9. Alpaslan C, Bilgihan A, Alpaslan GH, Güner B, Özgür Yis M, Erbas D (2000). Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, nitrate, and thiobarbituric acid-reactive substance levels in the synovial fluid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 89(6):686-90.
10. Alpaslan GH, Alpaslan C (2001). Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg*. Jun;59(6):613-9.
11. Alpaslan G ve Alpaslan C (1997). TME internal düzensizliklerinin artrosentez ve sodyum hyaluronat enjeksiyonu ile tedavisi: Ön rapor. *Türk Oral Maksillofas Cer Derg*. 1:25-30.

12. Alstergren P, Benavente C, Kopp S (2003). Interleukin-1 β , interleukin-1 receptor antagonist, and interleukin-1 soluble receptor 2 in temporomandibular joint synovial fluid from patients with chronic polyarthritides. *J Oral Maxillofac Surg.* 61:1171-8.
13. Armstrong L, Jordan N, Millar A (1996). Interleukin 10 regulation of TNF- α from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Thorax.* 51:143-9.
14. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L (1996). Progressive mandibular retrusion idiopathic condylar resorption. Part 1. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 110(2):117-27.
15. Ash MM, Ramfjord S (1995). *Occlusion.* W.B. Saunders Company, fourth edition.
16. Ataoğlu H, Haliloğlu S, Arı H (2000). Endodontik lezyonlu dişlerin periapikal eksudasında interleukin-1 β ve tumor nekroz faktörü- α düzeyleri ve radyografik bulgularla ilişkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 3:74-7.
17. Ataoglu T, Ungor M, Serpek B, Haliloglu S, Ataoglu H, Ari H (2002). Interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α levels in periapical exudates. *Int Endod J.* 35:181-5.
18. Baggiolini M, Dewald B, Moser B (1997). Human chemokines: an update. *Ann Rev Immunol.* 15:675-700.
19. Balkwill FR ve Balkwill F (2000). Cytokine molecular biology: a practical approach. *Oxford University Press, Oxford, UK.* 73-88.
20. Balkwill FR (2001). Cytokine cell biology: a practical approach, 3rd edition. *Oxford University Press, Oxford, UK.* 1-14.
21. Bauer J ve Herrmann F (1991). Interleukin-6 in clinical medicine. *Ann Hematol.* 62:203-10.
22. Baume LJ (1962). Ontogenesis of the Human Temporomandibular Joint, 1. Development of the Condyles. *J Dent Res.* 41:1327-39.
23. Bell WE (1983). Understanding Temporomandibular Biomechanics. *J Craniomandib Pract.* 1(2):27-33.
24. Bertolami CN, Gay T, Clark GT, Rendell J, Shetty V, Liu C (1993). Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 51(3):232-42.
25. Bienvenu J (1995). Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil.* 189:545-55.
26. Borromero GL, Suvinen TI, Reade PC (1995). A Comparison of the Effects of Group Function and Canine Guidance Interocclusal Device on Masseter Muscle Electromyographic Activity in Normal Subjects. *J Prosthet Dent.* 74:174-80.

27. Boyd RL, Gibbs CH, Mahan PE, Richmond AF, Laskin JL (1990). Temporomandibular Joint Forces Measured at the Condyle of Macaca Arctoides. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 97:472-9.
28. Brach MA, Herrmann F (1992). Interleukin 6: presence and future. *Int J Clin Lab Res.* 22:143-51.
29. Broussard JS (2005). Derangement, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint: Implications, diagnosis, and management. *Dental Clinics of North America.* 49:327.
30. Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR (1991). Turnover of hyaluronan in sinoviyal joints: eElimination of labelled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol.* 76:125.
31. Bumann A, Carvalho RS, Schwarzer CL, Yen EHK (1997). Collagen Synthesis from Human PDL Cells Following Orthodontic Tooth Movement. *Eur J Orthod.* 19:29-37.
32. Bumann A, Lotzmann U (2009). Temporomandibuler Eklem Bozuklukları, Dış Hekimliği Renkli Atlası. Palme Yayıncılık. Ankara.
33. Burdi AR (1992). Morphogenesis. In Sarnat BG, Laskin DM. The Temporomandibular Joint: A Biological Basis for Clinical Practice. 4th ed. Saunders, Philadelphia. 36-47.
34. Campos MI, Campos PS, Cangussu MC, Guimaraes RC, Line SR (2008). Analysis of magnetic resonance imaging characteristics and pain in temporomandibular joints with and without degenerative changes of the condyle. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 37(6):529-34.
35. Carlsson GE (1999). Epidemiology and Treatment Need for Temporomandibular Disorders. 1999;13:232-7.
36. Carvajal WA, Laskin DM (2000). Long-term evaluation of arthrocentesis for the internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 58:852-5.
37. Cascone P, Fonzi Dagger L, Aboh IV (2002). Hyaluronic acid's biomechanical stabilization function in the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg.* 13(6):751-4.
38. Celenza FV, Nasedkin JN (1979). Okklusion. Stand der Wissenschaft. Quintessenz, Berlin.
39. Chang H, Israel H (2005). Analysis of inflammatory mediators in temporomandibular joint synovial fluid lavage samples of symptomatic patients and asymptomatic controls. *J Oral Maxillofac Surg.* 63:761-5.

40. 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.
41. Chin LP, Aker FD, Zarrinnia K (1996). The Viscoelastic Properties of the Human Temporomandibular Joint Disc. *J Oral Maxillofac Surg.* 54:315-8.
42. Clemens MJ. Cytokines (1991). *Bios Scientific Publishers Ltd, Oxford.* 57-75.
43. 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.* 88:1362-9.
44. Dawson PE (1995). New Definition for Relating Occlusion to Varying Conditions of the Temporomandibular Joint. *J Prosthet Dent.* 74:619-27.
45. 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.
46. De Bont LGM, Boering G, Liem RSB, Eulerink F, Westesson PL (1986). Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint: a light microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg.* 44:634-43.
47. De Bont LG, Stegenga B (1993). Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 22:71.
48. De Leeuw R, Boering G, Stegenga B, de Bont LG (1995). Radiographic signs of temporomandibular joint osteoarthritis and internal derangement 30 years after nonsurgical treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 79(3):382-92.
49. De Leeuw R, Boering G, van der Kuijl B, Stegenga B (1996). Hard and soft tissue imaging of the temporomandibular joint 30 years after diagnosis of osteoarthritis and internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg.* 54(11):1270-80.
50. Dergin G, Kilic C, Gozneli R, Yildirim D, Garip H, Moroglu S (2011). Evaluating the correlation between the lateral pterygoid muscle attachment type and internal derangement of the temporomandibular joint with an emphasis on MR imaging findings. *J Craniomaxillofac Surg.* [Epub ahead of print]
51. Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M (1995). Endurance run increased circulating IL- 6 and IL- 1ra but down-regulates exvivo TNF- α and IL- 1 β production. *J Appl Physiol.* 79:1497-503.
52. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS (1996). Function, biochemistry, and metabolism of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 54:95-100.

53. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS (1996). Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 54:332-8.
54. Dimitroulis G (1998). Temporomandibular disorders: A clinical update. *BMJ.* 317(7152):190-4.
55. Dimitroulis G, Dolwick MF (1996). Temporomandibular disorders, 3. surgical treatment. *Aust Dent J.* 41:16-20.
56. Dimitroulis G, Dolwick MF, Martinez GA (1995). Temporomandibular joint arthrocentesis and lavage for the treatment of closed lock: A following up study. *Br J Maxillofac Surg.* 33(1):23-7.
57. Dimitroulis G, Gremillion HA, Dolwick MF, Walter JH (1995). Temporomandibular disorders. 2. Non-surgical treatment. *Australian Dental Journal.* 40:372-6.
58. Dinarello CA (1991). Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.* 77:1627-52.
59. Dinarello CA (2002). The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 20:1-13.
60. Dolwick MF (1997). The role of temporomandibular joint surgery in the treatment of patients with internal derangement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 83:150-5.
61. Dolwick MF, Dimitroulis G (1994). Is there a role for temporomandibular joint surgery? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 32:307-313
62. Dolwick MF, Riggs RR (1993). Diagnosis and treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. *Dental Clinics of North America.* 27(3):561-73.
63. Du X ve Williams DA (1997). Interleukin-11: Review of molecular, cell biology, and clinical use. *Blood.* 89:3897-908.
64. Dworkin SF, LeResche L (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. Review, criteria examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord.* 6:301-355.
65. Ekberg E, Nilner M (1999). The influence of stabilisation appliance therapy and other factors on the treatment outcome in patients with temporomandibular disorders of arthrogenous origin. *Swed Dent J.* 23(1):39-47.
66. El-Hakim IE, Abdel-Hamid IS, Bader A (2005). Tempromandibular joint (TMJ) response to intra-articular dexamethasone injection following mechanical arthropathy: a histological study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 34(3):305- 10.

67. Emshoff R (2005). Clinical factors affecting the outcome of arthrocentesis and hydraulic distension of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100:409-14.
68. Emshoff R (2006). Clinical factors affecting the outcome of occlusal splint therapy of temporomandibular joint disorders. *J Oral Rehabil.* 33(6):393-401.
69. Emshoff R, Brandlmaier I, Schmid C, Bertram S, Rudisch A (2003). Bone marrow edema of the mandibular condyle related to internal derangement, osteoarthritis, and joint effusion. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 61:35-40.
70. Emshoff R, Puffer P, Strobl H, Gassner R (2000). Effect of temporomandibular joint arthrocentesis on synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha: implications for treatment outcome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* Jun;29(3):176-82.
71. Emshoff R, Rudisch A (2003). Are internal derangement and osteoarthritis linked to changes in clinical outcomes measures of arthrocentesis of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 61:1162-7.
72. Emshoff R, Schoning H, Strobl H (1997). TMJ synovial fluid analysis and its association with TMJ Pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 55:112.
73. Feine JS, Widmer CG, Lund PL (1997). Physical Therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod.* 83:123-7.
74. Ferrario VF, Sforza C, Miani A, Serrao G, Tartaglia G (1996). Open-close movements in the human temporomandibular joint: Does a pure rotation around the intercondylar hinge axis exist? *J Oral Rehabil.* 23:401-8.
75. Fletcher MC, Piecuch JF, Lieblich 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.
76. Flygare L, Wendel M, Saxne T, Ericson S, Eriksson L, Petersson A, Rohlin M (1997). Cartilage matrix macromolecules in lavage fluid of temporomandibular joints before and 6 months after discectomy. *Eur J Oral Sci.* 105:369-72.
77. Fonseca (2000). Temporomandibular joint disorders, oral and maxillofacial surgery. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.
78. Friction JR, Kroening R, Haley D, Siegert R (1985). Myofascial pain syndrome of the head and neck: A review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 60:615-23.
79. Frost DE, Kendell BD (1999). The use of arthrocentesis for treatment of temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg.* 57(5):583-7.

80. Frost DE, Kendel BD, Owsley T (1992). Clinical result of arthrocentesis in 40 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 30:340.
81. Frustman L (1963). The early development of the human temporomandibular joint. *Am J Orthod.* 49:672-82.
82. Fu K, Ma X, Zhang Z, Chen W (1995). Interleukin-6 in synovial fluid and hla-dr expression in synovium from patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 9:131-7.
83. Fu K, Ma X, Zhang Z (1995). Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Sur.* 53:424-6.
84. 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.
85. Gerber A (1971). Temporomandibular joint and dental occlusion. *Dtsch Zahnarztl.* 25:119-41.
86. Goldberg RL, Huff JP, Lenz ME, Glickman P, Katz R, Thonar EJ (1991). Elevated plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 34(7):799-807.
87. Goldstein H (1999). Temporomandibular disorders. A review of current understanding. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 88:379-85.
88. Goudot P, Jaquinet AR, Hugonnet S, Haefliger W, Richter M (2000). Improvement of pain and function after arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint: a comparative study. *J Cranio Maxillofac Surg.* 28:39-43.
89. Grootveld M, Henderson EB, Farrell A, Blake DR, Parkes HG, Haycock P (1991). Oxidative damage to hyaluronate and glucose in sinoviyal fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. *Biochem J.* 273(Pt 2):459-67.
90. Guarda-Nardini L, Stifano M, Brombin C, Salmaso L, Manfredini D (2007). A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 103(6):14-22.
91. Gulen H, Ataoglu H, Haliloglu S, Isik K (2009). Proinflammatory cytokines in temporomandibular joint synovial fluid before and after arthrocentesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* May;107(5):1-4.
92. Guarda-Nardini L, Tito R, Staffieri A, Beltrame A (2002). Treatment of patients with arthrosis of the temporomandibular joint by infiltration of sodium hyaluronate:

- a preliminary study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* May;259(5):279-84. Epub 2002 Apr 24.
93. Guler G, Karaoglu S, Velibasoglu H, Ramazanogullari N, Boyaci A (2002). Comparison of analgesic effects of intra-articular tenoxicam and morphine in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc.* 10(4):229-32.
 94. Guler N, Emlik D, Ataoğlu H, Uçkan S (2004). Determination of osteoarthrosis related to age and sex in temporomandibular joints with normal and disc displacement. *J Turkish Oral Maksillofac Surg.* 8:1-2.
 95. Güler N, Uçkan S, Imirzalıoğlu P, Açıkgozoğlu S (2005). Temporomandibular joint internal derangement: relationship between joint pain and MR grading of effusion and total protein concentration in the joint fluid. *Dentomaxillofac Radiol.* May;34(3):175-81.
 96. Güler N, Yatmaz PI, Ataoğlu H, Emlik D, Uçkan S (2003). Temporomandibular internal derangement: correlation of MRI findings with clinical symptoms of pain and joint sounds in patients with bruxing behaviour. *Dentomaxillofac Radiol.* 32(5):304-10.
 97. Haeggstrom JZ, Kull F, Rudberg PC, Tholander F, Thunnissen MM (2002). Leukotriene A4 hydrolase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 68:495-510.
 98. Hall HD, Navarro EZ, Gibbs SJ (2000). Prospective Study of Modified Condylotomy for Treatment of Nonreducing Disk Displacement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Feb 89(2):147-58.
 99. Hamada Y, Holmlund AB, Kondoh T, Nakaoka K, Sekiya H, Shiobara N, Gotoh A, Kumagai K, Suzuki R, Seto K (2008). Severity of arthroscopically observed pathology and levels of inflammatory cytokines in the synovial fluid before and after visually guided temporomandibular joint irrigation correlated with the clinical outcome in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Sep;106(3):343-9. Epub 2008 Jun 11.
 100. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Sakota K, Nomura Y, Seto K (2008). Cytokine and clinical predictors for treatment outcome of visually guided temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *J Oral Maxillofac Surg.* Jan;66(1):29-34.
 101. Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Yamamoto M, Horie A, Saito T, Ito K, Seto K, Sekiya H (2006). Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of

- temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Nov;102(5):596-601. Epub 2006 Jul 18.
102. Hepguler S, Akkoc YS, Pehlivan M, Ozturk C, Celebi G, Saracoglu A, Ozpinar B (2002). The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil.* 29(1):80-6.
 103. 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.* 18:1797-801.
 104. Hosaka H, Murakami K, Goto K, Lizuka T (1996). Outcome of arthrocentesis for temporomandibular joint with closed lock at 3 years follow up. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 82:501-4.
 105. Iida K, Tange K, Yoshida K (1998). Necrosis of the articular tubercle after repeated injections of sodium hyaluronate in the temporomandibular joint: a case report. *Int Oral Maxillofac Surg.* 27:278-9.
 106. Iwase H, Sasaki T, Asakura S, Asano K, Mitirattanakul S, Matsuka Y, Imai Y (2005). Characterization of patients with disc displacement without reduction unresponsive to nonsurgical treatment A Preliminary Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 63:1115-22.
 107. Jorgensen NR (1997). Cytokines and osteoporosis. *Ugeski Laeger.* 160:24-8.
 108. Juniper RP (1984). Temporomandibular joint dysfunction: A theory based upon electromyographic studies of the lateral pterygoid muscle. *Br J Oral Surg.* 22(1):1-8.
 109. 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.* 40:418-23.
 110. Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Sato J, Fujimura K, Yoshimura H (2004). The ideal lavage volume for removing bradykinin, interleukin-6 and protein from the temporomandibular joint by arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 62:657-61.
 111. 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.* 42:246-50.
 112. Kaneyama K, Segami N, Shin-Ichi T, Fujimura K, Sato J, Nagao T (2007). Anchored disc phenomenon with a normally positioned disc in the temporomandibular joint: characteristics and behaviour. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 45(4):279-83.

113. Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K (2005). Analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin- 6, interleukin-1 β , soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 11, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type 11, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 99:276-84.
114. Kavuncu V (2002). Temporomandibular eklem disfonksiyon sendromu, romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi, ed Turgut Göksoy, Yücel Yayıncılık, İstanbul. 791-802.
115. Katzberg RW, Westesson PL, Tallents RH, Drake CM (1996). Anatomic disorders of the temporomandibular joint disc in asymptomatic subjects. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 54:147-53.
116. Kılıçturgay K (2003). İmmunoloji. Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul
117. Kondob T, Westesson P, Takahashi T, Seto K (1998). Prevelans of morphological changes in the surfaces of the temporomandibular joint disk associated with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg.* 56:339-43.
118. Kopp S (2006). Medical Management of TMJ Arthritis. İçinde Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editörler. TMDs an evidence base approach to diagnosis and treatment. *Hanover Park, IL Quintessence Publishing Co. Inc.* 441-53.
119. Kopp S (1998). The influence of Neuropeptides, Serotonin, and Interleukin 1 β on temporomandibular joint pain and inflammation. *J Oral Maxillofac Surg.* 56:182-91.
120. Kopp S, Wenneberg B, Clemenson E (1983). Clinical misroscopical and biochemical investigation of synovial fluid from temporomandibular joints. *Scand J Dent Res.* 91:33-41.
121. Kronn E (1993). The incidence of TMJ dysfunction in patients who have suffered a cervical whiplash injury following a traffic accident. *J Orofac Pain.* 7:209-13.
122. Kropmans TJ, Dijkstra PU, Stegenga B, de Bont LG (1999). Therapeutic outcome assessment in permanent temporomandibular joint disc displacement. *J Oral Rehabil.* 26(5):357-63.
123. Kubota E, Imamura H, Kubota T (1997). Interleukin- 1 β and stromelysin activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 55:20.
124. Kubota E, Kubota T, Matsomoto J (1998). Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 56:192-8.

125. Kunkel SL ve Chensue SW (1985). Arachidonic acid metabolites regulate interleukin-1 production. *Biochem Biophys Res Commun.* 128:892-7.
126. Kuribayashi A, Okochi K, Kobayashi K, Kurabayashi T (2008). MRI findings of temporomandibular joints with disk perforation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 106(3):419-25.
127. 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.
128. Larheim TA, Katzberg RW, Westesson PL, Tallents RH, Moss ME (2001). MR evidence of temporomandibular joint fluid and condyle marrow alterations: occurrence in asymptomatic volunteers and symptomatic patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 30(2):113-7.
129. Larsen CG, Anderson AO, Appella E, Oppenheim JJ, Matsushima K (1989). The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science.* 243:1464-6.
130. Laskin DM (1969). Etiology of pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc.* 79:147-53.
131. Laskin DM (1994). Etiology and pathogenesis of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Maxillofac Surg Clin.* 6:217-22.
132. Lee JK, Cho YS, Song SI (2010). Relationship of synovial tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 to temporomandibular disorder. *J Oral Maxillofac Surg.* May;68(5):1064-8. Epub 2009 Dec 23.
133. LeResche L (1997). Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med.* 8:291-305.
134. Liedberg J, Panmekiate A, Petersson A, Rohlin M (1996). Evidence-based evaluation of three imaging methods for the temporomandibular disc. *Dentomaxillofac Radiol.* 25:234-41.
135. Lindauer SJ, Gay T, Rendell J (1993). Effect of Jaw Opening on Masticatory Muscle EMG-Force Characteristics. *J Dent Res.* 72:51-5.
136. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193:265-75.
137. 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.

138. 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.* 21:314-20.
139. Manfredini D, Bonini S, Arboretti R, Guarda-Nardini L (2009). Temporomandibular joint osteoarthritis: an open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections. *Int J Oral Maxillofac Surg.* Aug;38(8):827-34. Epub 2009 Apr 29.
140. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Ferronato G (2009). Single-needle temporomandibular joint arthrocentesis with hyaluronic acid injections. Preliminary data after a five-injection protocol. *Minerva Stomatol.* Oct;58(10):471-8.
141. Manfredini D, Piccotti F, Guarda-Nardini L (2010). Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. *Cranio.* Jul;28(3):166-76.
142. Manolagas SC (1998). The role of interleukin-6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann NY Acad Sci.* 840:194-204.
143. Mao J, Stein RB, Osborn JW (1992). The size and distribution of fiber types in jaw muscles: A Review. *J Craniomandib Disord.* 6:192-201.
144. McCain JP, De La Rua H, Blanc WG (1989). A Correlation of clinical, radiological and arthroscopic findings of internal derangements of TMJ. *J Oral Maxillofac Surg.* 47:913-21.
145. Mc Neill C (1997). History and evolution of TMD concepts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 83:51-60.
146. McNeill C (1997). Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. *J Prost Dent.* 77:510-22.
147. McNeill C, Mohl N, Rugh I, Tanaka T (1990). Temporomandibular disorders. diagnosis, management, education and research. *Journal of American Dental Association.* 120:253-63.
148. Michelotti A, De Wijer A, Steenks M, Farella M (2005). Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation.* 32:779-85.
149. Mills DK, Daniel JC, Herzog S, Scapino RP (1994). An animal model for studying mechanisms in human temporomandibular joint disc derangement. *J Oral Maxillofac Surg.* 52:1279-92.

150. Mills DK, Fiandaca DJ, Scapino RP (1994). Morphologic, microscopic, and immunohistochemical investigations into the function of the primate TMJ Disc. *J Orofac Pain.* 8:136-54.
151. Mohl ND, Zarb GA, Carlsson GE, Rugh JD (1988). A Textbook of Occlusion. Illinois: Quintessence Publishing Company Inc.
152. Moore WJ. Lavelle CLB (1974). Growth of the Facial Skeleton in the Hoinoidea. Academic Press, London.
153. Morimoto T, Abekura H, Tokuyama H, Hamada T (1996). Alteration in the bite force and EMG activity with changes in the vertical dimension of edentulous subjects. *J Oral Rehabil.* 23:336-41.
154. Moses JJ, Sartoris D, Glass R, Tanaka T, Poker I (1989). The effect of arthroscopic surgical lysis and lavage of the superior joint space on TMJ disc position and mobility. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 47:648-74.
155. Murakami KI, Hosaka H, Moriya Y, Segami N, Likuza T (1995). Short-term treatment outcome study for the management of temporomandibular joint closed lock. A comparison of arthrocentesis to nonsurgical therapy and arthroscopic lysis and lavage. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 80:253-7.
156. Murakami K, Matsuki M, Lizuka T, Ono T (1987). Recapturing the persistent anteriorly displaced disc by mandibular manipulation after pumping and hydraulic pressure to the upper joint cavity of the temporomandibular joint. *J Craniomand Pract.* 5:18-24.
157. Murakami K, Ono T (1986). Temporomandibular joint arthroscopy by inferolateral approach. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 15(4):410-7.
158. Naidoo LC, Juniper RP (1997). Morphometric analysis of the Insertion of the upper head of the lateral pterygoid muscle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 83:441-6.
159. Nakano M, Nagoh T, Fujii K, Oohashi M, Kaizu M, Morse Z (2003). Usefulness of measuring plasma cytokines in oral and maxillofacial surgery. *Odontology.* 91:43-5.
160. 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.
161. Ness GM (1996). Temporomandibular joint arthrocentesis for acute or chronic closed lock. *J Oral Maxillofac Surg.* 54:112-20.
162. Nifosi F, Violato E, Pavan C, Sifari L, Novello G, Guarda Nardini L, Manfredini D, Semenzin M, Pavan L, Marini M (2007). Psychopathology and Clinical Features in an

- Italian Sample of Patients with Myofascial and Temporomandibular Joint Pain: Preliminary Data. *Int J Psychiatry Med.* 37(3):283-300.
163. Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T (2001). Prosnostic factors in arthrocentesis of the temporomandibular joint: Evalation of 100 patients with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg.* 59:874-7.
 164. 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.* 62:284-8.
 165. 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.
 166. Nitzan DW, Dolwick WF (1991). An alternative explanation for the genesis of closed lock symptoms in the internal derangement process. *J Oral Maxillofacial Surg.* 49:810-5.
 167. Nitzan DW, Dolwick MF, Heft MW (1990). Arthroscopic Lavage and Lysis of the Temporomandibular Joint:A Change in Perspective. *J Oral Maxillofac Surg.* 48:798-810.
 168. Nitzan DW, Dolwick MF, Martinez GA (1991). Temporomandibular joint arthrocentesis: A simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg.* 49(11):1163-7.
 169. Nitzan DW, Etsion I (2002). Adhesive force: the underlying cause of the disc anchorage to the fossa and/or eminence in the temporomandibular joint--a new concept. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 31(1):94-9.
 170. Nitzan DW, Mahler Y, Simkin A (1992). Intra-articular pressure measuremants in patients with suddenly developing, severely limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg.* 50(10):1038-42.
 171. Nitzan DW, Marmary Y (1997). The "anchored disc phenomenon": a proposed etiology for sudden-onset, severe, and persistent closed lock of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 55(8):797-803.
 172. Nitzan DW, Price A (2001). The use of arthrocentesis for the treatment of osteoarthritic temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg.* 10:1154-60.
 173. 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(2):151-7.

174. Ohnishi M. (1975): Arthroscopy of the temporomandibular joint. *Jpn J Stomatol Soc.* 11:207.
175. Okada Y, Shinmei M, Tanaka O (1992). Localization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in osteoarthritic cartilage and synovium. *Lab Invest.* 66:680-90.
176. Okeson JP (1991). Nonsurgical management of disc interference disorders. *Dental Clinics of North America.* 35(1):29-51.
177. Okeson JP (2008). Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion, 6th ed. Mosby, St. Louis.
178. Page R (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res.* 26:230-42.
179. 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.
180. Pullinger A, Hollender L (1985). Assessment of mandibular condyle position: A comparison of transcranial radiographs and linear tomograms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 60:329-34.
181. Pullinger AG, Seligman DA (1991). Trauma history in diagnostic groups of temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 71(5):529-34.
182. Quinn JH, Bazen NG (1990). Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 48(9):968-71.
183. 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.
184. Rees LA (1954). The Structure and the Function of the Mandibular Joint. *Br Dent J.* 96:125.
185. 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 β on bone resorption. *J Dent Res.* 70:27-31.
186. 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.* 56:534-43.
187. Sanroman JF (2004). Closed lock (MRI fixed disc): A comparison of arthrocentesis and arthroscopy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 33:344-8.

188. Sato J, Segami N, Nishimura M, Demura N, Yoshimura H, Yashitake Y (2003). Expression of interleukin-6 in synovial tissues in patients with internal derangement of temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 45:95-101.
189. Sato S, Goto S, Kasahara T, Kawamura H, Motegi K (2001). Effect of pumping with injection of sodium hyaluronate and the other factors related outcome in patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac.* 30(3):194-8.
190. Sato S, Oguri S, Yamaguchi K, Kawamura H, Motegi K (2001). Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up. *J Craniomaxillofac Surg.* 29(2):89-93.
191. Sato J, Segami N, Nishimura M, Yoshitake Y, Kaneyama K, Kitagawa Y (2007). Expression of interleukin 8 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint and its relationship with clinical variables. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Apr;103(4):467-74. Epub 2006 Oct 27.
192. Scapino RP (1983). Histopathology Associated with Malposition of the Human Temporomandibular Joint Disc. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 55:382-97.
193. Scapino RP, Canham PB, Finlay HM, Mills DK (1996). The behaviour of collagen fibres in stress relaxation and stress distribution in the jaw-joint disc of rabbits. *Arch Oral Biol.* 41:1039-52.
194. Segami N, Miyamaru M, Nishimura M, Suzuki T, Kaneyama K, Murakami K (2002). Does joint effusion on T2 magnetic resonance images reflect synovitis? Part 2. Comparison of concentration levels of proinflammatory cytokines and total protein in synovial fluid of the temporomandibular joint with internal derangements and osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Oct;94(4):515-21.
195. Seligman DA, Pullinger AG (1991). The role of functional occlusal relationships in temporomandibular disorders: A review. *J Craniomandib Disord.* 5:265-79.
196. Sembronio S, Albiero AM, Toro C, Robiony M, Politi M (2007). Is there a role arthrocentesis in recapturing the displaced disc in patients with closed lock of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endol.* 105:274-80.
197. 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.* 52:786-91.

198. Shi ZD, Yang F, He ZX, Shi B, Yang MZ (2002). Comparative study on effects of sodium hyaluronate and prednisolone injections on experimental temporomandibular joint osteoarthritis of rabbits. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 16(1):5-10.
199. Shingu M, Miyauchi S, Nagai Y, Yasutake C, Horie K (1995). The role of IL-4 and IL-6 in IL-1-dependent cartilage matrix degradation. *Br J Rheumatol*. 34 (2):101-6.
200. Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T (1991). Production of cytokines by chondrocytes and its role in proteoglycan degradation. *J Rheumatol*. 18:89-91.
201. Spallacia F, Rivorali A, Cascone P (2000). Temporomandibular joint arthrocentesis: long-term results. *Bulletin du Groupement International Pour La Recherche Scientifique En Stomatologie& Odontologie*. 42(1):31-7.
202. 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*. 138:1464-8.
203. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS (1991). Tissue level of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol*. 62:504-9.
204. Stegenga B, Bont L, Boering G, Willigen JDV (1991). Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*. 49:1079-88.
205. Stegenga B, Debont LGM (1996). Management of temporomandibular joint degenerative disease. Birkhauser, Verlag, Basel.
206. Stegenga B, De Bont LGM, Boering G (1989). Osteoarthrosis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg*. 47:249.
207. Stegenga B, Dijkstra PU, de Bont LG, Boering G (1990). Temporomandibular joint osteoarthrosis and internal derangement. Part II: Additional treatment options. *Int Dent J*. 40(6):347-53.
208. Stein JI (1995). TMJ arthrocentesis: A conservative surgical alternative. *N Y State Dent J*. 61(9):68-76.
209. Suzuki T, Segami N, Kaneyama K, Nishimura M, Nojima T (1999). Specific expressin of interleukin- 1 β in temporomandibular joints with internal derangement: Correlation with clinical findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 88:413-17.
210. Swift JQ, Rozkowski MT, Hasgreaves KM (1994). Effect of artrocentesis in a rabbit model of TMJ inflammation. *J Oral Maxillofac Surg*. 52:101.

211. Takahashi T, Homma H, Nagai H, Seki H, Kondoh T, Yamazaki Y, Fukuda M (2003). Specific expression of inducible nitric oxide synthase in the synovium of the diseased temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 95(2):174-81.
212. 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.* 85:135-41.
213. Talwar RM, Wong BS, Svoboda K, Harper RP (2006) Effects of estrogen on chondrocyte proliferation and collagen synthesis in skeletally mature articular cartilage. *J Oral Maxillofac Surg.* 64(4):600-9.
214. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG (2008). Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res.* 87(4):296-307.
215. Tanaka E, Hanaoka K, van Eijden T, Tanaka M, Watanabe M, Nishi M, Kawai N, Murata H, Hamada T, Tanne K (2003). Dynamic shear properties of the temporomandibular joint disc. *J Dent Res.* 82(3):228-31.
216. Tanaka E, Iwabe T, Dalla-Bona DA, Kawai N, van Eijden T, Tanaka M, Kitagawa S, Takata T, Tanne K (2005). The effect of experimental cartilage damage and impairment and restoration of sinovial lubrication on friction in the temporomandibular joint. *J Orofac Pain.* 19(4):331-6.
217. Tasaki M ve Westesson PL (1993). Temporomandibular joint: Diagnostic accuracy with sagittal and coronal MR imaging. *Radiology.* 186:723-9.
218. 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.* 109:249-62.
219. Toller PA (1961). The synovial apparatus and TMJ function. *Br Dent J.* 111:355.
220. Trieger N, Hoffman CH, Rodriguez E (1999). The effect of arthrocentesis of the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 57(5):537-40.
221. Truelove EL, Sommers EE, LcResch L, Dworkin SF, Von Korff M (1992). Clinical diagnostik criteria for TMD: New clasification permits multiple diagnosis. *Journal of the American Dental Association.* 123:47-54.
222. Tuğlu C ve Kara SH (2003). Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni.* 142:150.

223. Türker M, Yücetaş Ş (1999). Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. *Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti.* 2.baskı. Ankara.
224. Valenza V, Farina E, Carini F (1993). The Prenatal morphology of the articular disk of the human temporomandibular joint. *Ital J Anat Embryol.* 98:221-30.
225. Van der Linden EJ, Burdi AR, de Jongh HJ (1987). Critical periods in the prenatal morphogenesis of the human lateral pterygoid muscle, the mandibular condyle, the articular capsule, and medial articular capsule. *Am J Orthod.* 91:22-8.
226. Vitti M, Basmanjian JV (1977). Integrated actions of masticatory muscles: simultaneous EMG from eight intramuscular electrodes. *Anat Rec.* 187:173-89.
227. Wenneberg B, Kopp S, Gröndahl HG (1991). Long-term effect of intra-articular injections of a glucocorticosteroid into the TMJ: a clinical and radiographic 8- year follow-up. *J Craniomandib Disord.* 5(1):11-8.
228. Werther JR, Hall HD, Gibbs SJ (1995). Disk position before and after modified condylotomy in 80 symptomatic temporomandibular joints. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 79(6):668-79.
229. Westesson PL (1993). Reliability and validity of imaging diagnosis of temporomandibular joint disorder. *Advances in Dental Research.* 7(2):137-51.
230. Westesson PL, Brooks SL (1992). Temporomandibular joint: Relationship between MR evidence of effusion and presence of pain and disk displacement. *AJR.* 159:559-63.
231. Westesson PL, Rohlin M (1984). Internal derangement related to osteoarthritis in temporomandibular joint autopsy specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 57:17-22.
232. Whiteside TL (1994). Cytokine measurement and interpretation of cytokine assays in human disease. *J Clin Immunol.* 14:327-9.
233. Wilbrink B, Nietfeld JJ, den Otter W, van Roy JL, Bijlsma JW, Huber-Bruni O (1991). Role of TNF- α in relation to IL-1 and IL-6 in the proteoglycan turnover of human articular cartilage. *Br J Rheumatol.* 30:265-71.
234. Wilkes CH (1978). Arthrography of temporomandibular joint in patients with TMJ pain dysfunction syndrome. *Minn Med.* 61:645-52.
235. Wilkes CH (1989). Internal derangements of the temporomandibular joint. pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 115(4):469-77.
236. Xinmin Y, Jian H (2005). Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with viscosupplementation and arthrocentesis on rabbit model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 100(3):35-8.

237. Yengin E (2000). Temporomandibular rahatsızlıklarda teshis ve tedavi. 1. baskı, İstanbul. *Dilek ofset matbacılık*.
238. Yeung RW, Chow RLK, Samman N, Chiu K (2006). Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 102:453-61.
239. Yildirim D, Dergin G, Tamam C, Moroglu S, Gurses B (2011). Indirect measurement of the temporomandibular joint disc elasticity with magnetic resonance imaging. *Dentomaxillofac Radiol.* Oct;40(7):422-8.
240. 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.
241. Zardenata G, Milam SB, Schmitz JP (1997). Elution of proteins by continuous temporomandibular joint arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg* 55:709-16.
242. Zwijnenburg AJ, Kroon GW, Verbeeten BJ, Naeije M (1996). Jaw movement responses to electrical stimulation of different parts of the human temporalis muscle. *J Dent Res.* 75:1798-803.

EK 1

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

***SEMPTOMATİK TME İNTERNAL DÜZENSİZLİKLERİNDE
ARTROSENTEZ VE ARTROSENTEZ+HYALURONİK ASİT
UYGULAMASININ TME SİNOVİAL SIVISINDAKİ ÖNEMLİ
PROINFLAMATÖR SİTOKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ***

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Temporomandibuler eklem rahatsızlıkları toplumda azımsanmayacak ölçüde sık görülen ve neden olduğu ağrı ve disfonksiyon sebebiyle hastaların yaşam kalitesi ve günlük aktivitelerini olumsuz yönde etkileyen komplike bir hastalıktır.

Artrosentez, eklem boşluğunun iğnelerle oluşturulan giriş ve çıkış yollarından yıkanmasıdır ve temporomandibuler eklem rahatsızlıklarında kullanılan etkili, kolay, güvenilir, ucuz, tekrarlanabilir bir yöntemdir. Kliniğimizde rutin olarak uygulanmaktadır. Artrosentez işlemini klinik ortamda çene eklemi bölgesini steril örtülerle örterek uygulayacağız. İşlem sırasında ağrı hissetmemeniz için saha iğne ile uyuşturulacak ve serum kullanarak yıkama yapılacaktır.

Eklem bölgesi doğal olarak hyalüronik asit denilen bir madde içermektedir. Bu maddenin azalması ağrı oluşumunda etkilidir. Çalışmamızda hastalarımızdan bazılarına artrosentez işlemini takiben eklem içerisine hyalüronik asit enjekte edilecektir. Bu rutinde uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Eklem yıkaması işlemi sırasında elde edilen maddeler toplanarak ağrı oluşumundan sorumlu olan bazı maddelerin varlığı açısından laboratuvar da değerlendirilecektir.

Çalışmamızın amacı temporomandibular eklem artrosentez işlemini takiben hyalüronik asit enjekte edilen hastalarımızla, enjekte edilmeyen hastalarımız arasındaki ağrı seviyesinin klinik-radyolojik ve biyokimyasal açıdan

karşılaştırılmasıdır. Müdahaleden sonra size vereceğimiz formun doldurulup tarafımıza verilmesi istenecektir.

Çalışma nedeniyle sizden herhangi ek bir ücret talep edilmeyecektir. İstedığınızde çalışmadan ayrılabilirsiniz ve bu durumda tedaviniz yarım kalmayacaktır. Çalışma sırasında ve sonrasında isim kişilik ve şahsi bilgileriniz gizli tutulacaktır. Herhangi bir sorunla karşılaştığınızda çalışmayı yürüten hekimlere (Araş. Gör. S. Serap MOROĞLU, Prof. Dr. Bahar GÜRSOY) başvurabilirsiniz.

Okudum ve anladım.

Hasta Adı-Soyadı: _____

Tarih: ____/____/200__

Hastanın imzası: _____

Tanık
İmzası: _____

adı-soyadı: _____

Hekim
İmzası: _____

adı-soyadı: _____

EK 2

HASTA ONAM FORMU

***SEMPTOMATİK TME İNTERNAL DÜZENSİZLİKLERİNDE
ARTROSENTEZ VE ARTROSENTEZ+HYALURONİK ASİT
UYGULAMASININ TME SİNOVİAL SIVISINDAKİ ÖNEMLİ
PROINFLAMATÖR SİTOKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ***

HASTA ONAY FORMU

1. Çene eklemimde oluşan problemten dolayı uygulanması düşünülen artrosetez işlemleri sonrası ağrı kontrolüne yönelik ‘hyaluronik asit’ adlı maddenin kullanılması ve çıkan materyalin değerdendirilmesi düşünülen çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.
2. Doktorum tarafından bana sağık durumum, yapılacak muayene/tetkik(ler)’in riskleri, yararları, beklenmedik durumlar, alternatifleri ve yapılmaması durumunda karşılaşıcağım riskler gibi konularda anlaşılır açıklıkla bilgi verilmiştir.

Tarih : ____/____/____ Saat: ____.

Hasta Adı-Soyadı : _____

Hastanın ya da Hukuki Temsilcisinin imzası: _____

Prot no: _____

Doktorun Adı-Soyadı: _____

İmzası: _____

EK 3

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ-DİŞ-ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM RAHATSIZLIKLARI ARAŞTIRMASI

<i>Ad-Soyad</i>		<i>Başvuru Tarihi</i>	
<i>Cinsiyet</i>		<i>Meslek</i>	
<i>Doğum Tarihi</i>		<i>Adres</i>	
<i>Medeni Hali</i>		<i>Telefon</i>	

Şu Andaki Şikayet.....

.....

Şikayetin Hikayesi:.....

.....

.....

MEDİKAL ANAMNEZ

Mevcut bir hastalığınız var mı?.....

.....

Kullandığınız bir ilaç var mı?.....

.....

Daha önce herhangi bir hastalık nedeniyle doktora gittiniz mi?.....

.....

.....

SEMPTOMLAR:

Çene eklemınızde ağrı var mı? Varsa ne zamandır var?.....

.....

.....

Size göre eklemınızde ağrıya yol açacak herhangi bir olay yaşadınız mı?.....

Kaza /travma:..... Diş tedavisi:.....

Cerrahi işlem:..... Stres:.....

Diğer:.....

Ağrı devamlı mı yoksa ara sıra mı olmakta?.....

.....
Ağrı problemi hayatınızda kısıtlamalara yol açıyor mu?.....
.....

En fazla günün hangi saatinde ağrı duymaktasınız?.....
.....

Ağzınızı açıp kapatırken çene eklemınızden herhangi bir sesin geldiğini duydunuz mu?.....
.....

Ağzınızı açmada zorlanıyor musunuz?.....
.....

Ağzınızın eskiye göre daha az açıldığını hissediyor musunuz?.....
.....

Dişlerinizi gıcırdatıyor musunuz?.....
.....

Baş ağrısı şikayetiniz var mı?.....
.....

Kulak ağrınız oluyor mu?.....
.....

Duymanızda azalma var mı?.....
.....

Kulak çınlaması oluyor mu?.....
.....

Baş dönmesi var mı?.....
.....

AĞRI:

<i>Ağrının Şekli:</i>					
yok		var		değişken	
şiddetli-kısa (dakika)		şiddetli-uzun (saat)		şiddetli-çok uzun (gün)	
yavaş-kısa (dakika)		yavaş-uzun (saat)		yavaş-çok uzun (gün)	

Ağrının Yeri:							
yok		sağ		sol		bilateral	

Ağrıyı Başlatan Sebep / Sebepler:				
zorlama		soğuk/sıcak		bruksizm
travma		stress		ağız içi müdahaleler
lokal hastalıklar		sistemik hastalıklar		KBB ameliyatları
diğer:				

Ağrının Yayılımı:									
tepe		baş ardı		şakak		alın		kulak	
üst çene		alt çene		diş		ense		boyun	
								göz	
								sırt	

Alışkanlıkları:				
Pipo-ağızlık		Diş gıcırdatma		Diş sıkma
Sert cisim kırma		Sakız çiğneme		Nefesli saz çalma

Eklem şikayetiniz için daha önce herhangi bir doktora başvurduunuz mu?.....

.....

Başvurduysanız ne tip bir tedavi önerildi?.....

.....

İlaç:..... Splint:.....

Fizik tedavi:..... Cerrahi tedavi:.....

Dişlerde aşındırma:..... Eklem içi iğne:.....

Eklem şikayetleriniz hayatınızı ne ölçüde etkiliyor:.....

0	25	50	75	100
etkilemiyor			tamamen etkiliyor	

MUAYENE BULGULARI

Palpasyon:.....

.....

TME lateral palpasyon:.....

.....

TME posterior palpasyon:.....

Masseter kas(hassasiyet):.....

Temporal kas(hassasiyet):.....

Medial pterygoid kas(hassasiyet):.....

Eklem sesleri:.....

Kliking:.....

Krakman:.....

Hareketler:.....

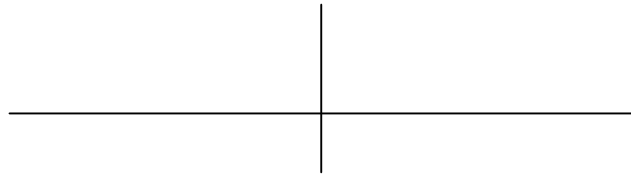
Max. ağız açıklığı(mm):.....

Sola lateral hareket(mm):.....

Sağa lateral hareket(mm):.....

Protrusiv hareket(mm):.....

İntraoral muayene:.....



Okluzyon(angle sınıflaması):.....

Klinik dentofasiyal özellikler:.....

KLİNİK ÖN TANI:.....

.....

Görüntüleme tetkikleri:.....

.....

Laboratuvar tetkikleri:.....

.....

TANI:.....

.....

ÖNERİLEN TEDAVİ:.....

.....

TAKİPLER:.....

.....

Bulgular

	preop	postop	1. gün	1. hafta	1. ay	3. ay
VAS palpasyon						
VAS fonksiyon						
VAS istirahat						
Ağız açıklığı (pasif)						
Ağız açıklığı (aktif)						
Click sesi (sağ)						
Click sesi (sol)						



0-hiç ağrı yok
 1-hafif ağrı
 2-orta derecede ağrı
 3-şiddetli ağrı

SAG

SOL

A		
B		
C		
D		
E		
F		
G		
H		

Çenede Ağrı	spontan		hareketle		değişken	
Çenede Kayma	kapatırken		açarken		şüpheli	
Eklemler Sesleri	sağda		solda		bilateral	
Kasılma, Tutukluk	sabah		zorlamayla		bazı hareketlerle	

Eklemlerde Ses:					
Ağız açarken;	sağ		Sol		
Ağız kaparken;	sağ		Sol		
Ağız çok açarken;	sağ		Sol		
Ağız kaparken;	sağ		Sol		
Konuşurken;	sağ		Sol		
Diğer;	sağ		Sol		

Duyarlılık Testi(5 üzerinden değerlendirilecek) 0=hassasiyet yok 1=derin palpasyonla 2=yüzeyel palpasyonla 3=palpasyonda ağrı ifadesi var 4=palpasyonda şiddetli ağrı				
Temporal;	sağ		sol	
Masseter;	sağ		sol	
Superior Lateral pterigoid;	sağ		sol	
Inferior lateral pterigoid;	sağ		sol	
Medial pterigoid;	sağ		sol	
Eklem orta kısmı;	sağ		sol	
Eklem alt kısmı;	sağ		sol	
Eklem iç kısmı;	sağ		sol	

Klinik Semptomlar

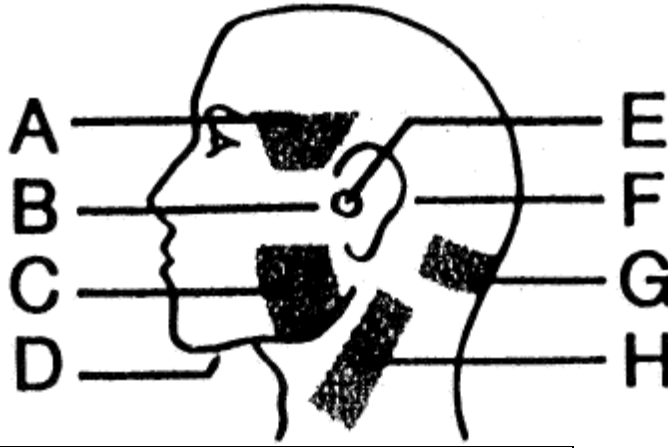
TME de klik sesi var		TME de klik sesi yok	
TME de kilitlenme var		TME de kilitlenme yok	
Çene hareketlerinde kısıtlılık var		Çene hareketlerinde kısıtlılık yok	
TME de ağrı var		TME de ağrı yok	
LPM da ağrı var		LPM da ağrı yok	
Çene hareketi esnasında ağrı var		Çene hareketi esnasında ağrı yok	
Diğer çiğneme kaslarında ağrı var		Diğer çiğneme kaslarında ağrı yok	

MRI da Görülen Patolojik Değişiklikler

	LPM nomal	LPM abnormal
Osteoartrit var		
Osteoartrit yok		
Disk deformitesi var		
Disk deformitesi yok		
TME kompartımanlarında effüzyon		
Bilaminar zone da effüzyon		
Effüzyon yok		

EK 4**Hasta Adı-Soyadı:****Operasyon Tarihi:**

	Op öncesi (sağ)	Op sonrası (sağ)	Op öncesi (sol)	Op sonrası (sol)
Ağız açıklığı				
Temporal				
Preaurikular				
Masseter				
Çene altı				
Kulak içi				
Postaurikular				
Ense				
Boyun				

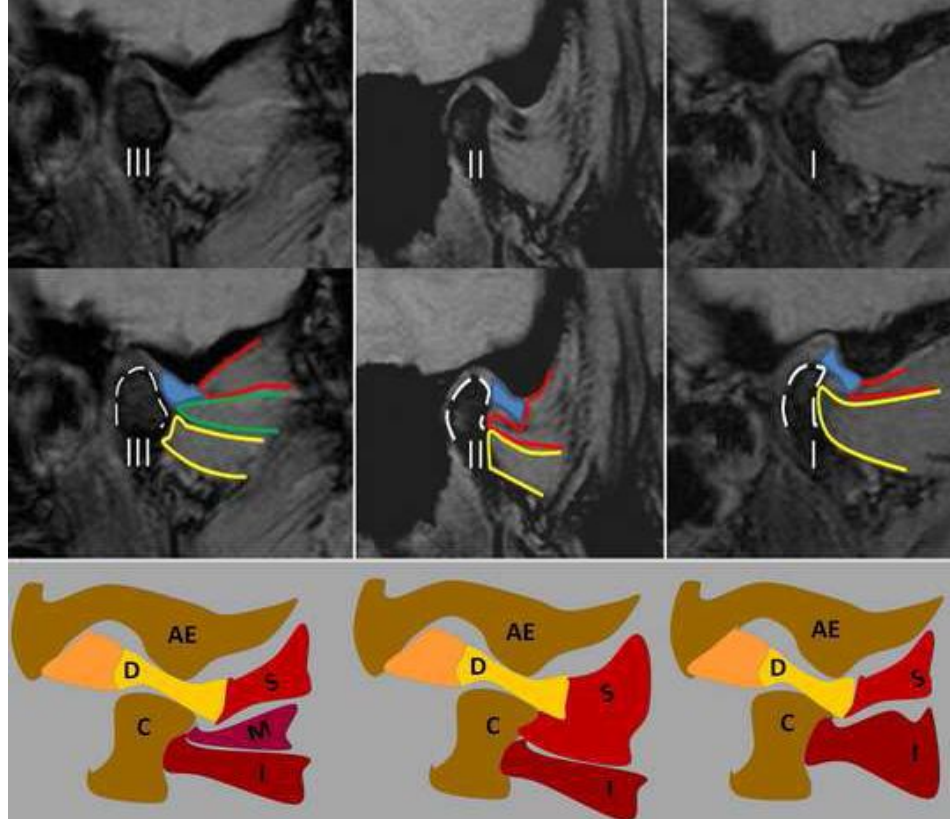


0	AĞRI YOK
1	ÇOK AZ AĞRI
2	BİRAZ FAZLA AĞRI
3	DAHA FAZLA AĞRI
4	ÇOK AĞRI
5	DAYANILMAYACAK KADAR ÇOK AĞRI

	1.GÜN	3.GÜN	1.HAFTA	1.AY
A (ŞAKAK BÖLGESİ)				
B (KULAK ÖNÜ)				
C (YANAK BÖLGESİ)				
D (ÇENE ALTI)				
E (KULAK)				
F (KULAK ARKASI)				
G (ENSE)				
H (BOYUN)				

EK 5**HASTANIN ADI-SOYADI:****TARİH:**

	SAĞ	SOL
TEŞHİS		
EFFÜZYON		
DİSK DEJENERASYONU		
OSTEOARTRİT		
SUBLÜKSASYON		
DİSLOKASYON		
HİPERMOBİLİTE		
HİPOMOBİLİTE		
FOSSA DERİNLİĞİ		
FOSSA UZUNLUĞU		
FOSSA GENİŞLİĞİ		
KONDİL SAGİTTAL UZUNLUĞU		
KONDİL KORONAL UZUNLUĞU		
DİSK UZUNLUĞU (AÇIK)		
DİSK UZUNLUĞU (KAPALI)		

LATERAL PTERİGOİD KAS VARYASYONLARI:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SAİME SERAP	Soyadı	MOROĞLU ÖZDAMAR
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum Tarihi	24.02.1983
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	42454471180
E-mail	serapmoroglu@yahoo.com	Tel	05336619868

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	2006
Lise	Pertevniyal Lisesi	2001

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	67,5							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS:

International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	80,299	80,617	68,362
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows office	iyi
Windows XP	iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Araştırmalar

Ön Değerlendirme Komisyonu

Sayı :
Konu : M.Ü.Klinik Araştırmalar Ön Değerlendirme Raporu

İstanbul, 28/09/2020

Sayın Prof. Dr. Bahar GÜRSOY
Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

10/109 protokol nolu “Semptomatik Tme İnternal Düzensizliklerinde Artrosentez ve Artrosentez+Hyaluronik Asit Uygulamasının Tme Sinovial Sıvısındaki Önemli Proinflatör Sitokin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi ” isimli projeniz Enstitümüzün ön değerlendirme komisyonunda incelenmiş ve araştırmanın Komisyonumuzun ön değerlendirme kriterlerine uygunluğuna karar verilmiştir.


Doç. Dr. Ümit ŞEHİRLİ
Komisyon Başkanı

Öğrenci: Saime Serap MOROĞLU

Marmara Üniversitesi Haydarpaşa Kampusu

34688 Üsküdar İSTANBUL

0 (216) 414 44 23

0 (216) 414 44 23/12 (Faks)

saglikogrenci@marmara.edu.tr

http://saglik.marmara.edu.tr



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Araştırmalar

Ön Değerlendirme Komisyonu

PROJENİN ADI : Semptomatik Tme İnternal Düzensizliklerinde Artrosentez ve Artrosentez+Hyaluronik Asit Uygulamasının Tme Sinovial Sıvısındaki Önemli Promflamatör Sitokin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Prof. Dr. Bahar GÜRSOY

PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR: Saime Serap MOROĞLU

ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI: 28.09.2010 – 02

Sayın Prof. Dr. Bahar GÜRSOY

10/109 protokol nolu “Semptomatik Tme İnternal Düzensizliklerinde Artrosentez ve Artrosentez+Hyaluronik Asit Uygulamasının Tme Sinovial Sıvısındaki Önemli Promflamatör Sitokin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi ” isimli projeniz Enstitümüzün ön değerlendirme komisyonunda incelenmiş ve araştırmanın Komisyonumuzun ön değerlendirme kriterlerine uygunluğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Gül DÜLGER AYANOĞLU

Prof. Dr. Can İKİZLER

Doç. Dr. Asım CİNGİ

Doç. Dr. Ümit ŞEHİRLİ
Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Bahar GÜRSOY

Doç. Dr. Oğuzhan DEYNELİ

Yrd. Doç. Dr. Murat ÇEKİN

Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŞDEMİR

Öğr. Gör. Dr. Tolga GÜVEN

Marmara Üniversitesi Haydarpaşa Kampusu

0 (216) 414 44 23

saglikogrenci@marmara.edu.tr

34688 Üsküdar İSTANBUL

0 (216) 414 44 23/12 (Faks)

http://saglik.marmara.edu.tr