

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM SİNOVİYAL SIVISINDA
ADİPOKİN VE PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİN SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Dt. Şeyma BAYINDIR

Danışman
Dr. Öğretim Üyesi Canay YILMAZ ASAN

Uzmanlık Tezi

Temmuz 2020
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM SİNOVİYAL SIVISINDA
ADİPOKİN VE PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİN SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Hazırlayan
Dt. Şeyma BAYINDIR

Danışman
Dr. Öğretim Üyesi Canay YILMAZ ASAN

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi BAP Birimi tarafından TDH-2019-9609 Kodlu
proje ile desteklenmiştir.**

Temmuz 2020
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Şeyma BAYINDIR



YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

"Temporomandibular Eklem Sinoviyal Sıvısında Adipokin ve Pro-inflamatuar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi" adlı Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Dt. Şeyma BAYIDIR

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Canay YILMAZ ASAN

Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ

Dr. Öğretim Üyesi Canay YILMAZ ASAN danışmanlığında **ŞEYMA BAYINDIR** tarafından hazırlanan “**Temporomandibular Eklem Sinoviyal Sıvısındaki Adipokin ve Pro-inflamatuvar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında **Uzmanlık tezi** olarak kabul edilmiştir.

.../.../2020

JÜRİ

İmza

Danışman : Dr. Öğretim Üyesi Canay YILMAZ ASAN

.....

(Erciyes Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Nükhet KÜTÜK

.....

(Bezmialem Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı)

Üye : Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ

.....

(Erciyes Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı)

ONAY

Bu tezin kabulü Fakültemiz Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan ve yol gösteren, tezimin her cümlesinde emeği olan, gösterdiği ilgi ve sabrından dolayı hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi CANAY YILMAZ ASAN'a, Bu tezin hazırlanmasında çok büyük katkı ve emekleri olan, mesleki disiplini ve zarif kişiliğiyle kendisini örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. NÜKHET KÜTÜK'e, Tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde fikirleri ve desteğiyle, uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda büyük bir anlayış ve özveriyle yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. AHMET EMİN DEMİRBAŞ'a, Çalışmamın biyokimyasal incelemelerinde büyük fedakarlıklar göstererek her zaman şükran duyacağım emekleri ve yardımları olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi DİDEM BARLAK KETİ'ye, Bilgi, tecrübe ve teşviğini esirgmeden, meslek pratiğinde beni cesaretlendiren, eğitimime katkıda bulunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi EMRAH SOYLU'ya Asistanlık dönemimde bilgi ve tecrübelerini bana her zaman aktaran, mesleki becerilerime önemli katkısı bulunan, zaten çok sevdiğim mesleğimi bana daha da çok sevdiren, sonsuz sabrı, sevgi ve hoşgörüsü ile daima yanımda olan değerli hocam ve abim Dr. Öğr. Üyesi SUHEYB BİLGE'ye, Asistanlığı kazanıp kliniğe ilk adım attığım andan itibaren her konuda bana yardımcı olan, beni pek çok konuda yüreklendiren, ileride adından sıkça söz ettirecek çok başarılı bir akademisyen olacağına tam inandığım, değerli hocam ve kıdemlim Dr. Öğr. Gör. YUSUF NURİ KABA'ya, Birlikte çalıştığım süre boyunca desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Dr. Öğr. Gör. CİHAN TOPAN'a, Yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi FATMA DOĞRUEL'e, Doç. Dr. DİLEK GÜNAY CANPOLAT'a ve Dr. Öğr. Üyesi SEHER ORBAY YAŞLI'ya, Büyük gayret ve çabalarıyla, çalıştığımız hastanede başka hiçbir yerde olmayan imkanları bizlere sunan, kendisi ile çalışma fırsatı bulduğum ve aynı mesleği ifa edecek olmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. ALPER ALKAN'a, Ayrıca, üzerimde çok büyük emekleri olan ve ayrı ayrı her birini tanıdığım için kendimi çok şanslı saydığım çok kıymetli tüm hocalarıma, Kayseri'de geçirdiğim süre boyunca maddi-manevi her anlamda yanımda olan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve mutlu olduğum, tüm yorgunluklarıma değer anılar biriktirdiğim, dostluklarını asla unutmayacağım tüm asistan arkadaşlarıma, Birlikte çalıştığımız süreler boyunca beni hiçbir zaman kırmayıp, hemen her konuda yardımcı olan, güler yüzleriyle her zaman motive olduğum Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı çalışanlarına, Son olarak; beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, zorlandığım ve yorulduğum anlarda beni daima cesaretlendiren ve her konuda destekleyen annem AYNUR BAYINDIR'a, babam ALİ İHSAN BAYINDIR'a, ablaları olmaktan gurur duyduğum, varlıkları ile bana güç veren kardeşlerim SÜMEYRA BAYINDIR'a ve HALİL İBRAHİM BAYINDIR'a tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi BAP Birimi tarafından TDH-2019-9609 Kodlu proje ile desteklenmiştir Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Şeyma BAYINDIR
Temmuz 2020, KAYSERİ

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM SİNOVİYAL SIVISINDA ADİPOKİN VE PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Temporomandibular bozukluklar (TMB); kaslarda ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık, eklemden ses varlığı gibi semptomlara neden olan ve prevalansı giderek artan bir hastalıktır. Son yıllarda sinoviyal sıvı değişikliklerinin TMB patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin eklemlerde osteoartrite neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca artiküler kıkırdağın ana proteoglikanı olan agrekanın dejeneratif eklem hastalıklarında proteolize uğrayarak sinoviyal sıvıya geçtiği bilinmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, agrekan ve adipokin ailesine ait olan adiponektin, resistin, apelin ile pro-inflamatuar sitokinlerin TMB patogenezi üzerindeki etkisinin araştırılması; temporomandibular eklem (TME) hastalıklarının klinik ve radyolojik özellikleri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: TME rahatsızlığı nedeniyle artrosentez işlemi yapılan ve artrosentez sırasında sinoviyal sıvı örneği alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosya ve kayıtları retrospektif olarak taranarak; demografik, klinik ve radyolojik verileri kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların sinoviyal sıvılarındaki agrekan, adiponektin, resistin, apelin seviyelerinin belirlenmesi için ELISA yöntemi kullanıldı. Aynı zamanda, çalışmaya dahil olan eklemlerin, inflamasyon derecelerinin tespiti için, pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6, VEGF ve PGE2 değerleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 41 hastaya ait 59 eklem dahil edildi. 22 eklemde redüksiyonlu anterior disk deplasmanı (ADD), 29 eklemde redüksiyonsuz ADD, 8 eklemde de osteoartrit olduğu tespit edildi. Redüksiyonlu disk deplasmanı grubundaki hastaların yaş ortalamaları anlamlı düşük bulunurken ($p=0.005$), maksimum ağız açıklığı değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulundu. ($p=0.05$) Apelin seviyesi redüksiyonlu ADD grubunda anlamlı düşük bulundu ($p=0.008$). Osteoartrit grubunda PGE2 seviyesi diğer gruplara göre anlamlı daha yüksekti ($p=0.029$) Eklemlerde lokalize ağrısı olanların, Agrekan ve PGE2 seviyeleri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. (sırasıyla; $p=0.030$, $p=0.029$). Yaşı yüksek olan hastaların,

sinoviyal sıvı Adiponektin ve Apelin değerlerinin de yüksek olduğu gözlendi ($p=0.025$, $p=0.006$). VAS skorlarının, Agrekan ve VEGF seviyeleri ile ilişkili olduğu tespit edildi ($p=0.032$, $p=0.017$). Radyografik olarak dejeneneratif değişiklikler gözlenen eklemlerde Agrekan seviyesi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek idi ($p=0.044$). Biyokimyasal mediyatörlerin kendi aralarındaki ilişki değerlendirildiğinde; Agrekan ile Resistin, Adiponektin ile Apelin arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.014$). Benzer şekilde, Resistin ile PGE₂; ($p=0.011$), Apelin ile de VEGF'nin pozitif korelasyonu tespit edildi ($p<0.10$). TNF- α seviyelerinin; IL-1 β ve IL-6 ile doğru orantılı olduğu görüldü ($p<0.001$).

Sonuç: Klinik olarak osteoartrit tanısı almayan, TME internal düzensizliği bulunan eklemlerde radyografik olarak dejeneratif değişiklikler izlenebilir. Sinoviyal sıvıda agrekan ve adipokinlerin tespit edilmesi osteoartrit veya dejeneratif eklem hastalığının habercisi olabilir. Bu mediyatörler TME hastalıklarının tanısında prognostik belirteçler olarak görev yapabilirler. Aynı zamanda eklem bölgesinde lokalize ağrı varlığının, dejeneratif değişikliklerin erken bulgusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Adipokinler, agrekan, sinoviyal sıvı, osteoartrit, dejenerasyon

EVALUATION OF ADIPOKINES AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES LEVELS IN TEMPOROMANDIBULAR JOINT SYNOVIAL FLUID

ABSTRACT

Introduction: Temporomandibular disorders (TMD) are a disease that causes symptoms such as muscle pain, limited jaw movements and joint noises, and its prevalence is gradually increasing. In recent years, synovial fluid changes are thought to play an important role in the pathophysiology of TMD. Adipokines secreted from adipose tissue have been found to cause osteoarthritis in the joints. In addition, it is known that aggrecan, which is the main proteoglycan of articular cartilage, diffuses into synovial fluid by proteolysis in degenerative joint diseases.

Objectives: The aim of this study is to investigate the effect of aggrecan, adiponectin, resistin, apelin and pro-inflammatory cytokines on TMD pathogenesis and evaluate the relationship between clinical and radiological features of temporomandibular joint (TMJ) diseases.

Materials and Methods: Patients who underwent arthroscopy due to TMJ disease and who received a synovial fluid sample during arthroscopy were included in this study. The patients's files and records were reviewed retrospectively. Demographic, clinical and radiological data were obtained and recorded. ELISA method was used for analysis of aggrecan, adiponectin, resistin, apelin, TNF- α , IL-1 β , IL-6, VEGF and PGE2 in TMJ synovial fluids. And also, the values of TNF- α , IL-1 β , IL-6, VEGF and PGE2, as known as pro-inflammatory cytokines, were investigated to determine the inflammation degree of the joints included in the study.

Results: 59 joints of 41 patients were included in the study. Anterior disc displacement with reduction was detected in 22 joints, anterior disc displacement without reduction was detected in 29 joints and osteoarthritis in 8. While the mean age of the patients in the group of anterior disc displacement with reduction was significantly more lower ($p=0.005$), the maximum mouth opening values were found to be statistical significantly more higher ($p=0.05$). In osteoarthritis group, PGE2 level was significantly higher than the other groups ($p=0.029$). Aggrecan and PGE2 levels were statistically higher in joints with localized pain. ($p=0.030$, $p=0.029$, respectively). It was also observed that synovial fluid Adiponectin and Apelin values were higher in elderly patients ($p=0.025$,

p=0.006). The VAS scores correlated significantly with Aggrecan and VEGF levels (p=0.032, p=0.017, respectively). In the joints where radiographically degenerative changes were observed, the Aggrecan level was statistically significantly higher in the degenerated group (p=0.044). When the relationship between biochemical mediators was evaluated, there was a significant positive correlation between Aggrecan and Resistin, and also, Adiponectin and Apelin (p<0.001, p=0.014, respectively). Similarly, Resistin was correlated with PGE2 (p=0.011), and Apelin showed positive correlation with VEGF (p<0.10). TNF- α levels were directly proportional to IL-1 β and IL-6 (p<0.001).

Conclusion: Although it is not clinically diagnosed as osteoarthritis, radiographic degenerative changes may be observed in joints with internal derangement of TMJ. The detection of aggrecan and adipokines in synovial fluid may be a precursor of osteoarthritis or degenerative joint disease. These mediators may act as prognostic markers in the diagnosis of TMJ diseases. Besides, it should be taken into account that the presence of localized pain in the joint area may be an early sign of degenerative changes.

Keywords: Adipokines, aggrecan, synovial fluid, osteoarthritis, degeneration

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
RESİMLER LİSTESİ	xvii
TABLolar LİSTESİ	xviii
GRAFİKLER LİSTESİ	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Temporomandibular Eklem	3
2.1.1. Temporomandibular Eklem Embriyolojisi	4
2.1.2. Temporomandibular Eklem Histolojisi	5
2.1.2.1. Artiküler Yüzeylerin Histolojisi	5
2.1.3. Temporomandibular Eklem Anatomisi	6
2.1.3.1. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Sert Dokular	7
2.1.3.1.1. Mandibular Kondil	7
2.1.3.1.2. Artiküler Fossa (Glenoid Fossa / Mandibular Fossa)	8
2.1.3.1.3. Artiküler Eminens	9
2.1.3.2. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Yumuşak Dokular	9

2.1.3.2.1. Artiküler Disk	10
2.1.3.2.2. Artiküler Kapsül.....	12
2.1.3.2.3. Retrodiskal Doku	12
2.1.3.2.4. Sinoviyal Membran.....	13
2.1.3.2.5. Sinoviyal Sıvı.....	14
2.1.3.3. Ligamentler.....	15
2.1.3.3.1. Kollateral (Diskal) Ligament	16
2.1.3.3.2. Kapsüler Ligament.....	17
2.1.3.3.3. Temporomandibular Ligament	17
2.1.3.3.4. Sfenomandibular Ligament.....	18
2.1.3.3.5. Stilomandibular Ligament	18
2.1.3.4. Kaslar	19
2.1.3.4.1. Masseter Kas	20
2.1.3.4.2. Temporal Kas.....	20
2.1.3.4.3. Medial Pterigoid Kas	21
2.1.3.4.4. Lateral Pterigoid Kas	22
2.1.3.4.5. Digastrik Kas	22
2.1.3.4.6. Geniohyoid Kas	23
2.1.3.4.7. Milohyoid Kas	23
2.1.3.4.8. Stilohyoid Kas.....	24
2.1.4. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu	24
2.1.5. Temporomandibular Eklem İnervasyonu	24
2.1.6. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği	24
2.2. Temporomandibular Eklem Hastalıkları	25
2.2.1. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Epidemiyolojisi	25
2.2.2. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Etiyolojisi	26

2.2.3. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Sınıflandırılması	26
2.2.3.1. Okeson Sınıflandırması	26
2.2.3.2. Wilkes Sınıflandırması	29
2.2.4. Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizlikleri	30
2.2.4.1. Redüksiyonlu Anterior Disk Deplasmanı	30
2.2.4.2. Redüksiyonsuz Anterior Disk Deplasmanı.....	31
2.2.5. Temporomandibular Eklem İnflamatuar Hastalıkları	33
2.2.5.1. Sinovit ve Kapsülit	33
2.2.5.2. Retrodiskit.....	33
2.2.5.3. Osteoartrit	33
2.2.5.4. Romatoid Artrit.....	34
2.3. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Teşhis ve Tanı Yöntemleri	35
2.3.1. Anamnez.....	35
2.3.2. Klinik Muayene	35
2.3.2.1. Eklem Muayenesi	35
2.3.2.2. Kas Muayenesi.....	35
2.3.2.3. Dental (Oklüzal) Muayene	36
2.3.3. Radyolojik Muayene	36
2.4. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Tedavisi	36
2.5. Temporomandibular Eklem Hastalıklarında Sinoviyal Sıvı İncelemesi ve Biyokimyasal Belirteçler	37
2.5.1. Proinflammatuar Sitokinler	38
2.5.1.1. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)	38
2.5.1.2. İnterlökin 1 Beta (IL-1 β)	38
2.5.1.3. İnterlökin 6 (IL-6).....	39
2.5.1.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	39
2.5.1.5. Prostaglandin E2 (PGE2).....	40

2.5.2. Adipokinler	40
2.5.2.1. Adiponektin	41
2.5.2.2. Resistin	41
2.5.2.3. Apelin	41
2.5.3. Agrekan	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Hastaların Seçilmesi	43
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	43
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	44
3.2. Dosya ve Kayıtların İncelenmesi	44
3.2.1. Demografik ve Klinik Bulgular	44
3.3. Hastaların Gruplandırılması	45
3.4. Radyolojik Görüntülerin İncelenmesi	45
3.5. Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması	46
3.6. Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Biyokimyasal İncelemesi	46
3.6.1. ELISA Deney Prosedürü	47
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	52
4. BULGULAR	53
4.1. Hasta Gruplarının Değerlendirilmesi	53
4.2. Anamnez Bulgularının Değerlendirilmesi	54
4.3. Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	56
4.4. Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi	59
4.5. Artrosentez Etkinliğinin Değerlendirilmesi	60
4.6. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi	60
4.7. Klinik Bulgular ile Biyokimyasal Sonuçlar Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi	64

4.8. Agrekan, Adipokin ve Sitokin Seviyelerinin Birbirleri ile Korelasyonlarının Değerlendirilmesi	66
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	88
7. KAYNAKLAR	90
8. EKLER.....	111
9. ÖZGEÇMİŞ	120



KISALTMALAR ve SİMGELER

TME	: Temporomandibular Eklem
TMB	: Temporomandibular Bozukluk
M.	: Musculus
A.	: Arteria
N.	: Nervus
ADD	: Anterior Disk Deplasmanı
OA	: Osteoartrit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
VAS	: Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale)
MAA	: Maksimum Ağız Açıklığı
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Deney (Enzymed Linked Immunosorbent Assay)
IL	: İnterlökin
COX	: Siklooksijenaz
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
TIMP	: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü (Tissue Inhibitor of MetalloProteinase)
ADAMTS	: Trombospondin Motifli bir Disintegrin ve Metalloproteinaz (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs)
TLR-2	: Toll Benzeri Reseptör 2 (Toll Like Receptor 2)
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
IL-1β	: İnterlökin 1 Beta
IL-6	: İnterlökin 6
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endotelial Growth Factor)
PGE2	: Prostaglandin E2
TGF-β	: Transforme Büyüme Faktörü Beta (Transforming Growth Factor Beta)
FGF-9	: Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor 9)
rpm	: Dakikadaki devir sayısı (revolutions per minute)
mm	: milimetre
ml	: mililitre

µl	: mikrolitre
cc	: santimetre küp
ng	: nanogram
pg	: pikogram
%	: Yüzde
°	: Derece
°C	: Santigrat derece
n	: Gruptaki örneklem sayısı
ark.	: arkadaşları



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Temporomandibular eklem anatomisi	3
Şekil 2. Artiküler yüzeylerin histolojisi	6
Şekil 3. TME'ye ait sert doku bileşenleri	7
Şekil 4. TME'ye ait yumuşak doku bileşenleri	9
Şekil 5. Artiküler diskin sagittal ve koronal görünümü	12
Şekil 6. Kollateral (diskal) ligament	16
Şekil 7. Kapsüler ligament	17
Şekil 8. Temporomandibular ligament	18
Şekil 9. Sfenomandibular ve stilomandibular ligamentler	19
Şekil 10. Masseter kas	20
Şekil 11. Temporal kas	21
Şekil 12. Medial pterigoid kas	21
Şekil 13. Lateral pterigoid kas	22
Şekil 14. Digastrik kas	23
Şekil 15. Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı	31
Şekil 16. Redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı	32

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Eppendorf tüplere alınan sinoviyal sıvı örnekleri	47
Resim 2. 96 mikrokuyulu ELISA test plağı.....	47
Resim 3. Standart çözeltilerin plağa alınması.....	48
Resim 4. Sinoviyal sıvı örneklerinin test kuyucuklarına alınması	48
Resim 5. Test plağındaki örneklerin görünümü	48
Resim 6. Test kuyucuklarına antikor eklenmesi.....	49
Resim 7. Test plağının inkübatöre alınması	49
Resim 8. Yıkama işleminin yapılması	49
Resim 9. Kuyucuklara substrat çözeltisinin eklenmesi	50
Resim 10. Kuyucuklardaki mavi renk değişikliği	50
Resim 11. Durdurma çözeltilerinin eklenmesi ile gerçekleşen renk reaksiyonu.....	51
Resim 12. Plağın ELISA okuyucusuna alınması.....	51

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Gruplar arası sayı ve bölge dağılımı	54
Tablo 2. Gruplara göre yaş ortalamaları.....	55
Tablo 3. Gruplar arası klinik bulguların dağılımı.....	56
Tablo 4. Gruplar arası ortalama VAS ve MAA değerleri	58
Tablo 5. Dejenerasyon gruplarında yaş ortalamaları.....	59
Tablo 6. Biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ve değer aralıkları.....	60
Tablo 7. Gruplara göre mediyatörlerin ortalama değerleri ve istatistiksel analizleri	61
Tablo 8. Dejenerasyon varlığına göre mediyatörlerin ortalama değerleri.....	62
Tablo 9. Palpasyonda eklem ağrısı varlığına göre mediyatörlerin ortalama değerleri...	63
Tablo 10. Eklem sesi varlığına göre mediyatörlerin ortalama değerleri	64
Tablo 11. Çalışmada değerlendirilen sinoviyal sıvıdaki mediyatörlerin kendi aralarındaki korelasyon test sonuçları	70

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların dekatlara göre yaş dağılımı	54
Grafik 2. Gruplar arası yaş dağılımı	55
Grafik 3. Gruplar arası ağrısız MAA dağılımı	57
Grafik 4. Gruplar arası ağrılı MAA dağılımı	57
Grafik 5. Gruplar arası asiste ile destekli MAA dağılımı	58
Grafik 6. Dejenerasyon gruplarında VAS değerlerinin dağılımı	59
Grafik 7. Gruplar arası apelin seviyelerinin dağılımı	61
Grafik 8. Gruplar arası PGE2 seviyelerinin dağılımı.....	62
Grafik 9. Gruplar arası agrekan seviyelerinin dağılımı.....	63
Grafik 10. Agrekan, PGE2 ve IL-6 'nın ağrı gruplarında dağılımı	64
Grafik 11. Yaş ile adiponektin ve apelin seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım.....	65
Grafik 12. VAS skorları ile VEGF ve agrekan seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım	65
Grafik 13. Agrekan ve resistin seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım	66
Grafik 14. Adiponektin ve apelin seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım.....	67
Grafik 15. Apelin ve VEGF seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım	67
Grafik 16. Resistin ve PGE2 seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım	68
Grafik 17. VEGF'nin TNF- α , IL1- β ve IL-6 ile arasındaki doğrusal dağılım	68
Grafik 18. PGE2'nin TNF- α , IL1- β ve IL-6 ile arasındaki doğrusal dağılım	69
Grafik 19. Pro-inflamatuar sitokin seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Temporomandibular bozukluklar, temporomandibular ekleme (TME) ait kemik yapılar ile çevre yumuşak dokuları ilgilendiren ve kaslarda ağrı, eklemlerde ses ve çene hareketlerinde kısıtlılık gibi fonksiyon bozuklukları ile seyreden bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır [1]. Artiküler disk ve artiküler eklem yüzeyleri arasındaki ilişkinin bozulduğu internal düzensizlikler ile kıkırdak ve kemik dokularındaki dejenerasyonlarla karakterize osteoartrit, temporomandibular bozuklukların en yaygın görülen formlarıdır.

İnsanların yaklaşık %50-%70'inin hayatlarının belli bir döneminde birtakım temporomandibular bozukluk belirtileri gösterdiği tahmin edilmektedir [2]. Temporomandibular bozuklukların görülme sıklığının artması nedeniyle, bu konuda araştırma yapılması oldukça önemli hale gelmektedir [3]. TME bozukluklarının etiyolojisi, patogenezi ve patofizyolojisi ile ilgili hücrel ve moleküler düzeyde çeşitli çalışmalarda sinoviyal membran ve sinoviyal sıvının patogeneizde önemli rol oynadığı gösterilmiş olup araştırmalar devam etmektedir [4, 5]. Bu nedenle, sinoviyal sıvı içeriğindeki değişikliklerin biyokimyasal olarak araştırılması, son dönemlerde artan bir ilgi görmüştür [6].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- α), İnterlökin 1 beta (IL-1 β), İnterlökin 6 (IL-6), Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF), Prostaglandin E2 (PGE2) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarının, TME bozukluğu olan hastaların sinoviyal sıvısında yükseldiği bulunmuştur [3, 7]. Bu sitokinlerin, TME bozukluklarının patogenezinde aktif rol oynadığı gösterilmiştir [8]. Bununla beraber diğer pek çok sitokinlerin de teşhiste kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar mevcuttur [9, 10].

Agrekan artiküler kartilajın ana proteoglikanıdır ve basınç kuvvetlerine karşı direnç sağlamaktan sorumludur. Dejeneratif eklem hastalıklarında proteolize uğrayan bu molekülden açığa çıkan fragmanlar genellikle sinoviyal sıvıya geçer [11]. Bu nedenle,

sinoviyal sıvıda agrekan fragmanlarının araştırılmasının eklem hastalığının patogenezi hakkında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

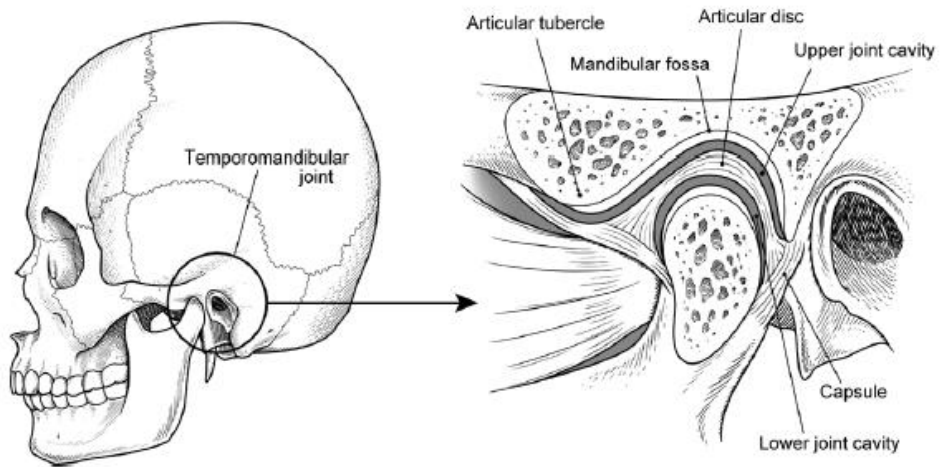
Adipokinler yağ dokusundan salınan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlere verilen isimdir [12]. Beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodelasyon, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik sürecinde aktif rol oynamaktadırlar [13]. Güncel çalışmalarda, eklem boşluğunda lokal adipokin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin kıkırdak metabolizması üzerinde önemli patofizyolojik etkileri olabileceği bildirilmiştir [14].

Kıkırdak metabolizmasında etkili olduğu kanıtlanmış bir molekül olan agrekanın ve inflamatuvar süreçlerde etkili olan adipokinlerin, diğer pro-inflamatuvar sitokinlerle birlikte TME internal düzensizlikleri ve osteoartrit patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bu konu hakkında yeterli bilgi olmadığı görülmüş ve TME sinoviyal sıvısındaki agrekanın ve adipokin ailesine ait olan adiponektin, resistin ve apelin seviyelerinin, TME bozuklukları ile ilişkilendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle literatürde ilk kez yapılacak olan bu çalışma ile amacımız, TME bozukluğuna sahip farklı hastalardan alınan sinoviyal sıvı örneklerinde, kıkırdak metabolizması üzerinde direkt etkili olan agrekan ve adipokin ailesine ait olan adiponektin, resistin ve apelin seviyelerinin, TME hastalıklarının teşhisinde prognostik bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması ile birlikte, klinik ve radyolojik bulgular ile aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Bununla beraber, daha önceki çalışmalarda TME bozukluğunda seviyelerinin arttığı tespit edilen TNF- α , IL-1 β , IL-6, VEGF, PGE2 seviyeleri ile agrekan, adiponektin, resistin ve apelin seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temporomandibular Eklem

Temporomandibular eklem (TME); temporal kemik ve mandibulanın yanı sıra yoğun fibröz yapılar, artiküler disk, ligamentler ve çok sayıda kastan oluşmaktadır. TME, anatomisi ve fonksiyonuna göre sınıflandırılabilen karmaşık bir eklemdir [15]. Anatomik olarak TME, kaslar tarafından belirlenen ve ligamentlerle sınırlanan hareketlere izin veren iki kemiğin devamlı bir artikülasyonu olan diartroidal bir eklemdir. Fonksiyonel olarak TME, temporal kemiğin ve mandibular kondilin eklem yüzeyleri ve artiküler diskin üst ve alt yüzeyleri olmak üzere dört eklem yüzeyinden oluşan bileşik bir eklemdir. Artiküler disk eklemi iki bölmeye ayırır. Alt bölmede menteşe veya rotasyon hareketleri yapılır ve bu nedenle "ginglymoid" olarak adlandırılır. Üst bölmede kayma veya translasyon hareketleri yapılır ve bu nedenle "artrodial" olarak adlandırılır. Böylece, TME bir bütün olarak, "ginglimoartrodial" olarak adlandırılabilir [15].



Şekil 1. Temporomandibular eklem anatomisi [9]

2.1.1. Temporomandibular Eklem Embriyolojisi

TME'nin gelişimi sırasında tanımlanabilen ilk yapı olan artiküler fossa, intrauterin 7-8. haftalar arasında gelişmeye başlar. 10. ve 11. haftalarda artiküler fossa kemikleşmeye başlar. Fossanın oluşumu, önce zigomatik ark bölgesinde bir çıkıntı olarak başlar ve medio-anterior yönde büyüme gösterir. Bu esnada artiküler eminens gelişimi de başlamıştır [16].

Mandibular kondil, intrauterin 10-11. haftalar arası Meckel kıkırdağının lateralinde kümelenen mezenşimal hücrelerden gelişir. Enkondral kemikleşme mandibula gövdesi ile kemiksel bir kaynaşma oluşturarak ilerler. 15. haftadan sonra kondrositler diferansiye olmuştur ve artık kıkırdak postnatal yapının özelliklerini göstermeye başlar [16].

Artiküler disk ilk olarak 7. haftanın ortalarında bir mezenşimal hücre topluluğu olarak izlenir. 19-20. haftalar arasında artiküler diskin tipik fibrokartilaj yapısı belirgin hale gelmeye başlar [16].

Artiküler kapsül, 9-11. haftalarda sonradan oluşacak eklem bölgesi çevresinde ince demetler halinde ortaya çıkar. 17. haftanın sonunda kapsülün sınırları neredeyse belirgin hale gelir ve 26. haftadan sonra kapsülün, sinoviyal ve hücresel yapıların diferansiyasyonu tamamlanır [16].

9. ve 10. haftalarda Muskulus pterigoideus lateralis'in superior kısmı disk ve kapsüle, inferior kısmı ise masseter ve temporal kaslar ile birlikte kondile girmiş şekilde izlenir. Eklem çevresindeki ilk vasküler yapılar 10. haftada oluşur. 12. haftada trigeminal ve aurikulotemporal sinirlerin dalları görülebilir hale gelir. 20. haftaya gelindiğinde disk üzerinde görülen sinir sonlanmaları hızla ortadan kaybolur ve doğumdan sonra diskte herhangi bir innervasyon görülmez [16].

Alt eklem boşluğu intrauterin 10. haftada oluşmaya başlar ve embriyolojik kondile yakın olacak şekilde gelişimini sürdürür. Üst eklem boşluğu ise 12. haftada oluşur ve Meckel kıkırdağı üzerinde oluşacak artiküler fossanın şekline göre medial ve posterior yönde gelişim gösterir [16]. Üst eklem boşluğu alt eklem boşluğundan daha sonra gelişmeye başlamasına rağmen; daha hızlı bir gelişim gösterir ve 14. haftadan sonra her iki eklem boşluğunun oluşumu da tamamlanmıştır. Fibrokartilaj yapıdaki disk iki eklem

boşluğu arasındaki mezenkimden gelişir. Eklem boşluklarının oluşmaya başlamasından önce bile artiküler diskin merkezi, dış kısımlarına göre daha incedir ve diskin bikonkav olarak şekillenmesini sağlar [16].

2.1.2. Temporomandibular Eklem Histolojisi

TME kıkırdağı, tipik eklem kıkırdağından oldukça farklıdır. Sinoviyal eklemler enkondral gelişim gösterdiği için artiküler yüzeylerinde hiyalin kartilaja sahiptir. TME intramembranöz ossifikasyonla gelişir. Bu nedenle, TME'nin fibrokartilajı, kondroprogenitor hücrelerini kaybeden tipik eklem kıkırdağının aksine kondroprogenitor hücrelerini gömülü tutar. Fibrokartilaj bölgeleri, TME'de büyüme, onarım, rejenerasyon ve remodelasyon sağlar [1].

Kıkırdak önceden şekillenmek yerine, doğrudan intramembranöz kemikleşme merkezlerinden oluşur. Bu gelişmekte olan kemikler, sonunda TME'nin eklem yüzeylerini oluşturan alanlar da dahil olmak üzere tamamen periosteum ile çevrelenir. Bu eklem yüzeylerini kaplayan periost, erken gelişimi sırasında yavaş yavaş TME'nin yoğun fibröz eklem dokularına dönüştürülür [17]. TME yoluyla etki eden eklem kuvvetleri bu kademeli dönüşümde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, TME'nin eklem yüzeyleri üzerinde hiyalin kıkırdak eksikliği, bu eklem taşıma kuvvetlerine karşı yetersiz dayanıklılıkta olduğunu göstermek yerine, benzersiz ontogenetik ve filogenetik gelişimini yansıtmaktadır. Gelişmekte olan mandibular kondilde ikincil bir kıkırdak olmasına rağmen, bu yapının üzeri periosteumdan oluşan dokular ile kaplı olduğundan, bu kıkırdak yapı, eklem yüzeyinin bir parçasını oluşturmaz [17].

2.1.2.1. Artiküler Yüzeylerin Histolojisi

Mandibular kondil ve glenoid fossanın artiküler yüzeyinde dört ayrı katman veya bölge tanımlanmıştır. Bunlar; artiküler bölge, proliferatif bölge, kıkırdak bölgesi ve kalsifiye bölgedir.

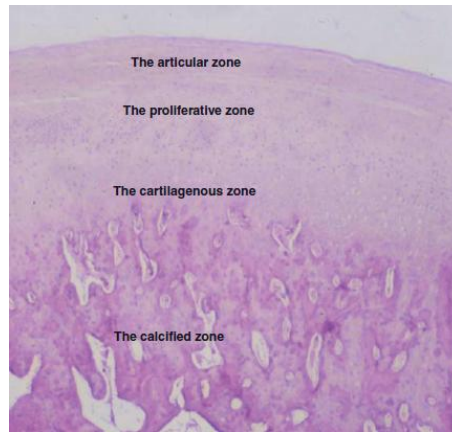
1. Artiküler bölge: En yüzeysel eklem bölgesi katmanıdır. Diğer sinoviyal eklemlerden farklı olarak, hiyalin kıkırdaktan ziyade yoğun fibröz bağ dokusundan oluşur. Kollajen lifleri demetler halinde düzenlenir, sıkıca paketlenir ve eklem yüzeyine paralel yönlendirilir. Bu fibröz bağ dokusu hiyalin kıkırdağa göre çeşitli avantajlar sağlar. Genellikle yaşlanmanın etkilerine karşı hiyalin kıkırdaktan daha az duyarlıdır ve bu

nedenle zamanla bozulma olasılığı daha düşüktür. Ayrıca, hiyalin kıkırdaktan daha iyi bir onarım kabiliyetine sahiptir. Ayrıca kanlanması az olmasına rağmen, hiyalin kıkırdağa göre daha iyi tamir yeteneğine, translasyon hareketlerine adaptasyona ve şok absorbe etme özelliğine sahiptir [1].

2. Proliferatif bölge: Farklılaşmamış mezenkimal kök hücrelerden zengin bölgedir. Artiküler kıkırdağın proliferasyonundan sorumludur. Bu bölgenin yaşam boyu farklılaşma ve rejenerasyon yeteneği vardır [2].

3. Kıkırdak bölgesi: Fibrokartilaj bölgedir. Çapraz demetler halinde sıralanan kollojen lifler içerir. Bu lifler kompresif ve lateral kuvvetlere karşı direnç sağlar ancak yaşla birlikte kalınlığı azalır [2].

4. Kalsifiye bölge: En derin katman kalsifiye kıkırdak bölgesidir. Bu bölge, eklem kıkırdağı boyunca dağılmış kondrosit, kondroblast ve osteoblastlardan oluşur. Bu bölgede kondrositler hipertrofik hale gelir, ölür ve sitoplazmaları medüller boşluktan kemik hücrelerini oluşturur. Kemik gelişimi devam ettikçe remodelasyon aktivitesinin gerçekleştiği aktif bir bölgedir [1, 2].



Şekil 2. Artiküler yüzeylerin histolojisi [2]

2.1.3. Temporomandibular Eklem Anatomisi

TME dış kulak yolunun önünde, masseter bölgesinin arka üst tarafında, mandibular kondil ile temporal kemiğin artiküler fossası arasında bulunan, kafa iskeletindeki hareketli tek eklemdir. Yakın komşusu olan yapılar, önde infratemporal fossa ve bunun içindeki A. maksillaris, M. pterigoideus lateralis ve bağ dokusu; arkada ise dış kulak

yolunun ön duvarı, A. temporalis superfisialis , A. maksillaris, N. aurikulotemporalis ve parotis bezi; dış yanda ise deridir [18].

2.1.3.1. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Sert Dokular



Şekil 3. TME'ye ait sert doku bileşenleri [1]

2.1.3.1.1. Mandibular Kondil

Kondil, mandibulanın kafa kemikleri ile eklem yaptığı kısımdır [1]. Yetişkin mandibular kondili, mediolateralde en geniş çapa sahip eliptik bir yapıdadır. Kondil büyüklüğü ve açılanmaları bireyden bireye farklılıklar gösterir, ayrıca sağ ve sol kondil de her zaman aynı büyüklükte değildir [2].

Kondil; mandibular kollum üzerine oturan, önden arkaya doğru incelen yay şeklinde kalın bir yapıdır. Uzun eksen mediale ve bir miktar posteriora doğrudur. Bu şekil ve eksen ile artiküler tüberkül ve artiküler fossaya uyum gösterir [18]. Sağ ve sol kondillerin uzun eksenleri foramen magnumun ön kenarından geçerek 145-160° arasında değişen geniş bir açı oluşturur [15, 17].

Mandibular kondilin mediolateral boyutu 15-20 mm, anteroposterior boyutu ise 8-10 mm arasında değişebilmektedir [15]. Transversal düzlemle sahip olduğu açılanma 15° ve 33° iken, horizontal düzlemle olan açılanması 0° ve 48° arasındadır [2]. Uzun eksen mandibular ramusun düzlemine dik açıdır [17].

Anteriordan bakıldığında kutup adı verilen medial ve lateral projeksiyona sahiptir. Medial kutup genellikle lateral kutuptan daha belirgindir. Kondilin esas eklem yüzeyi, hem anterior hem de posterior olarak kondilin en üst kısmıdır. Posterior eklem yüzeyi anterior yüzeyden daha geniştir. Kondilin eklem yüzeyi anteroposterior olarak oldukça dışbükeydir ve mediolateral olarak ise hafif dışbükeydir [1].

Kondil yüzeyi medial ve lateralde, artiküler disk ve bunu içine alan kapsüle ait liflerin yapıştığı bölgelerde pürüzlüdür [18]. Eklem yüzeyinin hemen altındaki medial açıda, lateral pterigoid kas liflerinin tutunduğu "pterigoid fovea" adı verilen anatomik bir depresyon alanı vardır [15]. Kondilin lateral kutbu eklem diski ve temporomandibular ligamentin bağlanması için pürüzlü bir yüzey sergiler. Ayrıca, temporomandibular ligament için bir bağlanma yeri olan, iyi gelişmiş yapıda lateral subkondiller tüberkül bulunur [17].

2.1.3.1.2. Artiküler Fossa (Glenoid Fossa / Mandibular Fossa)

Mandibular kondil kafa tabanında temporal kemiğin skuamöz kısmı ile eklem yapar. Temporal kemiğin bu kısmı, kondil başının yerleşeceği glenoid fossa olarak da adlandırılan içbükey bir fossadan oluşur [1].

Glenoid fossanın anteriorunda, artiküler eminens adı verilen dışbükey bir kemik çıkıntısı bulunur. Temporal kemiğin artiküler yüzeyi, posteriordaki glenoid fossanın içbükey alanı ile anteriordaki artiküler eminensin dışbükeyliğinden oluşur. Bu alan skuamotimpanik fissürün ön kenarından başlayıp, artiküler eminense kadar devam eder [2].

Artiküler fossa kondilin hareketlerine izin verir ve çalışan tarafta kondilin anterior ve lateral hareketlerine izin verirken, denge yapan tarafta kondil rotasyonda iken serbest hareketlerle uyumlu olacak şekilde kapalıdır [18].

Artiküler fossanın tavanı oldukça incedir ve transilüminasyonda genellikle yarı saydam görünür. Bu durum temporal kemiğin bu alanının basınç kuvvetlerini taşıyacak dayanımda olmadığına göstergesidir [1, 2, 17, 19].

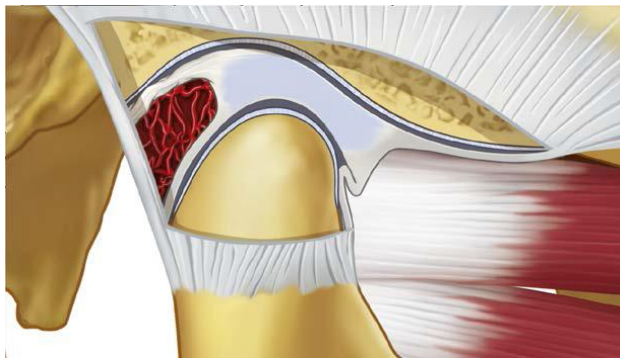
2.1.3.1.3. Artiküler Eminens

Artiküler eminens ile artiküler tüberkül arasındaki ayrımı yapmak önemlidir. Artiküler eminens, zigomatik arkın posterior kısmını ve artiküler fossanın ön duvarını oluşturan, geniş bir eklem yüzeyine sahip yoğun transversal kemik yapıdır. Artiküler tüberkül ise, eklem yüksekliğinin lateraline yerleşmiş küçük bir kemik çıkıntısıdır. Artiküler eminensin aksine, artiküler tüberkül eklem yüzeyi değildir. Bunun yerine, temporomandibular ligament için bağlantı alanı oluşturur [17, 19].

Artiküler eminens eyer şeklinde bir yapıda olup, yandan görünüşte kuvvetli dışbükey; önden veya arkadan bakıldığında orta derecede içbükeydir. Bu dışbükeylik ve içbükeylik derecesi oldukça değişkendir. Bu yüzeyin dikliği, mandibula öne konumlandırıldığında kondil yolunu belirler [1].

İnce bir lifli doku tabakası eklem fossa çatısını kaplasa da, artiküler eminensi kaplayan lifli doku kalın ve oldukça sağlamdır. Dahası, fossa çatısından farklı olarak, artiküler eminens oldukça kalın bir yoğun kemik tabakasından oluşur. Bu morfolojik özellikler, mandibular kondil, eklem diski ve skuamöz temporal kemiğin eklem yüzeyleri arasında meydana gelen rutin eklem kuvvetlerini, artiküler fossanın değil artiküler eminensin taşıdığı hipotezini doğrulamaktadır [17, 19].

2.1.3.2. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Yumuşak Dokular



Şekil 4. TME'ye ait yumuşak doku bileşenleri [1]

2.1.3.2.1. Artiküler Disk

Kondil başına oturan konkav bir inferior yüzeyi olan gergin, oval şekilli bir fibröz doku örtüsüdür. Posterior tarafında, konveks bir üst yüzeyi vardır, anteriorda eğer şeklini alır [2]. Disk üst yüzü önde içbükey, arkada dışbükey, alt yüzü ise içbükeydir. Kaput mandibulayı örterek artiküler tüberküle ve artiküler fossaya uyum sağlayacak şekli almıştır [18].

Diskte, tip I kollojen fibriller ile elastik fibriller bulunur ve glikozaminoglikanlar rastgele dizilmiştir. Kartilajdaki kollojen lif ağı gerilme direncini korurken, proteoglikanlar hidrofilik glikozaminoglikan zincirleriyle dokuya ozmotik şişme basıncı sağlamaktadır [20].

Sagittal düzlemde, disk morfolojik olarak üç bölüme ayrılır:

1. Anterior bant: Orta derece kalınlıktadır ancak anteroposterior doğrultuda daralır.
2. İntermediat (orta) bant: Diskin en ince kısmıdır ve genellikle mandibular kondil ile temporal kemik arasındaki fonksiyonel alandır. Sağlıklı eklemden, kondilin eklem yüzeyi, diskin ara bölgesinde bulunur.
3. Posterior bant: Diskin transversal yöndeki en geniş ve en kalın alanıdır [2].

Artiküler diskte farklı bölümlerin belirlenmesine rağmen, aslında homojen bir dokudur ve bantlar spesifik anatomik yapılardan oluşmaz [15].

Frontal düzlemde bakıldığında, disk genellikle kondil ve artiküler fossa arasındaki boşluğa karşılık gelen medial tarafta lateralden daha kalındır. Diskin esas şekli, kondil ve mandibular fossa morfolojisi ile belirlenir [1].

Artiküler diskte farklı morfolojilere sahip bantların varlığı, eklem fonksiyonel görevi açısından oldukça önemlidir. Artiküler disk esnek yapıdadır; anterior ve posterior bölgelerinin kalın olması ile bu yapıların arasındaki intermediat bölgenin ince şekilde olması nedeniyle, diskin şekli içbükey veya dışbükey olarak değişerek kondilin anteriora olan hareketine uyum gösterir [2].

Çiğneme fonksiyonu sırasında disk "kuvvetleri absorbe edici" rol üstlenmektedir [2].

Artiküler disk, glenoid fossa ve kondil başı arasında konumlandığından, eklemi, alt ve üst eklem boşluklarına ayırır [2]. Üst boşluk mandibular fossa ve diskin üst yüzeyi ile sınırlanmıştır. Alt boşluk, mandibular kondil ve diskin alt yüzeyi ile sınırlanmıştır [1]. Üst eklem boşluğuna "diskotemporal boşluk", alt eklem boşluğuna ise "diskomandibular boşluk" adı verilir. Her iki boşluk da sinoviyal sıvı ile doludur. Translasyon hareketi üst eklem boşluğunda, rotasyon hareketi ise alt eklem boşluğunda yapılır [18].

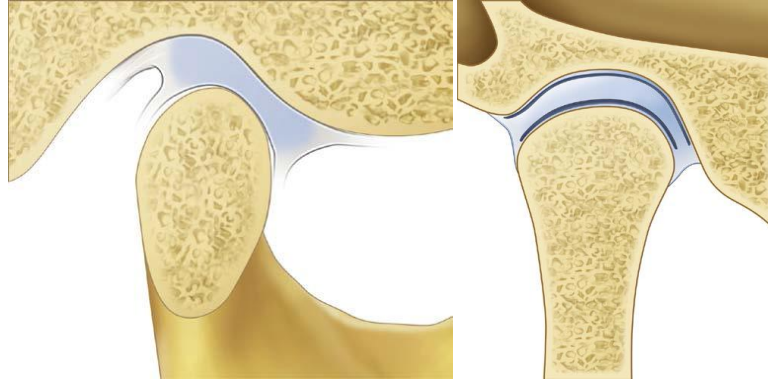
Eklem kapsülü ile çepeçevre sarılan diskin anterioruna, lateral pterigoid kasın bazı lifleri yapışır ve diskin öne doğru çekilmesini sağlar. Artiküler disk, kondil ile beraber hareket eder ve öne olan hareket miktarı artiküler tüberkül ile sınırlandırılır [18].

Diskin anterioru, üstte artiküler eminens ile, altta ise kondilin artiküler kenarı ile ilişkidir. Posterior tarafta elastik ataçman ile artiküler fossanın arka duvarına ve skuamotimpanik fissüre, fibröz ataçman ile de kondil boynunun distaline bağlanır. Artiküler disk; anterior, posterior, medial ve lateralde kapsüler ligamentle birleşmiş halde bulunur. Disk ayrıca çiğneme kaslarıyla da bağlantılıdır. Kondilin anterior ucu süperior pterigoid kasa tutunur. Temporal ve masseter kaslar lateralde olduğundan, bu kaslarla olan bağlantılarının gücü daha zayıftır [2].

Disk avasküler yapıdadır ve beslenmesi sinoviyal sıvıdan difüzyon ile gerçekleşir. Ancak bilaminer alanın posterior kısmında A. maksillaris interna'nın bir dalı olan A. aurikularis ile beslenen zengin bir vasküler plexus bulunur. Diskin orta kısmının innervasyonu zayıf olmasına karşın, bilaminer bölge, N. aurikulotemporalis'in bir dalından, N. masseterikus'tan ve posterior derin temporal sinirden gelen yoğun bir innervasyona sahiptir [2].

Artiküler disk, çoğunlukla kan damarı veya sinir lifinden yoksun olan fibröz bağ dokusundan oluşur. Bununla birlikte, sadece retrodiskal lamina gibi çevre yumuşak dokuların innervasyonu vardır. Artiküler diskin innervasyondan yoksun oluşu basınca dayanmasına izin veren bir adaptasyon sağlar. Hareket sırasında disk esnektir ve eklem yüzeylerinin fonksiyonel taleplerine uyum sağlayabilir. Bu esneklik ve uyumluluk; diskin morfolojisinin, fonksiyon sırasında tersine çevrilebilir şekilde değiştiği anlamına gelmez. Eklemde yıkıcı kuvvetler veya yapısal değişiklikler olmadıkça disk morfolojisini korur. Bu değişiklikler meydana gelirse, diskin morfolojisi geri dönüşü olmayan bir şekilde değişebilir ve fonksiyon sırasında biyomekanik değişiklikler

oluşabilir [1, 15]. Artiküler disk, ilerleyen yaş, kronik travma veya dejeneratif eklem hastalıkları nedeniyle perforasyona uğrayabilir [18].



Şekil 5. Artiküler diskin sagittal ve koronal görünümü [1]

2.1.3.2.2. Artiküler Kapsül

Artiküler kapsül, eklem katılan kemik yapıları ve diski çevreler. Önde artiküler tüberkülden arkada petrotimpanik fissüre kadar devam eden, yukarıda artiküler fossa kenarını, aşağıda mandibula boynunu çepeçevre saran oldukça geniş bir dokudur. Üst tarafta glenoid fossanın kenarına ve artiküler eminense, alt tarafta kondil boynuna tutunur. Posteriora, bilaminer bölgeye tutunur ve anteriorda pterigoid kas bağlantısıyla devam eder [2, 18].

Artiküler kapsülün ince fibröz bir yapısı vardır. Kapsüler yapının en dayanıksız kısmı ise anterior bölgesidir. Hem anterior hem posteriora ince olmasına rağmen, lateralde temporomandibular ligament tarafından güçlendirilir, bu ligament ayrılmış bir yapıdan ziyade kapsülün kalınlaşmış bir parçasıdır. Bununla birlikte, diski kondile bağlayan diskal ligamentler bu yapılardan bağımsızdır. Kapsülün derin lifleri içte diske yapışmıştır. Lateral pterigoid kasın internal ve süperior lifleri eklem kapsülü ve diskin ön iç kenarına yapışır [2, 18].

2.1.3.2.3. Retrodiskal Doku

Artiküler disk posteriora, retrodiskal doku adı verilen damarlardan ve sinirlerden zengin, kalın gevşek bir bağ dokusu içindedir. Artiküler kapsülün arka duvarı ile birleşir ve aurikülotemporal sinirin sensitif liflerini taşıdığı için önemlidir. Bu doku iki laminalı olduğu için "bilaminer bölge" olarak da isimlendirilir. Retrodiskal dokunun üst kısmı

elastik lifler içerir ve "süperior retrodiskal lamina" olarak adlandırılır. Aşırı translayon hareketlerinde diskin hareketini kısıtlama fonksiyonu vardır [15]. Retrodiskal dokunun "inferior retrodiskal lamina" olarak adlandırılan alt kısmı, elastik doku içermeyen kollajen liflerinden oluşan fibröz bir yapıdır ve eklem diskini kondilin eklem yüzeylerinin posterior bölgelerine bağlama fonksiyonu vardır. Rotasyon hareketlerinde diskin kondil üzerindeki aşırı rotasyonunu önlemek için bir kontrol ligamenti olarak görev yaptığı düşünülmektedir [15, 18].

Mandibular açma hareketinde disk de kondil ile birlikte anteriora doğru eş zamanlı hareket eder ancak bu hareket miktarı ve hızı kondil başı ile aynı değildir. Bilaminer bölgedeki gevşek fibroelastik dokunun esnemesiyle disk öne doğru hareket edebilir. [2].

2.1.3.2.4. Sinoviyal Membran

TME de dahil tüm sinoviyal eklemlerin iç yüzeyleri eklem kartilajı ve sinoviyum ile astarlanır. Bu iki yapı tarafından bağlanan boşluk, sinoviyal sıvı ile doldurulmuş sinoviyal boşluk olarak adlandırılır. Hem temporal kemiğin hem de kondilin eklem yüzeyleri, fibröz konnektif bağ dokusu olan artiküler fibrokartilaj ile kaplıdır. Bu fibrokartilaj yapı, fonksiyonel gerilimler altında rejenerasyon ve remodelasyon kapasitesine sahiptir. Fibrokartilajın derin katmanı, özellikle kondil üzerinde, kıkırdak veya kemik dokuya dönüşebilen proliferatif bir hücre bölgesidir ve fonksiyonel değişiklikler bu katmanda görülür. Artiküler kartilaj, kondrositlerden ve intrasellüler matriksten oluşur [15].

Kapsüler ligamentin iç kısmı sinoviyal membrandan oluşur. Sinoviyal membran, epitel içermeyen, ince, pürüzsüz, zengin bir innervasyona sahip oldukça vaskülarize bir bağ dokusu tabakasıdır. Farklılaşmamış sinoviyal hücrelerin hem fagositik hem de salgı fonksiyonu vardır ve sinoviyal sıvıda bulunan bir glikozaminoglikan olan hyalüronik asidin üretim bölgesi olduğu varsayılır [15]. Bazı sinoviyal hücrelerin, özellikle eklem kıkırdağına yakın yerleşimde olanların, kondrositlere farklılaşma kapasitesine sahip oldukları düşünülmektedir. Sinoviyum, yaralanmayı takiben hızlıca ve tamamen yenilenebilir. Son zamanlarda, sinoviyal hücreler (kondrositler ve lökositler) anabolik ve katabolik sitokin üretmeleri ile ilgili kapsamlı araştırmaların odak noktası olmuştur [15].

Sinoviyal membran, sıkıştırma kuvvetlerine maruz kalmayan eklem yapılarının tamamını örter. Sinoviyal astarın en geniş alanı, diskin posterior sınırını kapsüle bağlayan gevşek bağ dokusu dahil olmak üzere posterior bağlantının üst ve alt yüzeylerini kapsar. Ayrıca sinoviyal doku fibröz kapsülün iç yüzünü de kaplamaktadır. Kondil glenoid fossaya yerleştiğinde, sinoviyal membran posteriorda oldukça ağır kıvrımlar oluşturur. Kondil artiküler eminensin tepesine doğru çıktığı zaman, sinoviyal dokular gerildikçe kıvrımlar kaybolur [19].

2.1.3.2.5. Sinoviyal Sıvı

Sinoviyal sıvı, sinoviyal dokuların salgıladığı berrak, açık sarı renkte, visköz kıvamlı bir sıvıdır ve sinoviyal hücrelerin sentezlediği hyalüronik asit içeren proteoglikandan zengin bir plazma filtratından oluşur [2]. Sinoviyal sıvı içinde hyalüronik asit, plazma proteinleri, albumin, gama globulin, alkalen fosfataz ve lökositler bulunur. Sinoviyal sıvı içinde bulunan proteinler plazma proteinleri ile aynıdır; fakat albümin miktarı daha fazla iken, a-2-globulin miktarı daha azdır. Bununla birlikte, toplam protein miktarı daha düşüktür. Sinoviyal sıvıda da bulunabilen alkalen fosfatazın kondrositler tarafından üretildiği düşünülmektedir. Yüksek konsantrasyonda hyalüronik asit içerdiğinden dolayı sinoviyal sıvının viskozitesi oldukça yüksektir. Üst eklem boşluğundaki sinoviyal sıvı miktarı yaklaşık 1.2 ml iken; alt eklem boşluğunda 0.9 ml'dir. Sağlıklı TME'deki sinoviyal sıvı hacmi genellikle 2 ml'den azdır [15].

Sinoviyal sıvının temel fonksiyonları şunlardır:

- 1. Düzenleme:** Elektrolit dengesini sağlar [2].
- 2. Beslenme:** Artiküler kıkırdağın ve avasküler yapıların difüzyon ile metabolik gereksinimlerini karşılar. Kapsüler damarlar, sinoviyal sıvı ve artiküler dokular arasında hızlı ve serbest bir madde değişimi gerçekleşir [2].
- 3. Fagositoz:** Partikül döküntülerinin fagositozunu ve eklem boşluğunun yıkım ürünlerinin uzaklaştırılmasını sağlar [2].
- 4. Lubrikasyon:** Fonksiyon sırasında artiküler yüzeyler arasında kayganlaştırıcı görevi yaparak; sert dokular olan kondil, fossa ve disk arasındaki sürtünmeyi en aza eder.

Çünkü; sağlıklı bir eklemdaki sürtünme katsayısı, kuru bir eklemden yaklaşık 14 kat daha azdır [15].

5. Koruma: Hyalüronik asit konsantrasyonu nedeniyle sinoviyal sıvının viskozitesi yük bölgesinde daha fazladır, böylece eklem yüzeylerini korur [1, 15].

Artiküler yüzeylerin sinoviyal sıvı ile lubrikasyonu iki mekanizma ile gerçekleşir. Birincisi "boundary lubrikasyon" olarak adlandırılır ve eklem hareket ettiğinde ve sinoviyal sıvı boşluğun bir bölgesinden diğerine zorlandığında oluşur. Sınır veya girinti bölgelerinde bulunan sinoviyal sıvı eklem yüzeyine zorlanır, böylece lubrikasyon sağlanır. Boundary lubrikasyon, hareketli eklemdaki sürtünmeyi önler ve eklem lubrikasyonunun birincil mekanizmasıdır [1]. İkinci lubrikasyon mekanizmasına "weeping lubrikasyon" ismi verilir. Bu mekanizma artiküler yüzeylerin az miktarda sinoviyal sıvıyı emme yeteneğini ifade eder. Eklem fonksiyonu sırasında, eklem yüzeyleri arasında çeşitli kuvvetler oluşur. Bu kuvvetler, artiküler dokuların içine ve dışına az miktarda sinoviyal sıvı çeker. Bu metabolik değişimin gerçekleştiği mekanizmadır. Bu nedenle, sıkıştırma kuvvetleri altında az miktarda sinoviyal sıvı salınır. Bu sinoviyal sıvı, yapışmayı önlemek için eklem dokuları arasında bir yağlayıcı görev üstlenir [1]. Weeping lubrikasyon, sıkıştırılmış ancak hareket etmeyen eklemdaki sürtünmeyi ortadan kaldırmaya yardımcı olur. Weeping lubrikasyon sadece az miktarda sinoviyal sıvı salınımını ifade etmektedir; bu nedenle, eklem yüzeyleri uzun süreli baskı kuvvetlerine maruz kaldığında bu kaynağı tüketecektir. Bu nedenle eklem gelen tekrarlayan uzun süreli kuvvetler, artiküler yüzeylerde ve artiküler dokularda geri dönüşümsüz hasarlara yol açacaktır [1].

2.1.3.3. Ligamentler

TME ile ilişkili ligamentler kollajenden oluşur ve genel olarak kondil ve disk hareketlerini sınırlama görevi bulunur. TME'yi destekleyen üç fonksiyonel ligament vardır. Bunlar; kollateral, kapsüler ve temporomandibular ligamenttir. Ayrıca, sfenomandibular ve stilomandibular olmak üzere iki aksesuar ligament bulunur [15].

Ligamentlerin özellikleri şunlardır:

1. Ligamentler normal TME fonksiyonuna aktif olarak katılmazlar. Eklem hareketlerini kısıtlayarak pasif rol oynamaktadırlar. Eklem hareketlerini hem mekanik olarak hem de nöromüsküler refleks aktivitesi ile gerçekleştirirler [1].
2. Ligamentler gerilmez ve esnemezler. Ani ya da uzun süreli aşırı kuvvet uygulanırsa uzatılabilir, yani uzunluk artabilir. Fakat ligamentler uzadıktan sonra, normal eklem fonksiyonu sıklıkla tehlikeye girer ve eklem fonksiyonu değişir [1].

2.1.3.3.1. Kollateral (Diskal) Ligament

Kollateral veya diğer adıyla diskal ligamentler artiküler diskin, kondilin kutuplarına tutunmasını sağlar. Medial ve lateral olarak iki kısımdan oluşur. Medial diskal ligament, diskin medial kenarını kondilin medial kutbuna bağlar. Lateral diskal ligament ise, diskin lateral kenarını kondilin lateral kutbuna bağlar. Bu ligamentler eklem mediolateral olarak üst ve alt eklem boşluklarına bölünmesinden sorumludur [1]. Diskal ligamentler, kollajen bağ dokusu liflerinden oluşan gerçek ligamentlerdir; bu nedenle gerilmezler. Diskin kondilden uzaklaşma hareketini kısıtlama fonksiyonu görürler. Başka bir deyişle, diskin öne ve arkaya doğru kayarken kondil ile pasif olarak hareket etmesine izin verirler. Bu nedenle bu ligamentler, kondil ve eklem diski arasında meydana gelen TME'nin menteşe hareketinden sorumludur. Böylece disk-kondil kompleksinin eşzamanlı hareketi mümkün olmaktadır. Diskal ligamentler vasküler bir kaynağa sahiptir ve innerve edilir. Bu innervasyon, ortak pozisyon ve hareket hakkında bilgi sağlar. Bu ligamentler üzerindeki gerginlik ağrıyla neden olur [1].



Şekil 6. Kollateral (diskal) ligament [1]

2.1.3.3.2. Kapsüler Ligament

Tüm TME'yi saran, çevreleyen ve destek sağlayan oluşum kapsüler ligamenttir. Kapsüler ligamentin lifleri, mandibular fossa ve artiküler eminensin eklem yüzeylerinin sınırları boyunca temporal kemiğe süperior olarak bağlanır. İnferior yönde ise kondil boynuna bağlanır. Eklem boşluklarını ve diski çevreleyip; anterior, posterior, medial ve lateral olarak bağlanarak kollateral ligamentlerle birleşir. Kapsüler ligamentin fonksiyonu, eklem yüzeylerini ayırma veya yerinden oynatma eğiliminde olan kuvvetlere karşı direnmek ve böylece TME'ye ait yapıları bir arada tutmaktır [15]. Kapsüler ligamentin ikincil fonksiyonu ise sinoviyal sıvıyı alt ve üst eklem boşluklarında tutmaktır [1, 15].

Ligament istirahat pozisyonunda iken kıvrılır, hareket sırasında gerilir. Ligamentler mandibulayı hareket ettirmezler ancak hareketleri kontrol ederler [18]. Kapsüler ligament iyi innerve edilir, eklem pozisyonu ve hareketi hakkında propriyoseptif geri bildirim sağlar [1].

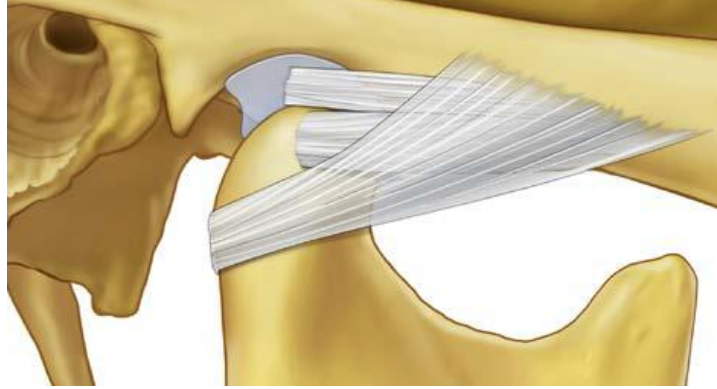


Şekil 7. Kapsüler ligament [1]

2.1.3.3.3. Temporomandibular Ligament

Temporomandibular ligament eklem kapsülünün lateral kısmının kalınlaşmasıyla oluşan güçlü bir fibröz dokudur. Temporomandibular ligament artiküler tüberkülden aşağıya ve geriye uzanarak mandibula boynuna yapışır. Lateral yüzeyde eklemi meydana getiren kondil, disk, temporal kemik gibi kısımlar sabit olan temporomandibular ligament tarafından desteklenir. İstirahat durumunda, ligament gevşektir ancak kondilin retrüviz

ve protrüziv hareketleri sırasında, anteroposterior doğrultuda hareketi sınırlandırırdığı düşünülür [2, 18].



Şekil 8. Temporomandibular ligament [1]

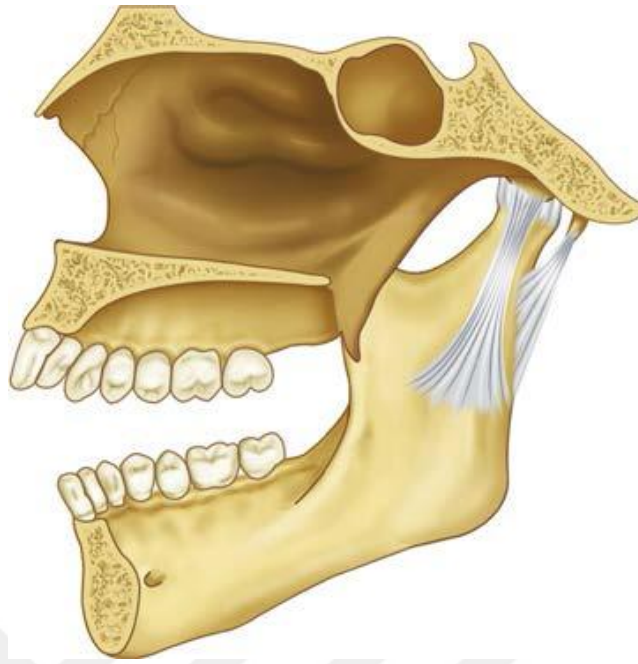
2.1.3.3.4. Sfenomandibular Ligament

TME'nin aksesuar ligamentidir. Sfenoid kemiğin spinasından çıkıp aşağı doğru yönelerek mandibular lingulaya bağlanır. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir ancak kondilin lateral hareketlerini sınırlandırırdığı düşünülmektedir [2]. Bu ligamentin çene açılması ve kapanması sırasında mandibular foramenlerden geçen vasküler yapıları ve sinirleri ek gerilme stresinden koruduğu ileri sürülmektedir [17].

Sfenomandibular ligament ince ve yassı morfolojide olmasına rağmen kuvvetli bir bağdır. Cerrahi açıdan büyük önemi vardır çünkü, maksiller arter ve aurikülotemporal sinir bu ligament ile mandibula boynu arasından geçmektedir [18].

2.1.3.3.5. Stilomandibular Ligament

TME'nin diğer aksesuar ligamentidir. Stiloid proçesten çıkıp, mandibular angulusun medial kenarına uzanan, özelleşmiş bir servikal doku bandıdır. Fonksiyonu kesin değildir [2]. Mandibula protrüziv konuma geldiğinde bu ligament gerginleşir, ancak mandibula açıldığında gerginliği azalır. Bu nedenle stilomandibular ligamentin, mandibulanın aşırı protrüziv hareketlerini sınırlayabileceği düşünülmektedir [1].



Şekil 9. Sfenomandibular ve stilomandibular ligamentler [1]

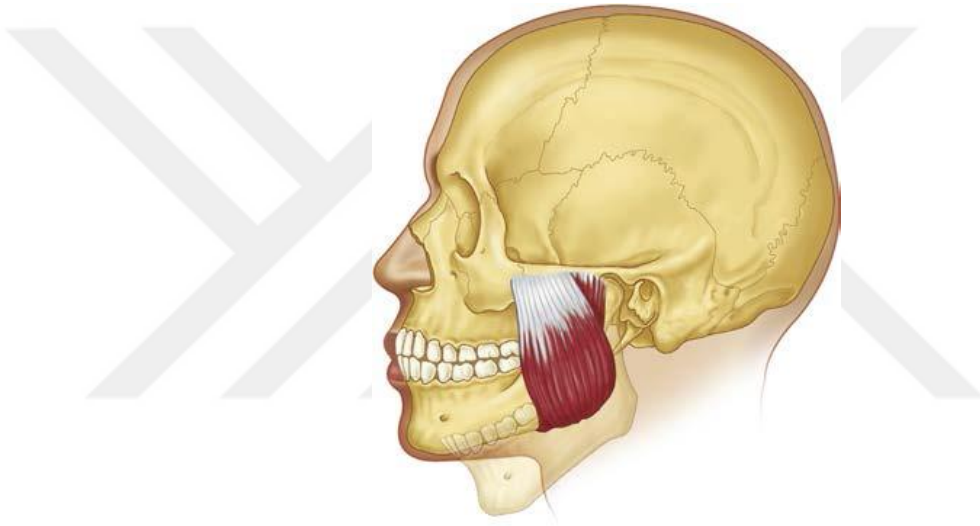
2.1.3.4. Kaslar

Mandibular hareketi etkileyen kaslar anatomik pozisyona göre supramandibular ve inframandibular olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Mandibula ramus ve kondile yapışan masseter, temporal, medial pterigoid ve lateral pterigoid kaslar supramandibular kas grubunu oluşturur. Bu grup ağırlıklı olarak mandibulayı açma işlevi görür. Lateral pterigoid kasın da mandibulayı kapatma fonksiyonu vardır. Mandibulaya ve hyoid kemiğe yapışan, mandibulayı kapatma işlevi görenler ise inframandibular gruptur. İnframandibular grup, dört suprahoid kası (digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid) ve dört infrahyoid kası (sternohyoid, omohyoid, sternothyroid ve tirohyoid) içerir. Suprahoid kaslar hem hyoid kemiğe hem de mandibulaya yapışır ve hyoid kemik sabitken mandibulayı kapatmaya yarar. Mandibula sabitken de hyoid kemiği yükseltirler. İnfrahyoid kaslar, mandibulanın depresif hareketleri sırasında hyoid kemiği sabitlemeyi sağlarlar [15].

2.1.3.4.1. Masseter Kas

Orijin-insersiyo: Zigomatik arkın anterior bölümünden çıkıp oblik seyrederek aşağı doğru mandibular angulusun lateral yüzeyine uzanır [2].

Fonksiyon: Masseter kasın yüzeyel bölümü, mandibulayı kapatan majör kaslardan biridir. Anteriora açılma gösteren bazı lifleri sayesinde mandibulanın protrüzyonunda da etkilidir. Masseterin derin bölümü, mandibulayı yukarı doğru çekerek kapatır ayrıca, posterior tarafa açılı seyreden lifleri mandibulanın retrüzyon hareketinin gerçekleşmesinde aktif rol oynar [2].

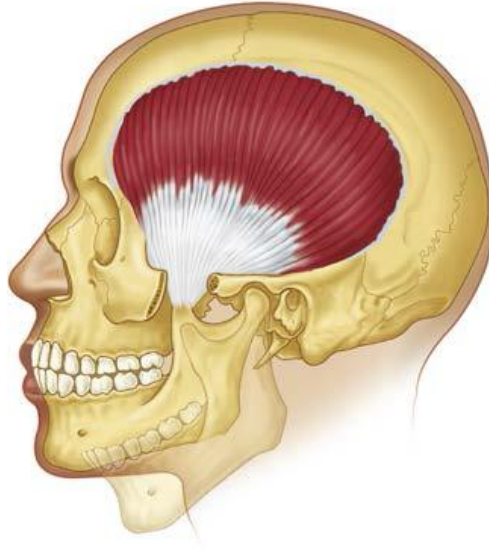


Şekil 10. Masseter kas [1]

2.1.3.4.2. Temporal Kas

Orijin-insersiyo: Linea temporalis superior ve inferior arasındaki temporal fossada bulunan temporal kasın lifleri farklı doğrultularda seyreder ve zigomatik arkın alt kısmından geçerek koronoid proçese ve mandibular ramusun anterior kenarına yapışır [2].

Fonksiyon: Temporal kasın anterior lifleri vertikaldir ve mandibulayı yukarı çekerek çeneyi kapatır. Kasın orta kısımda yeralan lifleri obliktir ve posteriordaki lifler nerdeyse horizontal seyirlidir. Mandibulanın yukarıya doğru çekilmesinde anterior lifler fonksiyon yaparken, mandibulanın geriye doğru çekilmesi posterior liflerin görevidir [2].

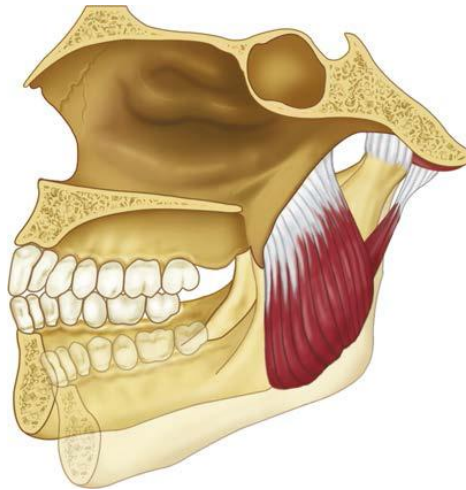


Şekil 11. Temporal kas [1]

2.1.3.4.3. Medial Pterigoid Kas

Orijin-insersiyo: Lateral pterigoid laminanın medial yüzeyinden ve medial pterigoid laminanın lateralinden köken alır. Masseter kasın insersiyosunun karşı tarafında, yani mandibular angulusun medial yüzeyinde sonlanır [2].

Fonksiyon: Medial pterigoid kasın esas fonksiyonu mandibulayı yukarı çekerek çenenin kapatılmasıdır ancak lateral hareketler ve mandibulanın protrüzyonuna da yardımcı olur [2].



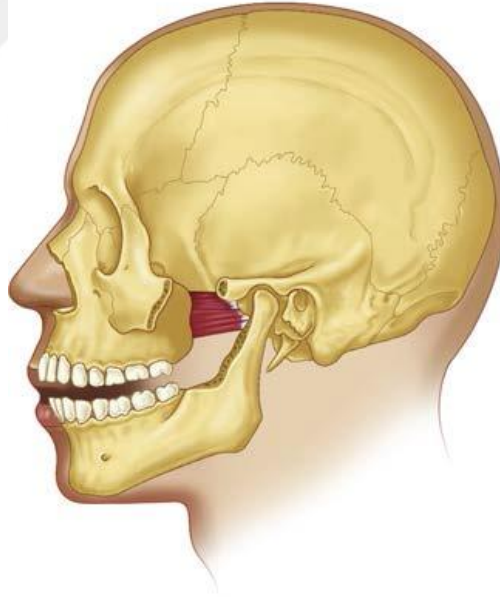
Şekil 12. Medial pterigoid kas [1]

2.1.3.4.4. Lateral Pterigoid Kas

Lateral pterigoid kas, inferior ve süperior olmak üzere iki kısımdan oluşur. Genellikle süperior pterigoid ve inferior pterigoid olarak adlandırılır [2].

Orijin-insersiyo: Inferior pterigoid kas bölümü, lateral pterigoid laminanın lateralinden orijin alır ve kondil başının anterioruna insersiyo yapar. Süperior pterigoid kas bölümü ise, sfenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzeyinden orijin alır ve artiküler kapsül ile artiküler diskin anterioruna insersiyo yapar [2].

Fonksiyon: Bu kasın iki önemli fonksiyonu bulunur. Birincisi; ağzın açılmasında ve mandibulanın aşağı konumlandırılmasına yardım eder. İkincisi; mandibulanın protrüziv ve lateral hareketlerine yardımcı olur. Ayrıca, lateral pterigoid kas, fonksiyonel hareketlerde kondil-disk-fossa kompleksinin stabilizasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir [2].

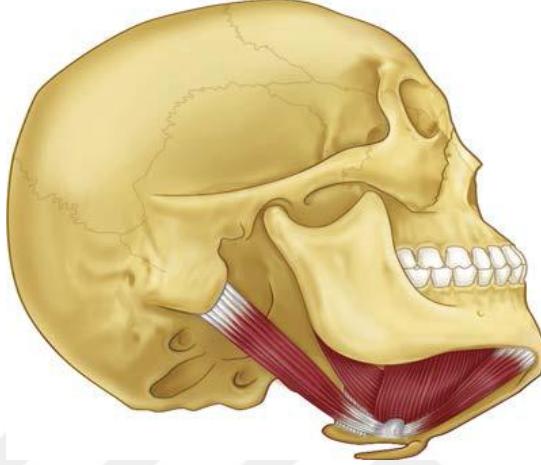


Şekil 13. Lateral pterigoid kas [1]

2.1.3.4.5. Digastrik Kas

Digastrik kas, ön ve arkada olmak üzere iki karınlı bir kas olup; güçlü, yuvarlak, orta bir tendon ile bu kas karınları birbirine bağlanır. Posterior kısım mastoid çentikten mastoid proçese kadar uzanır; ara tendon hyoid kemiğin gövdesine fasiyal bir halka ile tutunur. Anterior kısım, mandibulanın digastrik fossasına bağlanır. Yandan görünüşte, kasın iki

karnı geniş bir açı oluşturur. Arka bölümü, ön karnından çok daha uzundur ve mediolateral yönde sadece hafifçe düzleşmiştir [17].



Şekil 14. Digastrik kas [1]

2.1.3.4.6. Geniohyoid Kas

Geniohyoid kası, hyoid gövdesinin ventral yüzeyinden mandibulanın lingual yönüne kadar uzanan kayış şeklinde bir kastır. Milohyoid kasa yüzeyel lokalizasyondadır. Kas, orijinden insersiyoya kadar uzanan paralel kas liflerinden oluşur. Mandibula oklüzyonda stabilize olduğunda, geniohyoid kas kasılma sırasında hyoid kemiği hafifçe yükseltebilir ve bu yapıları ileri çekebilir. Tersine, hyoidin aşağıya ve/veya geriye doğru çekilmesi durumunda, geniohyoid kas mandibulayı deprese edebilir [17].

2.1.3.4.7. Milohyoid Kas

Milohyoid kas, ağız boşluğu için musküler bir diyafram oluşturur. Digastrik kasın ön karnının derinine yerleşmiş düz, devamlı, beşgen bir kas tabakasıdır. Bu beşgenin tabanı hyoid kemiğin gövdesine yapışır ve tabanın iki komşu kenarı serbesttir. Kalan iki taraf, milohyoid çizgisi boyunca sol ve sağ mandibular korpusun lingualine bağlanır. Bu beşgenin tepe noktası, mandibulanın lingual orta hat yüzeyine yapışır. Mandibular korpus boyunca en arka lifler, hyoid gövdesinin ventral yönü boyunca yerleştirmek için medial, aşağı ve arkaya geçer. Doğrudan hyoide bağlanmasalar da, korpus boyunca orta ve ön lifler benzer bir yönelime sahiptir. Bunun yerine, hyoidin gövdesini mandibulanın

lingual orta hat yüzeyine bağlayan milohyoid rafeye bağlanırlar. Bu rafe, milohyoid kası sol ve sağ kısımlara ayırır. Milohyoid kasın, hyoid kemiği ve ağız tabanını bir miktar yükseltebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, mandibula stabilize edilirse, hyoidi de ileri çekebilir. Hyoid kemiğin stabilize olması veya aşağı ve/veya geriye doğru çekilmesi durumunda da mandibulayı deprese edebilir [17].

2.1.3.4.8. Stilohyoid Kas

Stilohyoid kas, temporal kemiğin stiloid proçesi ile hyoid kemiğin gövdesi ve büyük boynuzu arasında uzanan lifleri olan ince, yuvarlak bir kastır. Hyoid kemiğe insersiyonundan önce, digastrik kasın orta tendonu ile ayrılır ve bu nedenle digastrik kası çevreler. Hyoid kemiği stabilize etme, geriye çekme ve yukarı kaldırma fonksiyonları vardır. Bu kas aktivitesi hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak mandibular hareketler üzerinde çok fazla etkisi olması muhtemel değildir [17].

2.1.4. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu

TME eksternal karotid arterden sağlanan zengin bir vasküler desteğe sahiptir. TME, çiğneme kasları ve yumuşak dokuların arteriyel beslenmesi birincil olarak A. Maksillaris ve A. Temporalis Superfisiyalis aracılığıyla gerçekleşir. Eklem posteriorunda süperfisyal temporal arter, anteriorunda orta meningeal arter, inferiorunda internal maksiller arter kan desteğini sağlar. Venöz drenaj ise V. Maksillaris ve V. Temporalis superfisiyalis ile sağlanmaktadır [21].

2.1.5. Temporomandibular Eklem İnnervasyonu

TME ve kasların motor ve sensitif innervasyonu 5. kraniyal sinir olan N. Trigeminalis'in mandibular dalı ile gerçekleşir. N. Aurikulotemporalis, TME'nin olarak anterolateral kısmını innerve eder. Anterior kısımda masseterik sinir ve posterior kısımda derin temporal sinirlerin küçük dalları innervasyon sağlar [21].

2.1.6. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği

TME, anatomisi ve fonksiyonu bakımından vücuttaki en karmaşık eklemdir. Aynı kemiğe (mandibula) bağlı iki eklem olması nedeniyle; her eklem aynı anda farklı bir fonksiyonu yerine getirebilse de, diğerini etkilemeden hareket edemez. TME fonksiyon bozukluklarının anlaşılması için çiğneme sisteminin biyomekaniği doğru şekilde öğrenilmelidir [1].

TME'nin serbest hareketleri, mandibular harekete dahil olan dört ayrı eklem bölgesinin birbiri ile ilişkisi sayesinde gerçekleşir: Bunlar, çift taraflı alt ve üst eklem boşluklarıdır [15].

Mandibulada iki temel hareket meydana gelir:

1. Rotasyon: Rotasyon veya menteşe adı verilen bu hareket kondilin disk üzerinde ve transversal ekseninde yaptığı harekettir [18]. Rotasyon merkezinin her iki kondilden geçen yatay bir eksen boyunca olduğu düşünülmektedir. Rotasyon hareketi alt eklem boşluğunda gerçekleşir. Teorik olarak, anterior dişlerin insizal kenarları arasında ölçülen yaklaşık 25 mm'lik saf menteşe hareketi gerçekleşmektedir [15].

2. Translasyon: Kondil disk ile birlikte artiküler eminense doğru öne ve aşağı doğru kayar [18]. Üst eklem boşluğunda gerçekleşen translasyon sırasında eklemin maksimum protrüviz ve lateral hareketi yaklaşık 15 mm'dir [15].

Rotasyon ile translasyonun kombinasyonu ve kasların bilateral ve simetrik fonksiyonuyla mandibular açma, kapatma, protrüzyon, retrüzyon; kasların tek taraflı fonksiyonu ve eklemlerde meydana gelen farklı miktarlardaki rotasyon ve translasyon ile de lateral ve medial hareketler oluşmaktadır [15].

2.2. Temporomandibular Eklem Hastalıkları

2.2.1. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Epidemiyolojisi

Birçok epidemiyolojik çalışma, popülasyonlarda TME hastalıklarının prevalansını incelemiştir [22-24]. Bu çalışmalar TMB'lerin belirti ve semptomlarının oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Popülasyonların ortalama %41'i TMB ile ilişkili en az bir semptom bildirirken, ortalama %56'sı en az bir klinik bulgu göstermiştir. Tüm bu çalışmalar popülasyonun ortalama %40-60'ının TMB ile ilişkili en az bir saptanabilir belirtiye sahip olduğunu bildirmektedir [1].

Bildirilen semptomlar arasında en önemli yüzdeyi orofasiyal ağrı durumu kapsamaktadır. Buna göre toplumun %20-50'sinde kas ağrısı bozuklukları görülmekte ve yaklaşık %6'sı tedaviyi gerektirecek kadar şiddetli semptomlara sahiptir [19].

TME bölgesindeki ağrı 18 yaşın üzerindeki nüfusun yaklaşık %10'unda bildirilmiştir. Bu oran kadınlarda %8-15, erkeklerde %3-10 arasında değişmektedir. Epidemiyolojik

alışmalar, kadınların erkeklerden daha fazla tedavi talebiyle başvurduğunu ortaya koymaktadır [25]. Cinsiyet dağılımına ilişkin kesitsel çalışmalarda kadın/erkek oranı 4:1 ile 2:1 arasında değişmektedir. TME hastalıklarının kadınlarda en sık görüldüğü yaşı aralığı ise ortalama 35-45 olarak bildirilmiştir [25].

2.2.2. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Etiyolojisi

TME hastalıklarına neden olabilecek olası etiyolojik faktörler şu şekilde sıralanabilir [1, 15, 17]:

- Travma (kaza ya da darbe sonucu)
- Emosyonel stres
- Parafonksiyonel alışkanlıklar
- İyatrojenik yaralanmalar
- Gelişimsel defektler (hipoplaziler vs.)
- Dejeneratif eklem rahatsızlıkları
- Otoimmün hastalıklar, romatoid artrit, lupus
- Orofasiyal hareket bozuklukları
- Davranışsal bozukluklar
- Çene ilişkilerindeki uyumsuzluklar
- Dental oklüzyondaki uyumsuzluklar
- Sinoviyal sıvı değişiklikleri
- Diğer faktörler

2.2.3. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Sınıflandırılması

2.2.3.1. Okeson Sınıflandırması

TME hastalıkları ile ilgili farklı sınıflamalara rastlanmaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan Bell [26] tarafından geliştirilen ve Okeson [1] tarafından modifiye edilen sınıflandırma sistemidir.

I. Çiğneme Kasları İle İlgili Bozukluklar

- Koruyucu kas kasılması
- Lokal kas ağrısı
- Miyofasial ağrı
- Miyospazm
- Miyalji
- Fibromiyalji

II. Temporomandibular Eklem Bozuklukları/Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizlikleri

- **Kondil-disk kompleksi düzensizlikleri**
 - Disk yer değiştirmeleri
 - Redüksiyonlu disk deplasmanı
 - Redüksiyonsuz disk deplasmanı
- **Eklem yüzeylerinin yapısal düzensizlikleri**
 - Şekil değişiklikleri
 - ❖ Disk şekil değişiklikleri
 - ❖ Kondil şekil değişiklikleri
 - ❖ Fossa şekil değişiklikleri
 - Adezyonlar
 - ❖ Disk - kondil adezyonu
 - ❖ Disk - fossa adezyonu
 - Sublüksasyon (hipermobilite)

- Spontan dislokasyon
- **TME'nin inflamatuvar hastalıkları**
 - Sinovit / Kapsülit
 - Retrodiskit
 - Artritler
 - ❖ Osteoartrit / Osteoartroz
 - ❖ Romatoid artrit
 - ❖ Poliartrit
 - ❖ Enfeksiyöz artrit
 - ❖ Travmatik artrit
 - ❖ Psöriatik artrit
 - ❖ Metabolik artritler
 - ❖ Ankilozan spondilit
- **İlgili yapıların inflamatuvar hastalıkları**
 - Temporal tendinit
 - Stilomandibular ligament inflamasyonu

III. Kronik Mandibular Hipomobilité

- **Ankiloz**
 - Fibröz
 - Osseöz
- **Kas kontraksiyonları**
 - Miyostatik
 - Miyofibrotik
- **Koronoid proçes engellemesi**

IV. Gelişimsel Bozukluklar

- **Konjenital ve gelişimsel büyüme bozuklukları**

- Agenezi
- Hipoplazi
- Hiperplazi
- Neoplazi

- **Konjenital ve gelişimsel kas bozuklukları**

- Hipotrofi
- Hipertrofi
- Neoplazi

2.2.3.2. Wilkes Sınıflandırması

Wilkes [27] tarafından yapılan bu sınıflandırma sistemi TME'nin internal düzensizliklerini klinik ve radyolojik bulgulara göre erken, ara ve geç dönemleri kapsayacak şekilde oluşturulmuştur. Bu sınıflandırmada TME internal düzensizliği hastalığın şiddetine göre 5 evrede değerlendirilmektedir:

Evre I (erken dönem):

- Klinik Bulgular: Herhangi bir semptom, ağrı veya çene hareketlerinde kısıtlılık yok, sadece çiğneme sırasında veya sonrasında resiprokal klik varlığı.
- Radyolojik Bulgular: Hafif anterior disk deplasmanı, diskin anatomik konturu normal.

Evre II (erken/ara dönem):

- Klinik Bulgular: Hafif ve orta derecede ağrı ile birlikte resiprokal klik sesi ve periyodik kilitlenme, eklemden hassasiyet.
- Radyolojik Bulgular: Hafif anteriora disk deplasmanı, anatomik deformasyon, posterior bantta az miktarda kalınlaşma.

Evre III (ara dönem):

- Klinik Bulgular: Sık sık ağrı oluşması, eklemdede hassasiyet, zaman zaman oluşan ve devam eden kapalı kilitlenme, çene hareketlerinde kısıtlılık, temporal baş ağrıları.
- Radyolojik Bulgular: Belirgin anterior disk deplasmanı, anatomik deformasyon ile birlikte adezyon, posterior bantta belirgin kalınlaşma, sert doku değişikliği görülmemesi.

Evre IV (ara/geç dönem):

- Klinik Bulgular: Zaman zaman şiddetlenen kronik ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık, baş ağrıları.
- Radyolojik Bulgular: Disk şekil ve pozisyonunda değişiklik, kondil şeklinde değişiklikler, sert dokuda hafif-orta derecede dejenerasyon, adezyonlar.

Evre V (geç dönem):

- Klinik Bulgular: Krepitasyon ile birlikte değişken ve nöbetsel şiddetli ağrı, kronik hareket kısıtlılığı ve fonksiyon zorluğu.
- Radyolojik Bulgular: Anterior disk deplasmanı, morfolojide değişiklikler, sert dokuda ileri derecede dejeneratif değişiklikler, osteofitik deformiteler, dejeneratif artritlik bulgular, disk perforasyonu.

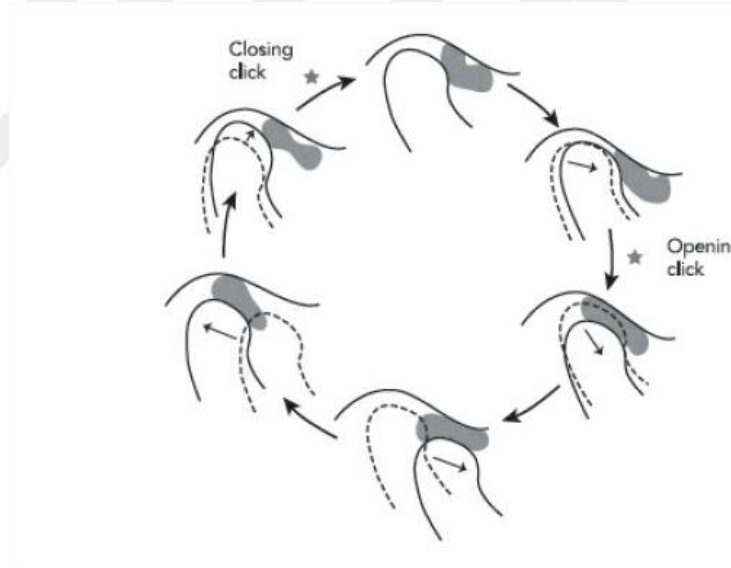
2.2.4. Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizlikleri

2.2.4.1. Redüksiyonlu Anterior Disk Deplasmanı

Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı, klinik olarak mandibular hareket sırasında oluşan resiprokal klik ile karakterize bir düzensizliktir [28]. Artiküler disk anterior veya anteromedial yönde yer değiştirir [17]. İnferior retrodiskal lamina ve kollateral ligament uzarsa, disk süperior lateral pterigoid kas tarafından daha anterior pozisyona yerleşebilir. Kondilin diskin daha arka kısmına oturmasıyla, açılma sırasında kondilinin disk üzerinde anormal bir translasyonel hareketi meydana gelebilir. Klik sesi, anormal kondil-disk hareketi ile ilişkili bir durumdur ve sadece açma sırasında tek klik veya hem açma hem de kapatma sırasında resiprokal klik meydana gelir. Travma hikayesi genellikle eklem seslerinin başlangıcı ile ilişkilidir. Ağrı eşlik ediyorsa, intrakapsülerdir ve disfonksiyon ile ilişkilidir. Muayene, açma ve kapama sırasında eklem seslerini

ortaya çıkarır. Redüksiyonlu disk deplasmanında, hem açma hem de eksantrik hareketler sırasında normal bir hareket aralığı mevcuttur. Mandibular hareketlerdeki herhangi bir kısıtlanma, yapısal fonksiyon bozukluğundan değil, ağrıdan kaynaklanır. Resiprokal klik mevcut olduğunda, farklı açılma derecelerinde meydana gelir. Açılış kliği, diskin yer değiştirme miktarına, diskin anatomisine ve hareket hızına bağlı olarak açılmanın herhangi bir safhasında meydana gelebilir. Süperior lateral pterigoid kas diski bir kez daha yer değiştirmeye teşvik ettiğinde, interkaspal pozisyona çok yakın bir yerde kapanış kliği gerçekleşecektir [1].

Disk redükte olabildiği bu aşamada tedavi edilmediğinde, daha ileri ve ciddi internal düzensizliklere ilerleyebilir. Lundh ve arkadaşları, redüksiyonlu anterior disk deplasmanı görülen hastaların %9'unun 3 yıl içinde redüksiyonsuz disk deplasmanına ilerlediğini bildirmiştir [29].



Şekil 15. Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı [17]

2.2.4.2. Redüksiyonsuz Anterior Disk Deplasmanı

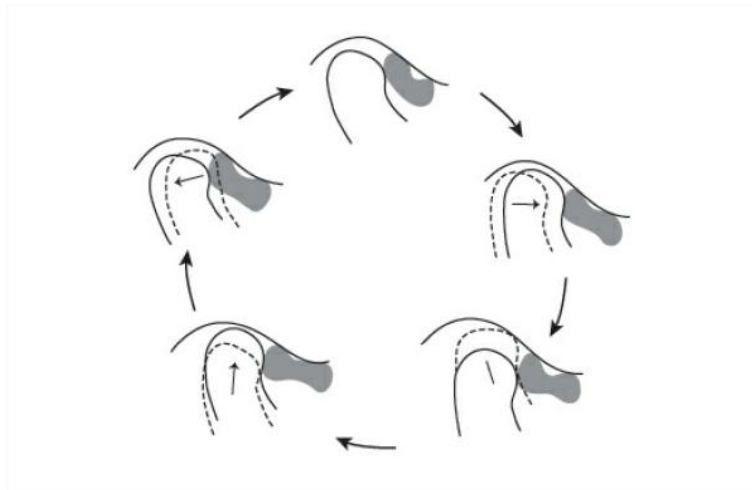
Redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı, diskin ağız açık ve kapalı konumdayken kondilin önünde yer almasıdır. Kapalı kilitlenme olarak da adlandırılır [30].

Redüksiyonlu disk deplasmanının ilerleyen safhalarında, ligament uzadıkça ve süperior retrodiskal laminanın esnekliği kayboldukça, diskin tekrar yakalanması zorlaşır. Disk redükte olmadığında, kondilinin ileri translasyonu diski kondilin önünde sıkıştırır. Bu

nedenle mandibular fonksiyon kısıtlılığına neden olur. Hastanın hikayesinde geçmiş klik varlığı ve sonrasında oluşan ağız açıklığında kısıtlılık tanımı destekler. Maksimum ağız açıklığı 25-30 mm arasındadır. Etkilenen taraftaki hareketler kısıtlı olduğundan ve sağlıklı eklem hareketleri normal devam ettiği için mandibula orta hattan etkilenmiş tarafa defleksiyona uğramıştır. Eğer etkilenim bilateral ise çenenin açılım paterni düzdür. Maksimum açılma noktasında sert sonlanma hissi vardır. Eksantrik hareketler ipsilateral taraf için nispeten normaldir, ancak kontralateral tarafla sınırlıdır. Hastalarda diskin kondilden anteriora kalıcı olarak yer değiştirdiğinden emin olmanın kesin yolu yumuşak dokunun manyetik rezonans görüntülemesidir [1].

Ağrı, redüksiyonsuz disk deplasmanı ile ilişkilendirilebilir, ancak ağrı semptomu her zaman görülmeyebilir. Eklem bilateral manuel manipülasyon ile yüklenmesi genellikle etkilenen eklem için ağrılıdır [1]. Redüksiyonsuz disk deplasmanı ile ilişkili ağrının kesin nedeni hala tam olarak anlaşılamamıştır. Deplase diskin ağrı sürecinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ağrıya neden olabilecek üç durum vardır. Bunlar; kondilin retrodiskal dokuya olan baskısı, eklem efüzyonu ve inflamatuvar reaksiyonlardır [31].

Redüksiyonsuz disk deplasmanında tedavi edilmeden takip edilen hastaların 6-30 ay arasındaki süreçte semptomlarının azaldığı belirtilmiştir [31]. Tedavi almamasına rağmen semptomları gerileyen hastalarda adaptasyon mekanizmasının nasıl çalıştığı tam olarak anlaşılamadığından, TME rahatsızlığı şikayetiyle başvuran hastaları erken evrede tedavi etmek önemlidir.



Şekil 16. Redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı [17]

2.2.5. Temporomandibular Eklem İnflamatuvar Hastalıkları

2.2.5.1. Sinovit ve Kapsülit

Sinovit, sinoviyal yüzeylerin inflamasyonu; kapsülit ise genellikle sinoviyumu da içeren kapsüler ligamentin inflamasyonudur. Bu iki durumu klinik muayenede kesin olarak ayırmak mümkün değildir. Ayırımı yalnızca artroskopi ile yapılabilir. Sinovit ve kapsülit için genellikle makrotravma (çeneye darbe almak) veya mikrotravma (diskin anteriora deplasmanı nedeniyle dokularda oluşan sıkışma) etyolojik faktör olarak suçlanır. Her iki durumda da TME'de palpasyonda ağrı mevcuttur. Kapsüler ligament, kondilin lateral kutbu üzerinde parmak basıncı ile palpe edilebilir. Bunun neden olduğu ağrı bir kapsülittir. Ağrıya bağlı sınırlı mandibular açıklık yaygındır ve bu nedenle yumuşak sonlanma hissi kaydedilir. İnflamasyondan dolayı ödem varsa, kondil alt kısımda yer değiştirebilir, bu da ipsilateral posterior dişlerde oklüzyon bozukluğuna neden olacaktır [1].

2.2.5.2. Retrodiskit

Retrodiskal dokuların inflamatuvar durumuna retrodiskit denir. Etken genellikle travmadır. Çeneye gelen bir travma sonucu kondil başının posteriora, retrodiskal dokular üzerinde ani hareketi ya da anterior disk deplasmanın nedeniyle bölgeye gelen kronik travma retrodiskite yol açar. Ani gelişen semptomlar doğrudan travmayla ilişkilidir. Disk düzensizliği ve artralji yaygın bulgudur. Ağrı eklem bölgesinden kaynaklanır ve hareket kısıtlılığına neden olur. Ağrı, sentrik oklüzyonda dişlerin sıkılmasıyla artar ve sert bir ayırıcının ısırtılmasıyla geçer. İnflamasyon, redüksiyonsuz disk deplasmanı ile ilişkili olmadığı sürece yumuşak sonlanma hissi vardır. Retrodiskal dokular inflamasyon nedeniyle şişerse, kondil hafifçe ileri ve aşağı doğru zorlanabilir. Bu durum klinik olarak ipsilateral posterior dişlerde disoklüzyona ve kontralateral anterior dişlerde aşırı temaslar olarak gözlenen akut bir maloklüzyon oluşturur [1].

2.2.5.3. Osteoartrit

Osteoartrit, Amerikan Romatoloji Derneği tarafından, eklem kıkırdığının bozulmaya uğraması ve ilgili eklem marjiniinde osseöz değişiklikler nedeniyle artiküler semptom ve bulgulara yol açan bir hastalık olarak tanımlanır [32].

Osteoartrit, kondil ve fossanın eklem yüzeylerinin değiştiği dekstrüktif bir süreci ifade eder. Genellikle vücudun, eklem artan yüklemesine yanıtı olarak kabul edilir. Yükleme kuvvetleri devam ettikçe eklem yüzeyi ve subartiküler kemik rezorbe olmaya başlar. Progresif dejenerasyon sonrasında subkondral kortikal tabakanın kaybı, kemik erozyonu ve takiben radyografik osteoartrit bulguları ile sonuçlanır. Radyografik olarak, yüzeyler aşınmış ve düzleştirilmiş görünmektedir. Radyografik değişikliklerin osteoartritin ileri aşamalarında görüldüğünü ve hastalığı doğru bir şekilde yansıtmayabileceğini belirtmek önemlidir. Osteoartrit genellikle ağrılıdır ve semptomlar mandibular hareketler sırasında belirgindir. Krepitasyon yaygın bir bulgudur ve hasta tarafından hissedilir. Osteoartrit eklem aşırı yüklendiğinde ortaya çıkabilir, ancak en çok redüksiyonsuz disk deplasmanı ve disk perforasyonu ile ilişkilidir. Redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı ile ilişkili değilse yumuşak sonlanma hissi vardır. [1].

Osteoartrit inflamatuvar bozukluklar kategorisinde olmasına rağmen, gerçek bir inflamatuvar durum değildir. Genellikle yükleme azaldığında, artritik durum adaptif hale gelebilir, ancak kemik morfolojisi değişmeden kalır. Adaptasyon aşamasına osteoartroz denir. Osteoartroz stabil bir adaptif fazı temsil ettiğinden, krepatasyon yaygın olmasına rağmen hasta ağrılı semptomlar bildirmez [1].

2.2.5.4. Romatoid Artrit

Vücuttaki çoklu eklemleri etkileyen bu sistemik bozukluğun kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Çevresel bağ dokularına ve eklem yüzeylerine uzanan sinoviyal membranların inflamasyonudur. Bu yüzeylere kuvvet uygulandıkça, sinoviyal hücreler eklem ait dokulara, özellikle kırıkdağa zarar veren enzimleri serbest bırakır. Şiddetli vakalarda osseöz dokular bile kaybolabilir ve önemli ölçüde kondiler destek kaybı olur. Romatoid artrit, el eklemleri ile daha sık ilişkili olsa da, TME'lerde de ortaya çıkabilir ve daima bilateralidir. Birden fazla eklem şikayeti öyküsü önemli bir tanısal bulgudur. Şiddetli vakalarda, kondiler destek kaybolduğunda, ağır posterior kontaklar ve anterior açık kapanış ile karakterize akut bir maloklüzyon meydana gelir. Tanı kan testleri ile doğrulanır [1].

2.3. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Teşhis ve Tanı Yöntemleri

2.3.1. Anamnez

TME hastalıklarının teşhisinde en önemli basamak, hastadan detaylı bir anamnez almaktır. Hastanın demografik kayıtları, medikal ve dental anamnezi eksiksiz kaydedilmelidir. Hastanın hikayesi etyolojik faktörlerin belirlenmesi, teşhisin konulması ve tedavi yönteminin belirlenmesinde yardımcı olabilir [16].

Anamnez alırken şu noktalar dikkatlice sorgulanmalıdır: Hastanın esas şikayeti, ağrı şikayeti varsa ağrının yer ve dağılımı, ağrının başlangıcı, sürekli ya da tekrarlayan tarzda olduğu, ağrı süresi, ağrıyı başlatan, arttıran ve azaltan faktörler, çene hareketlerinde kısıtlılık varlığı, eklemde ses varlığı, parafonksiyonel alışkanlıklar, daha önce eklemeye yönelik tedavi alıp almadığı, baş ağrısı, boyun ağrısı, kulak çınlaması, travma hikayesi, mesleki alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Bu soruların yer aldığı bir formun, hastalar tarafından doldurması sağlanarak daha pratik bir şekilde bu bilgiler kaydedilebilir [18].

2.3.2. Klinik Muayene

TME'nin klinik muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon yöntemleri kullanılır [18].

2.3.2.1. Eklem Muayenesi

Eklem bölgesinin değerlendirilmesi palpasyonda ağrı varlığını, ağız açıklığını, vertikal, lateral ve protrüziv hareket miktarlarını, fonksiyon sırasında ağrı ve ses varlığını içerir. Eklem lateral kısmının, hem istirahat konumunda hem de hareket esnasında palpasyonu ile oluşan hassasiyet, kapsül içindeki bir inflamasyonun klinik göstergesidir. Mandibuler hareketlerin değerlendirilmesi ve ağız açma paterninin belirlenmesi mevcut TME rahatsızlığının seyrinin anlaşılması için önemlidir. Bununla birlikte eklem sesleri de TME hastalıklarının tanısında değerlendirilmesi gereken önemli bir belirleyicidir [2].

2.3.2.2. Kas Muayenesi

Çiğneme kaslarının palpasyonu patolojilerin teşhisinde önemli rol oynar. Palpasyonda hassasiyet olması hastadaki ağrı hikayesinin varlığını gösterir. Kas palpasyonu sırasında inflamasyon, hipertrofi ve asimetri varlığına dikkat edilmelidir.

2.3.2.3. Dental (Oklüzal) Muayene

Hastanın dental muayenesindeki bulgular problemin tespiti için değerli ipuçları verebilir. Hatalı çiğneme alışkanlıkları, parafonksiyonel alışkanlıklar, diş eksiklikleri, hatalı protezlerin uzun süre kullanımı, maloklüzyonlar, gömülü yirmi yaş diş varlığı değerlendirilmelidir. Dişlerin oklüzal bölgelerindeki aşınmalar, diş veya restorasyon kırıkları, diş hassasiyeti, dil üzerinde dişlerin lingual izleri, bukkal mukozada oklüzal hatla çakışan hiperkeratoz çizgileri bruksizmin belirtisi olabilir. Oklüzal muayenede ayrıca; sentrik oklüzyon, çenelerin sentrik ilişkisi, anterior rehberlik, posterior çatışmalar da kontrol edilmelidir [2].

2.3.3. Radyolojik Muayene

TME hastalıklarının teşhisinde radyolojik muayenenin yeri büyüktür. TME'nin konvansiyonel ve ileri görüntülemesi, evrensel olarak tanı ve tedavi planlama süreçlerinin merkezi olarak kabul edilmektedir. Görüntüleme teknolojisindeki son gelişmeler, mevcut görüntüleme yöntemlerinin değiştirilmesinin yanı sıra, daha hızlı görüntü elde etme teknikleri ve görüntü işleme algoritmalarının kullanılmasına yol açmıştır. Böylece TME hastalıklarında kesin tanının belirlenmesinde önemli ilerlemeler sağlamıştır [19]. Düz plan radyografileri, panoramik radyografiler ve bilgisayarlı tomografi genellikle TME'nin sert yapılarını görüntülemeye faydalı olurken, TME'ye ait sert ve yumuşak dokuların görüntülenmesi için altın standart manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). Bununla birlikte ultrasonografi de TME'ye ait yumuşak dokuların değerlendirilmesinde kullanılabilir [33].

2.4. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Tedavisi

TME hastalıklarının tedavisinde amaç ağrının ve mandibular disfonksiyonların azaltılmasıdır. TME hastalıklar ile ilgili çok geniş yelpazede tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu konuda genel prensip invaziv olmayan prosedürlerden invaziv olanlara yani basit tedavilerden karmaşık tedavilere doğru bir yol izlemek ve hasta için en uygun tedaviyi seçmektir. TME hastalıklarının tedavisinde başta ağız, diş ve çene cerrahisi olmak üzere, ortodonti, fizik tedavi, psikiyatri ve nöroloji gibi çeşitli bölümlerden uzmanlar ile kapsamlı tedaviler için multidisipliner yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır [19].

İnvaziv olmayan tedavi seçenekleri; hasta eğitimi, diyet düzenlemesi, medikal tedavi, fizik tedavi, ağız içi splint uygulamaları ve psikolojik tedavi basamaklarından oluşmaktadır. Konservatif tedavinin başarısız olduğu ve klinik semptomların devam ettiği hastalarda minimal invaziv işlemler uygulanmaktadır. İntra-artiküler enjeksiyonlar, intra-muskuler enjeksiyonlar, artrosentez ve artroskopi uygulamaları minimal invaziv işlemler içerisinde yer almaktadır [25].

TME hastalıklarının büyük bir kısmı invaziv olmayan ve minimal invaziv yaklaşımlarla tedavi edilebilmektedir. Buna rağmen başarılı bir cevap alınamayan ve semptomların şiddetlenerek devam ettiği hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. TME hastalıklarının tedavisinde, tekrarlayan çok sayıda intra-artiküler müdahale başarı şansını düşüreceğinden, hekim, hasta için en az invaziv olan ve en etkili tedavi yöntemini seçmelidir. Artrosentez konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Eğer artrosentez ile de başarı sağlanamazsa artroskopik cerrahi veya diğer cerrahi girişimler düşünülmelidir [15, 17].

2.5. Temporomandibular Eklem Hastalıklarında Sinoviyal Sıvı İncelemesi ve Biyokimyasal Belirteçler

Laboratuvar testleri, hastalığı teşhis etmek, riski değerlendirmek, prognozu tahmin etmek ve tedaviyi izlemek için değerlidir. Halen romatoid artrit tanı ve tedavisinde bir dizi serum laboratuvar testi kullanılmasına rağmen, diğer temporomandibular bozukluklar için bu tür testler klinik olarak mevcut değildir. Bununla birlikte, sinoviyal sıvıda tanımlanan birçok sitokin, enzim ve doku yıkım ürünü, potansiyel olarak patolojik değişikliklerin tanısal belirteçleri olarak işlev görebilir [17].

Artrosentez, TMB'nin teşhisinde uygulanabilen önemli bir yöntemdir. Lavaj esnasında alınan sinoviyal sıvı örnekleri TME hastalığının teşhisi, tedavisi ve TMB'nin değerlendirilmesi için incelenebilmektedir [34]. Bu amaçla, sinoviyal sıvıda TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-18, VEGF, PGE2, TGF- β , FGF-9, COX-1, COX-2, MMP-3, MMP-9 gibi pek çok molekül incelenmiş ve TME internal düzensizliklerinde hastalığın klinik ve radyolojik şiddetiyle ilişkili sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda adipokinlerin de inflamatuvar süreçlerde etkili olduğu bulunmuş ve inflamatuvar eklem hastalıklarındaki etkileri araştırılmıştır. Bunun yanında kıkırdak

bozunmasının biyobelirteci olarak gösterilen agrekan molekülü hakkında pek çok araştırma bulunmaktadır.

2.5.1.Proinflamatuvar Sitokinler

2.5.1.1. Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), akut faz reaktanlarının salınımını, apoptozisi ve inflamatuvar reaksiyonları uyaran bir proinflamatuvar sitokindir. Başlıca monosit, makrofaj ve T hücrelerinden sentezlenir. IL-1 β , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin salınımını uyarır böylece inflamatuvar reaksiyonların başlamasını ve sürdürülmesini düzenler. Crohn hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriazis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır [35, 36].

TME sinoviyal sıvısının çeşitli biyokimyasal araştırmaları, TME osteoartrozu ve sinovit arasında anlamlı bir ilişki olduğunu öne sürerken, proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın, inflamatuvar eklem hastalığının yıkıcı karakterde reaktif artrite ilerlemesinde önemli ölçüde rol oynadığı açıklanmıştır [37]. Artroskopi ve artrotomi sırasında elde edilen TME sinoviyal sıvısında TNF- α 'nın bulunduğu gösterilmiştir. Bu sitokin sadece inflamatuvar bir mediyatör değil aynı zamanda kemik rezorbsiyonunun bir modülatörü olduğu da belirtilmektedir [38].

2.5.1.2. İnterlökin 1 Beta (IL-1 β)

İnterlökin-1 (IL-1) ailesi sitokinleri doğal inflamatuvar reaksiyonlarda mediyatör olarak ve hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar fonksiyon üstlenirler. Bu moleküller savunmanın ilk hattında, inflamasyon ve immün yanıtlarda oldukça etkilidirler. IL-1 ailesi, inflamatuvar ve immünolojik hastalıklarda gen ekspresyonlarını uyardığı için proinflamatuvar sitokinlerdir. IL-1 ailesinin bir üyesi olan İnterlökin 1 beta (IL-1 β) başlıca monositler, makrofajlar, dendritik hücrelerle B lenfositler ve natürel killer hücrelerinden sentezlenir. IL-1 β Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar, şizofreni gibi gelişimsel hastalıklar ve hatta stres durumlarında önemli rol oynar [39].

IL-1 β 'nın TME hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Çünkü bu proinflamatuvar sitokin sinoviyositlerin çoğalmasını ve kıkırdak enzimlerinin salgılanmasını uyarak eklemde yıkıma neden olur. İnternal düzensizliğe sahip TME sinoviyal sıvılarında IL-1 β varlığı tespit edilmiştir [40].

2.5.1.3. İnterlökin 6 (IL-6)

İnterlökin 6 (IL-6) inflamatuvar reaksiyonlarda merkezi rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Monosit, fibroblast, endotelial hücre gibi pek çok hücrenin uyarılması sonucu ortama salınmaktadır. B hücrelerinde, T hücrelerinde, mezenkimal hücrelerde, keratinositlerde, sinir hücrelerinde, osteoklastlarda ve bazı tümör hücreleri ile endotelial hücrelerde proliferasyon ve farklılaşmadan sorumlu çeşitli biyolojik işlevleri düzenlemektedir. Ayrıca hepatik akut faz proteinlerinin ve plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin ekspresyonuna neden olduğu bildirilmiştir [41].

Sinoviyal sıvı ile ilgili yapılan çalışmalarda, IL-6'nın TME'de internal düzensizlik patogeneze katkıda bulunan önemli bir proinflamatuvar sitokin olduğu gösterilmiştir [42]. IL-6'nın TME internal düzensizliği olduğu bilinen hastaların sinoviyal sıvı örneklerinde farklı seviyelerde bulunmuştur [43].

2.5.1.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) angiogenez sürecinde önemli bir role sahiptir. VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D VEGF-E, VEGF-F ve PlGF olmak üzere 7 üyeden oluşmaktadır. VEGF olarak da bilinen VEGF-A, "vasküler permeabilite faktör" olarak adlandırılmaktadır. VEGF-A, hakkında en çok araştırma yapılan VEGF ailesi üyesidir. VEGF-A makrofajlar, aktiflenmiş T-lenfositler, endotel hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından üretilebilmektedir. VEGF aracılığıyla gerçekleşen fizyolojik ve patolojik olaylar damar geçirgenliği, anjiyogenez, vaskülogenez, hematopoez, nörojenez, endokrin fonksiyon ve inflamasyon şeklinde sıralanabilir [44].

Uzun süre boyunca VEGF endotele özgü bir faktör olarak kabul edilmekteydi. Son yıllarda sentezine ve endotel olmayan dokularda reseptörlerinin varlığına dikkat çekilmiştir. Ayrıca, VEGF'nin eklemlerin patolojik neovaskülarizasyonuna neden olduğuna dair tutarlı kanıtlar mevcuttur. Osteoartrit ve romatoid artritli hastalardan alınan kıkırdak, sinoviyal doku ve sinoviyal sıvı örneklerinde VEGF seviyelerinde önemli miktarlarda artış bulunmuştur [45].

2.5.1.5. Prostaglandin E2 (PGE2)

Prostaglandinler, doymamış yağ asidi türevleri olup, vücutta çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda yer alan lokal doku hormonlarıdır. Prostaglandinler eritrositler, fibroblastlar, polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, lenfositler ve trombositlerden sentezlenmektedir. Prostaglandinlerin çeşitli vücut sıvılarında var olduğu belirtilmiştir. İnsan dokularında bulunan başlıca prostaglandinlerden biri olan PGE2, E serisindendir [46].

PGE2, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ile sentezlenir. Dokularda meydana gelen inflamasyonda, inflamatuvar sitokinler gibi prostaglandinlerden özellikle PGE2, pek çok proinflamatuvar reaksiyona aracılık eder [47]. PGE2'nin artritik hastalıkları karakterize eden inflamasyon ve doku yıkımında rol oynadığı düşünülmektedir. PGE2 ayrıca prekürsör kök hücrelerden osteoklast oluşumunu uyarak kemik rezorpsiyonunda etkili olduğu gösterilmiştir [48]. Birçok çalışmada TME'nin internal düzensizlikleri ve osteoartrit bulunan hastaların sinoviyal sıvılarında PGE2 seviyesinin arttığı gösterilmiştir [3].

2.5.2. Adipokinler

Yağ dokusundan salgılanan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlerdir [12]. Adipokinler santral olarak iştah ve enerji tüketimini regüle ederken; periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkiler. Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğu, adipokinlerden leptinin ilk olarak 1994 yılında bulunması ile anlaşılmıştır [49]. Sonraki yıllarda adipoz dokunun birçok adipokin salgıladığı keşfedilmiştir. Adipokinler beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodelasyon, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar [13]. Son yıllarda ise immün sistem ve inflamatuvar cevap gibi değişik fizyolojik mekanizmalarla ilgili adipokinler de tanımlanmış ve pek çok araştırmaya konu olmuştur. Adiponektin, visfatin, resistin, apelin ve leptin gibi adipokinler immün sistem ve inflamatuvar olaylarda mediyatör olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.5.2.1. Adiponektin

İlk defa Viengchareun ve arkadaşları tarafından 2002'de tanımlanmıştır [50]. İnsülin duyarlılığını artırma, anti-aterojenik, anti-inflamatuar özelliği vardır. Adiponektin, osteoartrit hastalarının sinoviyal sıvısında oldukça belirgindir ve şiddeti ile yakından ilişkilidir [51]. Son yıllarda, adiponektinin, osteoartrit gelişiminde aktif rolü olduğu ve sinoviyal sıvı adiponektin seviyesinin osteoartrit kıkırdak matriks dejenerasyon belirteçleriyle pozitif korele olduğu gösterilmiştir [52]. Bu nedenle adiponektin osteoartrit için bir biyobelirteç olarak önerilmektedir [53].

2.5.2.2. Resistin

İlk olarak 2001 yılında yağ dokusuna spesifik bir hormon olarak tanımlanmıştır. Birçok çalışmada diyabetik ve obez hastalarda resistin ile insülin direnci, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur [54, 55]. Bunun dışında enfeksiyonlarda ve yoğun bakım hastalarında akut faz reaktanı olarak yararlı bir biyobelirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [56, 57].

Resistinin dejeneratif eklem hastalıklarının ilerlemesine katkıda bulunduğu da gösterilmiştir [58]. Bununla beraber, resistinin romatoid artrit ve osteoartrit hastalarının sinoviyal eklemlerinde daha fazla eksprese edildiği de bildirilmiştir [59, 60]. Resistin, kondrositlerdeki inflammatuar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu arttırmakta ve TNF- α , IL-6 ve IL-12 gibi pro-inflamatuar sitokinleri indüklemektedir [61, 62].

2.5.2.3. Apelin

İlk olarak sığır mide özsuysundan elde edilen ve 77 aminoasitten oluşan bir propeptid olan apelinin daha sonraki dönemlerde santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu belirtilmiştir [63]. Yağ dokudaki apelin gen ekspresyonunun TNF- α tarafından uyarıldığı belirtilmiştir [63]. Apelin sinyal yolunun, fonksiyonel vasküler ağın gelişiminde büyük bir rol oynadığı gösterilmiştir [64]. Bazı çalışmalar, osteoartrit hastalarında sinoviyal sıvı ve plazma VEGF konsantrasyonlarının, hastalığın seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [65, 66].

2.5.3. Agrekan

Eklem kıkırdağının ana proteoglikanı olan agrekan, dokunun yaşam boyunca karşılaştığı basınç yüklerine dayanabilmesinden sorumludur. Agrekan keratan sülfat ve kondroitin sülfat içeren proteoglikanların hyalüronik asite non-kovalent olarak tutunmasıyla oluşur [67]. Keratan sülfat ve kondroitin sülfat zincirleri, basınçlı yük altında suyun tutulmasından sorumlu olan ozmotik özellikleri sağlayarak doku hasarını önler [68]. Agrekanın doku içeriği ve yapısı yaşam boyunca sabit kalmaz ve fonksiyonel kabiliyeti yaşla birlikte azalır [69].

Eklem kıkırdağı normalde katabolik ve anabolik süreçler arasında bir denge ile korunur. Bununla birlikte, osteoartrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarda, kıkırdak bozulma oranı, oluşum oranını aşar ve net bir kıkırdak kaybıyla sonuçlanır [70, 71]. Agrekan, osteoartritte özellikle ADAMTS'lerle (trombospondin ve disintegrin) [72] ve matriks metalloproteinazları ile parçalanacak ekstraselüler matriks proteinlerinden biridir [73]. Agrekanın salınımının ve bozulmasının, osteoartritli hastaların eklemlerindeki kıkırdak yıkımının ilerlemesiyle hızlandığı bildirilmiştir. Eklem sıvısına salınan agrekan, dejenerasyonu yansıtacağından, sinoviyal sıvıda agrekan fragmanlarının araştırılması eklem hastalığının prognozu hakkında bilgi vericidir [74, 75].

Literatürdeki sinoviyal eklemler üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, sinoviyal sıvıdaki pro-inflamatuar sitokin ve adipokinlerin, eklem hastalıklarının patogenezinde aktif rol aldığı görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar çoğunlukla diz eklemi, omuz eklemi gibi büyük eklemlerde yapılmış olup, TME diğer eklemlerden pek çok yönüyle farklılık göstermektedir. Bununla beraber TME sinoviyal sıvısındaki inflammatuar sitokinlerin ve adipokinlerin araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Özellikle TME sinoviyal sıvısındaki adiponektin, resistin, apelin ve agrekan değerlerinin TMB ile ilişkilendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, TME sinoviyal sıvısındaki agrekan, adiponektin, resistin ve apelin seviyelerinin, TME hastalıklarındaki rolünün araştırılması ve klinik/radyolojik bulgular ile aralarındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Aynı zamanda TME sinoviyal sıvısında daha önce varlığı ispat edilen pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6, VEGF, PGE2 seviyeleri ile bu moleküller arasındaki korelasyonun belirlenmesi ve farklı hastalık gruplarındaki değerlerinin karşılaştırılması hedeflenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.07.2019 tarihli, 2019/556 numaralı kararı ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin TDH-2019-9609 kodlu proje desteği ile Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmanın biyokimyasal incelemeleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesindeki Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Hastaların Seçilmesi

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na TME rahatsızlığı şikayetiyle başvuran; tanı, tedavi ve takipleri olan hastalar çalışmaya uygunluk açısından retrospektif olarak incelendi.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. TME'de ağrı-hassasiyet, eklemde ses gelmesi, ağız açmada kısıtlılık gibi şikayetleri olan kişiler
2. Klinik olarak redüksiyonlu anterior disk deplasmanı, redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı veya osteoartrit tanılarında en az birini almış hastalar
3. TME bozukluğu için konservatif tedavi uygulanmasına rağmen klinik bulguları gerilemeyen ve bu nedenle artrosentez uygulanan hastalar
4. Artrosentez sırasında sinoviyal sıvı örneği alınan hastalar
5. Dosya ve arşiv kayıtları eksiksiz olan hastalar

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Çalışmaya şahsen olur veremeyen ve/veya mental retarde hastalar
2. Ciddi nörolojik, kardiyak, solunum sistemi hastalıkları olan bireyler
3. Daha önce TME bölgesinde travma hikayesi olan kişiler
4. Hamile veya emziren kadınlar
5. TME bölgesinde patolojik kitlesi bulunan hastalar
6. Radyoterapi-kemoterapi hikayesi olan onkoloji hastaları
7. TME bozukluğuna yönelik cerrahi tedavi uygulanan hastalar

3.2. Dosya ve Kayıtların İncelenmesi

2005-2019 yılları arasında, TME rahatsızlığı şikayetiyle başvuran ve tedavileri bölümümüzde yapılmış olan hastaların dosya ve kayıtları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, dental anamnezleri, klinik muayene bulguları, tanı-tedavi ve takip bilgileri ekte sunulan "Temporomandibular Eklem Hasta Değerlendirme Formu" (EK 1), "Temporomandibular Eklem Doktor Muayene Formu" (EK 2) ve "Temporomandibular Eklem Takip Formu" (EK 3) ile elde edildi. Çalışmaya dahil olan hastalar, ekte sunulan "Aydınlatılmış Olur Formu" (EK 4) ile onayları alınan hastalardan oluşmaktaydı.

Dosya kayıtları tam olan ve sinoviyal sıvı örnekleri saklanan hastalardan, elde edilen veriler incelendi. Buna göre, hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik ve radyolojik muayene verileri, klinik tanıları ve artrosentez işlemine yönelik veriler ayrıntılandırılarak kayıt altına alındı.

3.2.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Yaş ve cinsiyet: Hastaların cinsiyetleri ile birlikte artrosentez işleminin yapıldığı tarihe göre yaşları kayıt edildi.

Bölge: Rahatsızlığın bulunduğu TME bölgesi "sağ" veya "sol" olmak üzere kayıt edildi.

Eklem Sesi: Ağız açma ve kapatma sırasında hasta tarafından belirtilen ve/veya hekim tarafından muayenede saptanan klik ve krepitasyon sesleri var-yok şeklinde kayıt edildi.

Maksimum Ağız Açıklığı (MAA): Maksiller ve mandibular keser dişlerin insizal kenarları arası mm olarak ölçülmüş mesafeler kayıt edildi. Hastaların ağrı hissetmediği noktaya kadar olan, serbest ağız açıklığı, *maksimum ağrısız ağız açıklığı* olarak kaydedildi. Hastaların ağrı hissettikleri noktaya kadar, kendi çabaları ile olan ağız açıklıkları ise *ağrılı maksimum ağız açıklığı* olarak ölçüldü. Hekim yardımı ile olan ve en fazla açıldığı noktaya kadar asiste ile desteklenen ise, *asiste ile maksimum ağız açıklığı* şeklinde kaydedildi.

Ağrı: Eklem bölgesinde palpasyonda lokalize ağrı var-yok şeklinde değerlendirildi.

Görsel Analog Skala (VAS): Hastaların belirttiği ağrı şiddetini sayısal bir değere çeviren Görsel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Skala, başlangıç noktası "0" (Hiç ağrı yok) ve bitiş noktası "100" (En şiddetli ağrı) şeklinde tanımlanmış iki nokta arasındaki doğrudan meydana gelmekteydi. Her hastadan duydukları ağrı düzeyini skala üzerindeki tanımları göz önünde bulundurarak bu doğru üzerinde işaretlemeleri ve ağrı şiddetine sayısal bir değer vermeleri istendi. Hastalar tarafından belirlenen bu değerler kayıt altına alındı.

3.3. Hastaların Gruplandırılması

Hasta kayıtlarından edinilen bilgiler doğrultusunda, hastalar klinik tanılarına göre üç gruba ayrıldı. Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı tanısı alan hastalar 1. gruba, redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı tanısı alan hastalar 2. gruba ve osteoartrit tanısı alan hastalar ise 3. gruba dahil edildi.

Ayrıca, rutin muayene sırasında elde edilen veriler, radyolojik kayıtlar (panoramik radyografi ve/veya manyetik rezonans görüntülemesi ve/veya konik ışınlı bilgisayarlı tomografi) ve klinik semptomları göz önünde bulundurularak, Wilkes Sınıflandırması [27]'na göre derecelendirme yapıldı. Çalışmaya Wilkes Sınıflandırması Evre II ve üzeri olan hastalar dahil edildi.

3.4. Radyolojik Görüntülerin İncelenmesi

Hastalardan panoramik radyografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemleri ile alınan radyolojik görüntüler değerlendirilerek , klinik tanıdan bağımsız olarak radyografideki disk dejenerasyonu, osteofit formasyonu, erozyon gibi dejeneratif değişiklikler değerlendirildi. Dejeneratif değişiklikler saptanan

eklemler "dejenerasyon var", saptanmayan eklem ise "dejenerasyon yok" olarak değerlendirildi.

3.5. Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

TME artrosentezi Nitzan [76] yöntemine göre yapılan hastalardan elde edilen sinoviyal sıvı örnekleri incelenmek üzere çalışmada kullanıldı. Artrosentez sırasında 2 ml'lik serum fizyolojik ya da ringer laktat solüsyonunun, üst eklem boşluğuna on kez verilip aspire edilmesi ile elde edilmiş ve -80°C'de muhafaza edilmiş sinoviyal sıvı örnekleri çalışmamızda kullanıldı. Örnekler biyokimyasal incelemelerden önce çözdürülerek, kan tüplerine koyuldu ve 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası sinoviyal sıvı örnekleri (süpernatantlar) eşit hacimlerde ve en az 100 µl olacak şekilde eppendorf tüplerine ayrıştırıldı. Böylece her bir sinoviyal sıvı örneğinden 9 ayrı numune elde edilerek, bu numuneler ayrı ayrı biyokimyasal analizlerde kullanıldı.

3.6. Sinoviyal Sıvı Örneklerinin Biyokimyasal İncelemesi

TME sinoviyal sıvı analizleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesindeki Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Örnekler, biyokimyasal inceleme yapılmadan bir gün önce +4°C (2-8°C) 'ye alınarak çözümleri sağlandı. Enzim bağlı immünosorbent deney (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay-ELISA) yöntemi ile kantitatif sonuç veren spesifik sandviç ELISA kitleri kullanılarak sinoviyal sıvıdaki Agrekan (MyBiosource Inc., San Diego, California, USA), Adiponektin (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, USA), Resistin (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, USA), Apelin (Shanghai Sunred Biological Technology Co. Ltd., Shanghai, China), TNF-α (Shanghai Korain Biotech Co. Ltd., Shanghai, China), IL-1β (Shanghai Sunred Biological Technology Co. Ltd., Shanghai, China), IL-6 (Shanghai Korain Biotech Co. Ltd., Shanghai, China), VEGF (Shanghai Sunred Biological Technology Co. Ltd., Shanghai, China) ve PGE2 (USCN Life Science Inc., Wuhan, China) seviyelerinin ölçümü yapıldı.

3.6.1. ELISA Deney Prosedürü

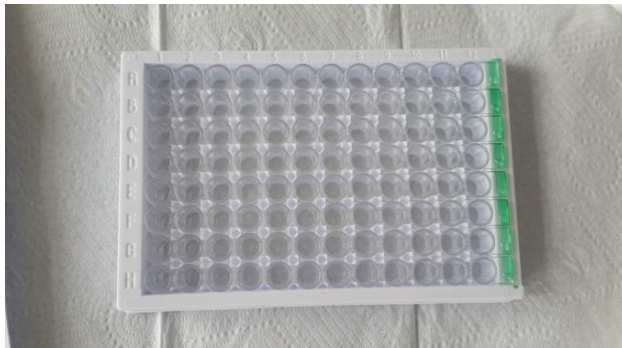
Üretici firmanın direktifleri doğrultusunda sırasıyla aşağıdaki işlemler yapıldı:

1. Kullanımdan önce örnekler ve test reaktifleri 30 dakika boyunca bekletilerek oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi.



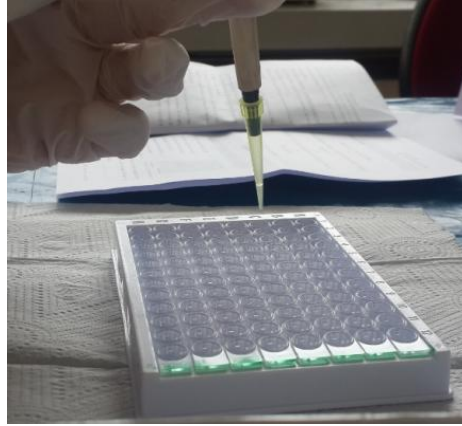
Resim 1. Eppendorf tüplere alınan sinoviyal sıvı örnekleri

2. ELISA kitlerinde mevcut olan Agrekan, Adiponektin, Resistin, Apelin, TNF- α , IL-1 β , IL-6, VEGF ve PGE2'nin belirli konsantrasyonlarını içeren standart; standart seyreltici ile dilüe edilerek farklı konsantrasyonlarda standart serileri hazırlandı.
3. Yıkama Tamponu Konsantresi distile su ile dilüe edilerek yıkama tamponu hazırlandı.
4. Standart, numune ve kör için kuyular belirlendi.

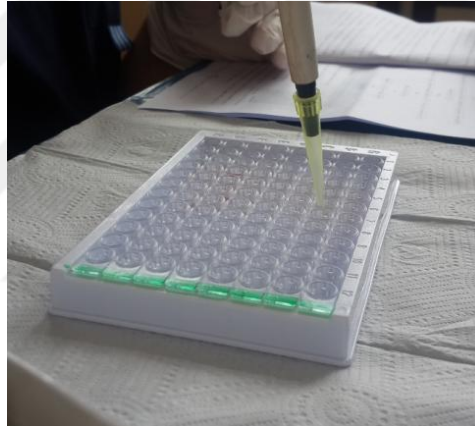


Resim 2. 96 mikrokuyulu ELISA test plağı

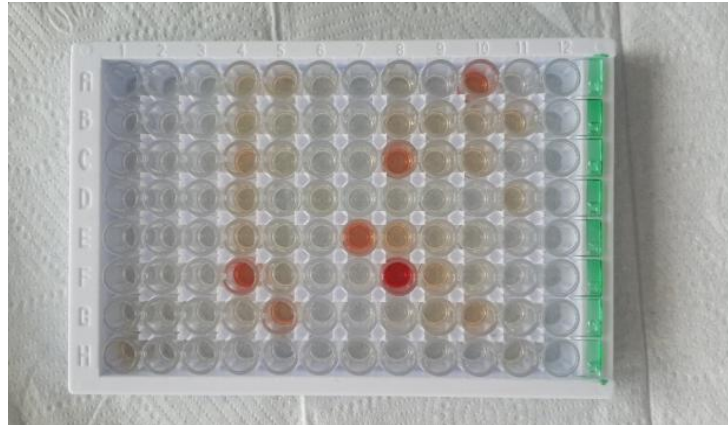
5. Uygun kuyucuklara örnek, kör ve standartlar eklendi.



Resim 3. Standart çözeltilerin plağa alınması

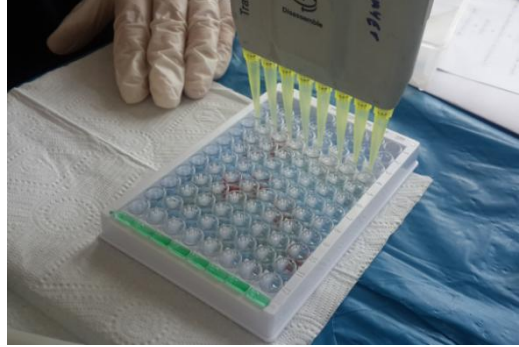


Resim 4. Sinoviyal sıvı örneklerinin test kuyucuklarına alınması



Resim 5. Test plağındaki örneklerin görünümü

6. Antikorla kaplı numune, kör ve standart kuyucuklarına enzimle işaretli antikor eklendi.



Resim 6. Test kuyucuklarına antikor eklenmesi

7. Plak, adeziv film ile kapatıldı. 37°C'de 1-2 saat inkübe edildi.



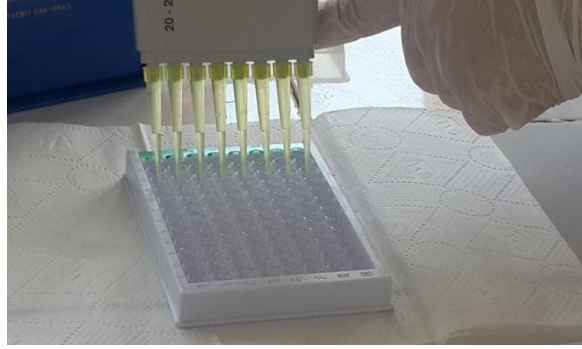
Resim 7. Test plağının inkübatöre alınması

8. Adeziv film çıkarıldı ve plak otomatik yıkayıcıda yıkama tamponu ile yıkandı.



Resim 8. Yıkama işleminin yapılması

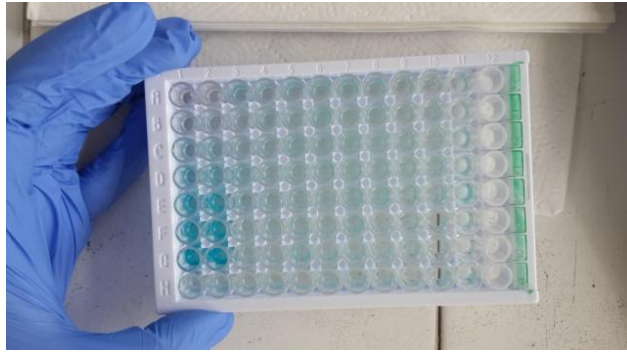
9. Her bir kuyucuğa substrat çözeltisi eklendi.



Resim 9. Kuyucuklara substrat çözeltisinin eklenmesi

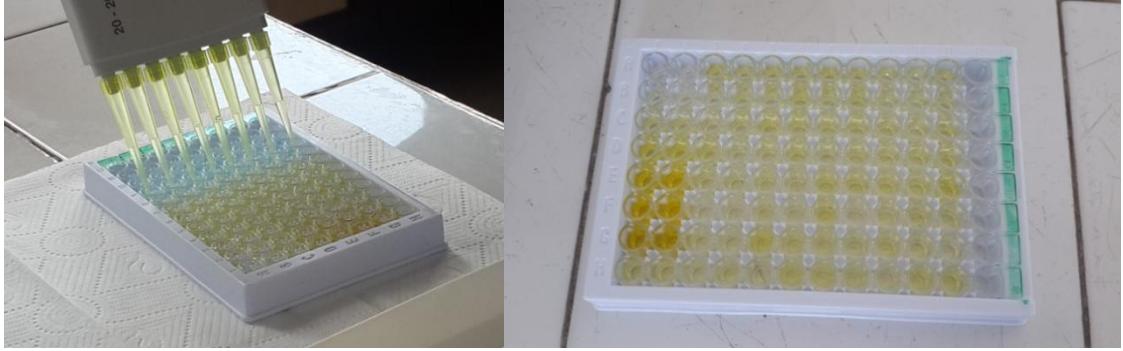
10. Yeni adeziv film ile kaplatıldı. Işıktan korunarak 37°C'de 10-20 dakika inkübe edildi.

11. Plak üzerindeki kuyucuklarda mavi renk oluşumu izlendi.



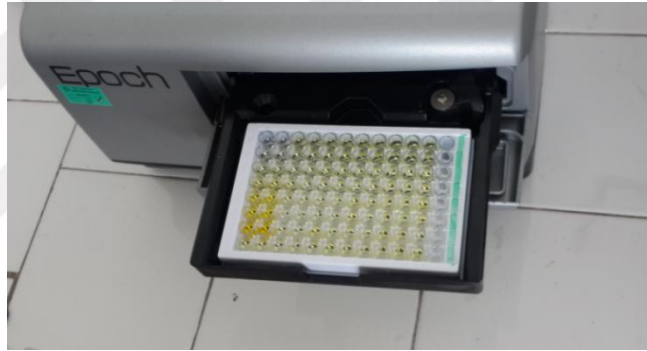
Resim 10. Kuyucuklardaki mavi renk değişikliği

12. Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa durdurma çözeltisi eklendi. Böylece mavi rengin sarıya dönüştüğü görüldü.



Resim 11. Durdurma çözeltilerinin eklenmesi ile gerçekleşen renk reaksiyonu

13. 450 nm dalga boyunda her bir mikrokuyucuğun spektrofotometre üzerindeki absorbansı okundu. Hem numunelerin hem de standartların absorbansı belirlendi.



Resim 12. Plâğin ELISA okuyucusuna alınması

14. İlgili mediyatör için her bir standart konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri kullanılarak standart grafiği oluşturuldu.

15. Örneğin konsantrasyonunu hesaplamak için, örneğin optik yoğunluk (OD) değeri regresyon denkleminde uygulandı ve regresyon analizi ile sonuçlar hesaplandı.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde Turcosa istatistik yazılımı (Turcosa Analitik Ltd. Şti., www.turcosa.com.tr) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, parametrik veriler için bağımsız iki örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA); non- parametrik verilerde ise Mann Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey, Siegel-Castellan ve Bonferroni düzeltmeli z testleri kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (1. ve 3. çeyrekler) ya da sıklık (yüzde) olarak ifade edildi. Tüm analizler istatistiksel olarak %95 güven aralığında yapıldı. Bulgular $p < 0.05$ önem düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Belirtilen kriterlere uygun 49 hastaya ait 70 sinoviyal sıvı örneği çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastalardan ikisinin klinik takiplerinin ve muayene verilerinin düzenli olmadığı tespit edildi ve bu nedenle çalışma dışı bırakıldı. Beş hastanın daha önce ortognatik cerrahi ameliyatı geçirdiği ve cerrahiden sonra TME disfonksiyonunun gelişmesi nedeniyle artrosentez işlemi yapıldığı anlaşıldı. Bu nedenle ortognatik cerrahi geçmişi olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca örneklem grubundaki tek erkek hasta da, standardizasyonu etkileyeceği düşünülerek çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 41 hastaya ait 59 sinoviyal sıvı örneği dahil edildi. Wilkes Sınıflandırmasına göre Evre II, III, IV ve V'te değerlendirilen eklemlere ait sinoviyal sıvıların incelemesi yapıldı. Eklemlerdeki dejeneratif değişiklikler MRG ve BT görüntüleri değerlendirilerek tespit edildi.

4.1. Hasta Gruplarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen eklemlerin klinik tanıları incelendiğinde, 22 redüksiyonlu anterior disk deplasmanı (ADD), 29 eklem redüksiyonsuz ADD, 8 eklem osteoartrit (OA) olduğu görüldü. Klinik tanıdan bağımsız olarak yapılan radyografik değerlendirmelerde, 36 eklemde dejeneratif değişiklikler tespit edildi. Bunlardan 10'u redüksiyonlu ADD, 18'i redüksiyonsuz ADD grubuna ait eklemlerde tespit edildi. OA tanısı alan eklemlerin tamamında dejeneratif değişikliklerin varlığı doğrulandı. Çalışmada değerlendirilen sinoviyal sıvı örneklerinin 31'inde sağ TME, 28'inde ise sol TME etkilenmiş idi (Tablo 1).

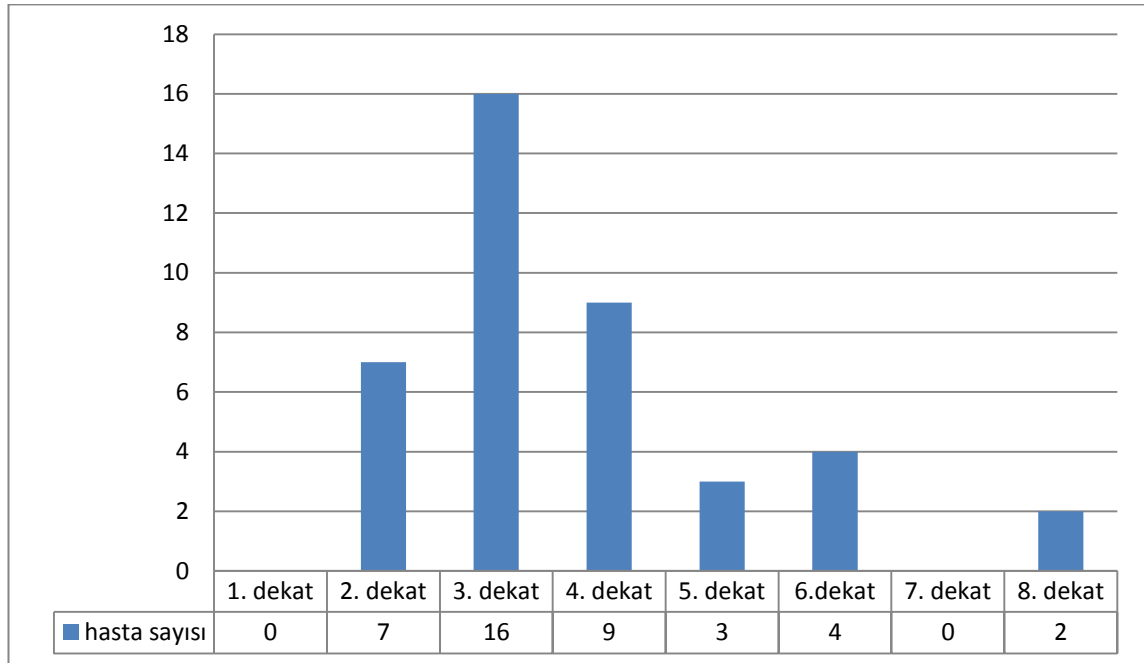
Tablo 1. Gruplar arası sayı ve bölge dağılımı

	Eklem sayısı (n)	Sağ TME (n)	Sol TME (n)
Grup 1	22	12	10
Grup 2	29	15	14
Grup 3	8	4	4
Dejenerasyon olan grup	36	18	18
Dejenerasyon olmayan grup	23	14	9

4.2. Anamnez Bulgularının Değerlendirilmesi

Cinsiyet: Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı (n=41) kadınlardan oluşmaktaydı.

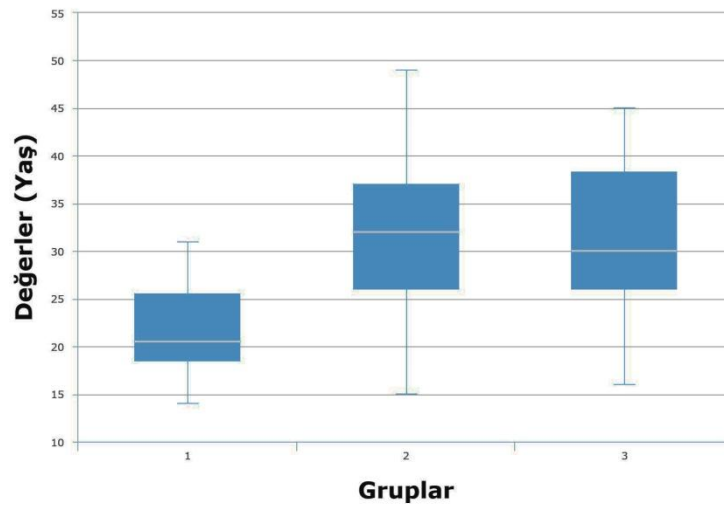
Yaş: Hastaların yaş aralığı 14-72 arasında değişmekteydi. Örneklem grubunun yaş ortalaması 27(20-36) olup ve 3. dekata hasta sayısının (n=16) daha fazla olduğu görüldü (Grafik 1).

**Grafik 1.** Hastaların dekalara göre yaş dağılımı

Yaş ortalamalarının Grup 1 için 20.5 (17.75-26.25), Grup 2 için 32 (26-37), Grup 3 için 30 (22-42.75) olduğu görüldü. Grup 1'nin yaş ortalamasının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlemlendi ($p=0.005$) (Tablo 2) (Grafik 2).

Tablo 2. Gruplara göre yaş ortalamaları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Yaş Ortanca (1.ve 3. Çeyrekler)	20.5 (17.75-26.25)	32 (26-37)	30 (22-42.75)	0.005*
* Kruskal-Wallis testi				



Grafik 2. Gruplar arası yaş dağılımı

4.3. Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Eklem Palpasyonunda Ağrı: Klinik muayene formlarında, ilgili eklem bölgesine yapılan lateral ve posterior palpasyonda ağrı varlığı incelendi ve eklemler, ağrısı olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Toplam 32 eklemde ağrı olduğu gözlemlendi. Palpasyonda ağrı varlığı Grup 1'de 11 eklemde, Grup 2'de 15 eklemde, Grup 3'te 6 eklemde kaydedildi (Tablo 3).

Eklem Sesleri: Dahil edilen 59 TME'nin 29'unun klinik muayene formlarından alınan bilgilere göre, çeşitli derecelerde klik, krepitasyon veya çoklu eklem sesi olduğu görüldü. Eklem sesleri varlığı Grup 1'de 15 eklemde, Grup 2'de 9 eklemde, Grup 3'te 5 eklemde kaydedildi (Tablo 3).

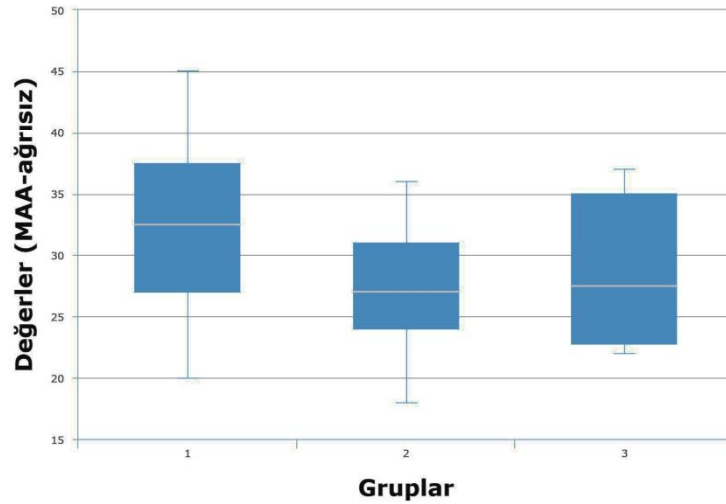
Tablo 3. Gruplar arası klinik bulguların dağılımı

	Palpasyonda ağrı (n)		Eklem sesleri (n)	
	Var	Yok	Var	Yok
Grup 1	11	11	15	7
Grup 2	15	14	9	20
Grup 3	6	2	5	3

VAS: VAS skorlarının %10 ile %100 arasında değiştiği görüldü. Tüm hastaların ortalama VAS değeri %50 (5-70) iken; ortalama VAS değerleri Grup 1'de %50 (50-72.5), Grup 2'de %50 (50-70), Grup 3'te %65 (35-70) idi (Tablo 4). Ortalama VAS skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.974$).

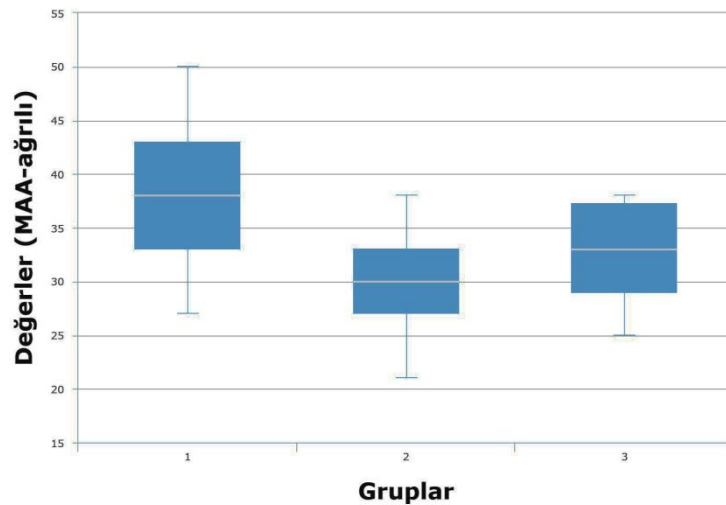
Maksimum Ağız Açıklığı (MAA): Ağrısız, ağırlı ve asiste ile destekli maksimum ağız açıklıkları açısından tüm hastaların klinik verileri değerlendirildiğinde, MAA değerlerinin 18 mm ile 50 mm arasında değiştiği izlendi. En düşük MAA değeri (18 mm) redüksiyonsuz ADD hasta grubunda; en yüksek MAA değeri (50 mm) ise redüksiyonlu ADD hasta grubunda kaydedildi.

Ağrısız Maksimum Ağız Açıklığı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ağrısız MAA değerleri 18-45 mm arasında değişmekteydi. Ortalama ağrısız MAA değerleri Grup 1'de 31.8182 ± 7.4427 mm, Grup 2'de 27.1034 ± 5.0451 mm, Grup 3'te 28.625 ± 6.3906 mm idi (Grafik 3). Grup 1'de ağrısız MAA değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.033$).



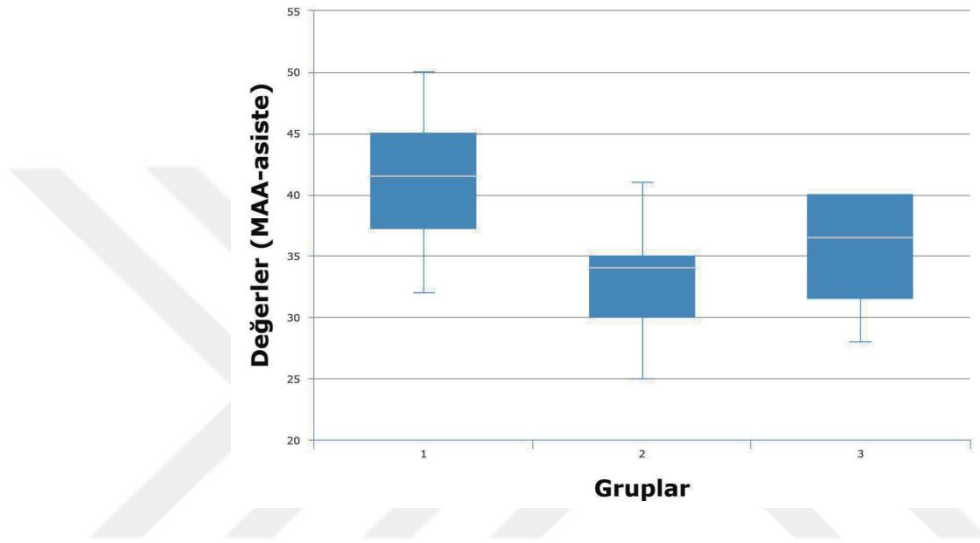
Grafik 3. Gruplar arası ağrısız MAA dağılımı

Ağrılı Maksimum Ağız Açıklığı: Tüm hastaların ağrılı MAA değerleri 21-50 mm arasında değişmekteydi. Ortalama ağrılı MAA değerleri Grup 1'de 38.4091 ± 6.1618 mm, Grup 2'de 29.931 ± 4.7051 mm, Grup 3'te 32.5 ± 5.3984 mm idi (Grafik 4). Grup 1'de ağrılı MAA değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0.001$).



Grafik 4. Gruplar arası ağrılı MAA dağılımı

Asiste ile Destekli Maksimum Ağız Açıklığı: Asiste ile desteklenen MAA değerleri tüm hastalarda 25-50 mm arasında değişmekteydi. Ortalama asiste ile destekli MAA değerleri Grup 1'de 41.1364 ± 5.036 mm, Grup 2'de 33 ± 3.7225 mm, Grup 3'te 35.375 ± 4.8679 mm idi (Grafik 5). Grup 1'de asiste ile destekli MAA değerleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Ağız açıklıklarına ait veriler Tablo 4'te özetlendi.



Grafik 5. Gruplar arası asiste ile destekli MAA dağılımı

Tablo 4. Gruplar arası ortalama VAS ve MAA değerleri

	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=29)	Grup 3 (n=8)	p değeri
VAS (%)	50(50-72.5)	50(50-70)	65(35-70)	0.974*
MAA-ağırsız (mm)	31.8182 ± 7.4427	27.1034 ± 5.0451	28.625 ± 6.3906	0.033**
MAA-ağrılı (mm)	38.4091 ± 6.1618	29.931 ± 4.7051	32.5 ± 5.3984	<0.001**
MAA-asiste ile (mm)	41.1364 ± 5.036	33 ± 3.7225	35.375 ± 4.8679	<0.001**
* Kruskal-Wallis testi ** Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)				

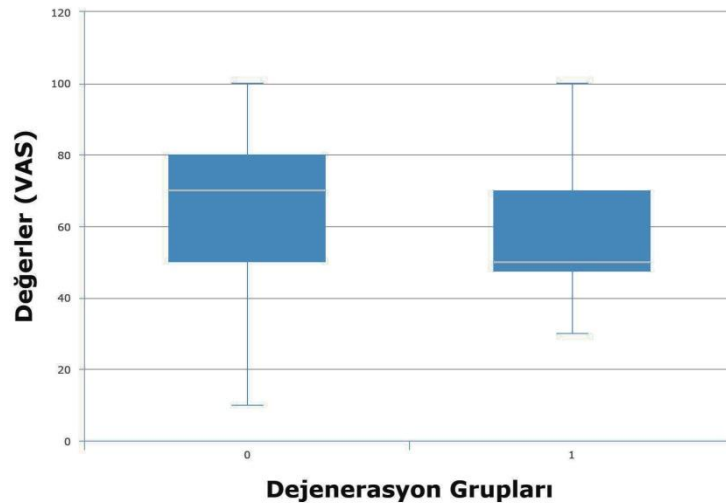
4.4. Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

34 eklem MRG ve 25 eklem BT görüntüleri ve raporları incelendi. MRG ve/veya BT kesitlerinde 36 eklemde dejeneratif değişiklik izlenirken, 23 eklemde herhangi bir dejeneratif bulgu saptanmadı. Dejeneratif değişiklik olanların yaş ortalaması 28 (23.25-36.75) iken, dejeneratif değişiklik olmayanların yaş ortalamasının 26 (17-32) olduğu görüldü (Tablo 5). Dejenerasyon olanlar ve olmayanların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0.096$).

Tablo 5. Dejenerasyon gruplarında yaş ortalamaları

	Dejenerasyon var	Dejenerasyon yok	p değeri
Yaş Ortanca (1. ve 3. çeyrekler)	28 (23.25-36.75)	26 (17-32)	0.096*
*Mann Whitney U testi			

Ortalama VAS değerleri dejenerasyon olan grupta %50 (42.5-70), dejenerasyon olmayan grupta %70 (50-80) idi. Dejenerasyon olmayan grupta ortalama VAS skorları istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0.049$) (Grafik 6).



Grafik 6. Dejenerasyon gruplarında VAS değerlerinin dağılımı

Dejenerasyon olan ve olmayan hastaların, ağrısız, ağrılı ve asiste ile olan maksimum ağız açıklıkları birbiri ile kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamadı (sırasıyla; $p=0.247$, $p=0.130$, $p=0.338$)

4.5. Artrosentez Etkinliğinin Değerlendirilmesi

TME'den alınan sinoviyal sıvı örneklerinin hacmi 0.5-7.0 ml arasında değişmekte idi. İncelenen epikriz kayıtlarında, artrosentez işleminde 35 eklemde ringer laktat ile, 24 eklemde serum fizyolojik ile irrigasyon yapıldığı görüldü. Lavaj volümü 20-1500 cc arasında değişmekte idi. 46 eklemde efektif bir yıkama yapılırken, 13 eklemde aktif yıkama yapılamadığı gözlemlendi. Artrosentez işleminde kullanılan irrigasyon solüsyonunun türüne göre, sinoviyal sıvı örneklerindeki mediyatör seviyelerinde istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$)

4.6. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

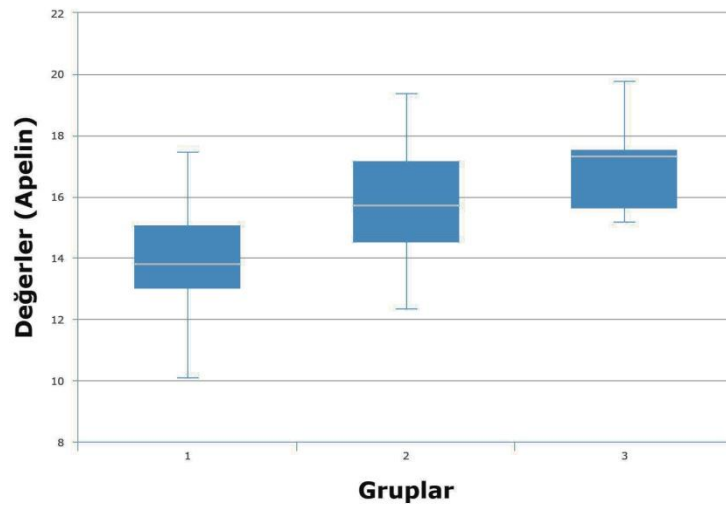
Spektrofotometrede okunan optik yoğunluk değerleriyle oluşturulan standart eğriden örneklerin absorpsanları değerlendirildi ve örneklerdeki mediyatör düzeyleri agrekan ve adiponektin için ng/ml; resistin, apelin, TNF- α , IL-1 β , IL-6, VEGF ve PGE2 için pg/ml cinsinden belirlendi. 59 TME sinoviyal sıvı örneğinde belirlenen ortalama değerler Tablo 6'de gösterildi. Gruplara göre sinoviyal sıvı örneklerindeki mediyatörler karşılaştırıldığında, yalnızca apelin ve PGE2 değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olduğu gözlemlendi ($p=0.008$, $p=0.029$) (Tablo 7) (Grafik 7-8).

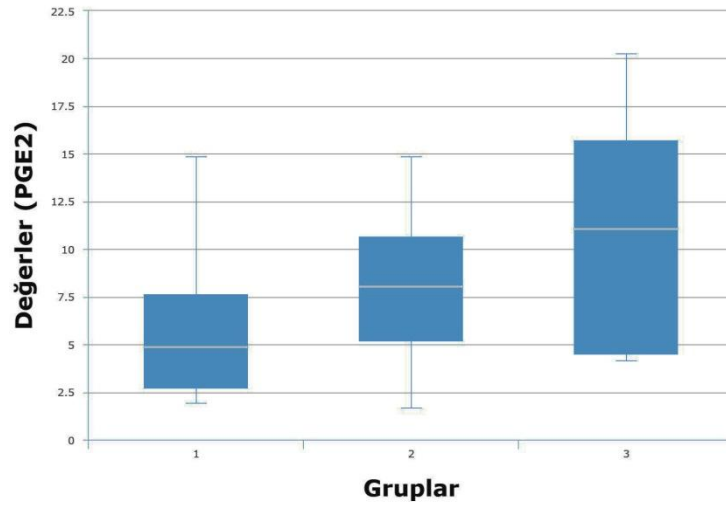
Tablo 6. Biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ve değer aralıkları

Mediyatör	Ortalama $\pm$ Standart sapma** Ortanca (1. ve 3. Çeyrekler)*	En küçük	En büyük
Agrekan (ng/ml)	100(60-594)*	60	1398
Adiponektin (ng/ml)	609.112**	111.6	1071
Resistin (pg/ml)	88(62-268)*	62	595
Apelin (pg/ml)	15.367**	10.082	19.776
TNF- α (pg/ml)	155.072**	79.958	227.756
IL-1 β (pg/ml)	808.294**	300	1295.8
IL-6 (pg/ml)	87.508**	45	146
VEGF (pg/ml)	42.331**	13.848	73.598
PGE2 (pg/ml)	6.33(4.29-10.63)*	1.67	20.7

Tablo 7. Gruplara göre mediyatörlerin ortalama değeri ve istatistiksel analizleri

	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=29)	Grup 3 (n=8)	p değeri
Agrekan (ng/ml)	68.5(60-298.75)	154(60-641.5)	196.5(60-759.25)	0.793*
Adiponektin (ng/ml)	566.8±208.2127	609.3103±187.9107	724.75±189.0319	0.158**
Resistin (pg/ml)	86.7(62-368)	166(62-325)	68(62-131.25)	0.339*
Apelin (pg/ml)	14.2319±2.1937	15.9309±1.8843	16.4431±2.5937	0.008**
TNF- α (pg/ml)	164.7474±39.3799	150.553±32.5443	144.8438±26.7346	0.243**
IL-1 β (pg/ml)	843.3414±248.3674	798.3979±209.0463	747.785±273.7717	0.583**
IL-6 (pg/ml)	92.3182±21.2253	86.8621±21.6593	76.625±20.0709	0.207**
VEGF (pg/ml)	40.6292±13.0797	42.8567±13.7956	45.1055±14.2489	0.699**
PGE2 (pg/ml)	4.8475(2.6053-7.914)	8.051(5.0665-11.1165)	11.0715(4.3370-17.5955)	0.029*
* Kruskal-Wallis testi, ** Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)				

**Grafik 7.** Gruplar arası apelin seviyelerinin dağılımı



Grafik 8. Gruplar arası PGE2 seviyelerinin dağılımı

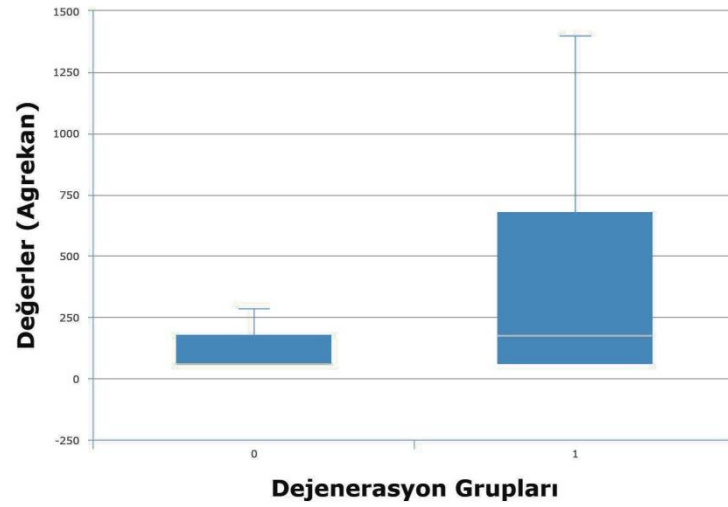
Eklemlerdeki dejenerasyon varlığına göre, sinoviyal sıvı örneklerindeki mediyatörlerin seviyeleri değerlendirildiğinde, yalnızca agrekan değerlerinde istatistiksel farklılık gözlemlendi (Tablo 8). Dejenerasyon olan eklemlerdeki agrekan seviyesi, olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0.044$) (Grafik 9).

Tablo 8. Dejenerasyon varlığına göre mediyatörlerin ortalama değerleri

	Dejenerasyon var (n=36)	Dejenerasyon yok (n=23)	p değeri
Agrekan (ng/ml)	175.35(60-705.75)	60(60-182)	0.044*
Adiponektin (ng/ml)	620.0833±191.7252	591.9391±212.9796	0.600**
Resistin (pg/ml)	80.9(62-268)	114(62-242)	0.815*
Apelin (pg/ml)	15.7426±2.3021	14.7787±2.0876	0.110**
TNF- α (pg/ml)	158.2832±37.861	150.045±29.8409	0.381**
IL-1 β (pg/ml)	824.9558±250.3112	782.2139±200.4819	0.494**
IL-6 (pg/ml)	87.75±24.0824	87.1304±17.295	0.915**
VEGF (pg/ml)	43.6058±14.1992	40.3359±12.1905	0.367**
PGE2 (pg/ml)	7.7765(3.2957-11.822)	5.809(4.792-9.31)	0.798*

* Mann Whitney U testi

** Bağımsız iki örneklem t testi

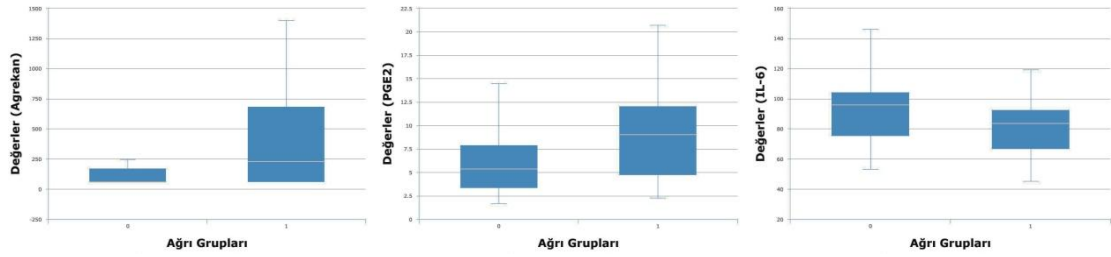


Grafik 9. Gruplar arası agrekan seviyelerinin dağılımı

Eklemler palpasyonda ağrı varlığına göre iki gruba ayrılarak, sinoviyal sıvılardaki mediyatörlerin seviyeleri karşılaştırıldı. Lokalize ağrı olan eklemlerdeki agrekan, IL-6 ve PGE2 değerleri, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (sırasıyla; $p=0.030$, $p=0.020$, $p=0.029$) (Tablo 9). Ağrı olan eklemlerde agrekan ve PGE2 değerleri daha yüksek iken, IL-6 değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (Grafik 10).

Tablo 9. Palpasyonda eklem ağrısı varlığına göre mediyatörlerin ortalama değerleri

	Ağrı var (n=32)	Ağrı yok (n=27)	p değeri
Agrekan (ng/ml)	228(60-707.5)	60(60-170)	0.030*
Adiponektin (ng/ml)	631.425±208.3434	582.6667±187.6127	0.353**
Resistin (pg/ml)	153(62-317)	70(62-216)	0.194*
Apelin (pg/ml)	15.0706±2.2726	15.718±2.2202	0.275**
TNF- α (pg/ml)	148.5578±30.3296	162.7919±38.8441	0.120**
IL-1 β (pg/ml)	785.6181±246.2527	835.1685±246.2527	0.417**
IL-6 (pg/ml)	81.5625±18.1	94.5556±23.4165	0.020**
VEGF (pg/ml)	40.4337±12.9601	44.5798±13.8917	0.241**
PGE2 (pg/ml)	9.016(4.64-12.2963)	5.356(3.266-8.051)	0.029*
* Mann Whitney U testi ** Bağımsız iki örneklem t testi			



Grafik 10. Agrekan, PGE2 ve IL-6 'nın ağrı gruplarında dağılımı

Çalışmaya dahil edilen eklemlerdeki ses varlığına göre yapılan karşılaştırmalarda, eklem sesi olan ve olmayanların, sinoviyal sıvı örneklerindeki mediyatör seviyelerinde istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 10).

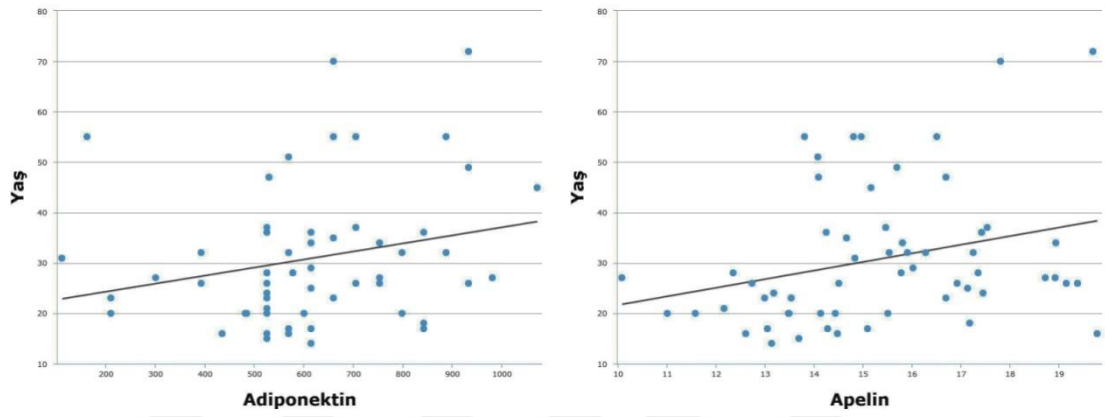
Tablo 10. Eklem sesi varlığına göre mediyatörlerin ortalama değerleri

	Eklem sesi var (n=29)	Eklem sesi yok (n=30)	p değeri
Agrekan (ng/ml)	154(60-314.5)	80(60-632.5)	0.924*
Adiponektin (ng/ml)	595.5379±216.3057	622.2333±183.3609	0.611**
Resistin (pg/ml)	74(62-242)	146(62-306.5)	0.362*
Apelin (pg/ml)	15.3906±2.2433	15.3439±2.3004	0.937**
TNF- α (pg/ml)	159.9288±33.472	150.3764±36.1977	0.297**
IL-1 β (pg/ml)	843.3203±224.1218	783.1347±239.0891	0.400**
IL-6 (pg/ml)	89.8276±20.6451	85.2667±22.4713	0.421**
VEGF (pg/ml)	43.7138±12.3569	40.9944±14.4933	0.442**
PGE2 (pg/ml)	7.488(4.191-11.0915)	6.1985(4.477-10.8432)	0.885*
* Mann Whitney U testi ** Bağımsız iki örneklem t testi			

4.7. Klinik Bulgular ile Biyokimyasal Sonuçlar Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

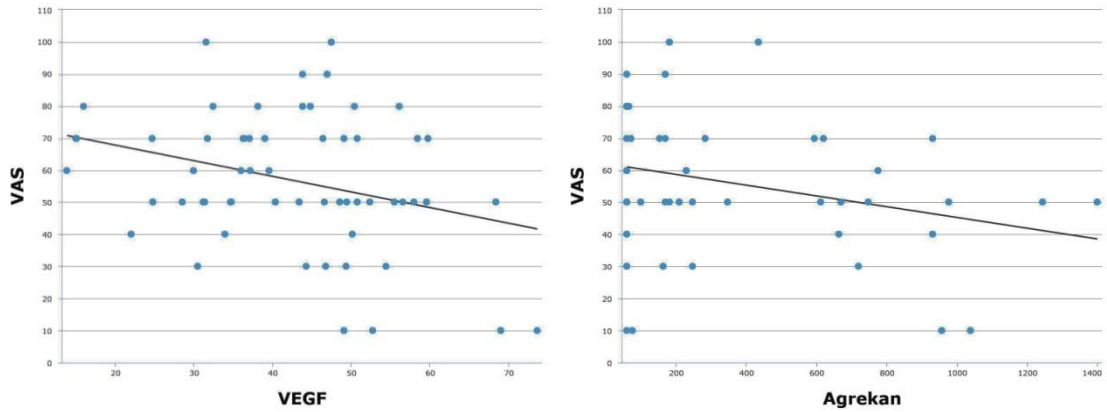
Çalışmaya dahil edilen TME sinoviyal sıvı örneklerindeki mediyatörlerin klinik bulgular ile ilişkilerinin değerlendirilmesi için korelasyon testleri uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları ile biyokimyasal mediyatörler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yaş değerlerinin sadece adiponektin ve apelin seviyeleri ile arasında pozitif yönlü, zayıf dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. (sırasıyla; $p=0.025$, $p=0.006$) (Grafik 11). Ağız açıklıkları ile sinoviyal sıvı örneklerindeki mediyatör değerleri arasında istatistiksel bir korelasyon gözlenmedi.



Grafik 11. Yaş ile adiponektin ve apelin seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım

Çalışmaya dahil edilen eklemlerin, VAS değerleri ile sinoviyal sıvı VEGF ve agrekan seviyeleri arasında negatif yönlü, zayıf dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $p=0.032$, $p=0.017$) (Grafik 12).

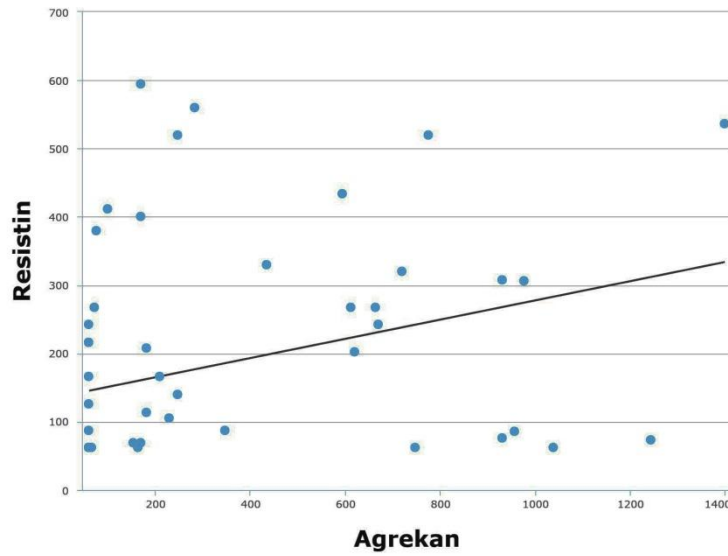


Grafik 12. VAS skorları ile VEGF ve agrekan seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım

Çalışmaya dahil edilen eklemlerin, MAA değerleri ile sinoviyal sıvılardaki mediyatörler arasında arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ağrısız, ağrılı ve asiste ile MAA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0.05$).

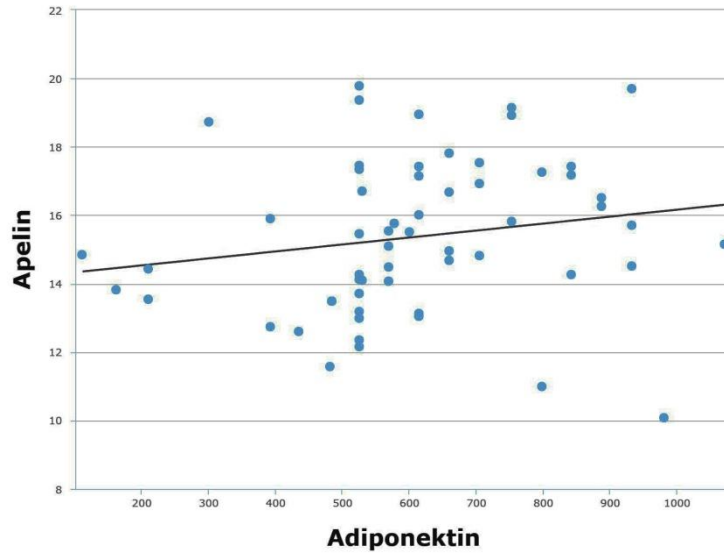
4.8. Agrekan, Adipokin ve Sitokin Seviyelerinin Birbirleri ile Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen TME sinoviyal sıvı örneklerindeki mediyatörlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla korelasyon testleri uygulandı. Yapılan testlerde agrekan ile resistin değerleri arasında, pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0.001$) (Grafik 13).



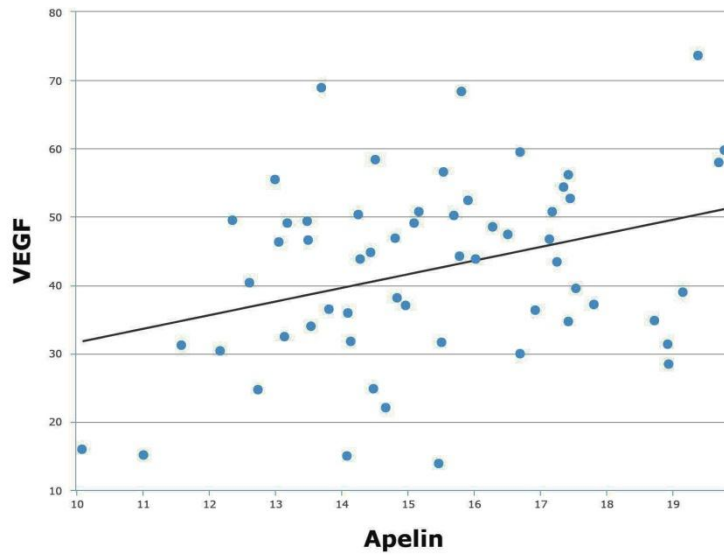
Grafik 13. Agrekan ve resistin seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım

TME sinoviyal sıvısındaki adipokinlerin, kendi aralarındaki ilişki değerlendirildiğinde, adiponektin ile apelin değerleri arasında, pozitif yönlü, zayıf dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0.014$) (Grafik 14).

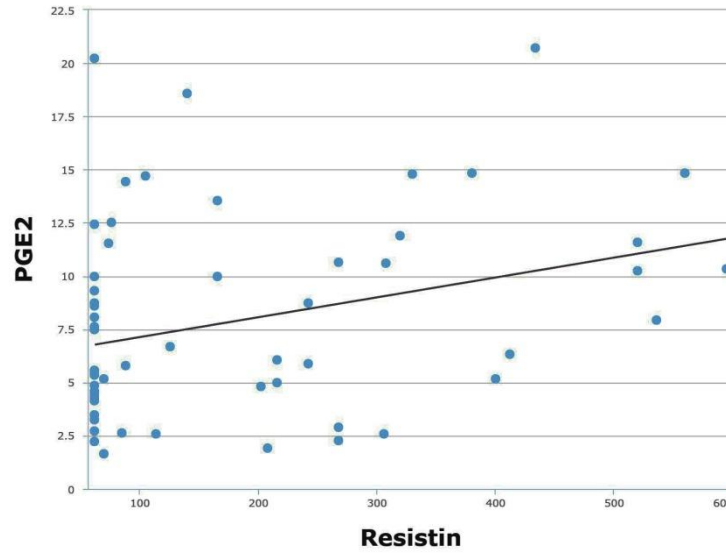


Grafik 14. Adiponektin ve apelin seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım

Adipokinlerin, diğer sitokinler ile olan ilişkileri değerlendirildiğinde, VEGF ile apelin seviyeleri arasında pozitif yönlü, zayıf dereceli ve istatistiksel düzeyde anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0.010$) (Grafik 15). Benzer şekilde PGE2 seviyelerinin, adipokinlerle arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, PGE2 ve resistin seviyeleri arasında pozitif yönlü, zayıf dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi ($p = 0.011$) (Grafik 16).

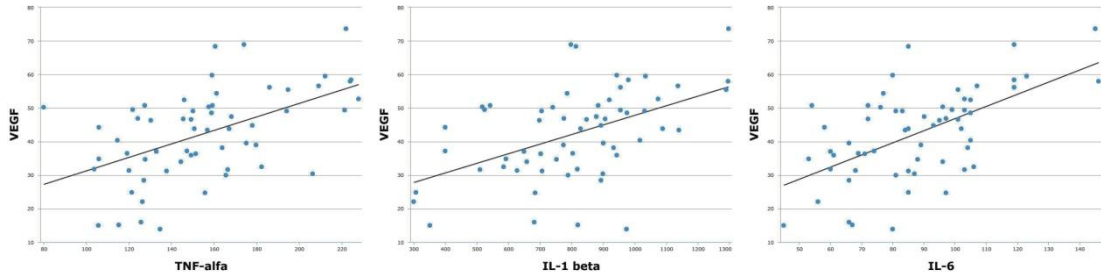


Grafik 15. Apelin ve VEGF seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım



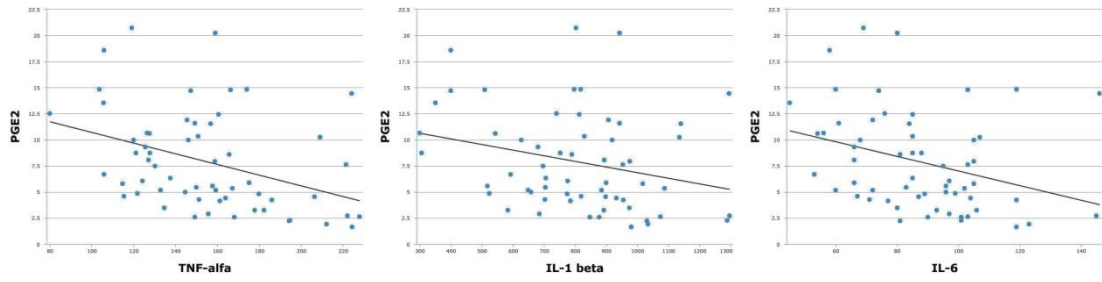
Grafik 16. Resistin ve PGE2 seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım

Sinoviyal sıvılardaki VEGF değerlerinin de, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ile aralarındaki ilişki değerlendirildiğinde, pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edildi ($p < 0.001$) (Grafik 17).



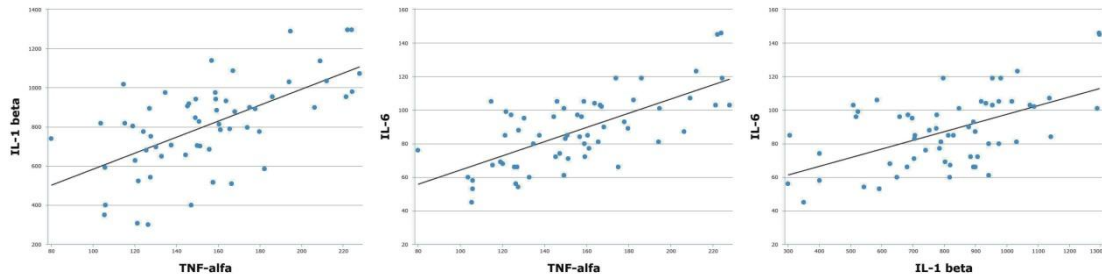
Grafik 17. VEGF'nin TNF- α , IL1- β ve IL-6 ile arasındaki doğrusal dağılım

Çalışmaya dahil edilen sinoviyal sıvı örneklerindeki sitokinlerin, kendi aralarındaki ilişki de değerlendirildi. PGE2 seviyesinin TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ile aralarında negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.024$, $p = 0.003$) (Grafik 18).



Grafik 18. PGE2'nin TNF- α , IL1- β ve IL-6 ile arasındaki doğrusal dağılım

Pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α ile IL-1 β ve IL-6 arasında pozitif korelasyon tespit edildi. TNF- α 'nın, IL-1 β ve IL-6 arasındaki ilişki pozitif yönlü, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$). IL-6 ile IL-1 β arasındaki korelasyon ise pozitif yönlü, orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) (Grafik 19).



Grafik 19. Pro-inflamatuar sitokin seviyeleri arasındaki doğrusal dağılım

TME sinoviyal sıvılarında analiz edilen mediyatörlerin, demografik-klinik veriler ile ve birbirleriyle olan korelasyonları Tablo 11'de özetlenmektedir.

Tablo 11. Çalışmada değerlendirilen sinoviyal sıvıdaki mediyatörlerin kendi aralarındaki korelasyon test sonuçları

Parametreler	Korelasyon yönü	Korelasyon derecesi	p değeri
Adiponektin - Yaş	pozitif	zayıf	0.025
Apelin - Yaş	pozitif	zayıf	0.006
Agrekan - VAS	negatif	zayıf	0.032
VEGF - VAS	negatif	zayıf	0.017
Agrekan - Resistin	pozitif	orta	<0.001
Adiponektin - Apelin	pozitif	zayıf	0.014
Resistin - PGE2	pozitif	zayıf	0.011
Apelin - VEGF	pozitif	zayıf	<0.010
PGE2 - TNF α	negatif	orta	<0.001
PGE2 - IL1 β	negatif	zayıf	0.024
PGE2 - IL6	negatif	zayıf	0.003
VEGF - TNF α	pozitif	orta	<0.001
VEGF - IL1 β	pozitif	orta	<0.001
VEGF - IL6	pozitif	orta	<0.001
TNF α - IL1 β	pozitif	güçlü	<0.001
TNF α - IL6	pozitif	güçlü	<0.001
IL1 β - IL6	pozitif	orta	<0.001

5. TARTIŞMA

Temporomandibular bozukluklar (TMB), TME'ye ait sert ve yumuşak dokuları ilgilendiren; çiğneme kaslarında ağrı, ağız açma ve kapama sırasında ses gelmesi ve mandibular hareketlerde kısıtlılık gibi fonksiyon bozuklukları ile seyreden karakterize stomatognatik bir hastalık grubudur [77].

TME hastalıkları toplumun büyük çoğunluğunda görülmekte ve prevalansı giderek artmaktadır. Hastalık semptomları için %16-59 ve klinik belirtiler için %33-86 arasında değişen görülme oranları bildirilmiştir [78].

TMB karmaşık ve çok faktörlü bir patogenetik altyapıya sahiptir ve bu nedenle çok çeşitli klinik tablolar sergiler. Etiyolojisinde pek çok faktör bulunmaktadır fakat en çok oklüzal problemler ve emosyonel stres üzerinde durulmaktadır [79].

TME ile ilişkili ağrı şikayetiyle başvuran hastaların büyük bir kısmı kadın hastalardan oluşmaktadır. TME hastalıklarının kadınlarda görülme sıklığı, erkeklere göre 2-5 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir [78, 80]. Ağrılı TMB için tedavi uygulanan hastaların dahil edildiği çalışmalarda kadın hastaların çokluğu dikkat çekmektedir. Bu çalışmalarda 9:1'e kadar varan kadın/erkek oranı bildirilmiştir. Kadınlarda TME bozukluklarının neden daha fazla olduğu ile ilgili yapılan çalışmalarda, bazı dejeneratif TME hastalıklarının patogeneğinde östrojenlerin etkili olduğu bildirilmiştir [81-83]. Friction ve ark., miyofasiyal ağrı tanısı alan 164 hastanın 135'inin (% 82,3) kadın olduğunu rapor etmiştir [84]. Dworkin ve LeResche TME rahatsızlığı ile kliniğe başvuran hastaların %75-80'inin kadınlardan oluştuğunu bildirmiştir [85]. Bu çalışmada incelenen sinoviyal sıvı örneklerinin tamamı kadın hastalara aittir (n=41). Bu durum kliniğimize başvuran hastaların önemli çoğunluğunun kadınlardan oluştuğunu göstermekle beraber literatür bulgularını da desteklemektedir.

Kadınlarda eklem rahatsızlıkları çoğunlukla menapoz döneminde görülse de TME rahatsızlıkları genelde 20-45 yaş arasında teşhis edilmektedir [86, 87]. Bu çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 27(20-36) olup, yaşları 14-72 arasında değişmektedir.

McNeill, 1505 hastayı içeren çalışmasında, TMB semptomlarının yaşamın 2. ve 4. dekatları arasında daha sık görüldüğünü rapor etmiştir [88]. Kadınlardaki TME rahatsızlıkları puberteden sonra daha sık izlenirken dördüncü dekata doğru bu prevalans azalır [80]. Bunun nedeni ise ilerleyen yaşla birlikte menapoz gelişimine neden olacak şekilde östrojen seviyesinin iyice azalmasıdır. Çalışmamızda dahil edilen hastalar yaşlarına göre sınıflandırıldığında hasta sayısının literatürdeki verilere benzer şekilde, en fazla 3. dekatta olduğu (n=16); bunu, 4. (n=9) ve 2.dekatin (n=7) izlediği tespit edilmiştir.

Popülasyonun büyük bir yüzdesi TMB belirti ve semptomlarını gösterse de, çok az bir kısmı ciddi tedavi ihtiyacı olan vakalardır. Larheim ve arkadaşları [89], 62 asemptomatik bireyden alınan manyetik rezonans görüntülerini değerlendirmiş ve %35'inde disk deplasmanı saptamışlardır. Asemptomatik bireylerde saptanan disk deplasmanı sıklıkla unilateral ve parsiyel olarak bulunmuştur. Emshoff ve arkadaşları, TME disfonksiyonunun prevalansının %64.4 olduğunu tespit etmişlerdir. Bunların %27.3'ü redüksiyonlu disk deplasmanı, %37.1'i redüksiyonsuz disk deplasmanı, %39.3'ü ise osteoartrit tanılarında oluşmaktadır [90]. Bu çalışma kapsamında değerlendirilen eklemlerin, %37'si redüksiyonlu anterior disk deplasmanı (ADD) grubunda, %49'u redüksiyonsuz ADD grubunda ve %14'ü osteoartrit grubunda yer almaktadır. Maksimum ağız açıklıkları yönünden değerlendirildiğinde, redüksiyonlu ADD grubundaki ağız açıklığı değerlerinin, istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, artiküler diskin redükte olabildiği TME internal düzensizliğinin erken evresinde mandibular fonksiyonun normal şekilde devam ettiğini, fakat; diskin redükte olamadığı ve dejeneratif artiküler değişikliklerin başladığı TME internal düzensizliğinin ileri ve geç evrelerinde hastaların optimal çene hareketlerini yapamayıp, özellikle ağız açma sırasında kısıtlılık ve kilitlenme yaşadıkları hakkındaki klinik bulguları desteklemektedir. Grupların ortalama yaşları değerlendirildiğinde, redüksiyonlu ADD grubundakilerin yaş ortalamaları daha düşük bulunmuştur (p=0.005). Bu sonuç; ileri ve ciddi TME problemlerinin, erken yaşlarda görülme riskinin daha düşük olduğunu düşündürülebilir.

TMB'lerin teşhisinde radyografik değerlendirme önemli bir yer tutmaktadır. Panoramik radyografiler TME'nin majör değişikliklerini değerlendirmede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, kondil ve glenoid fossa hakkında detaylı bilgi vermemektedir [19]. Ayrıca panoramik radyografilerdeki magnifikasyonlar ve süperpozisyonlar incelemeyi zorlaştırmaktadır. TME'nin sert dokularının doğru ve detaylı değerlendirmesi BT ile mümkündür ancak TME'nin yumuşak doku incelemesi en iyi MRG ile gerçekleştirilir. Bu yönüyle TME internal düzensizliklerinin ve dejeneratif değişikliklerin tanısında MRG altın standart olarak kabul edilmektedir [19, 33]. Bu çalışma kapsamında, dahil olan eklemlere ait 34 MRG ve 25 BT görüntüleri incelenmiştir. Buna göre 36 eklemde disk dejenerasyonu, disk perforasyonu, eklem aralığı darlığı, osteofit formasyonu, kondiler erozyon, glenoid fossa rezorbsiyonu, efüzyon varlığı bulgularından en az bir ve/veya birkaçını içeren dejeneratif değişiklikler izlenirken; 23 eklemde dejenerasyonu düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen eklemler, dejenerasyon olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılarak, klinik bulguların dejenerasyonla olan ilişkileri de değerlendirilmiştir. Çalışmamızda VAS skorları, dejenerasyon gözlenmeyen eklem grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulunmuştur ($p=0.049$). Bu sonuç TME'de dejeneratif değişikliklerin eklem hastalığının ileri evrelerinde ve inflamatuvar süreçlerin kronik aşamasında başlamasından dolayı, hastalar tarafından eklem hastalığının, ilk ve akut dönemine göre ağrının daha hafif hissedilmesinden kaynaklanabilir. Ayrıca subjektif bir bulgu olan VAS değeri bireysel ağrı eşiği farklılıklarına bağlıdır ve hastalar tarafından belirlenen bir skora olacağından inflamatuvar ağrının gerçek ölçütü olmayabilir.

TME yük taşıyan bir eklemdir ve artiküler dokular mekanik yüklemeye karşı dikkat çekici bir uyum kapasitesine sahiptir, ancak bu kapasite sonsuz değildir. Aşırı yüklenme, dejeneratif eklem hastalığına yatkınlığı artırabilir ve diğer risk faktörleri, yaş, sistemik hastalık, hormonlar, beslenme, travmatik, mekanik ve genetik faktörler dahil olmak üzere eklem dokularının adaptif kapasitesini olumsuz etkileyebilir [31]. Bu nedenle, dejeneratif bir durum, fonksiyonel taleplerin adaptif kapasiteyi aşp aşmadığını veya etkilenen bireyin uyumsuz yanıtlara duyarlı olup olmadığını etkileyebilir. Genel olarak, TME remodelasyon ve adaptasyonunun altında yatan moleküler olaylar halen tam olarak anlaşılamamıştır ve redüksiyonsuz disk deplasmanının patofizyolojisinin

moleküler ve hücresel temeli hala belirsizdir. Ancak kronik kapalı kilitlenmeli hastalarda osteoartritik dejenerasyona duyarlılığın arttığına dair bazı biyokimyasal kanıtlar vardır [31].

TMB için uygulanan tedavi protokolleri konservatif (invaziv olmayan) ve cerrahi tedaviler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Konservatif tedaviler; oklüzal splintler, egzersizler, kas masajları, analjezik tedavisi, termoterapi veya lazer tedavisini içerir. Cerrahi tedaviler ise invaziv (açık) ve minimal invaziv (artrosentez ve artroskopi) olarak ayrılabilir [79]. Artroskopi ve artrosentez minimal invaziv olduğundan ve daha az komplikasyonlarla ilişkili olduğundan, konservatif tedaviye cevap vermeyen TME disfonksiyonu olan hastalarda, açık eklem cerrahilerinden önce sıklıkla uygulanan yöntemlerdir [34].

TME artrosentezi ilk defa 1991 yılında Nitzan tarafından inflamatuvar mediyatörlerin yıkanması, eklem diskinin serbest bırakılması ve lavaj çözeltisi kullanılarak disk yüzeyi ile artiküler fossa arasındaki yapışıklıkların hidrolik basınçla giderilmesi amacıyla en basit cerrahi tedavi şekli olarak tanımlanmıştır [76]. Artrosentez, TME'yi etkileyen çok sayıda bozukluğu tedavi etmek için kullanılan güvenli ve hızlı bir prosedürdür. İlk olarak redüksiyonsuz ADD'de uygulanmak üzere geliştirilmiş olsa da, zamanla TME'deki diğer hastalıklar için de uygulanabilir hale gelmiştir. Ancak yine de, tüm eklem hastalıkları için endike değildir. Prosedür, diskin şeklini, konumunu veya mandibular kondil ve glenoid fossa yapısını değiştirmez. Kemik dejenerasyonu, osteofit, disk perforasyonu veya fibro-osseöz ankilozu içeren patolojiler artrosenteze uygun değildir. Artrosentez, genellikle konservatif ve farmakolojik yöntemler başarısız olduğunda endikedir [19]. Artrosentez sayesinde intra-artiküler negatif basıncın azalması ve adezyonların giderilmesiyle, diskin glenoid fossa tavanından ayrılmasına izin verilerek kondilin translasyonu sağlanmaktadır. Mandibular hareketlerin sağlıklı duruma getirilmesiyle hareket kısıtlılıkları ortadan kaldırılmakta, böylece ağız açıklığı normal değerlere ulaşmaktadır [76, 91]. İnflamatuvar sitokinler ve ağrı mediyatörleri bölgeden uzaklaştırılarak, inflamasyon ve ağrı semptomu tedavi edilmektedir [92-95]. Artrosentez prosedürleri, zamanla çeşitli modifikasyonlar geçirmiş ve günümüze kadar pek çok araştırmacı tarafından farklı teknikler tanımlanmıştır [96-103]. Bu çalışmadaki tüm artrosentez işlemleri Nitzan [76]'ın tanımladığı protokole uygun olarak yapılmıştır.

Yayınlanan çalışmalarda lavaj sıvısının hacmi 50-500 ml arasında değişmektedir. Lavaj sırasında, basınç altında en az 100 ml'lik bir solüsyon enjekte edilmelidir [104]. Zardeneta ve ark., spesifik proteinleri ve proteazları ortadan kaldırmak için 100 ml ringer laktat solüsyonunun yeterli olduğunu belirtmiştir [93]. Buna karşın Kaneyama ve ark.; IL-6, bradikinin ve diğer proteinlerin uzaklaştırılması için lavaj sıvısı hacminin 300-400 ml olmasını önermektedir [105]. Bu çalışmaya dahil edilen eklemlerde ise, artrosentez işlemlerinde lavaj volümünün 20-1500 cc arasında değiştiği; 46 eklemden 13 eklemden etkin bir yıkama yapılırken, 13 eklemden 13 eklemden efektif yıkamanın yapılamadığı görülmüştür. Artrosentez işlemleri farklı cerrahlar tarafından gerçekleştirildiğinden, enjeksiyon aspirasyon döngüleri sonrası alınan sinoviyal sıvı miktarları farklılık göstermektedir. Örneklerin hacimleri 0.5-7 ml arasında değiştiğinden, örneklerdeki mediyatör konsantrasyon oranları da değişmektedir. Bütün örneklerden elde edilen sonuçların standardizasyonu için, biyokimyasal analiz sırasında toplam örnek hacmi miktarı göz önünde bulundurularak, dilüsyon oranları hesaplanmış ve nihai mediyatör seviyeleri buna göre hesaplanmıştır. Böylelikle örnekler arasındaki hacim farklılıklarından kaynaklı hatalı ölçümler en aza indirilmiştir.

Literatürde artrosentez işleminde, üst eklem boşluğunun lavajı amacıyla ringer laktat veya serum fizyolojik solüsyonun etkinliklerini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur [104, 106]. Shinjo ve ark. [106], artroskopik prosedürlerde kullanılan lavaj solüsyonlarının insan menisküs hücrelerindeki etkisini inceledikleri çalışmada, ringer laktatın, hücre bütünlüğünün korunması ve bu hücre popülasyonunun normal morfolojisi için izotonik sodyum klorür çözeltisinden daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ise, artrosentez işlemi sırasında 35 eklemden 24 eklemden ringer laktat ile yıkama yapılırken (%59.32), 24 eklemden 10 eklemden serum fizyolojik kullanıldığı tespit edilmiştir (%40.68). Yıkama solüsyonlarının türüne göre, sinoviyal sıvı örneklerindeki inflammatuar mediyatör seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir.

TME internal düzensizlikleri ve osteoartritin patofizyolojisi ile ilgili pek çok çalışma bulunmasına rağmen, hastalığın mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda ise pro-inflammatuar sitokinlerin sebep olduğu sinoviyal sıvı içeriğindeki değişikliğin, çeşitli moleküler mekanizmaları etkileyerek etiolojide yer aldığını bildiren görüşler mevcuttur [1, 17].

Aşırı mekanik yük veya düşük uyarlanabilir kapasite, internal düzensizlik patogeneğinde sıklıkla sorumlu tutulan mekanizmalardır. Normal şartlar altında, hücre dışı matris sentezi ile TME diskindeki bozulma arasında bir denge olduğuna inanılır ve bu da dinamik bir denge durumuna yol açar. Bununla birlikte, uyarlanabilir kapasite azalır veya eklem yüklenmesi uyarlanabilir kapasiteyi aşarsa, kıkırdak bozulması meydana gelir [107]. Bu konseptte göre sinoviyal sıvı bileşimindeki yüksek moleküler ağırlıklı hyalüronik asitteki değişiklikler, sürecin başlarında meydana gelir. Bu, yağlama kapasitesini azaltır ve sürtünmenin artmasına neden olur. Sinoviyal sıvı hacminin azalması, kıkırdığın beslenme desteğini bozarak kıkırdak matriksinin kademeli olarak kaybına yol açar. Bu, sitokinlerin ve diğer pro-inflamatuar maddelerin yanı sıra proteinazların salımı ile inflamatuvar değişiklikleri başlatan bir bağışıklık tepkisini tetikler. Tüm bu süreçler, eklem kıkırdığının bozulmasına ve aşınmasına neden olur ve ağrı ortaya çıkar [107]. Mekanik aşırı yüklemeye bağlı hipoksi, yüklemeye azaltıldığında reperfüzyonla değişebilir. Bu hiperfüzyon-reperfüzyon, hyalüronik asidin sentezini inhibe eden ve parçalayan serbest oksijen radikallerini serbest bırakarak, sinoviyal sıvı seviyesinde ve viskozitede bir azalmaya neden olur. Artan sürtünme, eklem ve disk kıkırdığı arasındaki kayma gerilmelerini arttırarak, kıkırdak bozulmasına neden olabilir. Ayrıca, plazminojen aktivatör sistemi, aşırı stres tarafından tetiklenerek hücre dışı matriks bileşenlerinin proteolizine neden olabilir. Eklem kıkırdığı bozulduğunda subkondral kemik de etkilenerek, dejeneratif eklem hastalıklarına yol açar [107].

TME'nin internal düzensizliği veya osteoartriti olan hastalarda TME sinoviyal membranında, kapiller damarlarla hipereminin artması ve T hücreleri veya monosit/makrofaj gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonu, artroskopik veya histopatolojik analizler ile görüntülenebilir [108]. Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmında, TME'nin internal düzensizliği veya osteoartriti olan hastaların sinoviyal sıvısında çeşitli sitokinler ya da kemokinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınmasının yanı sıra, osteoartrit hastalarının, sinoviyumunda inatçı inflamasyon ve artiküler yapıların yıkılmasında kritik rol oynayan inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu da tespit edilmiştir [7, 10, 108-114].

Bu nedenle, TME internal düzensizlik ve osteoartrit patofizyolojisindeki hücresel ve moleküler olayların aydınlatılması için, sitokinler ve diğer mediyatörlerin potansiyel rollerinin değerlendirilmesi önem kazanmakta ve giderek popüler hale gelmektedir.

ELISA; protein, peptit, antikor, hormon gibi çeşitli biyolojik moleküllerin miktarının belirlenmesine izin veren, güçlü bir tekniktir [115]. Bu yöntemde, antijen ya da antikor bir enzimle işaretlenmekte ve immunolojik reaksiyon, enzimatik bir aktivite sonucu ölçülmektedir [116]. Testin direkt, indirekt ve sandviç ELISA gibi farklı çeşitleri olmakla birlikte en sık kullanılanı sandviç ELISA yöntemidir [117]. Sandviç ELISA'da, bir kuyunun tabanına tutturulmuş olan antikor, hem antijen yakalama hem de immün özgüllük sağlarken; enzime bağlı başka bir antikor tespit ve büyütme faktörü sağlamaktadır. Bu yaklaşım, ilgilenilen sitokin olan antijenin doğru ve hassas şekilde algılanmasına olanak tanımaktadır [118]. Bu uygulamalarda ELISA'nın avantajı, antikor-antijen reaksiyonuna dayanan yüksek özgüllüğünden ve enzim etiketi tarafından sinyal amplifikasyonuna bağlı yüksek hassasiyetten ve uygulama kolaylığından kaynaklanır [115]. Bu istenen özelliklerden dolayı ELISA, klinik laboratuvarlarda ve biyomedikal araştırmalarda yapılan sitokin ölçümlerinde altın standart olarak kabul edilmektedir [115, 118]. Bu nedenle bizim çalışmamızda, TME sinoviyal sıvılarında çeşitli mediyatör seviyelerinin tespiti için sandviç ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Sitokinler, hücrel sinyalizasyonda yer alan ve doku hasarına yanıt olarak çeşitli hücreler tarafından salınan küçük proteinlerdir. Sitokinler arasında interlökinler, tümör nekroz faktör, interferonlar, kemokinler ve lenfokinler bulunur. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α gibi bazı sitokinler pro-inflamatuar iken; IL-4 ve IL-10 anti-inflamatuar olarak tanımlanmıştır [107]. Bu sitokinlerin bir çoğunun, TME internal düzensizliği ve/veya osteoartriti olan hastaların sinoviyal sıvılarında varlığı ispatlanmış ve bu sitokinlerin çeşitli mekanizmalar yoluyla inflamasyon süreçlerini kontrol ettiği, bu nedenle TME hastalıklarında bu sitokinlerin umut vadeden tedavi stratejileri olabileceği vurgulanmıştır [109, 119-124].

İmmünohistokimyasal çalışmalar, sinoviyal membran hücrelerinde ve kan damarlarının endotel hücrelerinde de sitokinleri göstermiştir [125]. Deneysel çalışmaların sonuçları, diskin biyomekanik özelliğinin değiştiği durumlarda TME'de IL-1 β ve TNF- α 'nın ekspresyonunun arttığını ve bu durumun TME'nin adaptif kapasitesini bozabileceğini göstermektedir [126].

TME sinoviyal sıvısının biyokimyasal analizleri ile yapılan çalışmalarda, TME bozukluğu olan hastalardan alınan MRG görüntüleri ile, elde edilen sinoviyal sıvılar analiz edilerek, sitokinler araştırılmıştır [10, 114]. Pro-inflamatuar sitokinlerin

sinoviyal sıvı seviyelerinin, MRG'de eklem efüzyon derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [10, 114]. Benzer şekilde, sinoviyal sıvıdaki IL-6 seviyesinin, artroskopik sinoviyal inflamasyonun şiddeti ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir [112]. Ayrıca sinoviyal sıvıdaki TNF- α düzeyinin, TME internal düzensizliğinde hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği de rapor edilmiştir [113]. Birçok çalışma grubu, IL-1 β 'nin TME'deki inflamatuvar yanıtı dahil olduğunu bildirmiştir [111, 127, 128]. Tüm bu çalışmalarla, sitokinlerin TMB'de sinoviyal inflamasyonda rol oynadığı ispatlanmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda, literatürdeki verilere göre TME'de varlığı daha önce ispat edilen sitokinlerden, TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın, retrospektif olarak incelenen eklemlerdeki inflamasyon varlığının doğrulanması için kullanılması uygun görülmüştür.

Çalışmamızda TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ortalama konsantrasyon düzeylerinin Grup 1'den Grup 3'e doğru kademeli olarak düştüğü, fakat gruplar arası bu farkların, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu durum TME'ye ait dokulardaki rejenerasyon ve remodelasyon süreçlerinin etkisi ile, hastalığın başlangıç evresinde pro-inflamatuvar sitokinlerin baskın olduğunu, ilerleyen evrelerde ise daha çok anti-inflamatuvar sitokinlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Fakat çalışmamızda anti-inflamatuvar sitokinler araştırılmadığından, karşılaştırma yapılamamaktadır. Bu nedenle, TME sinoviyal sıvı ve/veya sinoviyal dokularında anti-inflamatuvar sitokinlerin etkinliğinden söz edebilmek için, daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Dejeneratif değişikliklerin dahil olduğu internal düzensizliği olan hastalarda sitokin düzeylerinin, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı ilk çalışmalar 1990'larda yayınlanmış ve kontrollere kıyasla hastalarda, sinoviyal sıvı TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [129, 130]. Başka bir çalışmada, dejeneratif eklem hastalığı bulunan hastaların %72'sinde yüksek seviyelerde IL-6 rapor edilmiştir [131]. Bu çalışmalar sinoviyal inflamasyonda TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın rolünü göstermektedir. Bizim çalışmamızda, radyografik bulgularına göre dejenerasyon olan ve olmayan eklemlerin sinoviyal sıvıları karşılaştırıldığında; TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ortalama seviyelerinin dejenerasyonlu eklemlerde, dejenerasyon olmayan eklemlere göre daha yüksek olduğu gözlenmiş olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

TME'deki inflamasyon derecesi ağrı veya klinik semptomların gelişimi için oldukça önemlidir [107]. IL-1 β ve TNF- α 'nın araştırıldığı bazı çalışmalarda, TME internal

düzensizliği ve dejeneratif değişiklikleri olan hastalarda, sinoviyal sıvı içeriği ile TME ağrı seviyesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [38, 129, 130]. Shafer ve ark. [38], TME ağrısı olan hastalarda, sinoviyal sıvıdaki TNF- α seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada, eklem efüzyonu ve IL-6 arasındaki korelasyon gösterilmiş olup [112], eklem efüzyonu TME ağrısı ile birlikte olduğundan IL-6'nın TME ağrısı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür [132]. Bununla birlikte, TME internal düzensizlikleri, asemptomatik de olabileceğinden; sitokinler ve TME ağrı seviyeleri arasındaki ilişkiler tam olarak açıklanamamıştır [9, 133-135]. Bizim çalışmamızda ise, pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın sinoviyal sıvı seviyelerinin; palpasyonda eklem ağrısı bulunmayan hastalarda, ağrısı olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve IL-6 seviyesindeki yüksekliğin, istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0.020$). Literatürde, IL-6'nın hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar etkisinin olduğu bildirilmiştir [136]. Bizim çalışmamızda, eklemlerde ağrı şikayeti olmayan hastaların IL-6 seviyesinin daha yüksek olması, anti-inflamatuar etkinliği ile açıklanabilir. Bununla beraber, non-steroid antiinflamatuar ilaçların, pro-inflamatuar sitokin seviyelerini ve prostoglandinlerin sentezlenmesini azalttığı bilinmekte olup, yapılan bir çalışmada TME sinoviyal sıvısında, siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin PGE2, IL-6 ve IL-1 β gibi inflammatuar mediyatörleri baskıladığı gösterilmiştir [48]. Bu nedenle TME sinoviyal sıvısında sitokinler ile ilgili yapılan çalışmalarda, non-steroid antiinflamatuar kullanımının, en az 7-14 gün önce kesilmesi önerilmektedir [42]. Bu çalışmanın, retrospektif olması nedeniyle, dahil edilen hastaların non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımı ile ilgili kayıtlar mevcut değildir. Bu nedenle, klinik kayıtlarında eklem bölgesinde lokalize ağrı tespit edilen hastaların, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin daha düşük olması, artrosentezden önce antiinflamatuar ilaç kullanımı ile de ilişkili olabilir.

VEGF kan dolaşımı yetersiz olduğunda hipoksi sırasında olduğu gibi anjiyogenezi uyarmak için salınan bir sinyal proteindir [107]. VEGF güçlü bir anjiyogenez uyarıcısıdır ve ayrıca inflammatuar süreçlere katkıda bulunur [137].

Deneysel çalışmalar, hipoksinin neden olduğu VEGF salınımının, endotelial hücre, kondrosit ve osteoklastlar üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir [138, 139]. VEGF, matriks metalloproteinazların (MMP) ve metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMP) üretimini düzenler. VEGF'nin salınımı, mekanik aşırı yüklere bağlıdır. Yüke

maruz kalan kondrositlerde VEGF ve MMP ekspresyonunun artmasının yanı sıra, TIMP ekspresyonunun azaldığı da bildirilmiştir [140]. Mekanik olarak indüklenen dejeneratif eklem hastalıklarında, kondiler kırıkta VEGF ekspresyonu artmıştır. Ayrıca, VEGF salınımı, mekanik aşırı yüklenme derecesi ile birlikte giderek artmaktadır [141]. Çalışmalar, sinoviyal doku ve sinoviyal sıvıda VEGF'in yukarı regülasyonu ve internal düzensizliği olan hastalarda VEGF boyaması ile MRG'deki efüzyon derecesi arasında anlamlı ilişki olduğunu ve TME inflamasyonunda VEGF'nin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir [7, 10]. İleri doku dejenerasyonu olan hastaların TME disk örneklerinde, VEGF'nin arttığı gösterilmiştir [45].

Yapılan çalışmalarda, osteoartrit hastalarında, VEGF'nin sinoviyal membranda [142-145], subkondral kemikte [146-148], sinoviyal sıvıda [65, 66, 149, 150], serumda [65, 66, 150, 151] ve eklem kırıkta [152-160] yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur. VEGF'nin, osteoartrit hastalarındaki, sinoviyal astar hücrelerinde ekspresyon seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir [161]. Tavşanlarda oluşturulan deneysel osteoartrit modelinde, anti-VEGF antikorunun, intraartiküler enjeksiyonunun, sinoviyal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir [162]. Bazı çalışmalar ise, osteoartrit hastalarında sinoviyal sıvı ve plazma VEGF konsantrasyonlarının, hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir [65, 66]. Bizim çalışmamızda, sinoviyal sıvı VEGF seviyelerinin; dejenerasyon görülen eklem grubunda, dejenerasyon görülmeyen gruba göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.367$). Yine benzer şekilde, VEGF seviyesi, klinik olarak osteoartrit teşhisi koyulan hasta grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.699$). Bu durumun, çalışmaya dahil edilen örneklem sayısındaki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir.

VEGF'nin ağrı ile olan ilişkisi incelendiğinde, bir çalışmada VEGF ekspresyonunun, VAS ile ilişkili olmadığı ve eklem bölgesindeki ağrının, sinoviyal sıvıdaki inflamatuvar değişikliklerden bağımsız olabileceği bildirilmiştir [7]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, sinoviyal sıvıdaki VEGF seviyelerinin VAS skorları ve palpasyonda ağrı ile ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, çalışmamızda VEGF'nin pro-inflamatuvar sitokinler ile aralarındaki ilişki değerlendirildiğinde, VEGF'nin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Literatürde VEGF ile bu sitokinlerin, TME sinoviyal sıvısındaki seviyelerinin, birbiriyle olan ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu kapsamda, literatürde ilk kez, TME sinoviyal sıvısındaki VEGF'nin, diğer pro-inflamatuar sitokinler ile aralarında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Prostaglandinler, inflamasyon sırasında COX-1 ve COX-2 enzimleri tarafından arşidonik asitten üretilir. Hem COX-1 hem de COX-2, internal düzensizlik veya dejeneratif eklem hastalığı olan TME'lerin sinoviyal sıvısında ve sinoviyal membranında sağlıklı TME'lerden daha yüksek ekspresyon gösterir [133, 134, 163, 164].

Literatürde yayınlanan raporlar; TME internal düzensizlikleri ile osteoartrit ve romatoid artrit olan hastaların sinoviyal sıvı örneklerinde, PGE2 seviyesinin arttığını göstermiştir [135, 165, 166]. PGE2'nin ayrıca farklılaşmamış mezenkimal kök hücrelerinden osteoklast oluşumunu uyarak kemik rezorpsiyonunu modüle ettiği bilinmektedir [167, 168]. Bu sonuçlar, PGE2 seviyesindeki artışın, osteoartrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarında, artiküler dokuların tahribatına yol açtığını göstermektedir. Bununla beraber, Murakami ve ark. [169] ile Nishimura ve ark. [170]'nin yaptığı ve TME internal düzensizliğinde, PGE2 düzeylerinin ölçüldüğü iki ayrı çalışmada; ağrı ve dejeneratif değişikliklerle PGE2 seviyeleri arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, sinoviyal sıvı PGE2 seviyesinin, osteoartrit grubundaki eklemlerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.029$). Bununla birlikte, radyografik olarak dejenerasyon görülen eklemlerde, dejenerasyon görülmeyen gruba göre sinoviyal sıvı PEG2 seviyesinin, daha yüksek olduğu tespit edilmiş ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.798$).

Eklemlerdeki PGE2 seviyelerinin, ağrı ile arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar mevcuttur [171]. Ratlarda yapılan bir çalışmada, PGE2'nin hiperaljeziye neden olarak TME'nin inflamatuvar ağrısında önemli rol oynadığı ispatlanmıştır [47]. Alstergren ve ark. [172]; TME sinoviyal sıvısında PGE2 varlığı tespit edilen hasta grubunda, PGE2 seviyeleri ile ağrı arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğunu ve PGE2'nin genel inflamatuvar aktivite ve inflamatuvar TMB ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir [172]. Bu çalışmada da benzer şekilde, palpasyonda eklem bölgesinde lokalize ağrısı bulunan gruptaki ortalama PGE2 seviyelerinin, ağrısı olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.029$). Çalışmamız

kapsamında ilk kez, PGE2'nin diğer proinflatuar sitokinler ile aralarındaki ilişki değerlendirilmiş ve PGE2'nin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ile negatif korelasyonu olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Eklem bölgesinde lokalize ağrısı olanlarda, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin daha düşük ve PGE2 seviyesinin daha yüksek olması, eklem bölgesindeki ağrı mekanizmalarında PGE2'nin daha etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Beyaz yağ dokusu, fonksiyonel özelliklerinin tanımlanmasıyla birlikte artık çok işlevli bir organ olarak kabul edilmektedir. Lipit depolanmasındaki merkezi rolüne ek olarak, aynı zamanda leptin ve adiponektin gibi birçok hormonu salgılayan ve çok çeşitli başka protein faktörlerini salgılayan önemli bir endokrin fonksiyonuna sahiptir. Bu protein ailesine "adipositokinler" veya "adipokinler" adı verilmiştir [173]. Bu nedenle adipositler, adipokinlerin ve klasik sitokinlerin salgılanmasıyla romatoid artrit gibi hastalıklarda immün fonksiyonları ve inflammatuar süreçleri etkileyebilir [174]. Adipokinler, eklem yapısını doğrudan indükleyerek veya lokal inflammatuar süreçleri düzenleyerek kıkırdak homeostazını bozabileceğinden, osteoartritin inflammatuar sürecinde metabolik biyobelirteçler olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [60, 175].

Literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, adipokinlerin genellikle diz eklemi, omuz eklemi gibi büyük eklem sıvılarındaki konsantrasyonları üzerinde durulmuştur. Adipokinlerin sinoviyal seviyeleri arasında ortaya çıkan dengesizliğin, osteoartrit gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir [176-179]. Bu konuda TME üzerinde yapılan çalışmalarda ise, adipokin ailesinden leptin, kemerin, visfatin, omentin ve osteopontinin; internal düzensizlikler ve osteoartrit ile ilişkisi araştırılmıştır [180-186]. Ancak TME sinoviyal sıvısında, yine adipokin ailesinden olan adiponektin, resistin, apelin değerlerinin TMB ile ilişkilendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu amaçla, bu çalışma kapsamında ilk kez, TME sinoviyal sıvısındaki adiponektin, resistin ve apelin değerlerinin, farklı TME bozukluklarındaki etkileri araştırılmıştır.

Adiponektin, yağ dokusu tarafından salgılanan ve yeni keşfedilen bir adipokindir [187, 188]. Adiponektinin; insülin duyarlılığı, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkisine dikkat çekilmiş ve güçlü anti-inflatuar etkileri olduğu gösterilmiştir [189-191].

Bununla beraber, yapılan çalışmalarda, adiponektinin osteoartrit patofizyolojisinde yer aldığı kanıtlanmış olup; serum ve plazma adiponektin seviyelerinin, osteoartrit hastalarında sağlıklı bireylere göre arttığı gösterilmiştir [192]. Ayrıca serum adiponektin seviyelerinin, lokal sinoviyal inflamasyonla doğru orantılı olduğu da bildirilmiştir [60, 193]. Adiponektin, sadece eklem adipositleri ile değil, aynı zamanda, eklem içindeki sinoviyal fibroblastlarla, osteofit, kıkırdak ve kemik dokuları ile de ifade edilebilir [59, 194]. Ek olarak, adiponektin reseptörleri ayrıca, sinoviyal fibroblastların yüzeyinde de tanımlanmıştır [195]. Sinoviyal sıvı adiponektin seviyesinin, osteoartrit kıkırdak matriks dejenerasyon belirteçleriyle ve agrekan yıkımı ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir [52]. Radyolojik olarak şiddetli ve eroziv karakterli osteoartritte yüksek seviyelerde adiponektin molekülü bulunmuştur [193, 196].

Pek çok çalışma adiponektinin, inflamatuvar özellik gösteren sitokin ve enzimlerin üretimini artırarak, katabolik etkisi olduğunu göstermiştir [197-200]. Bu nedenle, adiponektinin osteoartrit için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öneren çalışmalar mevcuttur [53]. Bu çalışmaya dahil edilen osteoartrit grubundaki eklemlerin sinoviyal sıvılarında ölçülen ortalama adiponektin seviyesinin, diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.158$). Bu durum klinik olarak osteoartrit tanısı alan örneklem sayısının diğerlerine göre daha az olmasından kaynaklanabilir.

Tomono ve ark. [201] 174 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, kan örneklerinde tespit edilen adiponektin düzeyine göre hastaların yaşlarını değerlendirmiş; adiponektin seviyeleri fazla olanların yaş ortalamasının, diğerlerine göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, TME sinoviyal sıvı adiponektin seviyeleri ile hastaların yaşları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yaşı yüksek olan hastaların, adiponektin seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.025$).

Adiponektinin, pro-inflamatuvar sitokinlerin, (TNF- α , IL-6 gibi) salınmasını azalttığı, anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek anti-inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir [202-204]. Ek olarak, bazı çalışmalarda, osteoartrit ve romatoid artrit hastalarında sinoviyal fibroblastlar, kondrositler ve infrapatellar yağ yastığı tarafından da adiponektinin salgılanabileceği; bunun da IL-6, IL-8, MMP ve nitrik oksit üretiminin artmasına neden olduğu gösterilmiştir [200, 205]. Bizim çalışmamızda ise,

adiponektin seviyeleri ile TNF- α , IL-1 β , IL-6, VEGF ve PGE2 arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Yine adipokin ailesinden olan resistin, yağ dokusu tarafından salgılanır, ancak aynı zamanda sinoviyal dokularda, makrofajlarda, nötrofillerde ve diğer hücre tiplerinde de bulunur [177]. Resistin, insülinin hücresel glikoz alımını stimüle etme kabiliyetini baskılayarak; obezite, insülin direnci ve diyabette rol oynar [206]. Bazı yazarlar ise, insanlarda resistinin inflamatuvar süreçlerdeki etkisinin, insülin direncinden daha önemli olduğunu bildirmiştir [207]. Ayrıca, yapılan çalışmalarda, resistininin tek başına inflamasyonu destekleyebileceği kanıtlanmıştır [208, 209].

Sinoviyal dokularda saptanan resistinin, osteoartrit patogeneze katkıda bulunduğu gösterilmiştir [58]. Resistin seviyelerinin, osteoartrit hastalarında hem serum hem de sinoviyal sıvıda yüksek olduğu ve osteoartritin inflamatuvar değişikliklerinde rol oynadığı belirtilmiştir [58, 196]. Resistin, osteoartritte pro-inflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri yükseltir, böylece kıkırdakta katabolik aktiviteyi artırır [210]. Bu nedenle, resistinin osteoartrit tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olduğu rapor edilmiştir [210].

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar serum ve sinoviyal sıvı resistin düzeylerinin osteoartrit ciddiyeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir [175, 211, 212]. Bütün bu sonuçlar, resistinin osteoartrit ilerlemesinde önemli roller oynayabileceğini göstermektedir. Fadda ve ark. [213], romatoid artrit ve osteoartrit hastalarından aldıkları serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde; resistinin romatoid artrit hastalarında, osteoartrit hastalarından anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca resistinin eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçlerle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir [214]. Bununla beraber; resistinin sistemik lupus, Behçet gibi otoimmün inflamatuvar romatolojik hastalıklarda da rol oynadığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur [215-217]. Bütün bu sonuçlar resistinin, osteoartrit üzerinde önemli rolü olduğunu ortaya koyarken; romatoid artrit gibi otoimmün romatolojik hastalıklarda daha etkin ve baskın olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda ise, literatürün aksine, radyografik olarak dejenerasyon olan eklemlerdeki resistin seviyesinin, olmayanlara göre daha düşük olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0.815$). Yine benzer şekilde, çalışmamıza dahil edilen, osteoartrit tanısı alan hasta grubundaki resistin seviyeleri ile

diğerleri arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p=0.339$). Bu da daha önce bahsedildiği gibi, resistinin daha çok otoimmün romatolojik hastalıklarda etkili olduğu ile ilişkilendirilebilir. Bununla beraber, osteoartrit gibi sistemik hastalıklarda resistinin etkinliğini değerlendirmek için sinoviyal sıvı ile birlikte serum konsantrasyonlarının da değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda, retrospektif olarak yalnızca sinoviyal sıvılar analiz edildiği için, kesin bir değerlendirme yapmak mümkün değildir.

Resistinin diğer mediyatörlerle olan ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, artan resistin konsantrasyonlarının, kıkırdak dokulardaki proteoglikan salınımını arttırdığı, MMP ve agrekanazların üretimini indüklediği bildirilmiştir [61]. Yine benzer şekilde, resistin seviyesindeki artışın, kıkırdak dokusundan PGE2 salınımını arttırdığı da gösterilmiştir [61]. Bizim çalışmamızda da, literatüre benzer şekilde, resistin seviyelerindeki artışın, kıkırdağın temel proteoglikanı olan agrekan ve PGE2 seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.011$). Özellikle PGE2'nin, dejenerasyon gözlenen eklemlerdeki seviyesinin yüksek olması; resistinin, kıkırdak bozunmalarının esas olduğu dejeneratif süreçlerde etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Apelin, periferel dokularda ve merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan; çeşitli fizyolojik reaksiyonlarda ve inflamasyon, ağrı, osteoartrit gibi patolojik durumlarda yer alan bir adipokindir [218]. Bu nedenle apelinin eklem kıkırdağı ve kemik metabolizmasında etkin olduğu bilinmektedir [219, 220]. Hu ve ark. [221], sinoviyal sıvıdaki apelin konsantrasyonunun osteoartrit hastalarında arttığını bildirmiştir. Başka bir çalışmada, apelinin kıkırdak metabolizmasında katabolik bir rol oynadığı ve osteoartrit patofizyolojisinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir [220]. Apelin sinyal yolunun, fonksiyonel vasküler ağın gelişiminde de etkili olduğu rapor edilmiştir [64]. Takano ve ark. [137]'nin yaptıkları ve sinoviyal membran hücrelerinde apelinin mRNA ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada, VEGF stimülasyonunu takiben, apelinin mRNA ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, dahil edilen eklemlerdeki apelin seviyeleri, gruplara göre değerlendirildiğinde; osteoartrit grubundaki eklemlerde, apelin seviyelerinin belirgin olarak yüksek, redüksiyonlu ADD grubunda ise düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p=0.008$). Eklemlerdeki dejenerasyon

varlığına göre apelin değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.110$). Bu durum, TME'nin dejeneratif bozukluklarının geç evrelerinde ve osteoartritik değişikliklerde, apelinin diğer adipokinlere göre daha etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Apelinin diğer mediyatörler ile olan ilişkileri değerlendirildiğinde ise, literatürle uyumlu bir şekilde, TME sinoviyal sıvısındaki apelin seviyelerinin, VEGF ve adiponektin ile pozitif korele olduğu gözlenmiştir ($p=0.01$, $p=0.014$). VEGF'nin ve adiponektinin, dejeneratif eklemlerdeki seviyesinin yüksek olması, bu üç mediyatörün, dejenerasyon mekanizmaları üzerinde birbirleri ile etkileşimi olduğunu düşündürmektedir.

Eklem kıkırdağındaki ana proteoglikan olan agrekan, kıkırdak dokunun mekanik dayanıklılığı ve elastikiyetinden sorumludur [222]. Agrekan, kondrositler tarafından salgılanır ve kondrositlerin fonksiyonel durumunu ve hücre dışı matriks ortamını yansıtır [223]. Artrit ve eklem hasarında agrekan esas olarak MMP ve agrekanazlar (ADAMTS-4 ve ADAMTS-5) tarafından parçalanır ve sinoviyal sıvıya geçer. Bu nedenle sinoviyal sıvıda ve kıkırdak doku kültürlerinde agrekan fragmanları ölçülebilir [222]. Eklem kıkırdağından agrekan molekülünün kaybı ve sinoviyal sıvıya agrekan fragmanlarının geçişi, osteoartrit gelişimi için kritiktir [224, 225]. Gao ve ark. [226], Kashin-Beck hastalığı (büyüme plağı ve eklem kıkırdağında dejenerasyon ve nekroz içeren kronik ve endemik bir osteokondropati) veya osteoartrit hastalarından alınan diz kıkırdağı örneklerinden kültürlenmiş kondrositlerde, tip II kollajen ve agrekanın anabolik sentezinin büyük ölçüde azaldığını göstermişlerdir

Agrekanın salınımının ve bozunmasının, osteoartrit hastalarının eklemlerindeki kıkırdak dejenerasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir [227]. Bu nedenle, eklem sıvısına salınan agrekanın derecesi osteoartritin patolojisini yansıtır [74, 75, 228, 229]. Miller ve ark. [230], fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, agrekanazlar ve MMP'ler ile parçalanmış agrekan fragmanının, duyu nöronlarını Toll Benzeri Reseptör 2 (TLR2) üzerinden uyardığını ve agrekanın intra-artiküler enjeksiyonunun, hiperaljeziyi indüklediğini göstermişlerdir. Hao ve ark. [52] ise, diz osteoartritinde yaptıkları çalışmada, sinoviyal adiponektin seviyeleri ile agrekanın, bozunma belirteçleri olarak kullanılabileceğini ve osteoartritte kıkırdak matriks dejenerasyonunu düzenlediğini bildirmiştir.

Paegle ve ark. [231], ağırlı klik ve kronik kapalı kilitlenme tanıları nedeniyle diskektomi yaptıkları hastalardan aldıkları disk ve posterior disk ataçmanı örneklerinde, agrekan ile birlikte versikan, biglikan, fibromodulin gibi proteoglikanları incelemişler; kapalı kilitlenmeli hastalara ait örneklerde agrekan ekspresyonunda anlamlı bir artış olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda, kapalı kilitlenmeli eklemlerin disk örneklerinde, meydana gelen glukozaminoglikan içeriğindeki kaybın, osteoartritin makroskopik bulgularına eşlik ettiğini de bildirmişlerdir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, agrekanın TME sinoviyal sıvısında değerlendirilmediği gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmamız kapsamında, TME sinoviyal sıvı agrekan seviyesinin, TME hastalıkları ile birlikte, diğer adipokinler ve pro-inflamatuar mediyatörlerle olan ilişkileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen eklemlerdeki agrekan seviyeleri değerlendirildiğinde, osteoartrit grubundaki eklemlerde agrekan seviyesinin daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.793$) Buna rağmen; sinoviyal sıvı ortalama agrekan seviyelerinin; dejenerasyon görülen eklem grubunda, dejenerasyon görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. ($p=0.044$). Bu bulgu klinik tanıya bakılmaksızın, sinoviyal sıvıda agrekan varlığının kıkırdak dejenerasyonunda etkili olduğunu kanıtlamıştır. Bu nedenle sinoviyal sıvıda tespit edilen agrekan, TME'de radyografik görüntüleme ile saptanamayan ve henüz erken evredeki kıkırdak dejenerasyonunun göstergesi olabilir. Bu nedenle agrekan, eklemlerdeki dejenerasyonun erken dönemde teşhisi için prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir.

Çalışmamız kapsamında, palpasyonda lokalize ağrısı bulunan gruptaki ortalama agrekan seviyelerinin, ağrı olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0.030$). Agrekanın, dejenerasyon ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde, eklem bölgesinde lokalize ağrısı olan hastaların, erken evre dejeneratif değişikliklere sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. TME bozuklukları kadın popülasyonda daha fazla izlenmektedir.
2. Redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı nedeniyle artrosentez uygulanan eklem sayısı, redüksiyonlu anterior disk deplasmanı ve osteoartrit olanlardan daha fazladır.
3. Klinik tanısı redüksiyonlu/redüksiyonsuz disk deplasmanı olan eklemlerde de, radyografik olarak dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir.
4. TME bozukluğu nedeni ile artrosentez uygulanan hastalar genellikle 3. dekatta olup, redüksiyonlu anterior disk deplasmanı olan hastaların yaşları diğerlerine göre daha düşüktür.
5. Maksimum ağız açıklığı değerleri, redüksiyonlu disk deplasmanı olan hastalarda, diğer hastalara göre daha yüksektir.
6. TME sinoviyal sıvısında, diğer eklemlerde olduğu gibi çeşitli adipokinlerin, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve agrekanın varlığı doğrulanmıştır.
7. Hastaların yaşlarındaki artış ile, TME sinoviyal sıvısındaki adiponektin ve apelin seviyeleri de artmaktadır. İleri yaşlarda meydana gelen dejeneratif bozuklukların, apelin ve adiponektin seviyelerindeki artışa bağlı olarak meydana geldiği düşünülebilir. Apelin ve adiponektinin sinoviyal sıvı konsantrasyonlarının, farklı yaş ve hasta gruplarında değerlendirildiği prospektif çalışmalar, daha kesin sonuçlara ulaşılmasını sağlar.
8. Redüksiyonlu disk deplasmanı olan hastalarda, apelin konsantrasyonları diğer hastalara göre daha düşüktür. Bu nedenle sinoviyal sıvı apelin değerleri, eklem hastalıklarının prognozu hakkında yol gösterici olabilir.

9. Osteoartritli eklemlerde, sinoviyal sıvı PGE2 seviyeleri, TME'nin internal düzensizliklerine sahip eklemlerden daha yüksektir. Bu nedenle, PGE2'nin sinoviyal sıvı konsantrasyonundaki artışı, osteoartritlik değışikliklerin başlangıcı ve ilerlemesinde etkili olabilir.
10. Klinik tanıdan bağımsız olarak, radyografide dejeneratif değışiklikler gözlenen eklemlerde, agrekan seviyesi belirgin olarak daha yüksektir. Bu nedenle, TME internal düzensizliklerinde, sinoviyal sıvı agrekan seviyesinin değeriendirilmesi, inflamatuvar ve dejeneratif değışikliklerin başlangıcı hakkında yol gösterici olabilir.
11. Agrekan ve PGE2 mediyatörleri, TME'de lokalize ağrı ile ilişkilidir. Hem agrekanın, hem de PGE2'nin sinoviyal sıvı seviyelerinin, dejenerasyonlu eklemlerde daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda; eklem bölgesindeki lokalize ağrı, dejeneratif değışikliklerin erken klinik bulgusu olabilir.
12. TME sinoviyal sıvısındaki adipokinlerin ve sitokinlerin, TME bozukluklarındaki etkileri hakkında daha kesin bilgiler elde edilebilmesi için, hem internal düzensizliklerin hem de inflamatuvar hastalıkların gözlendiğı eklemlerin dahil olduğu, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda, sinoviyal sıvı ve serum-plazma değeriilerinin birlikte değeriendirildiğı, geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Okeson, J.P., Management of temporomandibular disorders and occlusion-E-book. 2014: Elsevier Health Sciences.
2. Gray, R. and Z. Al-Ani, Temporomandibular Disorders: A problem-based approach. 2011: John Wiley & Sons.
3. Damlar, I., E. Esen, and U. Tatli, Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1beta, IL-6, TNF-alpha and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2015. 20(3): p. e278-83.
4. Jiang, S.J., et al., Dickkopf-related protein 1 induces angiogenesis by upregulating vascular endothelial growth factor in the synovial fibroblasts of patients with temporomandibular joint disorders. Mol Med Rep, 2015. 12(4): p. 4959-66.
5. Guler, N., et al., Temporomandibular joint internal derangement: relationship between joint pain and MR grading of effusion and total protein concentration in the joint fluid. Dentomaxillofac Radiol, 2005. 34(3): p. 175-81.
6. Ishimaru, K., et al., Antioxidant capacity of synovial fluid in the temporomandibular joint correlated with radiological morphology of temporomandibular disorders. Br J Oral Maxillofac Surg, 2015. 53(2): p. 114-20.
7. Sato, J., et al., The expression of vascular endothelial growth factor in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002. 93(3): p. 251-6.

8. Kaneyama, K., et al., Osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2003. 32(4): p. 404-7.
9. Ibi, M., Inflammation and Temporomandibular Joint Derangement. *Biol Pharm Bull*, 2019. 42(4): p. 538-542.
10. Matsumoto, K., et al., Cytokine profile in synovial fluid from patients with internal derangement of the temporomandibular joint: a preliminary study. *Dentomaxillofac Radiol*, 2006. 35(6): p. 432-41.
11. Roughley, P.J. and J.S. Mort, The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. *J Exp Orthop*, 2014. 1(1): p. 8.
12. Motor, S., M. Keskin, and R. Dokuyucu, Obezite ve adipokinler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2014. 5(18): p. 34-45.
13. Aktaş, G., M. Şit, and H. Tekçe, Yeni adipokinler: Leptin, adiponektin ve omentin. *Abant Medical Journal*, 2013. 2(1): p. 56-62.
14. Kaneyama, K., et al., Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2002. 40(5): p. 418-23.
15. Peterson, L.J., *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*. Vol. 1. 2012: PMPH-USA.
16. Bumann, A., U. Lotzmann, and J. Mah, *TMJ disorders and orofacial pain: the role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic approach*. 2002: Thieme.
17. Laskin, D.M., C.S. Greene, and W.L. Hylander, *Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment*. 2006: Quintessence Publishing Company.
18. Türker, M. and Ş. Yücetaş, *Ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi*. 1997: Atlas Kitapçılık.
19. Fonseca, R.J., *Oral and Maxillofacial Surgery-E-Book: 3-Volume Set*. 2017: Elsevier Health Sciences.
20. Yalçın, S. and İ. Aktaş, *Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım*. Vestiyer Yayın Grubu İstanbul, 2010.
21. Norton, N.S., *Netter's head and neck anatomy for dentistry e-book*. 2016: Elsevier Health Sciences.

22. Tanne, K., E. Tanaka, and M. Sakuda, Association between malocclusion and temporomandibular disorders in orthodontic patients before treatment. *Journal of Orofacial Pain*, 1993. 7(2).
23. Nourallah, H. and A. Johansson, Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in a young male Saudi population. *Journal of oral rehabilitation*, 1995. 22(5): p. 343-347.
24. Hiltunen, K., et al., Prevalence of signs of temporomandibular disorders among elderly inhabitants of Helsinki, Finland. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1995. 53(1): p. 20-23.
25. Andersson, L., K.-E. Kahnberg, and M.A. Pogrel, *Oral and maxillofacial surgery*. 2012: John Wiley & Sons.
26. Bell, W.E., *Temporomandibular disorders. Classification, diagnosis, management*, 1990.
27. Wilkes, C.H., Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989. 115(4): p. 469-77.
28. Nitzan, D.W. and M.F. Dolwick, An alternative explanation for the genesis of closed-lock symptoms in the internal derangement process. *J Oral Maxillofac Surg*, 1991. 49(8): p. 810-5; discussion 815-6.
29. Lundh, H., P.-L. Westesson, and S. Kopp, A three-year follow-up of patients with reciprocal temporomandibular joint clicking. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1987. 63(5): p. 530-533.
30. Kaplan, A.S. and L.A. Assael, *Temporomandibular disorders: diagnosis and treatment*. 1991: WB Saunders Company.
31. Al-Baghdadi, M., J. Durham, and J. Steele, Timing interventions in relation to temporomandibular joint closed lock duration: a systematic review of 'locking duration'. *J Oral Rehabil*, 2014. 41(1): p. 24-58.
32. Altman, R., et al., Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, 1986. 29(8): p. 1039-49.
33. Wright, E.F. and G.D. Klasser, *Manual of temporomandibular disorders*. 2019: John Wiley & Sons.

34. Nitzan, D.W., Arthrocentesis--incentives for using this minimally invasive approach for temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2006. 18(3): p. 311-28, vi.
35. Tuna, S., et al., Anti TNF- α tedavisi alan romatoloji hastalarında dermatolojik yan etkiler. *Abant Tıp Dergisi*. 5(1): p. 1-7.
36. Kalfa, M. and K. Aksu, Treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists and infection. *RAED Dergisi*, 2011. 3(3-4): p. 49-56.
37. Emshoff, R., et al., Temporomandibular joint pain: Relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor- α . *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2000. 90(4): p. 442-449.
38. Shafer, D.M., et al., Tumor necrosis factor- α as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1994. 52(8): p. 786-791.
39. Yis, Ö.M. and G. Bugdayci, Il-1 ailesi ve ilişkili hastalıklar. *Abant Tıp Dergisi*. 8(1): p. 42-50.
40. Suzuki, T., et al., Specific expression of interleukin-1 β in temporomandibular joints with internal derangement: Correlation with clinical findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1999. 88(4): p. 413-417.
41. Özoran, K., N. Tülek, and N. Düzgün, Romatoid artrit (RA) ve sitokinler: interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ). *Ankara Tıp Mecmuası*, 1994. 47: p. 495-504.
42. Gulen, H., et al., Proinflammatory cytokines in temporomandibular joint synovial fluid before and after arthrocentesis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2009. 107(5): p. e1-e4.
43. Sandler, N.A., et al., Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1998. 56(5): p. 534-543.
44. Vural, P., Fizyolojik ve Patolojik Anjiogenezde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Rolü.

45. Leonardi, R., et al., Expression of vascular endothelial growth factor in human dysfunctional temporomandibular joint discs. *Archives of oral biology*, 2003. 48(3): p. 185-192.
46. GÖKALP, H. and E. EFE, PROSTAGLANDİNLER VE DİŞ HAREKETİ.
47. Zhang, P. and Y.-H. Gan, Prostaglandin E 2 Upregulated Trigeminal Ganglionic Sodium Channel 1.7 Involving Temporomandibular Joint Inflammatory Pain in Rats. *Inflammation*, 2017. 40(3): p. 1102-1109.
48. Kawashima, M., et al., The anti-inflammatory effect of cyclooxygenase inhibitors in fibroblast-like synoviocytes from the human temporomandibular joint results from the suppression of PGE2 production. *Journal of oral pathology & medicine*, 2013. 42(6): p. 499-506.
49. Zhang, Y., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.
50. Viengchareun, S., et al., Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett*, 2002. 532(3): p. 345-50.
51. Honsawek, S. and M. Chayanupatkul, Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res*, 2010. 41(8): p. 593-8.
52. Hao, D., et al., Synovial fluid level of adiponectin correlated with levels of aggrecan degradation markers in osteoarthritis. *Rheumatol Int*, 2011. 31(11): p. 1433-7.
53. Poonpet, T. and S. Honsawek, Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop*, 2014. 5(3): p. 319-27.
54. Silha, J.V., et al., Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*, 2003. 149(4): p. 331-5.
55. Fujinami, A., et al., Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*, 2004. 339(1-2): p. 57-63.
56. Cekmez, F., et al., Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. *Eur Cytokine Netw*, 2011. 22(2): p. 113-7.

57. Sundén-Cullberg, J., et al., Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2007. 35(6): p. 1536-42.
58. Perruccio, A.V., et al., Plasma adipokine levels and their association with overall burden of painful joints among individuals with hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol*, 2014. 41(2): p. 334-7.
59. Presle, N., et al., Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006. 14(7): p. 690-5.
60. De Boer, T., et al., Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis and cartilage*, 2012. 20(8): p. 846-853.
61. Lee, J.H., et al., Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009. 17(5): p. 613-20.
62. Bokarewa, M., et al., Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 2005. 174(9): p. 5789-95.
63. Kleinz, M.J. and A.P. Davenport, Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*, 2005. 107(2): p. 198-211.
64. Kunduzova, O., et al., Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *Faseb j*, 2008. 22(12): p. 4146-53.
65. Mabey, T., et al., Angiogenic cytokine expression profiles in plasma and synovial fluid of primary knee osteoarthritis. *Int Orthop*, 2014. 38(9): p. 1885-92.
66. Saetan, N., et al., Relationship of plasma and synovial fluid vascular endothelial growth factor with radiographic severity in primary knee osteoarthritis. *Int Orthop*, 2014. 38(5): p. 1099-104.
67. Hardingham, T.E., The role of link-protein in the structure of cartilage proteoglycan aggregates. *Biochem J*, 1979. 177(1): p. 237-47.
68. Urban, J.P., et al., Swelling pressures of proteoglycans at the concentrations found in cartilaginous tissues. *Biorheology*, 1979. 16(6): p. 447-64.

69. Roughley, P.J. and R.J. White, Age-related changes in the structure of the proteoglycan subunits from human articular cartilage. *J Biol Chem*, 1980. 255(1): p. 217-24.
70. Behrens, F., E.L. Kraft, and T.R. Oegema, Jr., Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting or external fixation. *J Orthop Res*, 1989. 7(3): p. 335-43.
71. Felson, D.T. and T. Neogi, Osteoarthritis: is it a disease of cartilage or of bone? *Arthritis Rheum*, 2004. 50(2): p. 341-4.
72. Glasson, S.S., et al., Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*, 2005. 434(7033): p. 644-8.
73. Struglics, A., et al., Human osteoarthritis synovial fluid and joint cartilage contain both aggrecanase- and matrix metalloproteinase-generated aggrecan fragments. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006. 14(2): p. 101-13.
74. Petersson, I.F., et al., Cartilage markers in synovial fluid in symptomatic knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 1997. 56(1): p. 64-67.
75. Lohmander, L., The release of aggrecan fragments into synovial fluid after joint injury and in osteoarthritis. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 1995. 43: p. 75-77.
76. Nitzan, D.W., M.F. Dolwick, and G.A. Martinez, Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg*, 1991. 49(11): p. 1163-7; discussion 1168-70.
77. Kuttilla, M., et al., TMD treatment need in relation to age, gender, stress, and diagnostic subgroup. *Journal of orofacial pain*, 1998. 12(1).
78. Carlsson, G., Epidemiology of temporomandibular disorders. *Temporomandibular disorders and related pain conditions, progress in pain research and management*, 1995. 4: p. 211-226.
79. Tvrdy, P., P. Heinz, and R. Pink, Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015. 159(1): p. 31-4.
80. LeResche, L., et al., Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*, 2003. 106(3): p. 253-261.

81. Abubaker, A.O., W.F. Raslan, and G.C. Sotereanos, Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1993. 51(10): p. 1096-1100.
82. Aufdemorte, T.B., et al., Estrogen receptors in the temporomandibular joint of the baboon (*Papio cynocephalus*): an autoradiographic study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1986. 61(4): p. 307-314.
83. Milam, S.B., et al., Sexual dimorphism in the distribution of estrogen receptors in the temporomandibular joint complex of the baboon. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1987. 64(5): p. 527-532.
84. Friction, J.R., et al., Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1985. 60(6): p. 615-623.
85. LeResche, L., Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. 1992.
86. Warren, M.P. and J.L. Fried, Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs*, 2001. 169(3): p. 187-192.
87. Greene, C.S. Etiology of temporomandibular disorders. in *Seminars in orthodontics*. 1995. Elsevier.
88. McNeill, C., Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. *The Journal of prosthetic dentistry*, 1997. 77(5): p. 510-522.
89. Larheim, T.A., P. Westesson, and T. Sano, Temporomandibular joint disk displacement: comparison in asymptomatic volunteers and patients. *Radiology*, 2001. 218(2): p. 428-32.
90. Emshoff, R., et al., Validation of the clinical diagnostic criteria for temporomandibular disorders for the diagnostic subgroup - disc derangement with reduction. *J Oral Rehabil*, 2002. 29(12): p. 1139-45.
91. Murakami, K.I., et al., Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by mandibular manipulation after pumping and hydraulic pressure to the upper joint cavity of the temporomandibular joint. *Cranio*, 1987. 5(1): p. 17-24.
92. Kopp, S., B. Wenneberg, and E. Clemensson, Clinical, microscopical and biochemical investigation of synovial fluid from temporomandibular joints. *Scand J Dent Res*, 1983. 91(1): p. 33-41.

93. Zardeneta, G., S.B. Milam, and J.P. Schmitz, Elution of proteins by continuous temporomandibular joint arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997. 55(7): p. 709-16; discussion 716-7.
94. Ratcliffe, A., et al., Proteoglycans in the synovial fluid of the temporomandibular joint as an indicator of changes in cartilage metabolism during primary and secondary osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998. 56(2): p. 204-8.
95. Shibata, T., et al., Glycosaminoglycan components in temporomandibular joint synovial fluid as markers of joint pathology. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998. 56(2): p. 209-13.
96. Alkan, A. and B. Bas, The use of double-needle canula method for temporomandibular joint arthrocentesis: clinical report. *Eur J Dent*, 2007. 1(3): p. 179-82.
97. Laskin, D.M., Arthrocentesis for the treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. *Alpha Omegan*, 2009. 102(2): p. 46-50.
98. Guarda-Nardini, L., D. Manfredini, and G. Ferronato, Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a proposal for a single-needle technique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008. 106(4): p. 483-6.
99. Rehman, K.U. and T. Hall, Single needle arthrocentesis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 47(5): p. 403-4.
100. Rahal, A., J. Poirier, and C. Ahmarani, Single-puncture arthrocentesis--introducing a new technique and a novel device. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 67(8): p. 1771-3.
101. Alkan, A. and E. Kilic, A new approach to arthrocentesis of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2009. 38(1): p. 85-6.
102. Oreroglu, A.R., et al., Concentric-needle cannula method for single-puncture arthrocentesis in temporomandibular joint disease: an inexpensive and feasible technique. *J Oral Maxillofac Surg*, 2011. 69(9): p. 2334-8.
103. Skarmeta, N.P., M.C. Pesce, and P.A. Espinoza-Mellado, A single-puncture arthrocentesis technique, using a peripheral intravenous catheter. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2016. 45(9): p. 1123-5.
104. Tozoglu, S., F.A. Al-Belasy, and M.F. Dolwick, A review of techniques of lysis and lavage of the TMJ. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2011. 49(4): p. 302-9.

105. Kaneyama, K., et al., The ideal lavage volume for removing bradykinin, interleukin-6, and protein from the temporomandibular joint by arthrocentesis. *Journal of oral and Maxillofacial Surgery*, 2004. 62(6): p. 657-661.
106. Shinjo, H., et al., Effect of irrigation solutions for arthroscopic surgery on intraarticular tissue: Comparison in human meniscus-derived primary cell culture between lactate Ringer's solution and saline solution. *Journal of orthopaedic research*, 2002. 20(6): p. 1305-1310.
107. Ernberg, M., The role of molecular pain biomarkers in temporomandibular joint internal derangement. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2017. 44(6): p. 481-491.
108. De Lange-Brokaar, B.J., et al., Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and cartilage*, 2012. 20(12): p. 1484-1499.
109. Fang, P.K., et al., Determination of interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 in synovial fluid aspirates of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg*, 1999. 57(8): p. 922-8; discussion 928-9.
110. Hirota, W., Intra-articular injection of hyaluronic acid reduces total amounts of leukotriene C4, 6-keto-prostaglandin F1 α , prostaglandin F2 α and interleukin-1 β in synovial fluid of patients with internal derangement in disorders of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1998. 36(1): p. 35-38.
111. Kubota, E., et al., Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1998. 56(2): p. 192-198.
112. Nishimura, M., et al., Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2002. 40(1): p. 68-71.
113. Güven, O., et al., Tumor necrosis factor-alpha levels in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint internal derangement. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2015. 43(1): p. 102-105.
114. Segami, N., et al., 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*, 2002. 94(4): p. 515-21.
115. Giri, B., et al., Microfluidic ELISA employing an enzyme substrate and product species with similar detection properties. *Analyst*, 2018. 143(4): p. 989-998.
 116. Aras, Z., Mikrobiyolojide kullanılan hızlı tanı yöntemleri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2011. 68(2): p. 97-104.
 117. Fung, D., Rapid methods and automation in food microbiology: 25 years of development and predictions, in *Global Issues in Food Science and Technology*. 2009, Elsevier. p. 165-176.
 118. Leng, S.X., et al., ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2008. 63(8): p. 879-884.
 119. Luo, P., et al., IL-37b alleviates inflammation in the temporomandibular joint cartilage via IL-1R8 pathway. 2019. 52(6): p. e12692.
 120. Luo, P., et al., IL-37 inhibits M1-like macrophage activation to ameliorate temporomandibular joint inflammation through the NLRP3 pathway. *Rheumatology (Oxford)*, 2020.
 121. Wake, M., et al., Up-regulation of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor-A in the synovial fluid of temporomandibular joints affected by synovial chondromatosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2013. 51(2): p. 164-9.
 122. Yun, K.I., C.H. Chae, and C.W. Lee, Effect of estrogen on the expression of cytokines of the temporomandibular joint cartilage cells of the mouse. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008. 66(5): p. 882-7.
 123. Kacena, M.A., et al., Inflammation and bony changes at the temporomandibular joint. *Cells Tissues Organs*, 2001. 169(3): p. 257-64.
 124. Hamada, Y., et al., Cytokine and clinical predictors for treatment outcome of visually guided temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008. 66(1): p. 29-34.
 125. Suzuki, T., et al., Co-expression of interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in synovial tissues and synovial fluids of temporomandibular joint with internal derangement: comparision with histological grading of synovial inflammation. *Journal of oral pathology & medicine*, 2002. 31(9): p. 549-557.

126. Wang, X., et al., Deterioration of mechanical properties of discs in chronically inflamed TMJ. *Journal of dental research*, 2014. 93(11): p. 1170-1176.
127. Ogura, N., et al., Interleukin-1 β induces interleukin-6 mRNA expression and protein production in synovial cells from human temporomandibular joint. *Journal of oral pathology & medicine*, 2002. 31(6): p. 353-360.
128. Takahashi, T., et al., Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1998. 85(2): p. 135-141.
129. Kubota, E., et al., Interleukin 1 β and stromelysin (MMP3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in the temporomandibular joint. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1997. 55(1): p. 20-27.
130. Fu, K., et al., Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1995. 53(4): p. 424-426.
131. Fu, K., et al., Interleukin-6 in Synovial Fluid and HLA-DR Expression in Synovium From Patients With Temporomandibular Disorders. *Journal of orofacial pain*, 1995. 9(2).
132. Westesson, P. and S. Brooks, Temporomandibular joint: relationship between MR evidence of effusion and the presence of pain and disk displacement. *AJR. American journal of roentgenology*, 1992. 159(3): p. 559-563.
133. Seki, H., et al., Immunohistochemical localization of cyclooxygenase-1 and-2 in synovial tissues from patients with internal derangement or osteoarthritis of the temporomandibular joint. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2004. 33(7): p. 687-692.
134. Quinn, J.H., et al., Cyclooxygenase-2 in synovial tissue and fluid of dysfunctional temporomandibular joints with internal derangement. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2000. 58(11): p. 1229-1232.
135. Arinci, A., et al., Molecular correlates of temporomandibular joint disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2005. 99(6): p. 666-670.
136. Opal, S.M. and V.A. DePalo, Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 2000. 117(4): p. 1162-1172.

137. Takano, S., et al., Vascular endothelial growth factor expression and their action in the synovial membranes of patients with painful knee osteoarthritis. *BMC musculoskeletal disorders*, 2018. 19(1): p. 204.
138. Tanaka, E., M. Detamore, and L. Mercuri, Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *Journal of dental research*, 2008. 87(4): p. 296-307.
139. Ke, J., et al., Up-regulation of vascular endothelial growth factor in synovial fibroblasts from human temporomandibular joint by hypoxia. *Journal of oral pathology & medicine*, 2007. 36(5): p. 290-296.
140. Wong, M., M. Siegrist, and K. Goodwin, Cyclic tensile strain and cyclic hydrostatic pressure differentially regulate expression of hypertrophic markers in primary chondrocytes. *Bone*, 2003. 33(4): p. 685-693.
141. Tanaka, E., et al., Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis. *Histochemistry and cell biology*, 2005. 123(3): p. 275-281.
142. Giatromanolaki, A., et al., Upregulated hypoxia inducible factor-1 α and-2 α pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2003. 5(4): p. 1-9.
143. Haywood, L., et al., Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2003. 48(8): p. 2173-2177.
144. Jackson, J., et al., Expression of vascular endothelial growth factor in synovial fibroblasts is induced by hypoxia and interleukin 1 β . *The Journal of rheumatology*, 1997. 24(7): p. 1253-1259.
145. Lambert, C., et al., Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis research & therapy*, 2012. 14(2): p. 1-11.
146. Corrado, A., A. Neve, and F.P. Cantatore, Expression of vascular endothelial growth factor in normal, osteoarthritic and osteoporotic osteoblasts. *Clinical and experimental medicine*, 2013. 13(1): p. 81-84.
147. Huh, J.-E., et al., Biphasic positive effect of formononetin on metabolic activity of human normal and osteoarthritic subchondral osteoblasts. *International immunopharmacology*, 2010. 10(4): p. 500-507.

148. Neve, A., et al., In vitro and in vivo angiogenic activity of osteoarthritic and osteoporotic osteoblasts is modulated by VEGF and vitamin D3 treatment. *Regulatory peptides*, 2013. 184: p. 81-84.
149. Fay, J., et al., Reactive oxygen species induce expression of vascular endothelial growth factor in chondrocytes and human articular cartilage explants. *Arthritis research & therapy*, 2006. 8(6): p. 1-8.
150. Sohn, D.H., et al., Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis research & therapy*, 2012. 14(1): p. 1-13.
151. Ballara, S., et al., Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. 44(9): p. 2055-2064.
152. Cui, R.-R., et al., Apelin suppresses apoptosis of human vascular smooth muscle cells via APJ/PI3-K/Akt signaling pathways. *Amino acids*, 2010. 39(5): p. 1193-1200.
153. Lv, S.-Y., et al., Intrathecal apelin-13 produced different actions in formalin test and tail-flick test in mice. *Protein and Peptide Letters*, 2013. 20(8): p. 926-931.
154. Lv, S.-Y., et al., Supraspinal antinociceptive effect of apelin-13 in a mouse visceral pain model. *Peptides*, 2012. 37(1): p. 165-170.
155. Perjés, Á., et al., Apelin increases cardiac contractility via protein kinase C ϵ -and extracellular signal-regulated kinase-dependent mechanisms. *PloS one*, 2014. 9(4): p. e93473.
156. Reaux, A., et al., Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience*, 2002. 113(3): p. 653-662.
157. Reaux, A., et al., Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of neurochemistry*, 2001. 77(4): p. 1085-1096.
158. Smith, T.P., et al., Modulation of pain in pediatric sickle cell disease: understanding the balance between endothelin mediated vasoconstriction and apelin mediated vasodilation. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2015. 54(2): p. 155-159.

159. Than, A., et al., Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways. *Molecular and cellular endocrinology*, 2012. 362(1-2): p. 227-241.
160. Xu, N., et al., Supraspinal administration of apelin-13 induces antinociception via the opioid receptor in mice. *Peptides*, 2009. 30(6): p. 1153-1157.
161. Giatromanolaki, A., et al., The angiogenic pathway 'vascular endothelial growth factor/flk-1 (KDR)-receptor' in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2001. 194(1): p. 101-108.
162. Nagai, T., et al., Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*, 2014. 16(5): p. 1-12.
163. Yoshida, H., et al., The expression of cyclooxygenase-2 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *Journal of oral rehabilitation*, 2002. 29(12): p. 1146-1152.
164. Yoshida, H., et al., The distribution of cyclooxygenase-1 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *Journal of oral rehabilitation*, 2001. 28(6): p. 511-516.
165. Park, J.Y., M.H. Pillinger, and S.B. Abramson, Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clinical immunology*, 2006. 119(3): p. 229-240.
166. Lee, Y.A., et al., Synergy between adiponectin and interleukin-1beta on the expression of interleukin-6, interleukin-8, and cyclooxygenase-2 in fibroblast-like synoviocytes. *Exp Mol Med*, 2012. 44(7): p. 440-7.
167. Martel-Pelletier, J., J.-P. Pelletier, and H. Fahmi. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2003. Elsevier.
168. Wei, Z., et al., Adiponectin receptor 1 mediates the difference in adiponectin-induced prostaglandin E2 production in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovial fibroblasts. *Chinese medical journal*, 2011. 124(23): p. 3919-3924.
169. Murakami, K.-I., et al., Intra-articular levels of prostaglandin E2, hyaluronic acid, and chondroitin-4 and-6 sulfates in the temporomandibular joint synovial

- fluid of patients with internal derangement. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1998. 56(2): p. 199-203.
170. Nishimura, M., et al., Relationships between pain-related mediators and both synovitis and joint pain in patients with internal derangements and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2002. 94(3): p. 328-332.
 171. Quinn, J.H. and N.G. Bazan, Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1990. 48(9): p. 968-971.
 172. Alstergren, P. and S. Kopp, Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2000. 58(2): p. 180-186.
 173. Goldring, M.B., The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2000. 43(9): p. 1916-1926.
 174. Klaasen, R., et al., Treatment-specific changes in circulating adipocytokines: a comparison between tumour necrosis factor blockade and glucocorticoid treatment for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012. 71(9): p. 1510-1516.
 175. Martel-Pelletier, J., et al., The levels of the adipokines adiponin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. 55(4): p. 680-8.
 176. Francisco, V., et al., Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochemical Pharmacology*, 2019. 165: p. 196-206.
 177. MacDonald, I.J., et al., Associations between adipokines in arthritic disease and implications for obesity. *International journal of molecular sciences*, 2019. 20(6): p. 1505.
 178. Abella, V., et al., The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*, 2015. 20(8): p. 565-571.
 179. Scotece, M., et al., Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *TheScientificWorldJournal*, 2011. 11.

180. Xiong, H., et al., Elevated leptin levels in temporomandibular joint osteoarthritis promote proinflammatory cytokine IL-6 expression in synovial fibroblasts. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2019. 48(3): p. 251-259.
181. Xiong, H., et al., Leptin levels in the synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2019. 77(3): p. 493-498.
182. Simsek Kaya, G., G. Yapici Yavuz, and A. Kiziltunc, Expression of chemerin in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *J Oral Rehabil*, 2018. 45(4): p. 289-294.
183. Yapıcı Yavuz, G., G. Şimşek Kaya, and A. Kızıltunç, Analysis of synovial fluid visfatin level in temporomandibular joint disorders. *CRANIO®*, 2019. 37(5): p. 296-303.
184. Harmon, J.B., et al., Circulating omentin-1 and chronic painful temporomandibular disorder. *Journal of oral & facial pain and headache*, 2016. 30(3): p. 203.
185. Ding, F., et al., Osteopontin stimulates matrix metalloproteinase expression through the nuclear factor- κ B signaling pathway in rat temporomandibular joint and condylar chondrocytes. *American journal of translational research*, 2017. 9(2): p. 316.
186. Pilmane, M. and A. Skagers, Growth factors, genes, bone proteins and apoptosis in the temporomandibular joint (TMJ) of children with ankylosis and during disease recurrence. *Stomatologija*, 2011. 13(3): p. 96-101.
187. Maeda, K., et al., cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). *Biochemical and biophysical research communications*, 1996. 221(2): p. 286-289.
188. Scherer, P.E., et al., A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological chemistry*, 1995. 270(45): p. 26746-26749.
189. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(6): p. 2548-2556.
190. Pottie, P., et al., Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! 2006, BMJ Publishing Group Ltd.

191. Nowell, M.A., et al., Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2006. 54(7): p. 2084-2095.
192. Laurberg, T.B., et al., Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol*, 2009. 36(9): p. 1885-91.
193. Koskinen, A., et al., Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(6): p. R184.
194. Ehling, A., et al., The potential of adiponectin in driving arthritis. *The Journal of Immunology*, 2006. 176(7): p. 4468-4478.
195. Kusunoki, N., et al., Adiponectin stimulates prostaglandin E2 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. 62(6): p. 1641-1649.
196. Filkova, M., et al., Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. 68(2): p. 295-296.
197. Conde, J., et al., Adipokines: novel players in rheumatic diseases. *Discovery medicine*, 2013. 15(81): p. 73-83.
198. Gonzalez-Gay, M.A., et al., High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2008. 26(4): p. 596-603.
199. Conde, J., et al., Identification of novel adipokines in the joint. Differential expression in healthy and osteoarthritis tissues. *PLoS One*, 2015. 10(4): p. e0123601.
200. Lago, R., et al., A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis and cartilage*, 2008. 16(9): p. 1101-1109.

201. Tomono, Y., C. Hiraishi, and H. Yoshida, Age and sex differences in serum adiponectin and its association with lipoprotein fractions. *Annals of clinical biochemistry*, 2018. 55(1): p. 165-171.
202. Toussiot, E., G. Streit, and D. Wendling, The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Current medicinal chemistry*, 2007. 14(10): p. 1095-1100.
203. Wulster-Radcliffe, M.C., et al., Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. 316(3): p. 924-929.
204. Wolf, A.M., et al., Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. 323(2): p. 630-635.
205. Choi, H.-M., et al., Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-like synoviocytes more than proinflammatory mediators. *Arthritis research & therapy*, 2009. 11(6): p. R161.
206. Jamaluddin, M.S., et al., Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*, 2012. 165(3): p. 622-632.
207. Šenolt, L., et al., Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. 66(4): p. 458-463.
208. Jiang, S., et al., Human resistin promotes neutrophil proinflammatory activation and neutrophil extracellular trap formation and increases severity of acute lung injury. *The Journal of Immunology*, 2014. 192(10): p. 4795-4803.
209. Lago, F., et al., Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature clinical practice Rheumatology*, 2007. 3(12): p. 716-724.
210. Zhao, C.-W., et al., An update on the emerging role of resistin on the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2019. 2019.
211. Zheng, S., et al., Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2016. 45(3): p. 224-229.

212. Calvet, J., et al., Differential involvement of synovial adipokines in pain and physical function in female patients with knee osteoarthritis. A cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018. 26(2): p. 276-284.
213. Fadda, S., et al., Resistin in inflammatory and degenerative rheumatologic diseases. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2013. 72(6): p. 594-600.
214. Boström, E.A., A. Tarkowski, and M. Bokarewa, Resistin is stored in neutrophil granules being released upon challenge with inflammatory stimuli. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2009. 1793(12): p. 1894-1900.
215. Baker, J.F., et al., Resistin levels in lupus and associations with disease-specific measures, insulin resistance, and coronary calcification. *The Journal of rheumatology*, 2011. 38(11): p. 2369-2375.
216. Kim, S.-K., et al., Increased insulin resistance and serum resistin in Korean patients with Behçet's disease. *Archives of medical research*, 2010. 41(4): p. 269-274.
217. Boström, E.A., et al., Salivary resistin reflects local inflammation in Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*, 2008. 35(10): p. 2005-2011.
218. Ju, Z., et al., Electroacupuncture with different current intensities to treat knee osteoarthritis: a single-blinded controlled study. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015. 8(10): p. 18981.
219. Xie, H., et al., Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts. *Apoptosis*, 2007. 12(1): p. 247-54.
220. Hu, P.F., et al., Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies. *Int J Mol Med*, 2010. 26(3): p. 357-63.
221. Hu, P.F., et al., Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients. *Int Orthop*, 2011. 35(9): p. 1421-6.
222. Larsson, S., L. Lohmander, and A. Struglics, An ARGS-aggrecan assay for analysis in blood and synovial fluid. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014. 22(2): p. 242-249.
223. Milam, S., et al., Characterization of the extracellular matrix of the primate temporomandibular joint. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1991. 49(4): p. 381-391.

224. Little, C.B., et al., Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *The Journal of clinical investigation*, 2007. 117(6): p. 1627-1636.
225. Malfait, A.-M., et al., Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *Journal of Biological Chemistry*, 2002. 277(25): p. 22201-22208.
226. Gao, Z., et al., Altered Aggrecan Synthesis and Collagen Expression Profiles in Chondrocytes from Patients with Kashin—Beck Disease and Osteoarthritis. *Journal of International Medical Research*, 2012. 40(4): p. 1325-1334.
227. Poole, A.R., et al., Changes in cartilage metabolism in arthritis are reflected by altered serum and synovial fluid levels of the cartilage proteoglycan aggrecan. Implications for pathogenesis. *The Journal of clinical investigation*, 1994. 94(1): p. 25-33.
228. Messner, K., et al., Proteoglycan fragments in rabbit joint fluid correlated to arthrosis stage. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 1993. 64(3): p. 312-316.
229. Saxne, T. and D. Heinegård, Synovial fluid analysis of two groups of proteoglycan epitopes distinguishes early and late cartilage lesions. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1992. 35(4): p. 385-390.
230. Miller, R.E., et al., An aggrecan fragment drives osteoarthritis pain through Toll-like receptor 2. *JCI insight*, 2018. 3(6).
231. Paegle, D., A. Holmlund, and A. Hjerpe, Expression of proteoglycan mRNA in patients with painful clicking and chronic closed lock of the temporomandibular joint. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2005. 34(6): p. 656-658.

8. EKLER

EK 1. Temporomandibular Eklem Hasta Değerlendirme Formu

TEMPOROMANDİBULER EKLEM HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Ad-soyad:

Cinsiyet: Erkek (....) Kadın (....)

Dosya no:

Yaş:

Meslek:

Telefon:

Şehir:

Tarih:

Başlıca şikayetleriniz?

.....

Şu anki hastalığınızın hikayesi (geçmişi)

.....

.....

Sistemik hastalıklarınız:

Kullandığınız ilaçlar:

Ağrınızın başlama tarihi:

Ağrı duyduğunuz bölgeyi aşağıdaki resimler üzerinde işaretleyiniz.



Sa



Sol

Ağrının sıklığı:

Devamlı (....)

Ara sıra (....)

Sık sık (....)

Başlangıcından beri ağrının seyri:

Kötüleşiyor (....)

İyileşiyor (....)

Değişmiyor (....)

Ağrının karakteri:

Keskin (....)

Sıkıcı (....)

Sınırlı bir bölgede (....)

Yaygın (....)

Bir gün içinde ağrının en fazla olduğu zaman

Sabah (....)

Öğlen (....)

Akşam (....)

Yemek yerken (....)

Esnerken (....)

Diğer

Ağrıyı artıran faktörler.....

Ağrıyı azaltan faktörler.....

Ağrı hayatınızda kısıtlamalara yol açıyor mu? Evet : Az (....) Orta (....) Çok (....) Hayır (....)

Ağrıya yol açabilecek durumlar

Kaza/travma (....) Cerrahi işlem (....) Diş tedavisi (....) Stres (....) Diğer.....

Ağzınız eskiye göre daha az açılıyor mu (Çene hareketleriniz kısıtlandı mı)? Evet (....) Hayır (....)

Çene hareketlerinde kısıtlılığın (disfonksiyon) başlama tarihi.....

Hareket kısıtlılığını başlatan faktörler (Kaza, çarpma, düşme vb.).....

Hareket kısıtlılığının başlangıcından beri seyri: Kötüleşiyor (....) İyileşiyor (....) Değişmiyor (....)

Hareket kısıtlılığını artıran faktörler.....

Hareket kısıtlılığını azaltan faktörler.....

Daha önce çeneniz kilitlendi ya da tutuldu mu? Evet (....) Hayır (....)

Fonksiyon dışı alışkanlıklarınız:

Diş sıkma (....) Diş gıcırdatma (....) Dudak ısırma (....) Dil itimi (....) Tırnak yeme (....)

Sakız çiğneme (....) Telefon (baş eğik pozisyonda) (....) Diğer

Çene eklemınızde ses var mı?

Evet (....) : Ne zamandan beri?.....

Hayır (....): Vardı, kayboldu (....) Ne kadar süre önce sesler kayboldu

Yemek yerken hangi tarafınızı kullanıyorsunuz? Yalnız sağ (....) Yalnız sol (....) Her iki taraf (....)

Baş ağrısı (....), kulak ağrısı (.....), duyma problemleri (....), baş dönmesi (.....) var mı?

Çene eklemi rahatsızlığınız için daha önce geçirdiğiniz tedaviler

Yok (....) İlaç (....) Fizik tedavi (....) Dişlerde aşındırma (....) Gece plağı (....)

Cerrahi tedavi (....) Eklem içi enjeksiyon (....) Diğer

VAS değerlendirmesi: Şikayetiniz olan ağrınıza 0 ile 100 arasında hangi sayısal değeri verirdiniz?

Aşağıdaki skala üzerinde işaretleyiniz.

0.....100

İsim-soyisim

İmza

EK 2. Temporomandibular Eklem Doktor Muayene Formu

DOKTOR MUAYENE FORMU

Doktor 1:

Doktor 2:

Fasiyal simetri: Simetrik (....) Asimetrik (....) Notlar.....

Fasiyal tip (yumuşak doku görünüşü ile)

Sınıf I (....) Sınıf II (....) Sınıf III (....) Normal (....) Kısa (....) Uzun (....)

Ağrı (Sağ/sol olarak belirtiniz)

TME lateral palpasyon: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

TME posterior palpasyon: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

TME yükleme: Lateral (...../.....) Posterior (...../.....) Vertikal (...../.....)

Şişlik: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Masseter kas : hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Temporal kas: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Medial pterigoid kas: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Lateral pterigoid kas: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Eklem sesleri (Sağ/sol olarak belirtiniz)

Açılma: Erken (...../.....) Orta (...../.....) Geç (...../.....)

Kapanma: Erken (...../.....) Orta (...../.....) Geç (...../.....)

Yalnızca steteskopla duyuluyor (...../.....)

Steteskopsuz duyuluyor (...../.....)

Palpe edilerek duyulabiliyor (...../.....)

Kliking (...../.....) Krepitasyon (...../.....) Popping (...../.....) Çoklu ses (...../.....)

Şiddetli disfonksiyon nedeni ile test edilemiyor (...../.....)

Çene hareketleri (mm)

Max. ağrısız interinsizal açıklık:

Max. ağrılı (gönüllü çaba ile) interinsizal açıklık:

Max. pasif asiste ile (hekim manüplasyonu ile) interinsizal açıklık:

Pasif asistede sonlanma hissi: Yumuşak (....)

Sert (....)

Lateral gezinme (mm): Sağ:..... Sol:..... Protruziv:.....

Ağız açma paterni (mm):

Deviasyon: sağ..... sol.....

Defleksiyon (max. açıklıkta): sağ..... sol.....

Dental orta hat kayması (mm):

Ortodontik sınıflandırma

Sınıf I (....) Sınıf II (....) Sınıf II-Div I (....) Sınıf II- Div II (....) Sınıf III (....) Dişsiz (....

Over-bite..... Over-jet Deep-bite Cross-bite Diş-Diş

Eksik (E), mobil (M: 1,2,3) veya kırık dişler (K), gömülü dişler (G), atrizyon (A)

Periodontal durum: Çok iyi İyi Orta Kötü

Klinik ön tanı: 1.....

2.....

3.....

Görüntüleme yöntemleri:

Radyografik tanı: 1.....

2.....

3.....

Önerilen tedaviler: 1.....

2.....

3.....

4.....

5.....

Yorumlar:

EK 3. Temporomandibular Eklem Takip Formu

Temporomandibuler Eklem Takip Formu

Tarih:

Şikayetler:

VAS değerlendirmesi:

0100

Ağrı (Sağ/sol olarak belirtiniz)

TME lateral palpasyon: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

TME posterior palpasyon: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

TME yükleme: Lateral (...../.....) Posterior (...../.....) Vertikal (...../.....)

Şişlik: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Masseter kas : hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Temporal kas: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Medial pterigoid kas: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Lateral pterigoid kas: hafif (...../.....) orta(...../.....) şiddetli (...../.....)

Eklem sesleri (Sağ/sol olarak belirtiniz)

Açılma: Erken (...../.....) Orta (...../.....) Geç (...../.....)

Kapanma: Erken (...../.....) Orta (...../.....) Geç (...../.....)

Yalnızca steteskopla duyuluyor (...../.....)

Steteskopsuz duyuluyor (...../.....)

Palpe edilerek duyulabiliyor (...../.....)

Kliking (...../.....) Krepitasyon (...../.....) Popping (...../.....) Çoklu ses (...../.....)

Şiddetli disfonksiyon nedeni ile test edilemiyor (...../.....)

Çene hareketleri (mm)

Max. ağrısız interinsizal açıklık:

Max. ağırlı (gönüllü çaba ile) interinsizal açıklık:

Max. pasif asiste ile (hekim manüplasyonu ile) interinsizal açıklık:

Pasif asistede sonlanma hissi: Yumuşak (....) Sert (....)

Lateral gezinme (mm): Sağ:..... Sol:..... Protruziv:.....

Ağız açma paterni (mm):

Deviasyon: sağa..... sola.....

Defleksiyon (max. açıklıkta): sağa..... sola.....

EK 4. Aydınlatılmış Olur Formu**AYDINLATILMIŞ OLUR FORMU****TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ARTROSKOPİSİ / ARTROSENTEZİ****Hastanın Adı-Soyadı:****Doğum Tarihi:****Dosya Numarası:****Cinsiyeti:****Telefonu:****Tanı:****Tedavi seçenekleri:**

- ☐
☐
☐ Lokal anestezi ☐ Sedasyon ☐ Genel anestezi

Tedaviyle ilişkili riskler:

- ☐ Operasyon sonrası ağrı ve şişlik
☐ Eklem içine verilen sıvının dokulara dağıması nedeniyle hava yolu problemleri
☐ Kulak önünde ya da içinde kanama
☐ Kulak enfeksiyonu, duyma problemleri, baş dönmesi veya kulak çınlaması
☐ Eklem içinde kanama
☐ Kafa içi perforasyon
☐ Eklem içinde iğnenin kırılması
☐ İğne veya kanül ile eklem içine girilememesi
☐ Kullanılan aletlerin kırılması nedeniyle açık cerrahi işlem gerekliliği
☐ Operasyon sonrası oluşan, ek tedavi gerektiren enfeksiyon
☐ Dişsel kapanışın bozulması
☐ Tedavinin başarısız olması, tekrar tedavi gereksinimi veya mevcut durumun kötüye gitmesi
☐ Yüz sinirlerinin hasarına bağlı felç ya da diğer bozuklukların meydana gelmesi
☐ Uygulanan ilaçlara ve lokal anesteziye bağlı hayati tehlike oluşturabilecek ve acil tedavi gerektirecek durumların gelişmesi (Kalp problemleri, sinüs aritmisi, bradikardi)
☐ Deri lezyonları
☐ Diğer.....

Ben Dr..... olarak hastanın kendisine/ annesine / babasına / sorumlusuna / vekiline yapılacak işlemi anlattım. Özellikle şunları belirttim. Ayrıca yapılacak işlemin neleri içerdiğini, alternatif tedavi yöntemlerinin (tedavi olmamak da dahil) faydalarını ve risklerini ve hastaya özgü diğer durumları anlattım.

1.Doktorun Adı-Soyadı:

İmza:

Tarih:

2.Doktorun Adı-Soyadı:

İmza:

Tarih:

EK 4. Aydınlatılmış Olur Formu Devamı

AYDINLATILMIŞ OLUR FORMU

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ARTROSKOPİSİ / ARTROSENTEZİ

Lütfen bu formu dikkatle okuyun. Eğer tedaviniz önceden planlanmışsa yapılacak tedavinin yararları ve risklerinin anlatıldığı ön sayfanın bir kopyası sizde olmalıdır. Yoksa şimdi bir kopyasını alın. Başka sorularınız varsa lütfen sorun. Bu formu imzaladıktan sonra dahil ameliyata girene kadar her an fikrinizi değiştirme hakkına sahipsiniz.

1. Bu formda belirtilen tedavinin şekli ve seyrini aklım başımda olarak kabul ediyorum.
2. Genel sağlık durumumla ilgili bütün bilgileri verdim ve bu duruma bağlı olarak oluşabilecek sorunlar hakkında bilgilendirildiğimi kabul ediyorum.
3. Doktorlarımın önerilerine tamamen uymayı kabul ediyorum ve aksi durumda tedavinin başarısızlıkla sonuçlanabileceğini anladım.
4. İşlem veya tedavi sırasında çıkarılan dokular (kan dahil) teşhis ve inceleme için kullanılabilceğini ve uygun bir şekilde saklanacağını ya da atılacağını, uygun, etik, yasal ve profesyonel standartlara göre düzenleneceğini kabul ediyorum.
5. Kendi teşhis ve tedavim için gerekmeyen dokuların (kan dahil) eğitim ve genetik araştırmalar amacıyla kullanılabilceğini kabul ediyorum.
6. Her araştırmanın etik araştırma komitesi tarafından uygun bulunduğunu ve uygun etik, yasal ve profesyonel standartlarla garantilendiğini anladım.
7. Tüm araştırmaların kar amaçlı organizasyon veya şirket tarafından değil, bir üniversite veya hastane tarafından yürütüldüğünü anladım.
8. Teşhis ve tedavi amaçlı fotoğraf çekilmesini kabul ediyorum.
9. Çekilen fotoğrafların kimlik belirtmeksizin eğitim amaçlı kullanılmasını kabul ediyorum.
10. Tedavimi belirli bir kişinin yapacağı konusunda garanti vermediğinizi anlıyorum. Nasılsa tedavimi yapacak kişi yeterli deneyime sahip olacaktır.
11. İşlemden önce durumumun aciliyeti imkân sağladığı müddetçe anestezi ile anestezinin detayları hakkında konuşabileceğimi anlıyorum (sadece genel ve rejyonel anestezi yapılacak hastalar için).
12. Bu formda belirtilen işlemler dışında herhangi bir işlemin yalnızca hayatımı kurtarmak veya sağlığıma ciddi zarar gelmesini önlemek için yapılabileceğini anlıyorum.
13. Tedavim sırasında diğer başka işlemlerin yapılması gerekebileceği bana anlatıldı. Aşağıda iznim olmadan yapılmasını istemediğim işlemleri belirttim.

Hastanın Adı-Soyadı:

İmza:

Tarih:

.....

EK 5. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KA EK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Temporomandibular Eklem Sinoviyal Sıvısındaki Adipokin ve Proinflamatuvar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLEN DIRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce	Diğer	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce	Diğer	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama					
	SIGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	ILAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ						
DİĞER							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No :	2019/566		Tarih :	24.07.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI

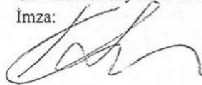
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma İle İlişki	Katılım (*)	İmza
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat SİPAHOĞLU	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Güven KAHRİMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Yusuf SEVİM	Genel Cerrahi	Kayseri Eğitim Hast.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ	Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Av. Serhat ÜSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Sevtap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

İmza:

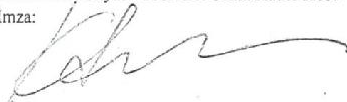


Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

EK 5. Etik Kurul Onayı Devamı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Temporomandibular Eklem Sinoviyal Sıvısındaki Adipokin ve Proinflamatuvar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Canay Yılmaz Asan		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız Dış ve Çene Cerrahisi		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Kayseri		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
DİĞER İSE BELİRTİNİZ	Uzmanlık Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sema Kader Köse
İmza:



ASLI GİBİDİR
T.C.
1923
TIP FAKÜLTESİ
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
Funda HASGİZMECİ
Etik Kurul Sekreteri

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Şeyma BAYINDIR
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 06.04.1990 - Sivrihisar
Medeni Hali : Bekar
Telefon : 0352 207 66 66 - 29175 / 29189
E-posta : bayndrseyma@gmail.com
Yazışma Adresi : Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
Hastanesi C Blok, Melikgazi/KAYSERİ

EĞİTİM BİLGİLERİ

Lise : Eskişehir Kılıçoğlu Anadolu Lisesi 2004-2008
Lisans/Yüksek Lisans : Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 2008-2013
Uzmanlık : Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
2016-2020

AKADEMİK / MESLEKİ DENEYİMİ

Araştırma Görevlisi : Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
2016-2020

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

SÖZLÜ BİLDİRİLER

1. Suheyb Bilge; **Seyma Bayındır**; Ahmet E. Demirbas. Investigation of the Effect of Low Level Laser Therapy on Implant Osseointegration in Implant-Supported Mandibular Overdenture Cases, 13th International Congress of Oral and Maxillofacial Surgery Society (AÇBİD), Antalya, 2019. (Sözlü Sunum)
2. **Şeyma Bayındır**, Emrah Soylu, Ahmet E. Demirbaş, Suheyb Bilge. Ameloblastomaların Görülme Sıklığı: 13 Yıllık Retrospektif Bir Çalışma, Uluslararası Ağız Kanseri Kongresi (UAKK), Eskişehir, 2020. (Sözlü Sunum)

POSTER BİLDİRİLERİ

1. Sebin Esra, Demiroglu Cansu, **Bayındır Seyma**, Guclu Zeynep Aslı. Surgical Reposition of the Mature Tooth After Intrusion Trauma and It's Follow Up. International Association of Paediatric Dentistry Regional Meeting 25th Congress of Turkish Society of Paediatric Dentistry (IAPD), İstanbul, 2018.

KATILDIĞI KURSLAR

1. Temel Mimics Innovation Suite Yazılımı Eğitimi. Mimics Innovation Suite ile Anatomik Modelleme. 14 Aralık 2019 Kayseri
2. Yüz Asimetrisine Yaklaşım. Uluslararası Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Kongresi (ERDİŞ), 27 Şubat 2020 Kayseri

KATILDIĞI SEMİNERLER

1. 2. Çukurova Ortognatik Cerrahi Günleri. Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 23-24 Mart 2018 Adana
2. Ortognatik Cerrahinin Temel Prensipleri Sempozyumu. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 14-16 Aralık 2018 Ankara
3. AÇBİD 4. Asistan Okulu. 2-3 Kasım 2019 Ankara

KATILDIĞI KONGRELER

1. AÇBİD 13th International Congress with EACMFS Endorsement. 24-28 April, Antalya, Turkey, 2019.
2. ERDİŞ Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi. 26-29 Şubat, Kayseri, Türkiye, 2020
3. UAKK International Congress. 4-6 Mart, Eskişehir, Türkiye, 2020