



T.C  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM (TME) İÇ  
DÜZENSİZLİKLERİ VE MYOFASİYAL AĞRI TEDAVİSİNDE  
MELATONİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

MUAZZEZ SÜZEN

AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ÇAĞRI DELİLBAŞI

İSTANBUL-2019

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)  
Anabilim Dalı : Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi  
Tez Sahibi : Muazzez SÜZEN  
Tez Başlığı : Temporomandibular Eklem (TME) İç Düzensizlikleri ve Myofasiyal Ağrı Tedavisinde Melatonin Etkilerinin İncelenmesi  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Haliç Yerleşkesi  
Sınav Tarihi : 13.06.2019

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

### Tez Danışmanı

### Kurumu

### İmza

Prof. Dr. B. Çağrı DELİLBAŞI İstanbul Medipol Üniversitesi

### Sınav Jüri Üyeleri

### Kurumu

### İmza

Prof. Dr. İ. Sina UÇKAN

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof. Dr. Hanefi KURT

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof. Dr. Firdevs ŞENEL

Beykent Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Ediz DENİZ

Yeditepe Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..17../..06../..2019 tarih ve ..2019...../...19.... - ..06... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.



## BEYAN

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

Muazzez SÜZEN





## BEYAN

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

Muazzez SÜZEN

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca değerli ilgisi ve bilgisiyle hep yanımda olup, değerli tecrübelerini, zamanını ve desteğini benden esirgemeyen, yolumu her zaman aydınlatan sevgili hocam ve tez danışmanım Medipol Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Çağrı DELİLBAŞI**'na,

Büyük bir özveri, sabır ve sevgiyle bilgi ve tecrübesini bana aktaran doktora eğitimim sürecinde desteğini her daim hissettiğim kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam, Medipol Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dekanı Sayın **Prof.Dr. Sina UÇKAN**'a,

Yoğun çalışma temposu içerisinde bana zaman ayıran, temporomandibular eklemin ayrı bir boyutunu görmeme imkan sağlayan ve bilgilerini benimle paylaşan sevgili hocam **Prof. Dr. Hanefi KURT**'a,

Doktora eğitimim süresince teorik ve pratik olarak katkıda bulunan tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaşan bölümümüzde görev yapmakta olan değerli öğretim üyelerine, doktora eğitimimi anlamlı hale getiren birlikte çalıştığım araştırma görevlisi ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma ve tüm personelimize,

Bana hayatımın her döneminde destek olduklarını hissettiren, sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen ve sevgileriyle bana güç veren canım annem, babam ve ablama,

Sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	İ
BEYAN.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
RESİMLER LİSTESİ.....	Xİ
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	Xİİ
1-ÖZET.....	1
2-ABSTRACT.....	2
3-GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4-GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Temporomandibular Eklem Gelişimi ve Anatomisi .....	5
4.1.1. Temporomandibular Eklem Embriyolojisi.....	5
4.1.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi.....	6
4.1.2.1. Kemik Yapılar.....	7
4.1.2.2. Kıkırdak Yapılar.....	8
4.1.2.3. Eklem Diski.....	8
4.1.2.4. Retrodiskal Dokular.....	10
4.1.2.5. Eklem Kapsülü.....	11
4.1.2.6. Temporomandibular Eklem Ligamentleri.....	11
4.1.2.7. Sinovium, Sinovyal Sıvı.....	16
4.1.2.8. Temporomandibular Eklem Kasları.....	17
4.2. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri.....	23
4.2.1. Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Epidemiyolojisi.....	23
4.2.2. Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Etiyolojisi.....	24
4.2.3. Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Sınıflaması.....	31
4.2.3.1. Çiğneme Kası Rahatsızlıkları.....	34
4.2.3.1.1. Myofasial Ağrı Sendromu.....	34
4.2.3.2. Kondil-Disk Kompleksinde Düzensizlik.....	36
4.2.3.2.1. Redüksiyonlu Disk Deplasmanı.....	36
4.2.3.2.2. Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı.....	37

4.3. Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizliklerinin Tedavisi.....	38
4.3.1. Davranışsal Terapi.....	38
4.3.2. Farmakolojik Tedavi.....	39
4.3.3. Fizik Tedavi Yöntemleri.....	42
4.3.4. Oklüzal Splint Tedavisi.....	44
4.4. Pineal Bez ve Melatonin.....	45
4.4.1. Pineal Bez.....	45
4.4.2. Melatonin.....	48
4.4.2.1. Melatonin sentezi ve Metabolizması.....	48
4.4.2.2. Melatoninin Etki Mekanizması.....	52
4.4.2.3. Melatoninin Biyolojik Etkileri.....	54
4.4.2.3.1. Antioksidan Etkisi.....	54
4.4.2.3.2. İmmunomodulatör etkisi.....	55
4.4.2.3.3. Onkositik Etkisi.....	56
4.4.2.3.4. Endokrin Etkisi.....	57
4.4.2.3.5. Antienflamatuar Etkisi.....	57
4.4.2.3.6. Analjezik Etkisi.....	58
4.4.2.3.7. Antinosiseptif Etkisi.....	59
5. MAYERYAL VE METOD.....	63
6. BULGULAR.....	67
6.1. Hastaların Demografik Bilgileri.....	67
6.1.1 Hastaların Cinsiyet, Yaş ve Tedavi Gruplarındaki Dağılımı.....	67
6.1.2 Hastaların Sağlık ve Eğitim Durumları ile İlgili Bulgular.....	68
6.2. Klinik Muayene Bulguları.....	69
6.2.1. Ağrı Bulguları.....	69
6.2.2. Ağız Açıklığı Bulguları.....	71
6.2.3. Eklem Sesi Bulguları.....	88
7. TARTIŞMA.....	116
8. SONUÇ.....	128
9. KAYNAKLAR.....	130
10. EKLER.....	166
11. ETİK KURUL ONAYI.....	173



12. ÖZGEÇMİŞ.....177



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1: Temporomandibular eklemi oluşturan kemik yapıları.....	8
Şekil 4.2: Eklem Kartilajı ve Kollateral Ligament.....	12
Şekil 4.3: Eklem kapsülü ve lateral ligament.....	13
Şekil 4.4: TME'in aksesuar ligamentleri.....	15
Şekil 4.5: Diskomalleolar ligament.....	15
Şekil 4.6: Yüzeyel ve Derin Masseter Kas.....	19
Şekil 4.7: Temporal Kas, Temporal Tendon.....	20
Şekil 4.8: Medial pterigoid kas.....	21
Şekil 4.9: Lateral pterigoid kasın üst ve alt lifleri.....	22
Şekil 4.10: N-asetil-5metoksitriptamin (Melatonin).....	45
Şekil 4.11: Pineal Bez.....	46
Şekil 4.12: Melatonin Sentezi.....	48
Şekil 4.13: Melatonin Sentez Basamakları.....	50
Şekil 4.14: Melatoninin antioksidan özellikleri.....	55
Şekil 4.15: Melatoninin analjezik etkileri.....	59

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 4.1:</b> Temporomandibular eklemın gelişim aşamaları.....	6
<b>Tablo 5.1:</b> Tedavi grupları ve hasta sayısı.....	64
<b>Tablo 6.1:</b> Hastaların yaş, cinsiyet ve tedavi gruplarına göre dağılımı.....	67
<b>Tablo 6.2:</b> Tedavi gruplarının, genel sağlık ve ağız sağlığı açısından, tedavi öncesi değerlendirilmesi.....	68
<b>Tablo 6.3:</b> Tedavi gruplarının öğrenim durumu açısından değerlendirilmesi.....	68
<b>Tablo 6.4:</b> Yüzde ağrı varlığının tedavi gruplarına göre, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	69
<b>Tablo 6.5:</b> Ağrı yerinin tedavi gruplarına göre, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	70
<b>Tablo 6.6:</b> Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasında 1. ve 3. ay ağız açma miktarlarının değerlendirilmesi.....	71
<b>Tablo 6.7:</b> Tedavi gruplarında ayrı ayrı ağız açma miktarlarının tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	73
<b>Tablo 6.8:</b> Ağız açma miktarlarındaki farklar açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesi.....	75
<b>Tablo 6.9:</b> Maksimum yardımsız ve yardımla ağız açmada kas ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	77
<b>Tablo 6.10:</b> Maksimum yardımsız ve yardımla ağız açmada TME ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	78
<b>Tablo 6.11:</b> Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasında 1. ve 3. ay eksentrik hareket miktarlarının değerlendirilmesi.....	80
<b>Tablo 6.12:</b> Tedavi gruplarında ayrı ayrı eksentrik hareket miktarlarının tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	81
<b>Tablo 6.13:</b> Eksentrik hareket miktarlarındaki farklar açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesi.....	83
<b>Tablo 6.14:</b> Sağ lateral harekette kas ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	84
<b>Tablo 6.15:</b> Sol lateral harekette kas ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	85

<b>Tablo 6.16:</b> Sağ lateral harekette TME ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	86
<b>Tablo 6.17:</b> Sol lateral harekette TME ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	87
<b>Tablo 6.18:</b> Ağız açmada eklem sesinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	88
<b>Tablo 6.19:</b> Ağız kapamada eklem sesinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	89
<b>Tablo 6.20:</b> Sağ TME’de eksentrik hareketler sırasındaki eklem seslerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	90
<b>Tablo 6.21:</b> Sol TME’de eksentrik hareketler sırasındaki eklem seslerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi.....	91
<b>Tablo 6.22:</b> Temporal kasın arka bölümünün; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.ay sonrasında değerlendirilmesi .....	92
<b>Tablo 6.23:</b> Temporal kasın orta bölümünün; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.ay sonrasında değerlendirilmesi.....	93
<b>Tablo 6.24:</b> Temporal kasın ön bölümünün; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.ay sonrasında değerlendirilmesi.....	94
<b>Tablo 6.25:</b> Masseter kasın başlangıcının; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.ay sonrasında değerlendirilmesi.....	96
<b>Tablo 6.26:</b> Masseter kasın gövdesinin; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	97
<b>Tablo 6.27:</b> Masseter kasın yapışma yerinin; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.ay sonrasında değerlendirilmesi.....	98

<b>Tablo 6.28:</b> Arka mandibular bölgenin palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	99
<b>Tablo 6.29:</b> Mandibula altı bölgenin palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	100
<b>Tablo 6.30:</b> TME lateral kutubun palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	102
<b>Tablo 6.31:</b> TME posterior bölgenin palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	104
<b>Tablo 6.32:</b> Lateral pterygoid bölgenin palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	105
<b>Tablo 6.33:</b> Temporal tendonun palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	106
<b>Tablo 6.34:</b> Sternocleidomastoid kasın palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	107
<b>Tablo 6.35:</b> Trapeziusun palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi.....	109
<b>Tablo 6.36:</b> Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasında 1. ve 3. ay uyku kalite skorlarının değerlendirilmesi.....	110
<b>Tablo 6.37:</b> Uyku kalitesindeki farklar açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesi .....	111
<b>Tablo 6.38:</b> Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasında 1. ve 3. ay palpasyondaki toplam kas skorlarının değerlendirilmesi.....	111
<b>Tablo 6.39:</b> Palpasyonda toplam kas ağrısı skorlarındaki farklar açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesi.....	113
<b>Tablo 6.40:</b> Uyku kalitesi ile palpasyonda toplam kas ağrı skorları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi.....	114

## RESİMLER LİSTESİ

**Resim 4.1:** Kondil-Disk yapılarının anterosuperior, anterolateral, inferior görüntüsü.9

**Resim 5.1:** Çalışmada kullanılan melatonin tablet.....64



## SİMGELER VE KISALTMALAR

**TMD:** Temporomandibular Düzensizlik

**NSAİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar

**IZ:** Intermediate Zone

**GAG:** Glikozaminoglikanlar

**NA:** Nöropeptid A

**SP:** Substant P

**ASDA:** Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği

**MAO:** Monoamin Oksidaz inhibitörleri

**MAS:** Myofasiyal Ağrı Sendromu

**SSRI:** Selektif serotonin reuptake inhibitörleri

**R'luADD:** Redüksiyonlu Anterior Disk Deplasmanı

**R'suzADD:** Redüksiyonsuz Anterior Disk Deplasmanı

**COX:** Siklooksijenaz

**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktör  $\alpha$

**US:** Ultrasonografi

**mg:** miligram

**SKÇ:** Suprakiazmatik çekirdek

**NAT:** N asetil transferaz enzimi

**5-HTP:** 5-hidroksitriptofan

**cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat

**6-HMS:** 6-Hidroksimelatonininsülfat

**MT6s:** 6-sulfatoksimeletonin

**DT:** Davranışsal Terapi

**NE:** Nörepinefrin

## 1. ÖZET

### TEMPOROMANDİBULAR EKLEM (TME) İÇ DÜZENSİZLİKLERİ VE MYOFASİYAL AĞRI TEDAVİSİNDE MELATONİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıkları kas ve iskelet yapıları içeren multifaktoriyel etiyojolojiye sahip hastalıkları ifade eder ve hastaların çoğunda eklem ve kas semptomları sıklıkla birlikte görülür. Tedavisinde, ağrının kontrol altına alınması ve fonksiyonların geri kazandırılması amaçlanmaktadır. Bu bakımdan analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların kullanım alanı fazladır. TMD'nin semptomları uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Melatonin pineal bez tarafından salınan nöroendokrin bir hormon olup sirkadiyen ritim, uykunun düzenlenmesi ve antioksidan etki gibi fizyolojik fonksiyonlar sağlar. Ayrıca birçok çalışmada ağrı üzerine etkisi olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmanın amacı, TME internal düzensizlikleri ve myofasiyal ağrıda melatoninin ağrı ve enflamasyon üzerine etkisini incelemek, NSAİ ilaçlardan ve davranışsal terapiden farklı etkisi olup olmadığını ve uyku üzerindeki etkisinin ağrı ile ilişkisini değerlendirmektir. Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada yaşları 16 ile 65 arasında değişen 8'i (%17,8) erkek ve 37'si (%82,2) kadın toplam 45 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar melatonin, NSAİ ilaç ve davranışsal terapi olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay klinik parametreler RDC/TMD formu kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca uyku kalitesi tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay olmak üzere VASQS (VAS Quality Scale) kullanılarak değerlendirilmiştir. Melatonin grubunda 1. ay yüz ağrısı görülme oranı diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.011$ ;  $p_2:0.044$ ;  $p<0.05$ ). Ağız açıklıkları açısından tilcotil ve melatonin grupları arasında fark olmayıp ( $p>0.05$ ) davranışsal terapi grubu anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p_1:0.000$ ;  $p_2:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Kas ve eklem ağrısı değerlendirildiğinde melatonin grubunda ağrı görülme oranı en yüksek bulunmuş olup tilcotil grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak çalışmamızda uygulanan tedavi yöntemleri ile hastaların şikayetleri azalmış ve melatoninin TME hastalıklarında analjezik ve antiinflamatuvar olarak etkili olduğu, aynı zamanda uyku kalitesini artırdığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Temporomandibular eklem internal düzensizlik, myofasiyal ağrı, melatonin, analjezi



## **2. ABSTRACT**

### **EVALUATION OF EFFECTS OF MELATONIN ON TEMPOROMANDIBULAR JOINT (TMJ) INTERNAL DERANGEMENTS AND MYOFACIAL PAIN**

Temporomandibular joint disorders (TMDs) define muscular and skeletal disorders having multifactorial etiological factors and in most of these disorders joint symptoms associate with muscle symptoms. Treatment aims to control pain and regain the functions, therefore, analgesic and anti-inflammatory drugs are widely used. Moreover, symptoms of TMDs are generally associated with sleep disorders. Melatonin is a neuroendocrine hormone secreted by the pineal gland. It provides various physiological functions such as, regulation of circadian rhythm and sleep, as well as provides antioxidant effect and controls pain. The aim of this study is to compare effects of melatonin with NSAID drugs and behavioral therapy on TMJ internal derangements and myofascial pain, as well as on pain, inflammation and sleep quality. In this retrospective study, a total of 45 patients of whom 8 were males (17.8%) and 37 were females (82.2%) age ranging between 16 to 65 years were included. Patients were assigned into 3 groups, a melatonin group, a NSAID group and a behavioral treatment group. Preoperative and first month postoperative parameters were evaluated using RDC/TMD form. Besides, sleep quality was evaluated preoperatively, first and third month postoperatively using VASQS scale. In the first month, facial pain decreased significantly in the melatonin group compared to other two groups ( $p_1:0.011$ ;  $p_2:0.044$ ;  $p<0.05$ ). Mouth opening did not differ between the NSAID and the melatonin group ( $p>0.05$ ) but was significantly lower in the behavioral treatment group ( $p_1:0.000$ ;  $p_2:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Considering muscle and joint pain, the melatonin group showed the least pain but there was not a significant difference between the NSAID group ( $p>0.05$ ). As a conclusion, complaints subsided in all the treatment groups and melatonin can be considered as an agent that has analgesic and anti-inflammatory effects in TMDs and also enhances sleep quality.

**Key words:** TMJ internal derangements, myofascial pain, melatonin, analgesia

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

TME hastalıkları Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi'ne göre, çiğneme kasları, temporomandibular eklem ve ilişkili yapıları içeren bir grup rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır (1). Bulguları çene hareketleri sırasında çene ve çevre dokularında ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık ve klik, krepitasyon şeklinde sesler ile karakterizedir (2).

En yaygın TME hastalıkları arasında myofasial ağrı disfonksiyon sendromu, iç düzensizlikler, artrit ve travma yer almaktadır (3).

TME rahatsızlıklarının tedavisi amacıyla etiyolojik faktörle bağlantılı olarak birçok cerrahi ve konservatif tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Bu tedaviler temelde etiyolojinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle ağrının kontrol altına alınması ve fonksiyonların geri kazandırılmasını amaçlamaktadır. Bu bakımdan birinci basamak tedavi olarak analjezik ve antienflamatuar ilaçların kullanım alanı yaygındır (4,5).

TME ağrısı enflamasyonla ilişkilidir ve nonsteroid antienflamatuar (NSAİ) ilaçlar genellikle TME ağrısı için iyi bir farmakoterapotiktir. Enflamasyon mediatörlerinden aktif oksijen radikallerini inhibe eder ve lökositlerin migrasyonunu, fagositozunu engelleyerek gösterdiği antienflamatuar etkinin yanı sıra analjezik etkisi de vardır. Ancak bu ilaçların uzun süre kullanımları mide, duodenumda ve gastrointestinal sistemde (GİS) hasara yol açabilir (6).

TME hastalıklarının diğer semptomları insomnia ve obstruktif uyku apnesi gibi uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda TME hastalığı olan hastalarda uyku bozukluğu görülme oranı yüksek bulunmuş, ağrı ve uyku bozukluğu arasında ilişki ortaya konulmuştur (7,8).

Melatonin pineal bez tarafından salınan nöroendokrin bir hormondur ve sirkadiyen ritmi düzenler. Potent antioksidan olan melatoninin uyku bozuklukları, anksiyete, immün sistem ve onkositik etkilerinin yanı sıra birçok deneysel ve klinik çalışma ağrı ve enflamasyon üzerinde etkisi olduğunu ortaya koymaktadır (9,10).

Akut, inflamatuvar ve nöropatik ağrıda hayvan modellerinde melatoninin antinosiseptif rolü incelenmiştir. Antinosiseptif etkisinin spinal ve supraspinal düzeylerde gerçekleştiği ileri sürülmüştür.

Melatoninin endojen opioidler, iyon kanalları ya da periferde prostoglandin sentezini inhibe ederek analjezik etkisini gösterdiği düşünülmektedir (11). Uyku kaybının ağrı eşliğini düşürdüğü ve hiperaljeziye yol açtığı konusunda çalışmalar mevcuttur (12).

Klinik olarak melatonin fibromiyalji, depresyon, anksiyete, migren, irritabl barsak sendromu gibi kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır, bunun yanında akut cerrahi durumlarda anksiyeteyi azaltmak için ve hem preoperatif hem postoperatif analjeziyi iyileştirmek için kullanılmaktadır. Literatürde melatoninin TME hastalıklarında kullanımına dair Vidor ve ark. 2013 yılında myofasiyal ağrılı TME hastalarında yaptığı bir çalışmada analjezik olarak etkinliği bildirilmiş ve ağrı kesici kullanımını azalttığı gösterilmiştir (13).

Antinosisepsiyonda melatoninin rolü ve orofasial ağrı ve TME iç düzensizliklerinde potansiyel bir analjezik-antienflamatuvar olarak melatonin hakkında yeterli bilgi bulunmadığından bu çalışmamızda melatoninin diğer patofizyolojik mekanizmalarla ağrı ve enflamasyon üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık. Uyku bozukluğunun ağrı ile ilişkisi göz önüne alındığında, uyku düzenlemesini amaçlayan tedavilerin TME ağrısında yarar sağlayabileyeceği düşüncesinin yanı sıra TME hastalıklarında uyku kalitesini iyileştirerek melatoninin diğer analjezik-antienflamatuvar ilaçlardan ve davranışsal terapiden farklı etkisi olup olmadığını ve uyku üzerindeki etkisinin ağrı ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Temporomandibular Eklem Gelişimi ve Anatomisi

#### 4.1.1. Temporomandibular eklem embriyolojisi

Temporomandibular eklem oluşumundaki morfogenetik olaylar gebeliğin 7. ve 21. haftaları arasında meydana gelmektedir. TME'nin gelişimi esnasında 7. ve 8. haftalarda ilk tanımlanabilen yapı artiküler fossadır. Bu zamanda belirli bir çerçeve olmadan görülebilen mandibular kondil, temporal kemik ve artiküler diskte de sadece embriyolojik bir yoğunlaşma vardır (14,15). TME'deki bu yapılar 1. faringeal arkta gelişmektedir (16).

TME'nin embriyolojik gelişimini Merida ve ark. 3 aşamada tanımlamışlardır (17).

1. Blastemik aşama
2. Kavitasyon aşama
3. Maturasyon aşama

Hamileliğin 7. ve 8. haftalarında tomurcuk aşaması meydana gelir. Burada mezenşimal iki tomurcuk gelişir. Bu tomurculardan biri eklem kondil komponentini bir diğeri ise temporal komponentini oluşturur.

Kavitasyon aşamasında iki tomurcuk arasına sıkıştırılmış mezenşim gelecekte oluşacak diskin alt ve üst sinoviyal katmanlarını bölen fibröz dokunun katmanlarına farklılaşır.

Alt eklem boşluğu 9. haftada üst eklem boşluğu 11. haftada gelişmeye başlar (16). 14. haftadan sonra her iki eklem boşluğunun oluşumu da tamamlanmıştır (18). Temporal kemikteki artiküler fossanın kemikleşmesi de 10. ve 11. haftalar arasında başlar. Fossadaki kortikal tabaka ve trabeküler kemik gelişimi kondilden daha hızlı gerçekleşir. Zygomatik arkın yerinde çıkıntı ile başlayan fossa anteromedial yönde büyüme gösterir. Artiküler eminensin gelişimi aynı zamanda başlar. 10. ve 11. haftalarda Meckel kıkırdağının latereline kümelenen hücrelerden başlangıçta kıkırdak yapıda olmak üzere kondil gelişimi başlar. Enkondral kemik formasyonu gelişerek mandibula ile füzyon yapar (18).

Maturasyon safhası 12. haftadan doğuma kadar devam eder. 9. ve 11. haftalarda demetler halinde ortaya çıkan eklem kapsülünün 17. haftada sınırları belirginleşir ve açıkça görülebilir hale gelir. Araya giren kırkırdak da 19. ya da 20. haftada görülür. 26. haftadan sonra hücrel ve sinoviyal yapılarının diferansiyasyonu tamamlanır (14) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Temporomandibular eklem gelişim aşamaları (14)

Hamilelik Dönemi	TME Gelişimi
7-8 hafta	Tomurcuk aşaması: Kondiler blastem ve glenoid fossa ve formasyonu
9 hafta	Kavitasyon aşaması: Alt eklem boşluğu formasyonu
11 hafta	Kavitasyon aşaması: Üst eklem boşluğu formasyonu
17 hafta	Eklem Kapsülü gelişir
19-20 hafta	Eklem içerisinde kartilaj gelişir
26 hafta	Eklem yapısının daha da olgunlaşması

#### 4.1.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi

Temporomandibular eklem veya kraniyomandibular eklem dış kulak yolunun önünde yer alan mandibulanın prosesus kondilarisi ile temporal kemiğin fossa artikularisi arasında yer alan hem morfolojik hemde fonksiyonel olarak en kompleks yapıya sahip vücuttaki en küçük eklemlerden birisidir (19-21).

TME hem kayma (translasyon) hareketi yapan artroidal hem de dönme (rotasyon) hareketi yapan ginglimoid eklem özellikleri taşıdığından dolayı ginglimoartroidal eklem olarak adlandırılır (19,22).

Fossa artikularis ve mandibular kondil arasında hareketleri kolaylaştıran eklem diski bulunmaktadır. Bu disk aracılığı ile alt ve üst eklem boşluğu olarak ikiye ayrılır. Üst eklem boşluğunda translasyon hareketi alt eklem boşluğunda ise rotasyon hareketi yapılmaktadır.

TME; kemik yapılar, kırık yapılar, artiküler disk, retrodiskal dokular, eklem kapsülü, sinoviyum ve sinoviyal sıvı, eklem ligamentlerinden oluşmaktadır (23,24).

#### 4.1.2.1 Kemik yapılar

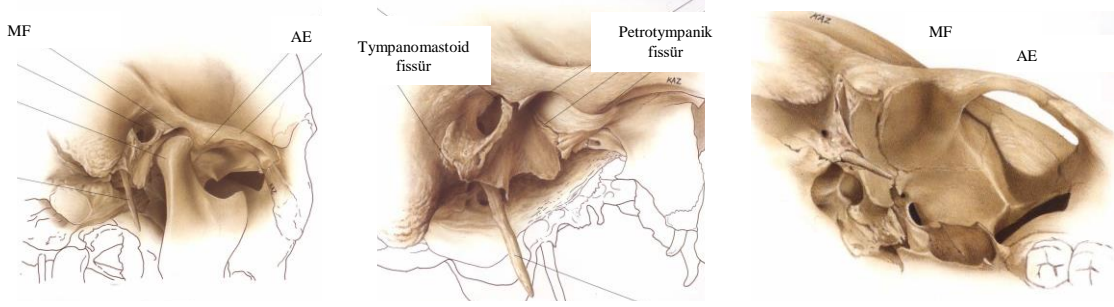
TME'yi oluşturan yapılar temporal kemik ve mandibula kondilidir. Eklem kaput mandibula ile temporal kemiğin fossa mandibularisinin fissura petrotimpanikanın önünde kalan kısmı arasında oluşur (Şekil 4.1).

Mandibula;

Mandibula alt dişleri destekleyen ve U şeklinde bir kemiktir. Alt yüz iskeletini oluşturur. Kafatasına kemik ataçmanı yoktur. Mandibular kondilin artiküler yüzeyi aracılığı ile temporal kemikle eklem yapar. Yetişkin mandibular kondili en geniş çapın mediolateral yönde olduğu düzensiz bir elips şeklindedir. Bireyler arası ve aynı bireyde sağ/sol kondil arasında farklılıklar bulunmaktadır. İki kondilin aksları arasındaki açı  $145^{\circ}$ - $160^{\circ}$  dir. Mandibular kondil mediolateral olarak 15-20 mm ve anteroposterior olarak 8-10 mm boyutlarındadır. Transversal düzlem ile mediolateral açılma  $15^{\circ}$ - $33^{\circ}$  dir. Horizontal düzlemle ise  $0^{\circ}$ - $48^{\circ}$  arasındadır (22,24,25).

Temporal kemik;

Temporal kemiğin artiküler yüzeyi 3 bölümden oluşmakta olup posteriorunda glenoid fossanın konkavitesi, anteriorunda artiküler eminensin konveksitesi ve preglenoid düzlemdir. Mandibular fossa en büyük kısmı oluşturur ve artiküler eminensin posteriorundadır. Post glenoid çıkıntıya kadar uzanan mandibular kondilin oturduğu konkav bir alandır. Arka duvarını dış kulak yolunun ön duvarı olan timpanik tabaka oluşturur. Glenoid fossanın kemik tepesi ince bir kemikten oluşur ve eklemi orta kranial fossadan ayırır (en az 2 mm). İnce olması nedeniyle fossaya gelen kuvvetler artiküler eminensin posterioruna yönelmektedir. İkinci bölüm konveks çıkıntı olan artiküler eminensdir. Yoğun ve kalın kemikten oluşan artiküler eminens TME fonksiyonuna en çok katılan ve stres alan bir komponenttir. Lateralinde kollateral ligamentlerin tutunabileceği artiküler tüberkül bulunmaktadır. Üçüncü kısım ise artiküler eminensin önünde yer alan preglenoid düzlemdir (19,22,24,26).



**Şekil 4.1.**TME'yi oluşturan kemik yapıları (MF: fossa mandibularis, AE: artiküler eminens) (27)

#### **4.1.2.2. Kıkırdak yapılar**

TME'yi oluşturan kemik yüzeylerin üstünü fibröz bağ dokusu yapısında eklem kıkırdağı örter. Kıkırdağın fibröz komponenti yoğun olup kıkırdak hücresi azdır. Bu yapılar avasküler tipte olup sinoviyal sıvıdan difüzyon yoluyla beslenmektedir. Kalınlığı 0,1-1 mm arasında değişmekte olup kalınlık üzerine gelen basınç kuvvetine göre değişmektedir. Fazla yük gelen bölgelerde daha kalındır. Bu şekilde fazla stres gelen bölgelerde elastik özellik göstererek aşırı yükleri absorbe eder (22). Ayrıca fonksiyonel streslere karşı remodeling ve rejenerasyon özelliğine sahiptir (22,25).

#### **4.1.2.3. Eklem diski**

Artiküler disk temporomandibular eklemde en önemli anatomik yapıdır. Mandibular kondil ve temporal kemiğin artiküler fossa, artiküler eminens komponentleri arasında yer alan uzun ekseni çapraz olarak yerleşmiş sıkı oval ve fibröz bir plaktır (24). Eklemi daha geniş üst kompartman ve daha küçük alt kompartman olmak üzere iki kompartmana ayırır (24).

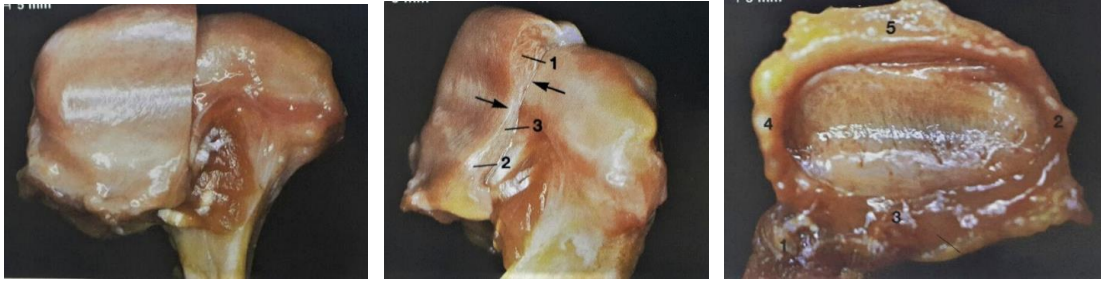
Fonksiyonel olarak anterior, intermediat ve posterior olmak üzere 3 bölüme incelenir. Anterior bant kalın intermediat zone (IZ) ince ve posterior bant en kalın bölümü olup önden arkaya kalınlık oranı 2:1:3 şeklindedir. Diskin en ince olduğu yer IZ'un lateralidir ve yaklaşık 0,4 mm kalınlığındadır (22,28) (Resim 4.1).

Diskin anatomik formu bikonkavdır. Normal bir TME de sentrik ilişkide disklin orta bölümü kondilin ön-arka yönde dış bükeyliği ile ve üst yüzeyi artiküler eminens

ile uyum gösterecek şekilde biçimlenmiştir. Diskin ön bölgesi kondilin önünde yer alır (29). Diskin posterior kısmı arkaya doğru uzanarak vasküler yapılardan zengin retrodiskal alana yapışmaktadır (22,28).

Artiküler disk kondile medial ve lateralde kollateral ligamentler aracılığı ile tutunmaktadır. Bu sayede kondil ile uyumlu olarak hareket etmesi sağlanır (30). Fibrokartilojen diskın ekstraselluler matriksini kollajen tip 2, glikozaminoglikanlar (GAG) ve proteoglikanlar oluşturmaktadır. Proteoglikanlar pars intermediate bölgede yoğun demetler şeklinde sagittal doğrultuda yerleşir. Anterior ve posteriordaki transvers lifler ile iç içe geçerler. Diskin her bölümünde elastik lifler bulunmakta olup eklemin anterior ve medial kısmında sayıca fazladır. Histolojik olarak incelendiğinde fibroblast benzeri hücreler, fibrokondrositler ve kondrosit benzeri hücrelere rastlanmaktadır. Artiküler diskte artiküler kartilaja oranla su miktarı fazladır, ancak GAG'ların miktarı azdır. Bu sayede disk yumuşak ve geçirgendir. Hacim olarak gerilme direncini koruyan tip 1 kollajen lifler baskındır. Eklem diskının GAG'ları ise dermatan sülfat ve kondroitin sülfattır. Az miktarda hyaluronik asit ve heparan sülfat mevcuttur (19,31-34).

Artiküler disk ekleme gelen kuvvetleri dağıtmanın yanısıra kondilin temporal kemiği kaplayan yumuşak dokuları sıkıştırmasını engeller ve viskoelastik özelliğinden dolayı gelen stresleri absorbe eder ve tampon görevi görür.



**Resim 4.1.** Kondil-Disk yapılarının anterosuperior, anterolateral, inferior görüntü (18)



#### 4.1.2.4. Retrodiskal dokular

TME'nin posterior kısmı bilaminar bölge, retrodiskal pad, retrodiskal alan, posterior ataçman, retroauriküler yastık olarak çeşitli çalışmalarda adlandırılmıştır (18). Diskin posteriorunda yer alan bu yapı oldukça yoğun proprioseptif ve nosiseptif reseptör ve damar ağına sahiptir (35). Üst ve alt olmak üzere 2 tabaka ve bunların ortasında sayısız damar sinir, yağ dokusu içeren genu vaskulosum yer almaktadır (36,37).

Superior retrodiskal lamina gevşek yapıda fibröz ve elastik fibrillerden oluşur ve diskın üst kısmını postglenoid tüberkül ve timpanik plakaya bağlar. Aşırı translasyon hareketini engeller. İnfierior retrodiskal lamina ise daha sıkı kollagen lifler içermekte olup diskın alt kısmını kondile bağlar. Rotasyonel hareketlerde diskın kondil üzerinde aşırı rotasyonunu engeller (19,22,38).

Fizyolojik ağız kapalı pozisyonda retrodiskal dokular gevşek yapıdadır. Diske kuvvet uygulamaz. Ağız açılırken diskın öne kayması sırasında bu yapıların gevşek yapıda olması nedeniyle gerekli serbestlik sağlanmaktadır. Ağız çok açıldığında retrodiskal dokular 6-9 mm gerilerek uzarlar (35). Fossa ile temasta olan retrodiskal lamina ağız açılırken diske çekici bir güç oluşturmaktadır. Alt retrodiskal laminanın normal uzunluğu gerilim nedeniyle oluşan pasif tutuculuk sayesinde düzgün kondil disk ilişkisi sağlamaktadır (39).

Yapılan çalışmalarda kondil hareketi esnasında retrodiskal dokular içindeki venöz pleksus yoluyla içeri-dışarı kan akımı yoluyla dokulardaki basıncın dengelendiği ve retrodiskal dokunun ağız tam açıldığı zaman hacminin 4-5 katına çıkarak içinde negatif basınç geliştiği bildirilmiştir. Bu pompalama mekanizması TME'nin beslenmesi ve kayganlığı için büyük bir öneme sahiptir (40).

#### **4.1.2.5. Eklem kapsülü**

Temporomandibular eklemin kemik yapıları ince fibröz bağ dokusundan oluşan kapsül ile kaplıdır. Lateral, medial, posterior duvara ilaveten üst ve alt kısımlarına ayrılan ön duvarı mevcuttur.

Kapsül artiküler eminensin önü, mandibular fossa kenarları ve kondil boynuna yapışmaktadır. Eklem diski önde ve arkada eklem kapsülüne elastik fibriller aracılığı ile bağlanır. Bu şekilde kondil başı ve kapsülün birlikte hareket etmesi sağlanır. Ön tarafta kapsül ve diski birbirinden ayırmak zordur. Bu bölgede lateral pterigoid kas eklem diski ve kondile yapışır. Arka bölgede ise eklem diski kapsüle damardan zengin sinir lifleri bulunan gevşek bir bağ dokusu aracılığı ile bağlıdır. Medial ve lateralde disk ve kapsül kondilin medial ve lateral kutuplarına sıkıca tutunmuştur. Anterior kapsül gevşek bağ dokusu yapısından dolayı gelen yüklere diğer duvarlar kadar dayanıklı değildir (18).

Kapsülün iç yüzeyini sinoviyal membran oluşturmaktadır. Sinoviyal membran avasküler kıkırdağı besleyen ve sürtünmenin azalması için eklem lubrikasyonunu sağlayan sinoviyal sıvıyı üretir (41). Eklem yüzeylerinin kayganlık mekanizması boundry diye adlandırılan çene hareketleri sonucu sinoviyal sıvının hareket etmesi ve weeping diye adlandırılan kıkırdağın bir miktar sinoviyal sıvıyı depolama özelliği şeklinde 2 mekanizma ile gerçekleşir. Fonksiyonel basınçta dinamik ve statik yüklere karşı sürtünmenin azaltılması amacıyla kıkırdaktan sinoviyal sıvı tekrar eklem içine salınır (18,22,42).

#### **4.1.2.6. Eklem ligamentleri**

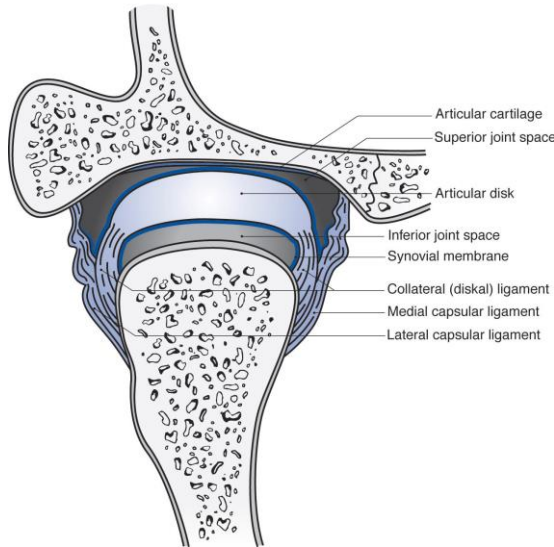
Tüm eklemlerde olduğu gibi TME'de de kollajen bağ dokusundan oluşan ligamentler eklem fonksiyonlarında aktif olarak yer almayıp eklem kapsülü ile beraber eklem hareketlerini kısıtlayarak yapıların korunmasında önemli rol oynarlar (3). Esneme özellikleri olmamasına rağmen yoğun kuvvete maruz kalınca uzayabilirler.

Eklem hareketlerine rehberlik, stabilizasyon ve hareketlerin sınırlanması olmak üzere 3 ana görevi mevcuttur (22,43).

TME'yi destekleyen 3 adet fonksiyonel ve 2 adet aksesuar ligament bulunmaktadır.

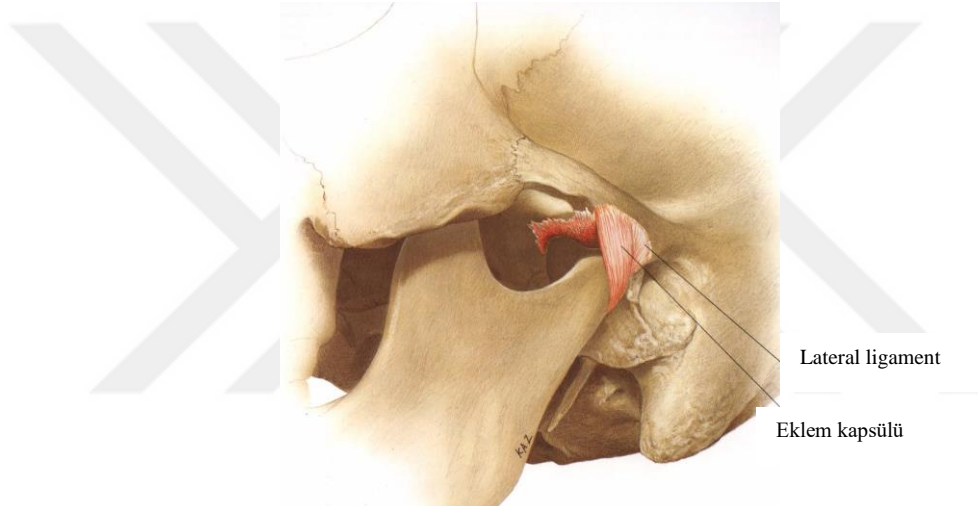
- 1.Kollateral Ligament
- 2.Kapsüler Ligament
- 3.Temporomandibular Ligament

**Kollateral ligament:** Diskal ligament olarak da adlandırılan kollateral ligamentin lateral kısmı diskin lateral kenarını kondilin lateral kısmına medial kısmı ise diskin medial kenarını kondilin medial kutbuna bağlamaktadır. Mediolateral olarak da eklemi alt ve üst eklem kavitesine ayırırlar. Diske yapıştıkları için kondilin öne ve arkaya hareketleri sırasında diskin kondil ile birlikte hareket etmesine yardımcı olurlar. Diskin kondilden uzaklaşmasını sınırlandırarak eklemde kondil ve artiküler disk arasında meydana gelen rotasyon hareketinde görev alır (20,22,23). Kollateral ligamentler damar ve sinir dokusuna sahiptirler. Bu sayede eklemde pozisyonu ve hareketi açısından bilgi sağlar ve ligamentlere gelen aşırı yük ağrı oluşumuna neden olur (22) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Eklem Kartilajı ve Kollateral Ligament (19)

**Kapsüler ligament:** Kapsüler ligamentin fibrilleri üstte temporal kemiğin eklem sınırları fossa mandibularis ve tüberkülüm artikülareye altta kondil boynuna tutunurlar. Anteromedial, medial ve posteriorda oldukça incedir. Artiküler tüberküle tutunduğu anterolateral ve lateralde ise kalındır. Kapsüler ligamentin güçlendirilmiş lateral kısmı temporomandibular ligamenti oluşturur. Medial ve lateralde kollateral ligamentlerle birleşir. Kapsüler ligament eklem lateral, medial ve inferiordan gelen kuvvetlere karşı gelerek eklem dislokasyonunun önlenmesinde rol oynar. Diğer önemli görevi eklemi sararak sinoviyal sıvının devamlılığını sağlamaktır (Şekil 4.3). Kapsüler ligament iyi innervedir ve eklem pozisyonu ve hareketleri ile ilgili proprioseptif geri bildirim sağlar (19,20,22).



**Şekil 4.3.** Eklem kapsülü ve lateral ligament (27)

**Temporomandibular ligament:** Kapsüler ligamentin güçlendirilmiş, sıkı fibrillere sahip lateral kısmı lateral ya da temporomandibular ligament olarak bilinir. Yapısı geniş yelpaze şeklinde yüzeysel kısım (oblik) ve dar derin kısım (horizontal) olmak üzere 2 katmandan oluşmaktadır.

Yüzeysel kısım tüberkülüm artikülarenin dış yüzeyinden ve zigomatik çıkıntıdan başlar arkaya ve aşağı doğru ilerleyerek kondilin hemen altında yer alan boyun kısma tutunur. Kondilin aşırı öne hareketini engelleyerek rotasyonel ağız açma miktarını sınırlar.

İç horizontal kısım tüberkülüm artikülarenin dış yüzeyinden ve zigomatik çıkıntıdan başlar arkaya doğru horizontal uzanır ve kondilin lateraline tutunur. Kondil ve diskin posterior hareketini sınırlandırarak retrodiskal dokuları travmadan korur ve pterigoid lateral kasın liflerinin fazla uzamasını engeller (20,22,).

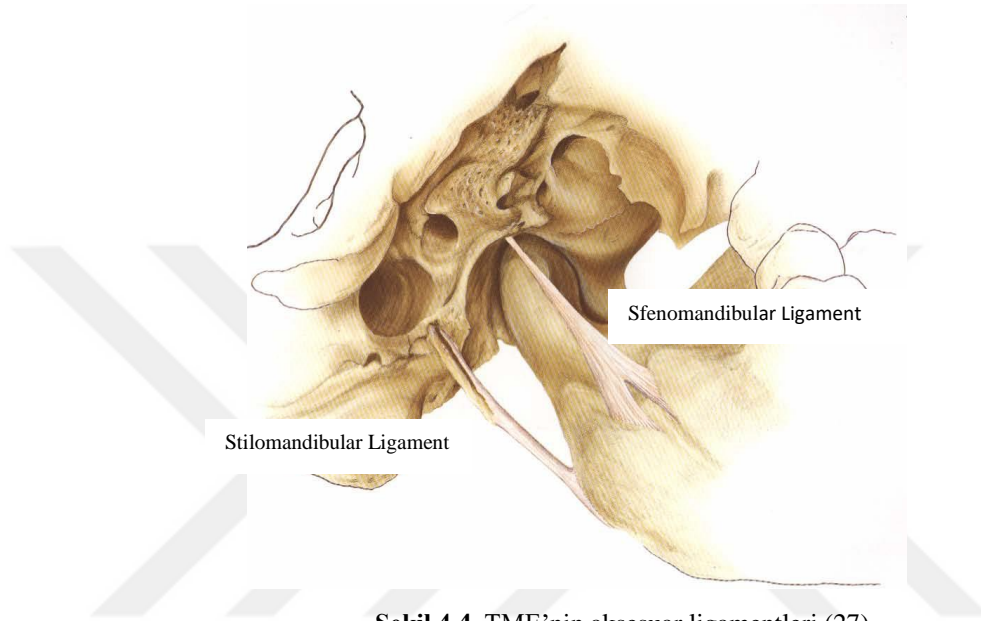
**Retinaküler ligament:** 1995 yılında bulunan glandula parotidea ile ramus mandibula arasında yerleşmiş olan bu ligament 5 cm uzunluğunda 2 cm genişliğindedir. Üstte artiküler tüberkülün ön ve arka kısmına dış kulak yolu kartilajına pterigoid lateral kasın arka kısmına, temporomandibular ligamentin dış kısmına, kondil ve retrodiskal dokuya yapışarak başlayan ligament aşağıda incelenerek mandibula angulus bölgesi hizasında masseter kas fasyasına tutunur. Fibröz yapıda olup masseter kasın fonksiyonu (kontraksiyonu) esnasında oluşan kuvvetleri retrodiskal dokuya ve eklem iletir (20,44).

**Sfenomandibular Ligament:** Meckel kıkırdağının kalıntısı olan bu ligament sfenoid kemiğin spinasından başlayıp aşağı doğru gittikçe genişleyerek ramus mandibulanın iç yüzeyinde bulunan foramen mandibulanın önünde yer alan ve üst kısmı boyunca uzanan lingula mandibulaya tutunur. Arka ve ön sınırları belirgin değildir ve ince bağ dokusu tabakasından oluşmuştur. Ağız açma-kapama esnasında mandibular kanaldan çıkan sinir-damar paketini korur. Mandibulanın hareketlerinde kısıtlayıcı bir etkisi yoktur (20,22) (Şekil 4.4).

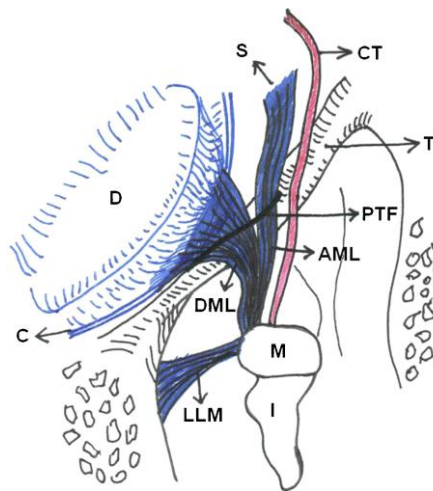
**Stilomandibular Ligament:** Glandula parotideanın derininde bezin ve kapsülün mandibula ve stiloid prosesin arasındaki kısmının kalınlaşarak kendi üzerine katlanması ile oluşur. Stiloid çıkıntıdan başlayarak aşağı öne doğru ilerleyerek ramusun arkası ve mandibula angulusuna yapışır (20). Liflerin çoğu mandibular ramusun alt arka köşesine tutunur. Diğerleri iç pterigoid kasın iç yüzeyindeki derin fasyaya uzanır. Çene açılırken dinlenme pozisyonundadır. Mandibulanın protruziv hareketi sırasında gerilirken, mandibula açıldığında gevşer (20,22,45).

Bu ligamentlerin dışında ilk defa 1962 yılında Pinto eklem kapsülünün medial duvarı ve malleus arasında diskomalleal ligamenti tanımlamıştır. Önceleri malleusta

kas başlangıcı olarak düşünülmüş sonradan fibroelastik yapıda olduğu ve sfenomandibular ligament ile aynı morfolojiye sahip olduğu görülmüştür. TME'nin %29'unda ayrı bir ligament olarak görülmektedir (46-50). Kapsülün medial duvarında ise 1980'de tanımlanan ip şeklinde ve destek oluşturan tanaka ligamenti yer almaktadır (51) (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. TME'nin aksesuar ligamentleri (27)



Şekil 4.5. Malleus (M), incus (I), temporal kemik (T), petrotympanic fissur (PTF), articular disc (D), discomalleolar ligament (DML), anterior malleolar ligament (AML), lateral ligament of malleus (LLM), sphenomandibular ligament (S), chorda tympani (CT). (20)

#### 4.1.2.7. Sinovium ve sinoviyal sıvı

TME kapsülünün iç yüzeyini döşeyen 1-4 hücre tabakası kalınlığında sinoviyal membran 2 tabakadan oluşmaktadır. İlk tabaka eklem boşluğunun yüzeyini çevreler ve intima olarak adlandırılır. İkinci tabaka ise kan damarlarından zengin subintima olarak adlandırılan destekleyici tabakadır (23,52). İntima mikrovillus ve daha büyük alar kıvrımlar oluşturur. Eklem hareketi için gerekli yağ ve hyalunat gibi moleküler kayganlaştırıcılar dahil eklem içi yapılara besin ve metabolik ihtiyaçları sağlayan sinoviyal sıvıyı üretir. Subintima veya lamina propria tabakası ise GAG ve Tip I, III, V, VI fibrilleri içeren bağ dokusudur. Tip A ve tip B olmak üzere 2 hücre tipini içerir. Tip A fagositik fonksiyonlara sahip olan ve inflamasyonu yönlendiren bir makrofaj türüdür. Tip B ise fibroblastlara benzeyen ve sekretuar fonksiyonları yerine getiren hücrelerdir (53,54).

Keys 1932'de sinoviyal membranı aerolar, fibröz ve adipoz olarak 3 tipte sınıflamıştır.

Aerolar tip: subintima tabakası yoğun damarsal ağ içerir. Gevşek bağ dokusu yapısında ve kalın bir hücresel tabakası vardır.

Fibrotik tip: İnce bir hücre tabakası vardır ve yoğun bağ dokusu içerir.

Adipoz tip: Patolojik durumlarda ve yaş ilerlediğinde artan yağ hücrelerini içeren yapıdır (54,55).

#### Sinoviyal sıvı

Dokulardan salınan berrak açık sarı visköz ve yüksek oranda hyalüranik asit içeren plazma filtratından oluşur. Sinoviyal sıvı içerisinde bulunan proteinler plazma proteinleri ile aynıdır. Ancak yüksek albümin yüzdesi ve düşük  $\alpha_2$  globulin ile toplamda daha düşük protein içerir. Sinoviyal sıvıda bulunan alkalın fosfataz kondrositler tarafından üretilir. Sinoviyal sıvıda ayrıca hücre sayısı  $200 \text{ mm}^3$ 'den az olarak lökositler de mevcuttur (19,23,56).

Üst eklem boşluğunda 1,2 ml alt eklem boşluğunda ise 0.9 ml sinoviyal sıvı mevcuttur. Sinoviyal sıvı eklem dokuları için metabolik ihtiyaçları karşılayarak artiküler yüzeyler arasında lubrikasyonu ve eklem boşluğundaki yıkım ürünlerinin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (22,25).

#### **4.1.2.10. TME Kasları**

TME ve mandibula hareketlerinin değerlendirilmesinde fonksiyonel anatominin bilinmesi önemlidir. Mandibulanın pozisyonlanmasında çeneyi açan ve kapatan kasların uyumlu ve dengeli çalışması önemli rol oynar.

Çiğneme fonksiyonu başlıca çiğneme kasları tarafından yürütülmekte olup bu çiğneme sisteminde yer alan kasların tamamı çizgili kastır ve istemli olarak fonksiyon görürler. Fonksiyon sırasında tek bir kas olarak görülseler dahi esasen birçok kas lifinden oluşmaktadırlar. Her bir kas lifinde yer alan miyofibrillerin içerisinde yan yana dizilmiş en az 1500 miyozin filamentleri mevcuttur. Aktin ve miyozin olarak adlandırılan bu kas filamentleri büyük protein molekülleri olup kasın kasılma işlevinde görev alırlar (57). Mandibulaya bağlı kaslar bir dereceye kadar mandibula hareketini etkiler sadece mandibula ramusa bağlananan 4 büyük kas çiğneme kası olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte hepsi bilateral olan toplamda 12 kas mandibular hareketleri etkiler. Kas çiftleri simetrik hareketler için birlikte asimetric hareketler için tek taraflı olarak işlev görebilir (19). Anatomik olarak çiğneme kasları basit ve kompleks olmak üzere 2 grupta incelenir. Digastrik ve lateral pterigoid kaslar basit kaslar arasında yer alırlar. Bu kaslar fonksiyonel mandibula hareketleri meydana getirmek için çok fazla güç harcamaya ihtiyaç duymazlar. Yapılarındaki paralel kas lifleri, sıralar halinde düzenli sarkomerler sayesinde yeterli kas kasılması oluşturabilmektedir. Kasılma esnasında her bir kasın çapı kendinin orta hattına ulaştığında en yüksek seviyeye ulaşmış olmaktadır (18).

Kompleks kaslar ise birçok aponevrozu ve değişen büyüklükleri olan temporal, masseter ve medial pterigoid kasları içerir. Fonksiyon sırasında aponeurozlar değişebilir ve deforme olabilir. Bu gruptaki kas lifleri kasılmalar esnasında oblik olarak çalışır. Kompleks bir kas  $\text{cm}^2$  başına 30-40 N'luk kuvvet üretebilir (18). Çeneyi

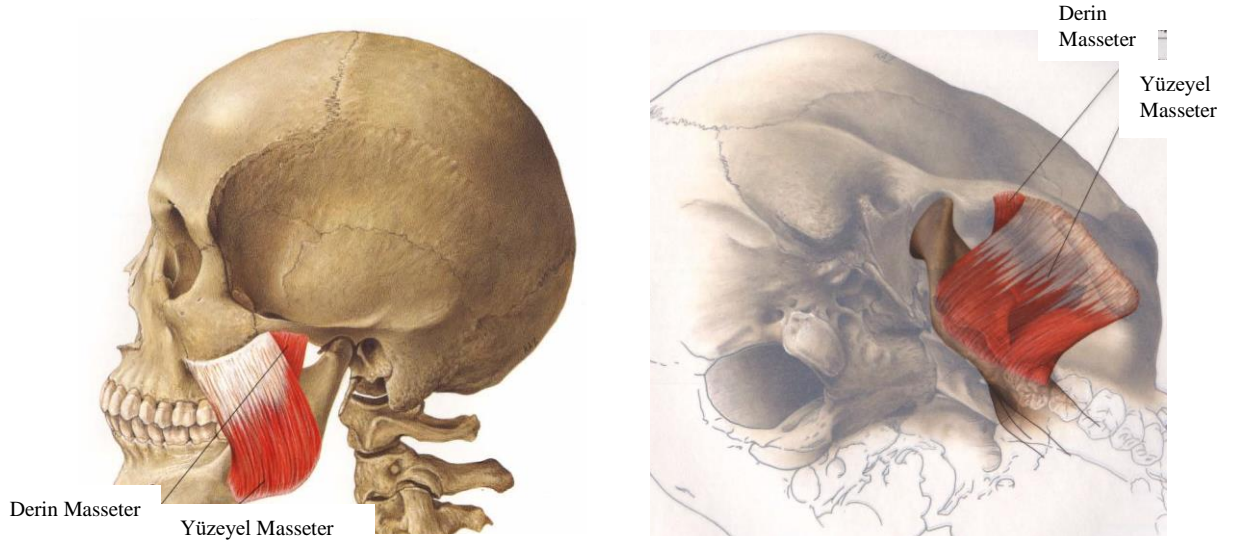


kaldıran kasların devamlı aktivitesi sayesinde eklemin stabilitesi sağlanır. Eklemin sert ve yumuşak dokuları arasındaki dengenin bozulması patolojilerin oluşmasındaki en büyük etkenlerden biri olarak görülür. Kas aktivitesi arttıkça kondil diske disk te fossaya doğru kuvvetle itilir.

### **Masseter Kası**

Masseter kası zigomatik arkın anterior 2/3'ünden çıkar ve oblik olarak ramusun lateral yüzeyine dikdörtgen şeklinde uzanır. Yüzeysel ve derin olmak üzere 2 bölümü vardır. Yüzeysel kısım zigomatik arkın alt sınırından güçlü tendonlar halinde çıkar. Anterior konumda olan fibriller zigomatik çıkıntının dış köşesinden çıkar. Posteriorunda zigomatikotemporal suturda yüzeysel kısım sonlanır (Şekil 4.6). Medialden bakıldığında masseter kasının fibrilleri mandibula angulus bölgesine bağlamak için aşağı ve arkaya yönelmiştir. Masseterin yüzeysel kısmı ramusun lateral yüzeyinin yaklaşık yarısını kaplar (25,43,58). Posteriorunda kasın fibrilleri anguler bölgenin posterior ve inferior kısmını kaplar ve medial pterigoid kas fibrilleri ile burada birleşir. Bu birleşime pterigomasseterik sling adı verilir. Derin kısım üçgen şeklindedir. Tabanı posterior ve tepe noktası anteriora bakar. Arcus zigomaticusun 1/3 arka ve iç kısmından başlar ve lifleri öne ve aşağı uzanarak ramus mandibulanın dış yüzeyi ile prosesus koronoideusun dış yüzeyine doğru uzar. Derin kısımdaki fibriller vertikal şekilde seyrederken yüzeysel olan kısımda fibriller 30°-40° açı yaparak ilerler.

Masseter kası mandibulanın güçlü bir elavator kasıdır. Lateralden bakıldığında derin masseter mandibulanın üzerinde vertikal kuvvet uygular. Aksine süperfisyal masseter vertikal ve hafifçe öne kuvvet uygular. Anterior yönde uygulanan bu kuvvet molarların oklüzal düzlemine yaklaşık dik olarak gelir (25,59).



Şekil 4.6. Yüzeyel ve Derin Masseter kas (27)

### Temporal Kas

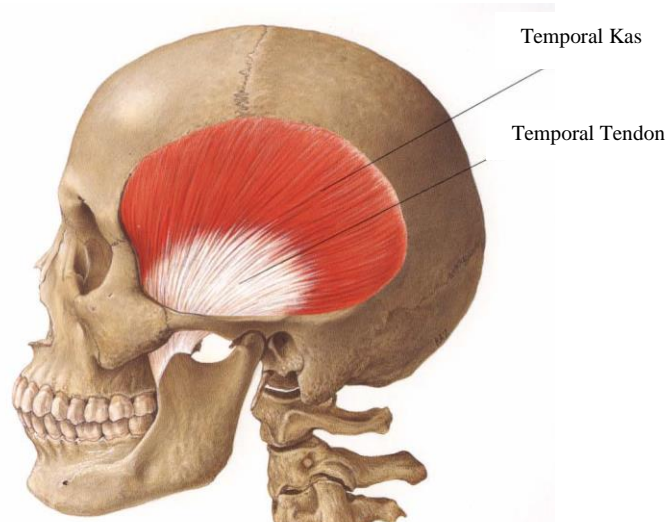
Büyük, geniş ve yelpaze şeklindeki temporal kasın orijini kafatasının lateral yüzeyidir. Kasın bağlandığı yerin küçük bir kısmı parietal kemikte büyük bir kısmı ise temporal kemiğin sokuamoz kısmı ve sfenoid kemiğin büyük kanadı üzerinden geçen superior ve inferior temporal çizgiler arasındaki temporal fossadadır (Şekil 4.7). Öne doğru frontal kemiğin temporal yüzeyine uzanır. Kas fibrilleri ve tendonlar temporal kemik ile orbitayı ayıran postorbital septumdan da kaynağını alır (23,25).

Temporal kasın çoğu fibrilleri temporal fasyanın medial yüzeyinden kaynağını alır. Temporal fasya superior temporal çizgiye ve zygomatik arkın üst kısmına bağlanır. Superior temporal çizgiden aşağı doğru gittikçe temporal fasya kalınlaşır ve ikiye ayrılır. Yüzeyel kısım zigomatik arkın lateral yüzeyi boyunca devam ederek derin kısım ise zigomatik arkın medial yüzeyi boyunca devam ederek periosta tutunur. Temporal kasın yüzeyel ve derin kısımları düzensiz bağ dokusu ile birleşir. Kasın dış kısmı kalınlaşmıştır ve palpe edildiğinde kemik hissi verir (25).

Temporal kasın fibrilleri zygomatik ark ve kafatasının lateral kısmı arasındaki açılımda birleşir. Koronoid çıkıntının ucu bu açılıma denk gelir. Kasın büyük bir

kısmını oluşturan anteriorundaki fibriller vertikal olarak seyrederek. Orta kısmındaki fibriller ise oblik seyrederek. Posteriorundaki kas fibrilleri ise horizontal olarak seyrederek. Temporal kasın orta ve posterior kısımları koronoid çıkıntının tepesine ve posterioruna bağlanır. Anteriorundaki yüzeysel kısım ise koronoid çıkıntıya anterior kenarına ve ramusa bağlanır. Anteriorundaki derin fibriller ise ramusun medial anterior yüzeyine bağlanır. Yüzeysel ve derin tendonların birleştiği bölge retromolar fossadır (58).

Temporal kasta masseter kası gibi mandibulaya elevasyon hareketi yaptırır. Posterior fibriller horizontal olarak yerleştiği için mandibulayı retraksiyon yaptırıyor gibi görünse de kondil mandibular fossada bulunduğu için fibriller zigomatik arkın posterior kısmından açı yapıp vertikal olarak bağlanırlar. Bu nedenle temporal kasın bu kısmı yukarı doğru hareket yapar. Mandibula öne doğru konumlandığında bu kaslar horizontal bir şekilde konumlandıkları için mandibulayı retrakte ederler. Posterior fibrillerin çoğu kondile temporomandibular eklem üzerinde stabilize etki sağlar. Temporal kasın oblik kısmı ve orta kısmındaki kaslar mandibulaya vertikal ve posterior yönde kuvvet uygular. Anterior kısmındaki fibriller ise vertikal yönde kuvvet uygular. Postorbital septumdan kaynağını alan fibriller mandibulayı yukarı ve öne doğru çeker. Anterior kısmın derin fibrilleri mandibulayı yukarı ve biraz da mediale doğru çeker (23).

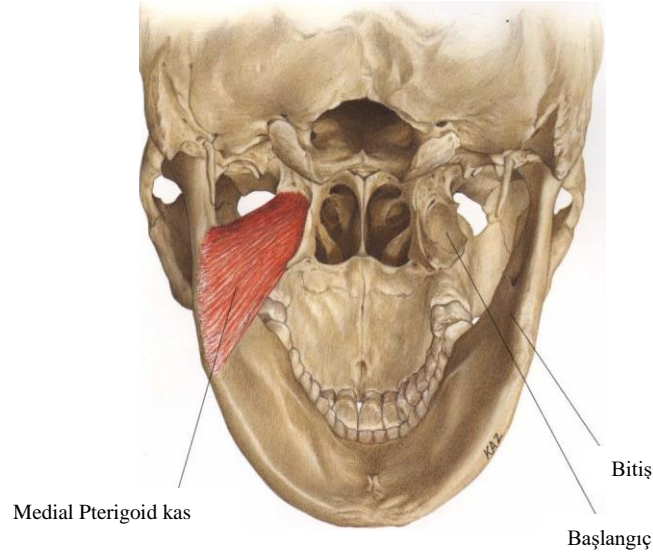


Şekil 4.7. Temporal Kas, Temporal Tendon (27)

## Medial Pterigoid Kas

Medial pterigoid kas güçlü dikdörtgen şeklinde bir kas olarak mandibular ramusun medial tarafında yer alır. Kasın orjini sfenoid kemiğin medial ve lateral platelerinin arka kenarları arasında kalan pterigoid fossadır. Kasın derin fibrilleri tendonlar halinde çıkar diğerleri ise lateral tabakanın medialinden çıkar. Anterior konumdaki fibrilleri ise palatinal kemiğin medialinden piramidal çıkıntısından ve tüber maksillanın komşu bölgesinden çıkar. Medial pterigoid kasın yüzeysel başı olarak adlandırılan fibriller medial pterigoid kasın lateralinde yer alır. Geri kalan ve en büyük, en derin kafası lateral pterigoid kasın medialinde yer alır (Şekil 4.8).

Kasın fibrilleri aşağı, geri ve lateral olarak seyrederek angulus mandibularının medialine yapışır. Yapışma alanı üçgen şeklindedir ve mylohyoid oluk ve mandibular açı arasında yer alır. Angular bölgede kasın fibrilleri masseter kasının fibrilleri ile birleşir. Kasın fibrillerinin dağılımı masseter kasının yüzeysel fibrilleri ile benzerlik gösterdiğinden başlıca görevi mandibulayı yukarı kaldırmaktır. Tek taraflı kasıldığında medial yönde mandibulaya kuvvet uyguladığından mediotruziv hareket yaptırır (22,23).

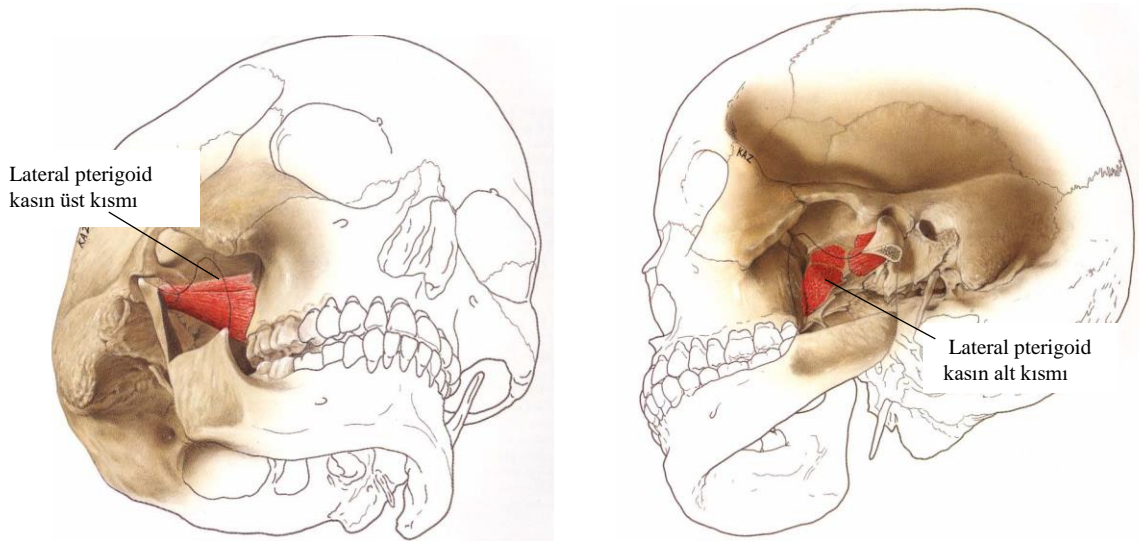


Şekil 4.8. Medial pterigoid kas (178)

## Lateral Pterigoid Kas

Lateral pterigoid kas iki noktadan çıkar. Alt kısmı üst kısmından yaklaşık üç kat daha büyüktür. Üst kısım sfenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzeyinden çıkar. Üst kısmın fibrilleri horizontal şekilde geri ve lateral yönde seyreder. Alt kısım ise lateral pterigoid plakanın dış yüzeyinden çıkar. Alt kısım fibrilleri ise geri ve lateral yönde seyretmelerine rağmen üst kısım fibrilleri ile 45° açı yaparlar. Lateral pterigoid kasının alt ve üst karnı çıkış noktasında ikiye ayrılır ve TME'nin yakınında birleşirler. Üst kısım fibrilleri kondil boyununun anteromedial yüzeyine yapışır. Üst karnın küçük bir kısmı temporomandibular kapsülün anterior medialine yapışır ve diskin anteromedialine doğru devam eder. Alt karnın fibrilleri pterygoid foveanın periferine bağlanır (23) (Şekil 4.9).

Lateral pterigoid kasın üst karnı kondiler ileri ve mediale kuvvet uygulayarak aynı zamanda ısırma ve çiğneme sırasında stabilizasyon görevi yapar (58). Alt karnın ise kondilde ileri ve mediale doğru kuvvet uygular. Bilateral kontraksiyonu kondilleri ve diski aşağı doğru artiküler tüberkülün üstüne doğru çeker. Alt kısmın tek taraflı kontrakte olması sonucu mandibula ters yönde hareket eder (43,58,59).



Şekil 4.9. Lateral pterigoid kasın üst ve alt lifleri (27)

## 4.2. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri (TMD)

### 4.2.1. Temporomandibular eklem düzensizliklerinin epidemiyolojisi

TME hastalıklarının prevalansı ve sıklığı farklı popülasyon gruplarında çok sayıda epidemiyolojik çalışmanın konusu olmuştur. Sonuçlar genel yetişkin popülasyondaki olguların %40-75' inde en az 1 eklem disfonksiyonunun belirtileri olduğunu ve bu olguların %33'ünde fasial ağrı, artiküler ağrı gibi disfonksiyon semptomu olduğunu ortaya koymuştur (60). Sağlıklı genel popülasyonda da bazı bulgular yaygındır. Bireylerin %50'sinde ses ve ağız açmada asimetri mevcuttur (61). Diğer belirtiler nadir olarak görülür. Olguların sadece %5'inde ağız açmada zorluk görülür (62). %19 artiküler, %23 kas ve %27'sinde her ikisi beraber etkilenmiştir (63). TME hastalıkları tüm yaş gruplarında görülebilir. Genç bireyler ve ergenlerde de TMD belirtileri kaydedilmiş ve yaygınlığı yetişkinlere göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Bununla beraber genel popülasyonda 17-30 yaşları arasında semptomlar görülürken 20-40 yaşları arasında daha belirgindir (64). Çocuklar ve adölesanlar herhangi bir semptomdan nadir olarak şikayetçi olsalarda TMD belirtilerinin sayısında yaşam boyunca artış görülmektedir. 60 yaş üzerindeki hastalar nadir olarak TMD semptomlarından şikayet etmektedirler. Semptomların prevalansı kadın ve erkekler arasında eşit olarak dağılmıştır. Bazı araştırmacılar semptomların kadınlarda erkeklerden 4 kat, tedavi arayışının 3 kat fazla olduğunu ve semptomlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kadınlarda daha sık başağrısı, klik ve eklem-kas hassasiyeti olduğunu kaydetmişlerdir (60,64-66).

Genel popülasyonda TME hastalıklarında şikayetlerin prevalansı çok düşüktür. Nüfusun sadece %3,6-7'sinde tedavi gereksinimi vardır. Genel olarak kabul edilen sınıflandırma normlarının ve tanı ölçütlerinin eksikliğinden dolayı TME hastalıklarının yaygınlığı tam ve doğru olarak değerlendirilemez. Ancak farklı araştırmacılar TMD prevalansını belirlemek için belirti ve semptomların bir kombinasyonunu kullanmış, bu nedenle eklem değişiklikleri olan hastaların yaklaşık %26-31'inin ve kas değişiklikleri olan hastaların yaklaşık %30-33'ünün tedaviye ihtiyaç duyduğunu bildirmişlerdir (60).

Türk popülasyonunda TME rahatsızlıklarının semptomlarının görülme insidansına dair yapılan epidemiyolojik bir çalışmada da 1253 bireyin %31'inde eklem ağrısı, %8,4'ünde açmada ağrı, %27,3'ünde eklem sesi bildirilmiştir (67). Farklı popülasyonlar ve klinik kriterlerin farklı olmasına bağlı olarak TME hastalıklarının görülme insidansı %6-93 arasında değişmektedir (72).

#### **4.2.2. Temporomandibular Düzensizliklerinin Etiyolojisi**

TME hastalıklarının diş hekimliğine girişi ilk kez 1934 yılında otolarenkolojist olan James Costen tarafından çenede ve çevresindeki ağrı ve buna bağlı olarak kulak semptomlarının ısırmanın değiştirilmesi ile iyileştiğini bildirmesiyle olmuştur. Costen aşırı örtülü kapanış ile ilişkili eklem, kulak ve sinüs ile ilgili bulgular yumağını costen Sendromu olarak tanımlamıştır. Oklüzal dikey boyutun düşmesi, posterior diş desteğinin kaybı ve diğer maloklüzyonların etkisiyle TME düzensizliği ve değişen anatomik ilişkinin neden olduğu aurikulotemporal ve chorda timpani sinirlerindeki irritasyon sonucu oluşan refleksler olduğunu iddia etmiştir. Bu refleksler baş ağrısı, sinüs ağrısı, kulak ağrısı, kulak çınlaması, kulakta tıkanıklık hissi, dilde yanma, metalik tat ve duyma bozukluğu şeklinde belirtilmiştir (69).

TME hastalıklarının etiyolojisi ile ilgili mekanik deplasman teorisi, nöromuskuler teori, kas teorisi, psikofizyolojik teori, psikolojik teori gibi birçok teori öne sürülmüş ancak bunların tek başına etiyojijiyi açıklayamadığı ve etiyojinin kompleks, multifaktöryel olduğu kabul edilmiştir (70). Bazı faktörler hastalığı hazırlayıcı etki göstererek TMD riskini artırır, bunlara predispozan faktörler denilmektedir. Hastalığı başlatan nedenler başlatıcı ve bulguları artıran nedenler ise sürekli faktör olarak etki gösterir (22,71).

TMD çene yüz bölgesi kaslarını ve TME'yi ilgilendiren rahatsızlıkların tümünü içerir. Bu etkenler parafonksiyonel alışkanlıklar hazırlayıcı, uygunsuz restorasyonlar başlatıcı ve sistemik psikolojik rahatsızlıklar devam ettirici etkenlerdir. TMD etiyojisinde cinsiyet, yaş, oklüzal koşullar, travma, parafonksiyonel alışkanlıklar,

emosyonel stres, iatrojenik yaralanmalar, gelişimsel defektler, dejeneratif eklem hastalıkları, otoimmün hastalıkların rol oynadığı düşünülmektedir (22,60).

## **Cinsiyet**

Yapılan çalışmalarda TME rahatsızlığı ve şiddetinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Myofasiyal ağrı görülme sıklığının ise kadınlarda 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Puberte, menapozun önemli olduğu oral kontraseptif alanlarda TME ağrısının sık görüldüğü belirlenmiştir. Kadınlarda yapısal farklılıklar nedeniyle erkeklerden fazla görüldüğü ve kadınların daha sık sağlık için başvurduğu ve ağrı eşiğinin düşük olduğu bildirilmiştir (72-74).

## **Yaş**

Çocuklarda ve yetişkinlerde TMD'nin tahmini prevalansı klinik incelemelerde farklı diagnostik kriterler kullanılmasına bağlı olarak %6-68 oranında değişiklik gösterir (65).

## **Oklüzyon**

Ramfjord ve As TMD gelişiminden stres ve oklüzyonun sorumlu olduğunu bildirmişler ve psikososyal bir hastalık olarak tanımlamışlardır (75). Angle maloklüzyonları crossbite, openbite, oklüzal interferensler, belirgin overjet, overbite, çapraşıklık, ortahat uyumsuzluklukları ve eksik dişler gibi oklüzyondaki değişiklikler predispozan, tetikleyici ve perpetuan (bulguları artırıcı) olarak tanımlanmıştır. Statik ilişkilerin değerlendirildiği çalışmalar sonucunda oklüzal koşulların TMD için esas faktör olmadığı ancak hazırlayıcı faktör olabileceği görüşüne varılmıştır (65). Hirsch ve ark. yapmış oldukları klinik çalışmalarda fazla overjet ve overbite varlığının eklem sesleri için bir risk faktörü olmadığı bildirmişlerdir (76).

Disk düzensizliklerinin, erken temasların, çene deviasyonlarının eklem üzerinde yıkıcı etkileri oluşturduğu bildirilmiştir (65,75). Oklüzal özellikler üzerindeki



tartışmalar TMD için terapötik seçenekleri kısıtlamıştır ve sınırlıdır. Ancak son araştırmada da hastalığın multifaktöryal etyolojisine dikkat çekilmiş ve oklüzyonun TMD için major etiyolojik faktör olarak önemini azaltmıştır (77-79).

## **Travma**

Yapılan çalışmalarda fonksiyonel bozukluğa yol açabilecek ve TMD bulgularıyla ilişkili olduğu varsayılan mikro ve makro travmalar tesbit edilmiştir (28). Baş ve boyun bölgesine gelen travmalar çeneyi ve kondili etkileyebilir. Makrotravmalar yapısal değişikliklere neden olan ani kuvvettir. Doğrudan ya da dolaylı şekilde olabilir. Doğrudan travma ağız kapalı ya da açıkken olabilir. Ağız açık travmada kondilin pozisyonunun fossa içindeki değişimi söz konusudur. Artan gevşeklik sonucu diskal ligamentlerde deplasman ve klik semptomlarına sebep olabilir. Sıklıkla travma tarafının karşıt eklemde hasar olur.

Kapalı ağız travmasında ise dişler bir arada iken oluşabilir. İnterkuspitasyon deplasmana direnç gösterir ve çeneyi aynı pozisyonda korur. Kapalı travma kondil disk kompleksi için en az zarar vericidir. Bu tip travmalarda adezyonlar da gelişebilir. İatrojenik nedenlere bağlı oluşan makrotravmada ise çenenin aşırı uzatılması durumunda ligamentler uzayabilir. Entübasyon işlemleri, oral cerrahi ve uzun süren dental tedavi işlemleri bu tip travmaya örnek olabilir (80).

Dolaylı travmada mandibulaya gelmeyen ani darbeye ikincil olarak oluşan hasar sözkonusudur. Servikal bükülme ya da uzama hasarı en genel dolaylı travma tipidir. Kubas ve ark. Whiplast hikayesi olan hastalarda olmayanlara kıyasla TME düzensizliği görülme sıklığı ve semptomları sırasıyla (%89, %18) oranında bulmuşlardır. Ağız açıklığını da whiplast geçmişi olanlarda daha az tespit etmişlerdir. Kasların palpasyonunda ağrıyı daha yaygın belirlemişlerdir (22,80).

Trafik kazası geçiren 20.673 kişinin incelendiği probert ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada 28 bireyde TMD ve 237 mandibula kırığı gelişen hastanın sadece bir tanesinde kırık tedavisi sonrası TMD belirlenmiştir (81,82).

Mikrotravma ise uzun süreli küçük kuvvetlerin sonucu oluşan travmadır. Bruksizm de mikrotravmaya örnektir. Artiküler yüzeyleri kaplayan yoğun fibröz konnektif doku gelen kuvvetleri tolere eder. Fonksiyonel sınırlar aşıldığı zaman geri dönüşümsüz değişiklikler başlar. Kollajen fibriller parçalanır ve kollajen ağı sıklığı azalır. Artiküler yüzeyler yumuşar ve proteoglikanlar eklem boşluğuna geçer. Bu yumuşamaya kondromalazi denilir. Bu erken safha geri dönüşümlüdür ancak yüklemle artiküler doku kapasitesini artırmaya devam ederse geri dönüşü olmayan doku değişimleri, disk deplasmanı ile sonuçlanır (21,80,83).

Bazı araştırmacılar da artiküler yüzeylere uygulanan kuvvetler sonucu besleyici damarların kapiller basıncının aşıldığı ve bu basıncın devam ettiği taktirde yapılarda hipoksi geliştiğini ve eklem normale döndüğünde reperfüzyon fazı olduğu bu esnada sinoviyal sıvıya serbest radikallerin salındığı görüşünü bildirmişlerdir. Bu radikaller eklem yüzeyinde bulunan ve lubrikasyonu sağlayan fosfolipidleri bulunduran hyaluranik asiti parçalayabilir. Fosfolipidlerin kaybedilmesi sonucunda da eklem yüzeyleri daha az sürtünmesiz kayar ve disk deplasmanına neden olabilir. Serbest radikaller sonucu hiperaljezi oluşur (22,84).

### **Posterior diş kaybı**

Maksilla veya mandibula unilateral ya da bilateral diş eksiklikleri TME'de ve kaslarda stabilizasyonu bozarak disfonksiyon meydana getirebilir. Stabilizasyon bozukluğu sonucu myofasial ağrı sendromu ve disk-kondil uyumsuzluğu meydana gelir. Disk ve kondilin beraber yaptığı translasyon hareketi diskin yapısı ve eklem basıncına göre değişiklik gösterir. Basınç veya disk yapısında değişiklik oluşursa bunun sonucunda diskin ligament bağlantıları eklem fonksiyonundan etkilenir ve eklem biyomekaniği değişerek disfonksiyonuna ait bulgular ortaya çıkabilir (85).

## **Parafonksiyonel alışkanlıklar**

Parafonksiyon anormal kompresyon ve sürtünme kuvvetine bağlı olarak eklem yapılarında değişikliklere neden olabilir. Bruksizm, parmak emme, kalem veya tırnak ısırma gibi parafonksiyonel alışkanlıklar uzun süreli ve kronik mikro travmalardır. TME düzensizliği özellikle bruksizm aktivitesi kesintili ve dokular adapte olma durumunda olmadığında gerçekleşir. Parafonksiyonel hareketlerin eklem kayganlık mekanizmasını değiştirerek disk-kondil arasında sürtünme meydana gelmesine ve sonuçta dejeneratif eklem değişiklikleri ve diskin yer değiştirmesine neden olduğu bildirilmektedir (80,86).

## **Bruksizm**

Bruksizm kenetleme ve öğütme gibi gece ve gündüz diş temaslı parafonksiyonel aktivite olarak tanımlanan psikofizyolojik bir bozukluktur. Uyku bruksizmi Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (ASDA) tarafından uluslararası sınıflamada “Uyku sırasında dişlerin kenetlenmesi ve aşınma ile karakterize edilen bozukluğu” olarak tanımlanmıştır (60).

Genel popülasyonun %8-%21 arasında bruksizm prevalansı anketle değerlendirilmiş klinik muayene kullanıldığı zaman %48-%58 oranında prevalans belirlenmiştir. Bruksizm ve diğer parafonksiyonel alışkanlıkların baş ve fasiyal ağrı ile ilişkili olduğu çalışmalarda mevcuttur (87-88). Bruksizmin etiyolojisi belirsizdir ve multifaktöriyel psikosomatik bir fenomen olduğu ileri sürülmüştür. Bruksistlerde stres, gerginlik, uyku bozukluğu ve depresyonun artmış olduğu ileri sürülmektedir. Günümüzde bruksizm uyku bozukluğu ile ilişkili merkezi olarak aracılık edilen bir nörolojik aktivite olarak kabul edilmektedir. Özellikle uyku sırasında vücut hareketleri ile ilişkili olduğunda çiğneme kaslarının ritmik aktivasyonu ve dolaşımın otonomik regülasyonu arasında bağlantı olduğu öne sürülmüştür (89-90).

## **Psikolojik faktörler**

TME bölgesinde emosyonel dengesizlik veya değişim sonucu ağrı olabileceği yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür. Stresin artmasıyla nöromuskuler denge olumsuz etkilenebilir. Kas tonusu ve nöromuskuler sistem aktiviteleri artabilir. Hastalarda emosyonel stres artması sonucu baş ve boyun kaslarının tonusunun artmasının yanısıra bruksizm ve diş sıkma gibi parafonksiyonel kas aktiviteleri de artar. Emosyonel strese bağlı olarak hastanın fizyolojik toleransı azalır ve TMD semptomları etkilenebilir (91,92).

Anksiyete de psikososyal faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalarda TME rahatsızlığı olan kişilerde anksiyete seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bu yüksek anksiyete seviyesinin semptomlar nedeniyle mi oluştuğu ya da anksiyete seviyesinin mi semptomları oluşturduğu belirsizdir (22).

Depresyon duygudurum, ilgi kaybı, kilo alımı ya da kaybı uykusuzluk ya da hypersomni, değersizlik hissi ya da konsantre olma, düşünme kabiliyetinde azalma gibi belirtilerden oluşan ve TME rahatsızlıklarında önemli rol oynayan emosyonel bir durumdur. Yapılan çalışmalarda anksiyete ve depresyon belirtilerinin TME ağrısı için risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiği, tanı ve tedavide entegre yaklaşımın önemli olduğu bildirilmiştir (60,66,93,94).

## **Ortodontik tedavi**

Ortodontik tedavinin TME patolojilerine sebep olabileceği bilimsel çalışmalarda ele alınmıştır. Farklı metodolojik yaklaşımlara rağmen çalışmaların büyük çoğunluğu ortodontik tedavinin TME rahatsızlığını arttırmadığı veya iyileştirmediği sonucunu bulmuşlardır (95,96).

Uzun dönem yapılan çalışmalarda ortodontik tedavi gören popülasyonda TMD görülme oranının ortodonti tedavisi görmeyen popülasyondan yüksek olmadığı ve disk düzensizliklerinin oluşumunda risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (97).

## **Anatomik etkenler**

Artiküler eminensin posterior eğimi kondil-disk fonksiyonunu etkileyen anatomik etkenlerden biridir. Artiküler eminens düz ise diskin kondil üzerinde posterior rotasyonu azdır. Diklik arttıkça kondilin kayma hareketi sırasında daha fazla rotasyon hareketi oluşur. Hastalar daha fazla disk-kondil hareketi yapar ve bu nedenle ligamentlerin uzama riski artar, disk deplasmanları görülebilir. Bazı araştırmacılara göre de artiküler eminensin dik yapısı diğer faktörlerle birleşince etkili olmaktadır (98-100).

Solberg ve ark. kondil fossa ilişkisinin de disk deplasmanlarında predispozan faktör olduğunu bildirmişlerdir. Düz ve geniş kondiller eklem gelen kuvvetleri dağıtarak eklem daha az yük gelmesine yol açar (101).

Eklem laksitesi de TME rahatsızlıklarında rol oynayan bir diğer anatomik faktördür. Eklem ligamentleri çene hareketlerinin kısıtlanmasında görev alırlar. İçeriğindeki kollajen fibrillerin özellikleri kişilere göre değişiklik gösterdiği için bazı eklemeler daha gevşektir. Aynı zamanda artmış östrojen miktarının da bu gevşekliğe sebep olduğu bu nedenle kadınlarda eklem problemlerinin daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (102-103).

Lateral pterigoid kas ataçmanlarının yapışması da diğer anatomik etkenler arasında yer alır. Disk ve kondile yapışan ataçman miktarı farklıdır. Kondile yapışan kas ataçmanları diske yapışan kas ataçmanından fazla ise kasın disk üzerine olan etkisi daha az olacağı için disk daha kolay deplase olabilecektir (104).

## **Sistemik faktörler**

Endokrin bozukluklar, diabet, metabolik hastalıklar, enfeksiyöz, dejeneratif kas ve eklem hastalıkları, gibi doku reaktivasyonunu etkileyen hastalıklar TMD'de rol oynayabilir (1).

### 4.2.3. Temporomandibular Düzensizliklerin Sınıflandırılması

1972 yılında Farror disfonksiyon terimini evrensel kavramına göre 8 boyutunu ele alan bir sınıflama önermiştir. Çiğneme kaslarının hiperaktivitesi, kapsülit, sinovit, kapsüler ligamentlerin gerilmesi veya kopması, redüksiyonlu disk deplasmanı kas hareketlerinin düzensizliği ve dejeneratif eklem hastalıklarına bağlı mandibular hareketlerin kısıtlanması bu sınıflandırmada yer alan hastalıklardır.

1980 yılında Black nörolojik ve ortopedik açıdan ağrı ve disfonksiyon modellerine dayanan bir sınıflama önermiştir. Bu sınıflandırmanın başlıca katkısı myofasiyal ağrı disfonksiyonu ile vücudun diğer bölgelerindeki gözlemler arasında medikal paralellik sağlanmasıdır.

1986 yılında Welden E Bell ortopedik mekanik modele dayanarak bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflandırmada da kas ağrısı, mandibular hareketlerde kısıtlılık, akut maloklüzyon gibi TME hastalıklarının bölümlerini ayırt eder. Ayrıca miyozit, kas spazmı, myofasiyal ağrı ve gecikmiş kas irritasyonu ve koruyucu kas kasılması tanımlanmıştır (65).

1990 yılında Amerikan Orofasial Ağrı Akademisininin TME hastalıkları için hazırladığı sınıflandırma Uluslararası Baş Ağrısı Birliğinin başağrısı rahatsızlıkları, kraniyal nevralji ve yüz ağrılarının sınıflandırılması içinde yer almıştır (105).

Okeson tarafından bu sınıflama modifiye edilerek TME rahatsızlıkları, çiğneme kası rahatsızlıkları, kronik mandibular hipomobilité ve gelişimsel rahatsızlıklar olarak 4 başlık altında sınıflandırılmıştır. Günümüzde Bell 1990 ve Okeson'un 2008 kombine sınıflama sistemi ile Wilkesin 1989 internal düzensizlikler üzerine klinik RG ve artroskopik değerlere dayanarak yaptığı sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır.

Okeson'un (2008) TME hastalıklarını sınıflandırma sistemi :(80)

#### 1. Çiğneme Kasları ile ilgili Rahatsızlıklar

##### a. Reaksiyonel kas kasılması

- b. Miyospazm
  - c. Miyozit
  - d. Miyofasiyal ağrısı
2. Temporomandibular Eklem İç Düzensizlikleri
- a. Kondil- disk uyumu düzensizlikleri
    - 1. Redüksiyonlu disk deplasmanı (R'LUADD)
    - 2. Redüksiyonsuz disk deplasmanı (NR'LUADD)
  - b. Eklem yüzeylerinin yapısal bozukluğu
    - 1. Adezyonlar
    - 2. Sublüksasyonlar
    - 3. Spontan dislokasyonlar
    - 4. Eklem yüzeyindeki şekil değişiklikleri
  - c. Temporomandibular Eklem Enflamatuar Hastalıkları
    - 1. Sinovit veya kapsülit
    - 2. Retrodiskit
    - 3. Dejeneratif eklem hastalığı
    - 4. Enflamatuar artrit
3. Kronik mandibuler hipomobilité
- a. Kas kasılması
    - 1. Miyostatik
    - 2. Miyofibrotik
  - b. Kapsüler fibrozis
  - c. Koronoid engellemesi
  - d. Ankiloz
    - 1. Fibröz ankiloz
    - 2. Kemiksel ankiloz
4. Büyüme bozuklukları
- a. Konjenital ve gelişimsel kemik rahatsızlıkları
    - 1. Agenezi
    - 2. Hipoplazi
    - 3. Hiperplazi
    - 4. Neoplazi

b. Konjenital ve gelişimsel kas rahatsızlıkları

1. Hipotrofi
2. Hipertrofi
3. Neoplazi

Wilkes'in (1989) Sınıflaması (106)

Bu sınıflandırma internal düzensizliğin erken, ara ve geç döneminde verdiği bulgular göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

**Evre 1 (erken dönem)**

- a. Herhangi bir fonksiyonel belirti, ağrı ya da çene hareketlerinde kısıtlılık yoktur
- b. Çene hareketleri sırasında veya sonrasında ağrısız klik vardır.
- c. Radyolojik görüntülemelerde hafif anterior disk deplasmanı mevcuttur.

**Evre 2 (erken/ara dönem)**

- a. Resiprokal klik sesi ve periyodik kilitlenme mevcuttur.
- b. Eklemde çene açma-kapama hareketleri sırasında hafif-orta derecede ağrı ve hassasiyet mevcuttur.
- c. Radyolojik görüntülemelerde disk pozisyonunda hafif değişiklik ve deformasyon başlamıştır.
- d. Posterior bantta hafif kalınlaşma vardır.

**Evre 3 (ara dönem)**

- a. Ağrı sıklığı artmış ve eklemdeki hassasiyet artmaya başlamıştır.
- b. Çene de arasıra olan ve bir süre devam eden kilitlenmeler başlamıştır.
- c. Radyolojik görüntülemelerde disk pozisyonunda değişiklikler, deformasyon ve adezyonlar görülmektedir.

**Evre 4 (ara/geç dönem)**

- a. Ağrı kronikleşmiştir. Zaman zaman şiddetlenen ağrılar olmaktadır.
- b. Çene hareketlerinde kısıtlılık başlamıştır.
- c. Diskin şeklinde ve pozisyonunda evre 3'e göre daha fazla değişiklik mevcuttur.
- d. Eklem bölgesindeki sert dokularda değişiklikler izlenmeye başlamıştır.
- e. Radyolojik görüntülemelerde kondil şeklinde değişiklik ve çok sayıda adezyon izlenmektedir.



### **Evre 5 (geç dönem)**

- a. Zaman zaman şiddeti değişen ağrılar mevcuttur. Krepitasyon sesindeki süreklilik artmıştır.
- b. Çene hareketlerinde kısıtlılık çok artmıştır.
- c. Anterior disk deplasmanı ve morfolojide değişiklikler vardır.
- d. Sert dokularda ve kondilde anatomik olarak büyük deformite vardır.
- e. Diskte perforasyonlar görülebilir.

### **4.2.3.1.Çiğneme Kası Rahatsızlıkları**

#### **4.2.3.1.1. Myofasial ağrı sendromu**

Myofasiyal ağrı sendromu (MAS) kas ve/veya fasyalarda oluşan gergin bantlarda bulunan tetik noktalardan kaynağını alan bölgesel ağrı ya da ağrıyla beraber kas spazmı, eklem hareketlerinde kısıtlılık, yorgunluk tutukluluk ve bazen otonomik disfonksiyonlarla karakterize bir sendromdur. Myofasiyal tetik nokta ağrısı olarak da tanımlanır. İlk kez 1952 yılında Travel ve Rinzler tarafında tanımlanmış olup 1969 yılında Laskin myofasiyal ağrı disfonksiyon sendromunu belirli klinik özelliklere sahip olarak tanımladı (107-110).

Tetik noktaların aktif ve latent olmak üzere 2 ana tipi tanımlanmıştır. Aktif tetik noktaları sürekli ağrı oluştururlar. Ayrıca kas elastikiyetinde azalma, zayıflık, parestezi, sıcaklık değişimi gibi daha az kolay tanımlanabilen semptomlarla ilişkili olabilir. Bu tetik noktaları palpasyonla ağrı oluşturabilir ya da provoke edilerek genellikle baş ağrısı şeklinde bölgesel yansıyan ağrı paterni oluşturabilirler (111).

Latent tetik noktaları kas kısılmasıyla ortaya çıkar ve ağrı yalnızca dışarıdan basınç uygulama ile ortaya çıkar. Heterotopik ağrıdan bahsedilmez. Bu tetik noktalar zayıf duruş, aşırı kullanım veya tekrarlayan kas kasılmaları ve kas dengesizliği dahil olmak üzere çeşitli uyarılarla aktifleşebilir. Latent tetik noktalar gibi sertliğe yorgunluğa ve sınırlı ağız açıklığına da neden olabilirler (112,113).

MAS ve tetik noktaların etiyojisi kompleksdir. Birçok faktörün etiyojide rol oynayabileceği düşünölmektedir. Siman ve Travell etiyojide hipovitaminoz, zayıf fiziksel kondisyon, yorgunluk, viral enfeksiyonlar gibi belirli lokal ve sistemik faktörleri tanımlamış uyku bozuklukları, viseral hastalıklar ve anksiyete/depresyon da MAS'na neden olan hastalıklar arasında belirtilmiştir. Kasa ani gelen yükler sonucu akut incinme veya mikrotravmaların tekrar etmesi sonucu oluşan kronik zedelenme, genetik etkenler ve stres de önemli sebepler arasında bildirilmektedir (22,114-116).

Patofizyolojisinde travmaya bağılı olarak sarkoplazmik retikulumda yırtık oluşur ve bunun sonucunda kalsiyum salınımı artar. Serbest  $Ca^{+2}$  iyonlarındaki artış enerji ihtiyacını artıran sürekli kas kontraksiyonuna neden olur. Kas fibrillerinde meydana gelen kısalma sonucu tetik nokta alanında kan damarlarının kompresyonu sonucu  $O_2$  ve besin desteğı bozulur. Lokal iskemi sonrası ATP'nin sarkoplazmik retikulumda depolanması engellenir ve devam eden kontraksiyona bağılı sürekli enerji tüketilir. Kas bu artan metabolizmaya vazokonstruksiyon ile cevap verir. Bu durum lokal reaksiyon olabildiğı gibi tetik noktaların MSS sempatik sistem yoluyla olan refleks şeklinde de olabilir. Bu durumda algojenik maddelerin salınımı başlar ve bunun sonucunda otonomik ve duysal liflerde sensitizasyon gelişir. Tetik noktalardaki hassasiyet grup 3-4 nosiseptörlerin sinir sonlanmalarının sensitize edilmesiyle açıklanır. Sensitizasyon ile afferent duysal sinirin hassasiyeti artar. Uyarılma eşiğı düşer. Bu şekilde sensitizasyon önceden spontan aktif olmayan bir sinirin spontan ağrı üretmesine neden olur. Dokuda duyarlılık prostoglandin (PG), bradikinin, serotonin, histamin, lökotrien, K ve P maddesi salınımı ile artar. Bu maddeler afferent lifleri uyararak tetik noktalarda ağrıya neden olurlar. Ağrıya karşı koruyucu spazm gelişir. ve aynı şekilde devam eder. ATP kontraktıl aktivite devam ettikçe azalır. Kan akımı, oksijenizasyon ve  $Ca^{+2}$  pompalanması giderek azalır ve spazm-iskemi-ağrı döngüsü oluşur.

Tetik noktaların histolojik incelemesinde de de MAS patolojik bir durum görölmeyip ATP ve fosfokreatin miktarında azalma glikojen konsantrasyonunun da azaldığı belirlenmiştir (107,113,115,116).

#### **4.2.3.2. Kondil-disk kompleksinde düzensizlik**

TME düzensizlikleri disk deplasmanları terimi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Disk deplasmanları ilk defa 1887 yılında Annandale tarafından hassas bayanlarda görülen eklemlerde hareket sağlayan bağların gevşemesi ve intraartiküler kıkırdağın kaymasına bağlı bir problem olarak tanımlanmıştır.1918 yılında Pringle disk düzensizliğinin ağrı ve disfonksiyon nedeni olduğunu açıklamıştır. Klik ve popping bulgularının disk anteriora yer değiştirdiği zaman olduğu ve bu durumun lateral pterigoid kasın aşırı çekmesine bağlı olduğunu bildirmiştir (117,118).

Myofasiyal ağrı ya da lokal kas ağrısı görülen hastalarda ağrı, elevator kas tonusu artması sonucu meydana gelir. Bruksizm sonucu superior lateral kasın hiperaktivitesine bağlı olarak daha da şiddetlenerek internal düzensizliklere neden olabilir (22). Disk deplasmanlarında retrodiskal dokuların ve kollateral ligamentlerin uzaması sonucu superior lateral pterigoid kas diski daha öne çeker ve diskin posterior bandında buna bağlı olarak incelme meydana gelir. Disk anteriora konumlanmıştır ve hem ağız açma hem de ağız kapamada klik oluşup ağrı meydana gelebilir (22,119).

TME düzensizlikleri eklem disk uyumu problemleri, eklem içi enflamatuar durumlar; sinovit, kapsülit, retrodiskit gibi hastalıkları içermektedir. İnternal düzensizlikler ilerlediğinde enflamasyon gelişebilir. Ağrı, çiğneme fonksiyonlarında bozukluk, eklemden hassasiyet meydana gelebilir. Çiğneme, konuşma, esneme gibi fonksiyonel hareketlerle ağrı artışı görülebilir (22).

##### **4.2.3.2.1.Redüksiyonlu disk deplasmanı**

Disk artiküler eminens ve kondil arasındaki normal pozisyonundan uzaklaşmıştır. Ağız kapalı durumda anterior ve anteromedial yönde yer değiştirmiştir (120). Açma sırasında kondil diskin posterior bandı üzerinden geçerek ve normal kondil-disk ilişkisine dönerek ince intermediate zonda durur. Kapama sırasında kondil posteriordan kayar ve disk anterior mediale yerleşmiş konumuna geri dönerek

retrodiskal dokular üzerinde durur. Bu durum R'luADD olarak tanımlanmaktadır (22,121).

R'luADD mandibular hareketler sırasında değişen noktalarda meydana gelen eklem sesleri ile karakterizedir (122). Normal pozisyonda disk ağız kapalı pozisyonda iken diskin posterior bandının kondilin üzerinde olduğu saat 12<sup>00</sup> pozisyonu diskin normal superior pozisyonudur (22,118,122,). Bu ilişkiden 10° fazla sapma olmaması normal, 20° sapma olması minimal ve 30°-40° sapma olması ileri düzensizlik olarak belirlenmiştir. 80°-90° sapmalarda diskin morfolojisi bozulmuştur ve redüksiyon gerçekleşmez (123). Romselberg ve ark. medial görüntülerde 15° lateral görüntüde 30° sapmanın normal kabul edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (124).

Mandibular hareketler sırasında disk kondili mandibular fossada tutarak sabit pozisyonda durmasını sağlar. Diskin istirahat halindeki pozisyonu, superior pterigoid lateral kasın tonusu, eklem içi basınç ve disk morfolojisine bağlı olarak değişir (22).

R'luADD sıklıkla ağız açma ve kapama esnasında duyulan resiprokal klik ile karakterizedir. Ağız kapama esnasında alınan klik diskin anteromedial deplasmanının belirtisidir. Klik sesi alınması ne kadar geçse prognoz o kadar iyidir. Ağız açma esnasında duyulan klik ise kondilin üst kısmına gelen deplase diskin redüksiyonunu ifade eder. Eklem içerisindeki basınç az ise disk geri dönerken klik olmaz. Bu durum hafif R'luADD belirtisi olup geç alınan klik ciddi deplasman belirtisidir (22). R'luADD'de klik sesi 0-15 mm ağız açmada olursa erken, 16-30 mm orta ve 31-60 mm ağız açmanın en son safhasında olursa geç klik olarak adlandırılır ve geç alınan klik hastalığın ilerlediğinin belirtisi olup retrodiskal ligamentler gerilmiş ve disk deformasyonu başlamıştır (125).

#### **4.2.3.2.2. Redüksiyonsuz disk deplasmanı**

R'suzADD diskin kondil ve eminens arasındaki normal pozisyonundan uzaklaşıp tekrar eski haline gelemediği durumdur (22,120). Disk her zaman kondilin önündedir. Superior retrodiskal ligamentin elastikiyeti azalır ve uzunluğu artar. Diskin bu nedenle geriye çekilmesi zorlaşır. Kondilin rotasyonu gerçekleşir, fakat translasyon

sırasında disk kondilin önünde kalır (22,80). Kondil diski yakalayamaz, kondilin önünde sıkışan disk nedeniyle ağrı ve ağız açıklığında kısıtlılık meydana gelir. Klinik bulgulara göre R'suzADD akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut R'suzADD'de ağız açıklığı aniden kısıtlanmıştır. Ağızın tam açılma anında etkilenen tarafa defleksiyon vardır, kontrolateral tarafta çene hareketleri kısıtlıdır. Etkilenen tarafta hareket kısıtlılığı yoktur. Fonksiyonla oluşan ağrı ve pasif germede sert sonlanma hissi vardır. Ağız açıklığı 25-30 mm dir (80,118,122). Etkilenen tarafta eklemden hassasiyet ve aniden kaybolan ses mevcuttur. Kronik R'suzADD klinik semptomlar ortadan kalkar. Retrodiskal dokularda innervasyonun bozulması sonucu ağrı ortadan kalkar. Tıklama ve sonrasında tıklamanın kaybolması ile ağız açma kısıtlıdır. Ligamentlerin kollajen lifleri gerginliğini kaybeder ve buna bağlı olarak da çene hareketleri yavaş yavaş düzelir (80,122,126,127). Daha ileri dönemde de deplase diskin incelmesine bağlı olarak ağız açıklığında bir miktar artış olur. Diskte oluşan perforasyonlara bağlı olarak bu evrede krepitasyon hissedilir (22,128).

### **4.3. Temporomandibular eklem internal düzensizliklerinin tedavisi**

Multifaktöryal etiyojolojiye sahip TME hastalıklarının tedavisinde amaç ağrı, eklem seslerin azaltılması ve normal fonksiyonun yerine getirilmesidir. Öncelikle etken faktörü belirleyip doğru teşhisi koyarak uygun tedaviye karar vermektir (129,130). Klinik çalışmalarda TME hastalıklarının tedavisinde farklı tedavi yöntemlerinin kullanıldığı konservatif tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir ve farklı bu tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlükleri kesin olarak tesbit edilememiştir (71,131,132). Tedavide hasta eğitimi, ilaç tedavisi, oklüzal splint kullanımı, fizik tedavi uygulamalarını içeren multidisipliner yaklaşım tercih edilmektedir. Bu şekilde cerrahi olmayan tedavilerde %74-85 başarı sağlanmaktadır (19,133,).

#### **4.3.1. Davranışsal terapi**

TMD'li hastalarda davranışsal tedavi ileri seviyede olmayan ve çok şiddetli ağrının olmadığı hasta grubunda uygulanır. Koruma ve rahatlama yöntemleri anlatılarak hastanın kendini izleyerek yeni alışkanlıkların kazanılması amaçlanır.

Tedavinin başarısı hastanın motivasyonu, iş birliği ve söylenenlere tamamen uymasına bağlıdır (134,135).

Hasta öncelikle hastalığı hakkında bilgilendirilmedi. Hastalığın tanımı tıbbi terimler kullanılmadan anlatılmalı bulgular, teşhis verileri ve prognoz hakkında bilgilendirme için hastaya yeterli zaman ayrılmalıdır. Disk deplasmanlarının doku yıkımına neden olan agresif bir hastalık olmadığı anlatılmalı ve hastaların endişesi giderilmelidir. İyi bir bilgilendirme ve koruma programı iyileşmeyi sağlar, problemin kontrolü için yeterlidir (22,134-136).

Koruma programı ve davranışsal terapi mandibular hareketlerin kısıtlandırılması, oral alışkanlıkların farkına varılarak değiştirilmesini ve basit fizyoterapi ve stresin sınırlandırılmasını içerir. Eklemere gelen yükü azaltmak için hastalara yumuşak diyet önerilmeli, küçük lokmalar halinde yavaş çiğnemesi, sakız çiğnememesi, esnerken ağzını aşırı açmaması ve tek taraflı çiğneme yapmaması, kalem ısırma, parmak emme gibi parafonksiyonel alışkanlıkları yapmaması, yüzüstü yatmaması, dudaklar bitişik dil ağız tabanında olacak şekilde istirahat halini sürekli hatırlaması ve uygulaması, çenesini yoracak aşırı hareketlerden kaçınması önerilir (137-140).

#### **4.3.2. Farmakolojik Tedavi**

TME hastalıklarının tedavisinde semptomları azaltmada etkilidir. Ancak diğer tedavilerle kombine uygulandığında etkili sonuçlar veren yardımcı tedavi yöntemleri içindedir. TME hastalıklarının tedavisinde analjezikler, antienflamatuar ilaçlar, anksiyolitikler, antidepresanlar, kas gevşeticiler, antihistaminik ve lokal anestezipler kullanılmaktadır (22,133,141-143). Analjezik, kortikosteroid ve anksiyolitikler akut TMD ağrılarının tedavisinde faydalı olurken antienflamatuar ajanlar ve antidepresanlar kronik ağrılarının yönetiminde yararlıdır. Kas gevşeticiler, NSAİ ajanlar ve lokal anestezipler ise hem akut hem kronik ağrı yönetiminde önerilmektedir (19,22,144).

## **Analjezikler**

TME rahatsızlıklarında destekleyici tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Opioid ve nonopioid preparatları mevcut olup basit analjezikler hafif, orta şiddetteki ağrı yönetiminde narkotik analjeziklerde çok şiddetli ağrı durumunda kullanılabilir. Opioid analjezikler ağrıyı azaltmada antienflamatuar rejime ilave edilebilir. Nonopioid analjezikler yüksek bağımlılık potansiyeli nedeniyle orta ve şiddetli ağrı durumunda sınırlı bir tedavi süresi için reçete edilmelidir (2-3 hafta). Bu ilaç grubunda GİS hareketliliğin azalmasına bağlı sekonder olarak konstipasyon görülebilir (19).

## **Antienflamatuar İlaçlar**

TME’de ait doku ve ligamentler’in enflamasyonu ve ağrının azaltılmasında kullanılan ilaçlardır. 2 tip antienflamatuar ilaç TME tedavisinde kullanılır. NSAİ siklooksijenaz oluşumunu (COX) inhibe ederek araziidonik asitten PG sentezlenmesini durdurarak enflamasyonu azaltır. Glukokortikoidler enflamatuar yolağın önemli bileşeni olan araziidonik asidin salınmasını önler (19).

NSAİ: Çoğu TME ağrısı enflamasyonla ilişkilidir ve NSAİ ilaçlar genellikle TME ağrısı için iyi bir farmakoterapotiktir. NSAİ sıklıkla 1 hafta içinde TME’de palpasyonda hassasiyeti azaltır ve aynı zamanda çiğneme ve hareket aralığı ile ilişkili fonksiyonları geliştirebilir (145). Spesifik NSAİ (meloksikam, naproksen) kırık yapılarının erken yıkımına karşı koruma sağlayabilir (146). Diğer çalışmalarda palyatif bakımla karşılaştırıldığında ağrı ve hareketlerde anlamlı bir iyileşme olmadığı gösterilmiştir (147).

NSAİ ilaçların çoğu eklemlerde enflamasyon ürünü olan IL-6 ve TNF gibi sitokinler olarak adlandırılan proinflamatuar proteinleri azalttığı bildirilmiştir. Uzun dönem kullanıldıklarında gastrik irritasyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu, renal bozukluklar ve kardiyovasküler durumların riskini artırabileceği belirtilmiştir. Kullanımlarında yan etkilere dikkat edilmelidir. İbuprofen, diklofenak ve naproksen en yaygın kullanılan NSAİ ilaçlar olup GIS ve trombositler üzerine minimal etkileri nedeniyle COX2 inhibitörleri popüler alternatif olarak kullanılmaktadır (19,30,148).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler araşidonik asit yolağının tamamen blokajına neden olarak NSAİ ilaçlardan daha belirgin antienflamatuar cevap verir, ancak sistemik steroidler uzun dönem komplikasyonları nedeniyle (osteoproz, diabet, hipertansiyon, elektrolit anomalileri, cushing) kısa süreli tedavilerde (3-5 gün) endikedir (19).

Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları genç TME’de büyüme impedansı için risk oluşturmaktadır. Artrosentez prosedüründe deksametazon 8 mg güvenli kabul edilse de Huddleston ve ark. deksametazon ile deksametazon olmayanlar arasında ağrı ve sertlikte azalmaya yönelik bir fark olmadığını bildirmişlerdir (19,149-151).

### **Kas Gevşeticiler**

TME problemine artmış kas tonusu eşlik ediyorsa iskelet tonusunu geçici olarak azaltmak ya da akut kas ağrısı olan hastalarda verilir (152). Santral ve periferel etki gösterirler. TME hastalıklarında periferel etkili olanlar tercih edilir (153). Nöromuskuler kavşakta sinaptik transmisyonu bloke ederek kontraksiyonu bloke ederler. Myofasial ağrı tedavisinde NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanılırlar. En sık görülen yan etkisi sedasyondur (144,154,155).

### **Antidepresanlar**

TMD yönetiminde monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO) inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve selektif seratonin reuptake inhibitörlerini içeren antidepresanlar yararlıdır. Bunlar kronik ağrı, uyku bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluklarda reçete edilir.

Kronik ağrı ile ilişkili TME hastalıklarında akut TMD’ye göre daha iyi cevap verir. Tedavi sınıfında sıklıkla trisiklik antidepresan (TCA) (amipirilin, imipromin) düşünülür. Gece bruksizmi ve uyku bozukluklarının tedavisinde yardımcı olabilir. Analjezik etkileri birkaç günde etkisini gösterir. En belirgin yan etkileri sedasyon,



konstipasyon, ağız kuruluğu ve idrar retansiyonuna neden olan antikolinergic aktivite ile ilgilidir (19,156)

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) yeni jenerasyon antidepresan ilaçlar olup reçete edilirken dikkatli olunması gerekir. Nadir olsa da SSRI ile indüklenen bruksizm vakaları bildirilmiştir (157).

### **4.3.3.Fizik Tedavi Yöntemleri**

TME rahatsızlıklarında fizik tedavi seçeneği invaziv olmayan konservatif tedavi yöntemlerini kapsar. Fizik tedavi uygulamalarında amaç kas hiperaktivitesini azaltmak, kasların gevşemesini sağlamak, kas ağrılarının giderilerek spazm ve ödemi azaltıp doku iyileşmesini aktive ederek normal mandibuler fonksiyonların sağlanmasıdır (71,158).

Bu amaçla sıcak, soğuk uygulamaları kapsayan termal tedaviler, elektroterapi akupunktur, TENS (transkutanöz electrical nerve stimulation), ultrason (US), düşük doz lazer tedavisi (low level laser therapy-LLLT), pasif-aktif-izometrik çene egzersizleri gibi fiziksel tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (134,160-162).

### **Termoterapi**

Termoterapi uygulamaları uygulandıkları bölgede dolaşımı artırarak kasların gevşemesini sağlar. Her ne kadar kas ağrısının orjini belirsiz ve kompleks olsa da çoğu teori dokulardaki kan akımının azalmasının lokal kas ağrıları ile ilişkili myaljiden sorumlu olduğunu ileri sürer. Termoterapi dokularda vazodilatasyon oluşturarak ve sinir iletim hızını artırarak semptomların azalmasını sağlar (22).

Termoterapi uygulamaları yüzeysel ve derin ısı şeklinde uygulanır. Yüzeysel uygulamalar kas orjinli rahatsızlıklarda sıcak nemli paket ya da infrared lamba yardımıyla uygulanabilir. Yaklaşık 15-20 dk. cilt sıcaklığı 42°C'ye ulaşmaya kadar uygulanmalıdır. Derin ısı uygulamalarında ise ultrason ve fonoforez kullanılabilir (19,22).

US yüzeyel dokunun aşırı ısınmasına neden olmadan 5 cm kadar derinliğe ısı yayılabilir. Yüksek kollajen içerikli dokular daha fazla ultrason enerjisini absorbe ederler. Vaskülarizasyonun iyi olduğu kas dokusunda ısı çabuk absorbe olurken tendon kemik, eklem az vaskularize olduğu için ısıyı daha fazla muhafaza ederler (162).

### **Soğuk uygulama**

Kas spazmı, kanama ve enflamasyon ile ağrıyı azaltmada kullanılır. Antienflamatuar etkiyi metabolizmayı azaltarak ve buna bağlı vazokonstrüksiyon ile fagositozu azaltarak gerçekleştirir. Analjezik etkiyi ağrı eşiğini yükselterek direkt olarak ve indirekt etkiyi ise kastaki spazm ve ödemi azaltıp enflamasyonu baskılayarak gösterir. Soğuk paketler günde 4-5 defa 5-7 dk. boyunca uygulanabilir. Soğuk uygulandıktan sonra dokunun ısınması sürecinde kan akımının artması sonucu dokularda onarım gerçekleştiği düşünülmektedir. Melzoe ve Wall soğuk terapisinin ince C lifleri tarafından uyarılan ve ağrının iletiminden sorumlu olan A $\gamma$  liflerinin stimülasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (142,163,164).

### **Egzersizler**

TME tedavi programının önemli bir komponentidir. Mandibulaya ve buraya yapışan kaslara aktif, pasif ve izometrik olmak üzere çene egzersizleri yaptırılabilir. Pasif harekette kaslarda kontraksiyon yapılmaz çene hareketleri kasların üzerine elin yerleştirilmesiyle yapılır. Çeneye manuel hareket yaptırılır. Aşırı pasif harekete bağlı yaralanmalar gelişebileceği için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Aktif hareketler hastanın kendisi tarafından yapılır. Gerilme refleksini içeren hareketlerde hasta ağrı hissettiği noktada devam etmemesini sağlar. Bir kas grubunda aktif olarak kontraksiyon oluşurken karşıt kas grubu inaktif olur ve gevşer. İzometrik egzersizler ciddi ağrılı ve trismusu mevcut hastalar için tavsiye edilir. Depressör kaslar aktive edilirken izometriklerde hiçbir hareket yoktur. Bu da karşı taraf kas sisteminin gevşemesine izin verir. İzometrik kas kontraksiyonunda kaslar hareket etmeksizin aktive olur. Hareketsiz cismin itilmesi ile kas kontraksiyonu oluşurken hareket

meydana gelmez. Bu egzersizler kaslar izometrik olarak aktive edildiği için mandibula sabit pozisyonda tutularak gerçekleştirilir (19).

## **TENS**

1965 yılında Melzoeck ve Wall tarafından kapı-kontrol teorisinin tanımlanması sonrası geliştirilmiştir. Bir çift elektrolit aracılığı ile deriyi hasara uğratmadan sinir liflerini kontrollü bir şekilde uyarır. Kan akımını artırır, hiperaktif kasların gevşemesini sağlar ve kas içindeki toksinleri temizleyerek ağrıyı azaltır. Akut ve kronik ağrıyı tedavide uygulanan bir yöntemdir (168-167).

### **4.3.4. Oklüzal Splint Tedavisi**

TME bozukluklarının tedavisinde kullanılan çiğneme kasları, eklem diski, kemik, ligament ve dişler arasındaki nöromuskuler dengenin yeniden oluşmasını sağlayan ve oklüzal pozisyonu stabilize eden en etkin tedavi yöntemidir. Genellikle sert akrilikten yapılan dişlerin oklüzal yüzeyine oturan, karşıt arktaki dişlerle oklüzal temas oluşturan, alt veya üst çeneye uygulanan apareylerdir (168-171).

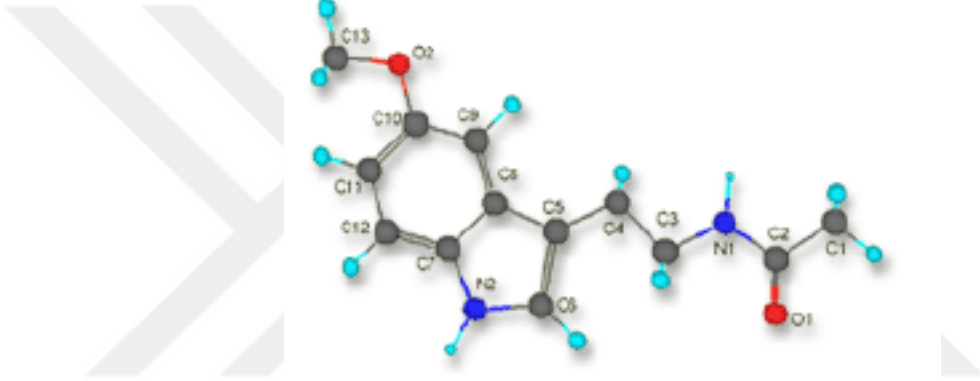
Oklüzal splint tedavisinde dişler oklüzyonda iken ideal çene ilişkisinin sağlanması, kaslarda gevşeme sağlanması, bruksizm ve parafonksiyonun azaltılması, kondil ve diskin uygun fizyolojik pozisyona getirilmesi, dişlerin aşınmaya karşı korunması ve eklem gelen yükün hafifletilmesi ve plasebo etkisi oluşturması amaçlanmaktadır (22,172,173).

Oklüzal splint tedavinde fizyolojik temel tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak nöromuskuler refleks aktivitesini azalttığı ve TME 'ye gelen yükleri azaltarak etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Stabilizasyon ve anterior repozisyon splinti olmak üzere iki tip splint TMD tedavisinde uygulanmaktadır (19).

## 4.4. Pineal Bez ve Melatonin

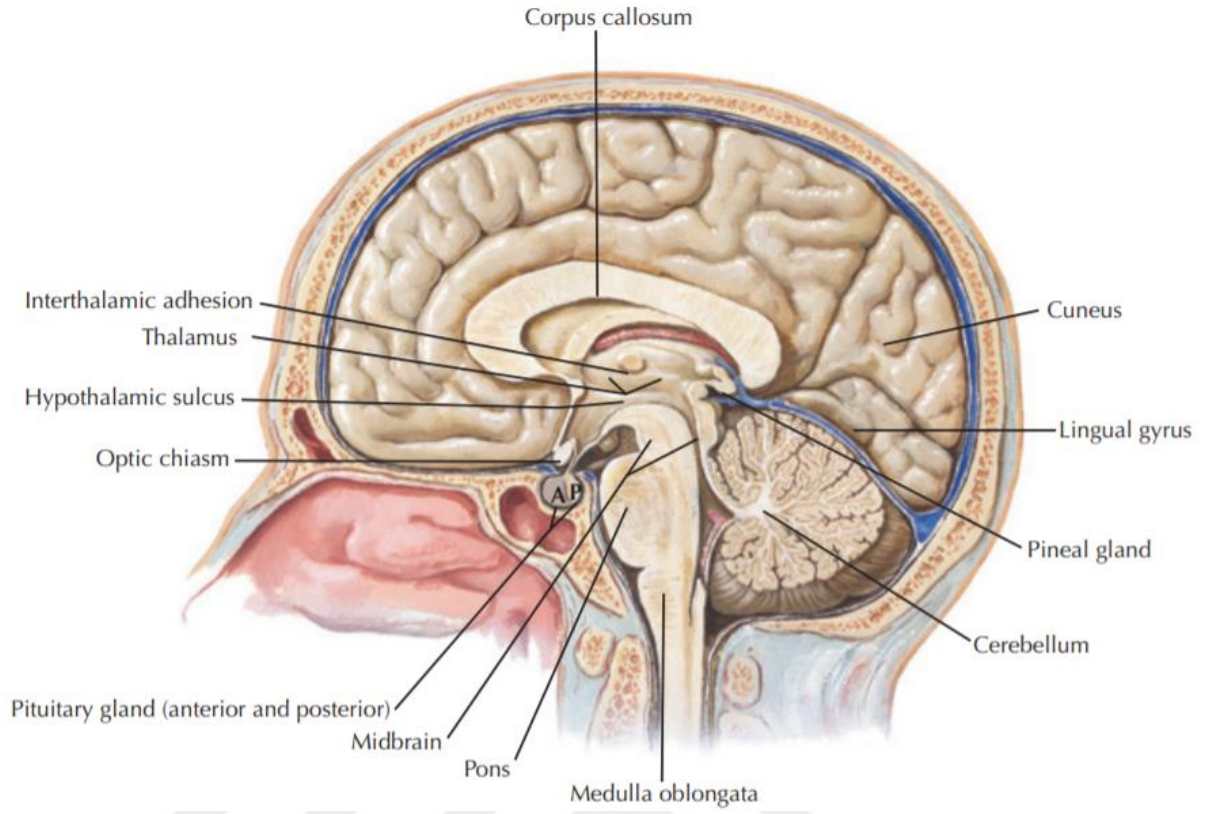
### 4.4.1. Pineal bez

Pineal bez (Epifiz Cerebri) ilk kez M.Ö. 3. yüzyılda Herophilus tarafından tanımlanmıştır. Adını Latince’de çam kozalağı anlamına gelen pinealis kelimesinden almıştır (174). Anatomist Vesalius (1514-1564) pineal bezin yapısı ve topografisini tanımlamış Rene Descartes (1596-1650)’de bellek işlevindeki önemini belirtmiştir (175,176). Lerner ve ark. da 1958 de pineal bezle ilgili önemli gelişmeler kaydederek pineal bezin esas hormonu olan melatonin tanımlamışlardır (177) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. N-asetil-5metoksitriptamin (Melatonin)

Pineal bez beynin merkezine yakın yerde iki serebral hemisfer arasında yer alan bir yapıdır (178,179) (Şekil 4.11). Embriyolojik olarak 3. ventrikülün arka üst kısmındaki nöroektodermden gelişir. Konik şeklinde, çam kozalağına benzeyen yapı 100-180 mg ağırlığında, 3-6 mm genişliğinde, 5-9 mm uzunluğunda ve 3-5 mm derinliğindedir etrafı piamaterin bağ dokusu ile çevrilidir (180,181).



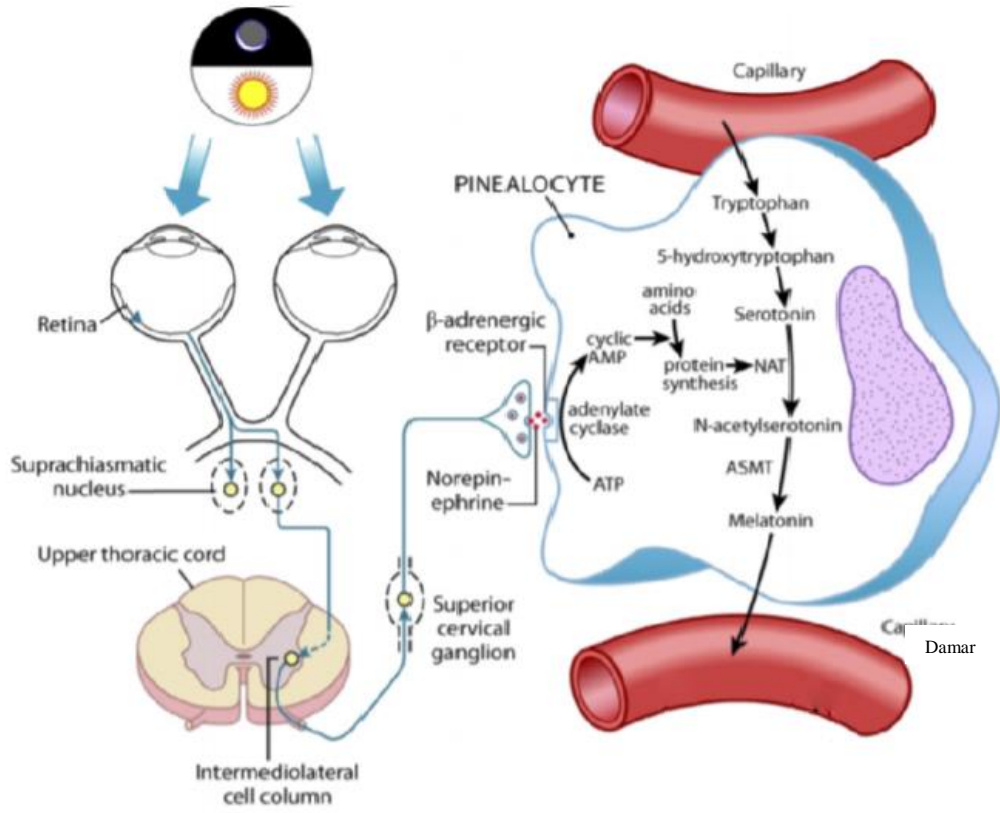
Şekil 4.11. Pineal Bez (59)

Beslenmesi arteria cerebri posterior' dan ayrılan arteria choroidea posteriorun dalları tarafından sağlanır. Venöz dolaşımı vena cerebri magna veya vena cerebri interna aracılığı ile gerçekleşir (174,180,182). Damarsal yapıdan zengin olan pineal bez kan beyin bariyerinin dışında yer alır. Böbreklerden sonra en zengin kapiller ağa sahiptir (183). Kan akımı 4 ml/dk./gün olarak hesaplanan pineal bezde ayrıca meduller pinealin 1.2-20 katı kadar olan kortikal dokuyu beslemesi ile bezin içinde kan akımı dağılımının eşit olmadığı görülmektedir (184,185). Pineal bez periferik sempatik, parasempatik sinir liflerinin yanı sıra merkezi sinir sistemi kaynaklı sinir lifleri tarafından da innerve edilir. Superior gangliyondan kaynaklanan sinir lifleri internal karotid sinir yoluyla beze ulaşır ve bu lifler pinealositlerin arasında serbest sinir uçları şeklinde sonlanırlar. Sempatik sistemin perikaryaları üst servikal gangliyonda bulunurken parasempatik lifler pterygopalatin gangliyondaki perikarya kökenlidirler. Üst gangliyondaki nöronlarda hem nöradrenalin hem nöropeptid Y bulunurken

nöropeptid, vazoaktifintestinal peptid ve peptid, histidin, izolosin bu parasempatik liflerin gangliyon fiberlerinde bulunur (186,187).

İncelenen tüm memelilerde yapısında 5 tip hücre bulunduran pineal bez esas olarak pinealosit hücre kümeleri ve bunları çevreleyen bağ dokusundan oluşur. Diğer hücreler ise sırasıyla intertisyel hücreler, perivasküler fagositler, nöronlar ve peptiderjik nöron benzeri hücrelerdir (188). Ultrastruktürel yapısında yüksek hücre aktivitesine sahip olan pinealositlerden serotonin, melatonin, histamin, norepinefrin, dopamin gibi biyolojik aminler ile lüteinleştirici hormon releasing hormon (LHRH), tiroid releasing hormon (TRH), somatostatin, arjinin, vazopressin gibi peptidler sentez edilmektedir (189-191). İntertisyel hücre olan glia hücreleri de pineal bezde destekleyici fonksiyonlarının yanı sıra kan damarları ve parankim arasındaki madde alışverişinde rol oynarlar (192).

Nöroendokrin bir organ olan pineal bez hipotalamusta bulunan nukleus suprachiasmaticus ile beraber biyolojik saat gibi çalışır (193). Retinadan gelen ışık uyarıları superior servikal gangliyondan gelen sempatik sinirler yoluyla suprachiasmatic çekirdeğe (SKÇ) ve pineal beze ulaşır. Sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin  $\beta$  adrenerjik reseptörler aracılığı ile pineal bezin hücrelerini etkileyerek melatonin sentezi başlar (194-197) (Şekil 4.12). Pineal bez sirkadiyen ritimde ve karanlıkta salgıladığı melatonin hormonu vasıtasıyla vücudun diğer kısımlarına zaman sinyalleri göndererek fizyolojik siklusların düzenlenmesinde görev alır (193).



Şekil 4.12. Melatonin Sentezi (196)

## 4.4.2. Melatonin

### 4.4.2.1. Melatonin Biyosentezi ve Metabolizması

Melatonin insan kronobiyolojik ve endokrin fonksiyonlarının düzenlenmesinde yer alan pineal bezden salgılanan ve sirkadiyen ritmi ayarlayan endojen bir indolamin hormondur. Doğal bir nörotransmitter olan melatonin hormonunun sentezi, dolaşımda bulunan ve esansiyel bir amino asit olan triptofanın pinealosit hücrelerin alınmasıyla başlar (197,198-202).

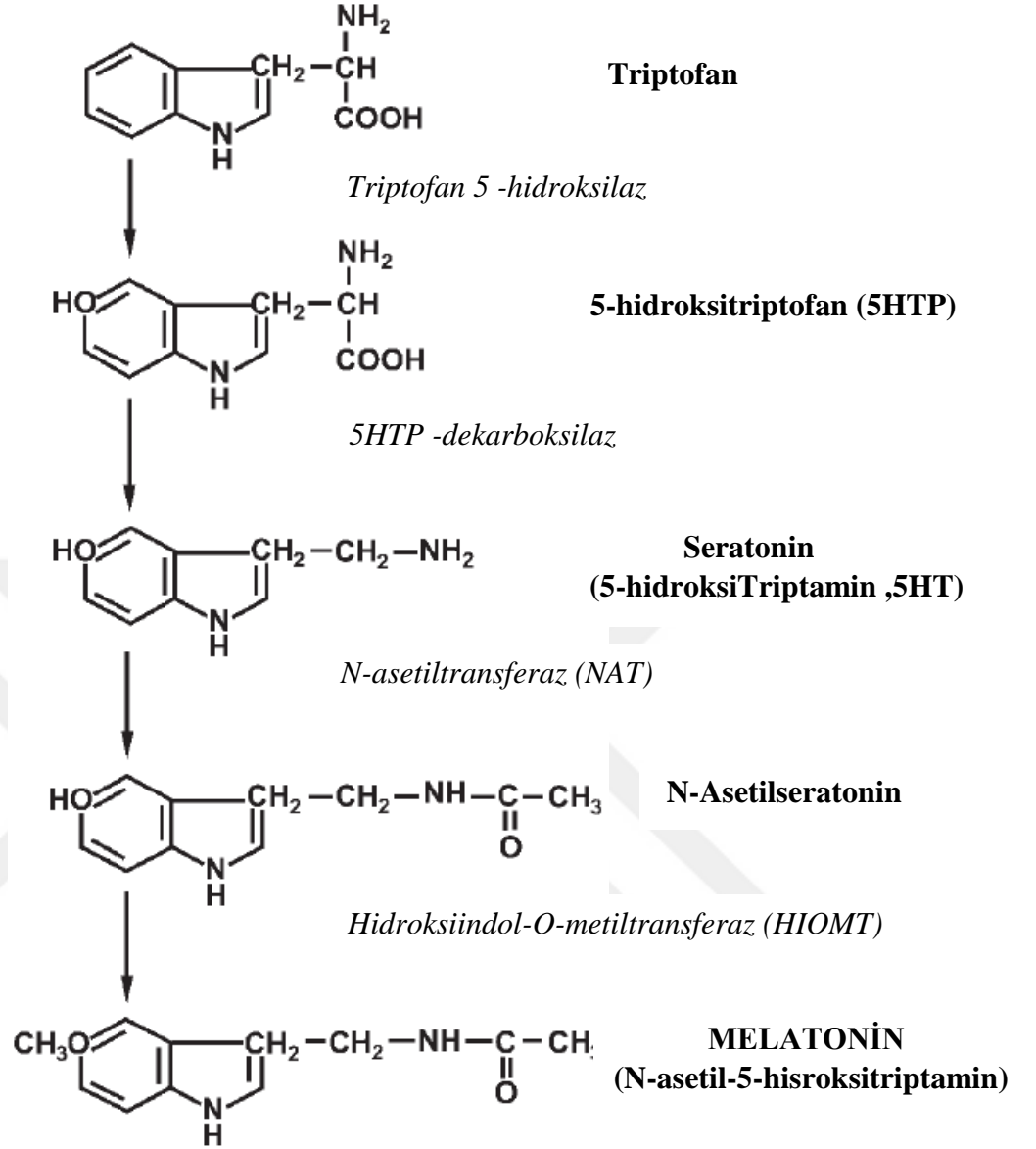
Aminoasitler metabolik süreçte gerekli olduğu için yaşamın temelidir. Hem proteinlerin yapı taşı hem de metabolik ara madde olarak merkezi rol oynarlar. Doğada bulunan 300 amino asitten 20 tanesi standart amino asit olarak bilinmektedir ve DNA tarafından kodlanan proteinlerin temelini oluşturur. Bunların içinde 9 tanesi temel

aminoasittir. Triptofan indol halkası içeren esansiyel bir amino asit olup içerdiği indol halkası melatonin ve seratonin gibi bileşiklerin içine katılır. İnsan vücudunda ihtiyacı karşılayamayacak düzeyde sentezlendikleri için besinlerle alınırlar (199,203-205).

Molekül ağırlığı 232 olan melatonin (N-asetil 5-metoksitriptamin) sentezi pineal bezde pinealosit hücreleri içine triptofanın alınmasıyla başlar. Triptofan pinealositlerde triptofan 5 hidroksilaz enzimiyle 5-hidroksitriptofana (5-HTP) hidroksillenir. Melatonin ve seratonin sentezi için doğal ortaya çıkan 5-HTP bir ara metabolittir ve kan beyin bariyerini geçer. 5-HTP 5 hidroksi triptofan dekarboksilaz enziminin etkisiyle karboksil grubunu kaybeder ve 5-hidroksitriptamin (seratonin)' e dönüşür. Seratoninde N asetil transferaz enzimi (NAT) ile asetillenerek N-asetil seratonine dönüşür. N-asetil seratoninde hidroksiindol-o-metil transferaz enzimi (HIOMT) ile melatonine (N-asetil 5-metoksitriptamin) dönüşür (206-210) (Şekil 4.13).

Melatonin sentezinin uyarıcı bir mekanizma ise fosfoinozitol sistemiyle ilişkili adreno reseptörlerdir. Burada  $Ca^{+2}$ -fosfolipid bağımlı proteinkinaz C yoluyla cAMP uyarılır. Karanlık ve aydınlık sistemin dışında manyetik alanlara maruz kalmak melatonin ritmi ve salınımını etkilemektedir (189,211,212).





Şekil 4.13.Melatonin Sentez Basamakları

Memelilerde biyolojik ritim hipotalamik suprakiazmatik nukleus tarafından kontrol edilir. Pineal bezde melatonin sentezi sirkadiyen ritme bağlı olarak farklılık gösterir. Aydınlıkta hiperpolarize olan retinal hücreler karanlıkta depolarize olur ve melatonin sentezini başlatırlar (175,197). Pineal melatonin biyosentezinin düzenlenmesi retinadan suprakiazmatik çekirdeğe uzanan retinohipotalamik yolla gerçekleşir. Karanlığın başlaması ile retinadaki fotoreseptörler hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeği uyarır. Bu uyarılar sonra paraventrikuler nukleusa iletilir.

Buradan çıkan impulslar medulla spinalisin intermediolateral kolonuna ve sonra superior servikal gangliyona ulaşır. Superior servikal gangliyondan çıkan postgangliyonik sinirler aracılığı ile de pineal beze ulaşır (188,194,206,213).

Adrenerjik mekanizmanın devreye girmesiyle postgangliyonik sinir uçlarından nörepinefrin (NE) salınır (214). NE'in pinealosit membranındaki postgangliyonik reseptörlere etki ederek  $\beta 1$  reseptörleri ve  $\alpha$  reseptörleri ile adenilat siklaz aktivasyonunu uyarır ve intrasellüler siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapımı artar (215). cAMP artışına bağlı olarak NAT aktivasyonu da artar, melatonin sentezi ve salınımı artar. Melatonin sentezinin %85'i  $\beta 1$  reseptörlerin uyarılması ve %15'i de  $\alpha$  reseptörlerin uyarılmasıyla gerçekleşmektedir (216).  $\alpha$  reseptörler aynı zamanda  $\beta 1$  reseptörlerinin uyarımını da artırır (217). Pineal bezde kan dolaşımındaki melatonin miktarının %80'i sentezlenmektedir (218). Melatoninin pineal bez dışında da GIS hücreleri, retina, ovaryum, lens, akciğerler, renal korteks, lenfosit, trombosit, monositler, dalak, kalın bağırsak, plasenta, timus gibi periferel dokular ve hücre reseptörlerinden sentezlendiği bildirilmiştir (219-223).

Yüksek lipofilik ve hidrofilik özelliğe sahip olan melatonin pineal bezde depolanmaz ve lipofilik yapısı ve yüksek pKa'sından dolayı kan beyin bariyerini kolaylıkla geçerek hücre membranlarına ve kompartmanlara difüze olur. Sentezlenen melatonin pineal bezde zengin damar yatağına dağılarak beyin 3. ventrikülden beyin omurilik sıvısına (BOS), kan ve vücut sıvılarına dağılır. Pasif difüzyonla dolaşıma geçer. Pineal bezde melatonin sentezi arttığı anda plazmada da melatonin düzeyi artmaktadır (210,224-227). Yetişkinlerde melatonin düzeyi gün boyu 0-20 pg/ml ve gece dolaşımdaki melatonin miktarı ise 20-200pg/ml dir (ortalama:60-70pg/ml) ve gündüze nazaran 10-20 kat daha fazladır. Ara metaboliti 6-HMS (6-Hidroksimelatonininsülfat)'nin maksimum plazma konsantrasyonu 80-100pg/ml seviyesindedir. Gece 20<sup>00</sup> ve 23<sup>00</sup> arasında artan melatonin düzeyi 1<sup>00</sup>-5<sup>00</sup> arası maksimum seviyeye yükselir ve sabah 7<sup>00</sup>-9<sup>00</sup> arasında azalmaya başlar. %80'i gece olmak üzere bir günde yaklaşık 30 mg melatonin üretilir. 6-HMS'nin maksimum değere ulaşma zamanı bu sürelerden 1-2 saat, azalması 3-4 saat daha geç olur (228-231). Tükürükteki melatonin konsantrasyonu ise plazma konsantrasyonunun 1/3'ü kadar olup her iki sıvıda da 5pg/ml dir (232).

Melatonin konsantrasyonu bireylerin yaşı, menstrual siklus, ergenlik çağı ve gelişim dönemlerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Kandaki maksimum değerleri de bireyden bireye yaş cinsiyet ve hastalık gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Doğumdan hemen sonra melatonin ve 6-sulfatoksimeatonin (MT6s) vücut sıvılarında çok az miktarda saptanırken 6-8. haftada yüksek seviyeye ulaştığı gözlenmektedir. Serum melatonin seviyesi daha sonra hızla artmaya başlar ve 1-3 yaşlarında zirveye ulaşır. Artış geceleri daha çok olur (54-75 pg/ml). Daha sonraki dönemlerde melatonin seviyesinde %80 azalma meydana gelir. Çocukluk döneminin sonlarına doğru ortalama konsantrasyonlara ulaşır ve ergenlikten hemen önce major bir azalma gözlenir. 35-40 yaşlarına kadar stabil seyreden melatonin seviyesi 70'li yaşlarda 16-40 pg/ml düzeyine düşer (231).

Total melatoninin %50-70'i kanda albümin ve glikoproteinlere bağlı olarak bulunur. Sentezlendikten sonra dolaşımda yer alan melatoninin yarılanma ömrü 20-30 dk. dır (222). Ekzojen melatoninin yarılanma ömrü ise 12-48 dk. dır (231). Pineal bezden sistemik dolaşıma salınan melatoninin %90'ından fazlası karaciğerde mikrozomal enzimler ve sitokrom P450 monooksijenazların hidroksilasyonu ile 6-hidroksimeatoninine metabolize olur ve daha sonra temel üriner metabolit olan 6-sulfatoksimeatoninin üretmek üzere sülfat veya glukuronik aside konjugasyonu meydana gelir. (231). Melatonin metabolitlerinin %50-80'i sülfat derivesi %5-30'u glukoronid derivesi şeklinde %20 dışkı, %70 idrar yoluyla atılır. %1 lik kısmı ise değişmeden idrarla atılır. %0,5'lik de 5 metoksiindol asetik asit olarak idrarda bulunur (175,231,233,234).

#### **4.4.2.2. Melatoninin etki mekanizması**

Biyolojik ritmi düzenleyen melatonin hormonu fizyolojik birçok çeşitli fonksiyonları olup sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, uyku ritminin ve vücut ısısının düzenlenmesi, kardiyovasküler sistemin korunması, gastrik mukozanın korunması, üreme fonksiyonlarının düzenlenmesi, serbest radikallerin vücuttan uzaklaştırılması, kanser oluşumunun engellenmesi, kemik metabolizması ve oksidatif stresin

engellenmesinin yanı sıra antinosiseptif, antiinflamatuvar etki ve fetal gelişimde kritik rol oynar (231,235-242).

Melatonin yüksek lipofilik özelliği nedeniyle vücuttaki etkisini direkt ya da spesifik reseptörler aracılığı ile hücrelere ulaştırarak gösterir (210,243). Melatoninin önemli etkilerinin G protein bağlı reseptörlerin aktivasyonu ile gerçekleştiği görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir (244,245).

İkisi membran bağlı, ikisi çekirdek bağlı olmak üzere 4 farklı melatonin reseptör alt birimi bulunmaktadır (245). Membran melatonin reseptörleri farmakolojik ve kinetik özellikleri üzerinden MT1 (meI1a) ve MT2 (meI 1b) olarak tanımlanmıştır. MT1 reseptörleri hipofizin pars tuberalis bölgesi ve SCN serebellum, serebral ve kaudal arterler, hipotalamus, preoptik bölge, ovaryum, ince bağırsak, testis, deri, karaciğer, plasenta, meme ve dalakta gözlenmiştir (244,246). MT2 reseptörleri ise yoğun olarak retinada bulunmakta olup hipotalamus, SCN, immun sistem, deri, meme bezleri adipoz dokuda bulunur (244). MT1 ve MT2 reseptörlerinin her ikisinde retinal yollarda, amokrin hücrelerde, gangliyon hücrelerinde ve serebellumda yer almaktadır (226).

Yüksek afiniteli (pikomolar) reseptörlerin harekete geçmesiyle adenilat siklazın inhibisyonu sonrası cAMP düşer ve fosfolipaz aktivasyonu aracılığı ile araşidonat salınımı stimule edilir. Sitoldeki Cq miktarı artar. MT2 reseptörlerinin harekete geçmesiyle cAMP, cGMP inhibe olur. MT1 ve MT2 reseptörleri cAMP, cGMP ve Ca üzerinden etkilerini gösterirken 3.reseptör olarak yakın zaman da bulunan MT3 reseptörü ise etkisini kinin redüktaz proteini aracılığı ile göstermektedir (230,246). CAMP ve cGMP kardiyovasküler sistem, beyin, böbrekler, GIS metabolizması, immun sistem gibi biyolojik fonksiyonlarda görev almaktadır. cGMP cAMP'den farklı olarak visual sistem üzerinde de etki göstermektedir (230,231,243). MT1 reseptörleri sirkadiyen ritim, üreme, arteriyal vazokonstrüksiyon, hücre proliferasyonu, termoregülasyon, metabolik işlevler de MT2 reseptörleri ise sirkadiyen ritmin kontrolü, nöral termoregülasyon, retinadan dopamin salınımı ve arteriyal vazodilatasyonda, immun cevapta etkin rol oynamaktadır (194,243,247). Melatonin aynı zamanda  $Ca^{+2}$ 'un hücre içi reseptörü olan sitozolde bulunan protein

kalmodulin ve hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu ayarlayan kalretikülin ile etkileşim halindedir (231,243,248).

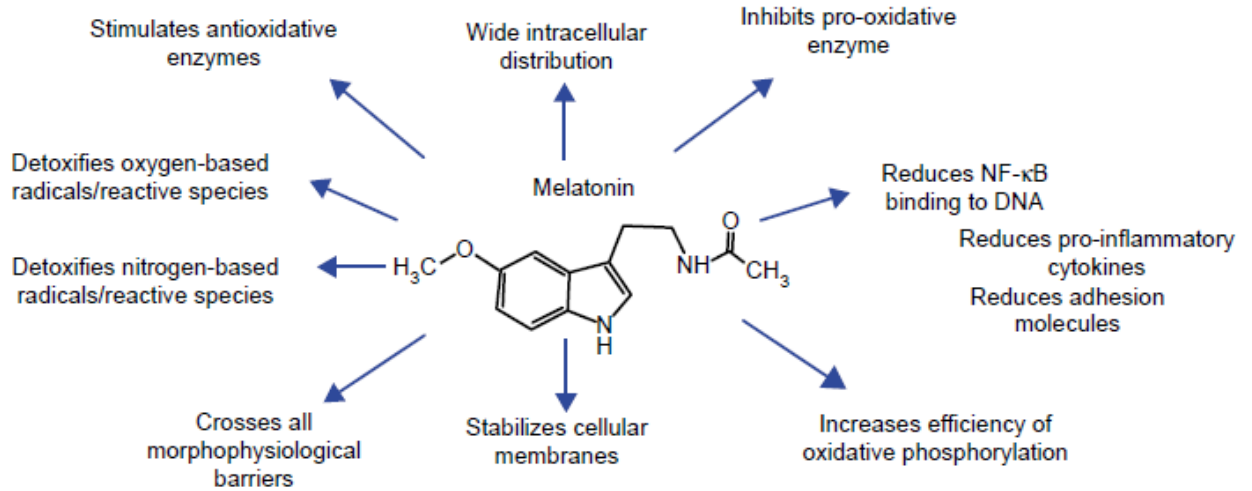
#### **4.4.2.3. Melatoninin Biyolojik Etkileri**

##### **4.4.2.3.1. Antioksidan etkisi**

Melatoninin fizyolojik olarak güçlü bir antioksidan olduğu Lanas ve ark. tarafından 1991 yılında öne sürülmüş ve yapılan invitro, invivo çalışmalarla da bu etki gösterilmiştir (249-254). Melatonin hidroksil (OH), peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), nitrik oksit (NO<sup>-</sup>), Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), gibi oksidatif strese yol açan ve dokularda hasara neden olabilen serbest radikalleri direkt olarak detoksifiye eder. Bu şekilde moleküller üzerindeki zararlı etkiler önlenir (255-257). Melatonin askorbat (C), α tokoferol, glutatyon gibi zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardan farklı olarak peroksil radikalini yakalayıp lipid peroksidasyonunu sonlandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda melatoninin antioksidan etkisinin glutatyondan 5 kat, mannitolden 14 kat güçlü OH<sup>-</sup> radikalini yakaladığı ve başka bir çalışmada E vitamininden 2 kat daha etkili olduğu bildirilmiştir (251-255). Melatonin direk etkisinin yansıra indirek olarak da antioksidan sisteme katkı sağlar. Antioksidan enzim aracılı etkisini ise farmakolojik ve fizyolojik düzeylerde melatonin glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutamil sistein sentetaz, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz, süperoksit dismutaz ve gibi antioksidan enzimlerin aktivasyonunu melatonin reseptörleri aracılığı ile artırarak ve bu şekilde oksidatif stresi baskılayarak gösterdiği bildirilmiştir (255,257). Melatoninin serbest radikal oluşumunu prooksidan enzimleri inhibe ederek azalttığı ve prooksidan enzim aracılı etkisi ile antioksidan sisteme katkı sağladığı da bildirilmektedir. Fizyolojik konsantrasyonlarında melatoninin invivo ve invitro koşullarda NO ve ONOO oluşumuna neden olan nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini inhibe ettiği belirtilmektedir (258).

Melatonin hem hidrofilik hemde lipofilik özelliği ile organizmada geniş antioksidan özellik gösterebilmektedir. Kan-beyin bariyerini ve plesantayı kolaylıkla geçebilen melatonin intrasellüler komponentlere rahatlıkla ulaşarak hücre zarı, organeller ve çekirdeği serbest radikallerin hasarından koruyabilmektedir (175). Bu

özelliği nedeniyle melatonin dejeneratif ve proliferatif değişikliklere neden olan hastalıklara karşı makromoleküllerin ve DNA'nın oksidatif hasardan korunmasında melatonine üstünlük kazandırmaktadır. Diğer antioksidanlara karşı bir diğer üstünlüğü ise yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve uzun süreli kullanıldığında toksik etkisinin görülmemesidir (175,250,259). Melatoninin antioksidan savunma sisteminin elemanı olan ve nöral dokularda önemli fonksiyonu olan glutatyon peroksidaz aktivitesi üzerine de etkisi vardır (260). Sıçanlarda yapılan çalışmada melatonin uygulandıktan sonra karaciğer böbrek ve beyinde glutatyon peroksidaz aktivitesinin arttığı, pinealektomi yapılan sıçanlarda ise anlamlı derece de azaldığı bildirilmiştir. Özetle melatoninin antioksidan etkileri incelendiğinde antioksidan enzimleri uyardığı, lipid peroksidasyonunu engellediği beyin dokusunu O<sub>2</sub> kaynaklı serbest radikallerden koruduğu, adezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinleri azalttığı saptanmıştır (195,261) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Melatoninin antioksidan özellikleri (257)

#### 4.4.2.3.2. İmmunomodülatör etki

Melatoninin lenfoid dokuların proliferasyon, farklılaşma ve fonksiyonlarının düzenlenmesindeki immunomodülatör etkisi yaklaşık 30 yıldan beri bilinmektedir (231,262). İnsan T lenfositlerinde melatonin varlığı tesbit edilmiş ve immun sistemin artırılmasında MT2 reseptörlerinin rol oynadığı bilinmektedir. Melatonin T

lenfositlerdeki bu spesifik reseptörlere bağlanarak immün sistemi artırıcı etkisini göstermektedir (263,264). Melatonin T hücrelerinin apoptozunu azaltarak T hücre aracılı sitokin aktivitesini artırır. Melatonin uygulaması ile monositlerden IL2-6-1-12, IFN- $\gamma$  'nın veya opioid peptidlerin salınımı artar ve bu artışa bağlı CD4 lenfositleri aktive olur (265,266) Melatonin immünomodülatör bir bileşik olarak gösteren çok sayıda rapora rağmen, melatoninin immüniteyi nasıl düzenlediği hala net değildir. Melatoninin immünomodülatör etkisini CD4 ve monosit aktivasyonlarının modülasyonu ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir (267-288).

#### 4.4.2.3.3. Onkositik etki

Melatoninin kanser üzerindeki etkilerine yönelik yapılan çalışmalar uzun bir geçmişe sahiptir. Cohen ve arkadaşları ilk olarak pineal bezin meme kanserinin etiyolojisi üzerindeki olası rolü üzerine teorisini ortaya koyarak ve birkaç yıl sonra da Tamarkin ve ark. plazma melatonin konsantrasyonu ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayarak görme engelli kadınlarda düşük meme kanseri insidansı olduğunu bildirdi (269-271).

Melatonin mitojenik aktiviteyi engelleyerek kanserli dokuda hücre proliferasyonunu durdurarak ve meme dokusunda antiöstrojen etki göstererek antitümoral etki yapmaktadır. Ayrıca tümör büyümesini hızlandıran prolaktin gonodotropinler ve büyüme hormonu salınımını baskılayarak tümör büyümesini, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve metastaz sayısını azaltmaktadır (176,272,273).

Melatonin kanser hücrelerinin büyüme faktörlerinde yer alan linoleik asidin kanser hücresine girişini sağlayan reseptörleri azaltmaktadır. Bu şekilde kalmodulini  $Ca^{+2}$  dan uzaklaştırarak ve hücre siklusunu yavaşlatarak tümörün büyümesini engellediği öne sürülmektedir. Tümörün büyümesini önleyici mekanizma tam olarak bilinmese de antiproliferatif özelliğinin etkili olabileceği öngörülmektedir (227,231,273-275).

#### **4.4.2.3.4.Endokrin Etkisi**

Melatonin nonsteroid hormonların yanısıra steroid sentezini, salgılanmasını ve faaliyetini etkiler. Hormonun konsantrasyonunun yanısıra yaş ve cinsiyete bağlı olan adenohipofizyal aktiviteyi etkiler. Growth hormon (GH), tirotrombin (TSH), adrenokortikotropin (ACTH), gibi farklı adenohipofizyal hormonların sentezi ve salgılanmasını değiştirir (276, 277).

Melatonin prolaktin sentezi ile pozitif ve GH ile negatif faz ilişkisine sahip olup paratiroid bezini uyararak veya kalsitonin ve prostoglandin sentezini inhibe ederek Ca ve P metabolizmasında düzenlenmesinde rol oynar (278,279). Melatoninin kan-glukoz düzeyini düzenleyerek diyabetle ilgili komplikasyonları azalttığına dair birçok çalışma mevcut olup pankreastaki beta hücrelerine koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (280-282).

#### **4.4.2.3.5.Antienflamatuar etkisi**

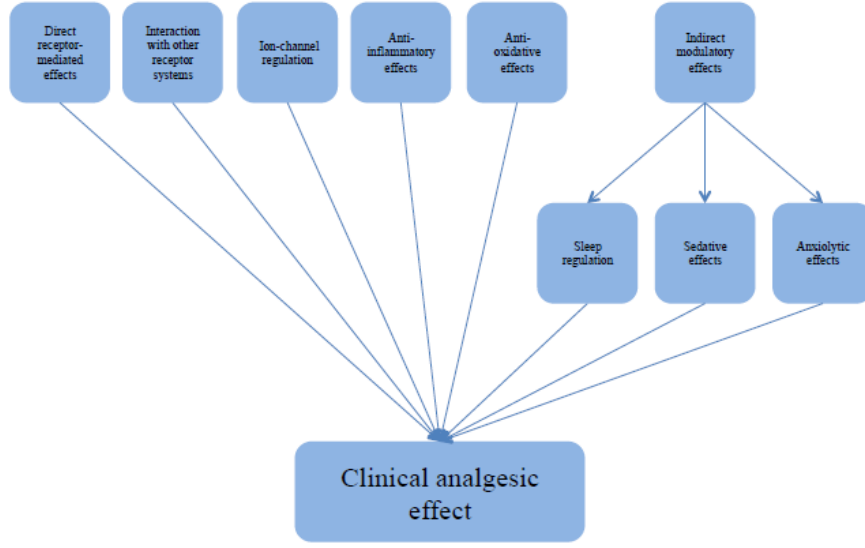
Melatoninin önceden yapılan çalışmalarda antienflamatuar ve antioksidan etkileri gösterilmiş olup serbest radikalleri süpürücü etkisi melatoninin güçlü bir antioksidan olduğunu da göstermektedir. Antienflamatuar etkinin nükleer faktör-kabba (NF-KB) ile stimüle olan adezyon moleküllerini inhibe ederek, lökositlerin endotel hücrelerinden migrasyonunu ve lökosit endotel adezyonunu azaltarak ve bu şekilde polimorf nükleer lökositlerin (PMN) inflammatuar alanda toplanmasını önleyerek gerçekleştirildiği gösterilmiştir. Aynı zamanda melatoninin proteolitik enzimler ve sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6) oluşumunu önleyerek doku hasarını engellediği belirtilmiştir (283-289). IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  gibi proinflammatuar faktörlerin kondrosit, osteosit gibi hücrelerin inflammatuar yanıtla yaşlanmasını, apoptozisini indüklediği ve bu amaçla dejeneratif eklem hastalıklarında IL- $\beta$ 'nın hücre ölümündeki etkisinin üstesinden gelebilmek için antioksidan moleküller geliştirilmiş olup melatoninin antioksidan ve antienflamatuar etki gösterdiği tesbit edilmiştir (290,291).



Yapılan çalışmalarda melatoninin COX1 ve COX2'nin aktif bölgelerine bağlanarak enflamatuar enzim COX2'yi inhibe ettiği belirtilmiştir (292,293). Birçok deneysel çalışma melatoninin çeşitli hücrel yolakları düzenleyerek antiinflamatuvar etkilerini gösterebileceğini göstermektedir. Melatoninin antioksidan aktivitesinden dolayı reaktif oksijen türlerinin üretimine ve prooksidan enzimlerin aktivasyonuna yol açan bir süreç olan enflamasyonun başlaması ve ilerlemesi ile mücadele edebilir (294). Yanık, sepsis iskemi gibi çeşitli enflamasyon modellerinde nötrofillerin dokularda neden olduğu oksidatif hasarı melatoninin anlamlı olarak düzelttiği bildirilmiştir (295-296).

#### **4.4.2.3.6. Analjezik Etkisi**

Yapılan birçok deneysel ve klinik çalışmalarla melatoninin analjezik etkileri gösterilmiştir (297,298). Melatonin fibromyalji, irritabl bağırsak sendromu, migren gibi kronik ağrı durumlarında ağrıyı azaltmada etkili bulunmuştur (299-303). Melatoninin analjezik etkisinin altında yatan fizyolojik mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Analjezik etkiyle ilgili olarak çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (Şekil 4.15). Gi melatonin reseptörleri, Gi opioid  $\mu$  reseptörleri,  $\beta$  endorfinler ve NO arjinin yoluyla ilişkili olabilir. Bu reseptörlerdeki bilinmeyen değişimler nedeniyle ilişkili olarak analjezik etki görülebilir (200,304). GABA- $\beta$ , opioid ve membran reseptörleri Gi protein kenetli reseptörlerdir ve 2.cil haberci c-AMP konsantrasyonunu azaltırlar (305,306). GABA- $\beta$  reseptör agonistlerinin analjezik etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Melatonin deneysel çalışmaların yanısıra insanlarda da anksiyolitik ve analjezik etkiler göstermektedir (307,308).



Şekil 4.15. Melatoninin analjezik etkileri

Günümüzde melatoninin GABA- $\beta$ reseptörleri ve opioidlerin üzerindeki modülasyonundaki fonksiyonu ve intraselluler olarak 2.cil haberci olan cAMP üzerinde oluşturduğu değişiklikler halen bilinmemektedir (200).

Ayrıca melatoninin tekrarlayan uygulamaları uykuyu düzenler ve böylece anksiyeteyi ve dolayısıyla ağrı seviyesini artırıyor olabilir (200).

#### 4.4.2.3.7. Nosisseptif etkileri

Nöroendokrin hormon olan melatoninin akut, enflamatuar ve nöropatik ağrıda antinosiseptif etkisi yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (206, 289,298,310)

Akut ağrı: Sıcak su, sıcak levha, kuyruk sıkıştırma gibi akut ağrı modellerinin kullanıldığı hayvan deneylerinde intraperitoneal veya intraserebroventriküler (İCV) uygulanan melatoninin potent ve uzun etkili antinosiseptif etkinliği gösterilmiştir (311,312). 1969 yılında Morris tarafından ilk kez melatoninin ağrı üzerine etkisine dair ilk bildiri yayımlanmıştır. Plazma melatonin seviyesinin yüksek olduğu gece saatlerinde hayvanların nosisepsiyona daha az duyarlı olduğu kuyruk sıkıştırma testinde morfine daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Melatonin ile ilişkili uzun süreli analjezinin naloksanla bloke edilmesi melatonin opioid reseptörleriyle ilişkili

olduğunu düşündürmüştür (312). Bunun dışında intra tekal melatonin uygulandığında doz bağımlı olarak spinal wind-up' ı inhibe ettiği bildirilmiştir (297,313).

**İnflamatuar Ağrı:** Melatoninin akut ve kronik enflamasyonu baskıladığına dair birçok çalışma vardır. Ratlarda subkutan korregan enjeksiyonuna bağlı nosiseptif davranış ve hiperaljezinin melatoninle engellendiği ve ayrıca melatoninin korregian ilişkili ödemi inhibe ettiği bildirilmiştir (314). Melatoninin enflamasyonla ilişkili iki bileşikten nitroz oksit (NO) ve molandialdehit (MDA) düzeylerinde düşüğe sebep olur (315).

Korreganan kullanan ratlarda prostoglandin gibi enflamatuar ajanların salınımını bloke ederek polimorfnukleer hücrelerin inflamasyon bölgesine göçüne aracılık eder. Melatoninin bu bilgiler ışığında PG sentezini inhibe ederek inflamatuvar ağrıyı azaltabilir (316).

**Nöropatik Ağrı:** 2004 yılında Tu ve ark., 2006 yılında Ulugöl ve ark. yapmış oldukları deneysel çalışmalarla melatoninin nöropatik ağrıyı azalttığını bildirmişlerdir. Farelerde siyatik sinirin bağlanması ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde melatonin termal hiperaljeziyi önemli derecede azaltmıştır. Bu allodinik etkiyi L- Arjinin ve naloksan ile tersine çevirerek NO sentazın ve opioid reseptörlerin bu yanıtta sorumlu oldukları ortaya konmuştur (317,318). Başka bir nöropatik ağrı modelinin oluşturulduğu (L5/L6 spinal sinir ligasyonu) çalışmada da melatoninin antiallodinik etkisi gösterilmiştir (317). Melatoninin bu allodinik etkisi hem MT2 melatonin reseptörü antagonisti (4P-PDOT ve Luzindol) hemde nalroksen (Non selektif reseptör antagonisti) tarafından engellenmiştir. Melatoninin antinosiseptif etkisinin MT2 ve opioid reseptörlerinin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği tezi bu konuyla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğini gösterir (319).

### **Antinosiseptif etki mekanizması**

Melatonin reseptörlerinin aktivasyonu, opioidlerle etkileşim, iyon kanallarına etki ve araşidonik asit ürünleri ile etkileşim şeklinde melatoninin antinosiseptif etkisi değerlendirilebilir.

Melatonin reseptörlerinin aktivasyonu: MT1 ve MT2 reseptörleri nosiseptif, nöropatik, inflamatuvar ağrı modellerinde rol oynar. Melatonin reseptörleri Gi protein

adenilat siklaz çifti üzerinden 2. Haberci reseptör sistemine bağlıdır. Opioidlerle aynı şekilde Gi-Protein aracılı intrasellüler cAMP düzeyini düşürerek ve  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$  iyon kanalı fonksiyonunu değiştirerek etki göstermektedir (319,320).

Opioidler ile etkileşim: Hem insan hem hayvanlarda melatonin ve opioidler arasında feedback mekanizması olduğu düşünülmektedir (321). Yapılan çalışmalarda naloksanın melatoninin antinosiseptif etkisini azalttığı (322) birçok hayvan türünde pineal bezlerinde opioid reseptörleri, opioidlerjik sinir lifleri bulunmuştur (323,324). Opioid reseptörleri ile proopiomelanokartin, proenkafalin ve prodinorfinden türeyen opioid peptidleri memeli pineal bezinde de bulunmaktadır. Melatonin uygulaması sonrası hipofiz hücrelerinden beta endorfin salınımı olduğu da bulunmuştur (325,320).

İyon kanallarına etkisi: Kalsiyum kanalları nöropatik ve enflamatuar ağrı ile ilişkili nöronal sensitizasyonun gelişmesi ve sürdürülmesinde önemli rol oynar. Yapılan çalışmalarda melatoninin dorsal kök gangliyonu nöronlarına  $Ca^{+2}$  girişini inhibe ettiğini, Ca kanallarının bloke edilmesinin sonucunda hücre içinde  $Ca^{+2}$  düzeyinin azaldığını göstermiştir.

Yapılan çalışmalar melatoninin antinosiseptif etkisinin  $Ca^{+2}$  kanallarının aktivasyonuna bağlı olduğunu göstermektedir. Hücre düzeyinde melatonin nöronlarda aksiyon potansiyelini inhibe eden G proteini bağlı olan Kir-3 kanallarını aktive eder. Aynı zamanda K iyonlarının salınmasını serebellum hücreleri, suprakiazmatik çekirdek ve sinir sisteminin başka bölgelerinde aktive edilmesini sağlar. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan GABA peptininde Ca kanalları üzerinde aynı etkiyi oluşturduğu belirtilmektedir (326-328).

Araşidonik asit ürünleri ile etkileşim: 5-LOX ürünleri lökositleri harekete geçirerek doku hasarı ve hiperaljeziye yol açar. COX ve 5-LOX inhibisyonu hayvan çalışmalarında da analjezik ve antienflamatuar etki göstermiştir. Steinber ve ark. B lenfositlerinde de melatoninin 5-LOX ekspresyonunu baskıladığını bildirmişlerdir (329-332).

Melatoninin antianflamatuar etkisinin prostoglandin ürünlerindeki azalma ile ilişkili olabileceği karragean uygulanan sıçanlarda COX2 ekspresyonunun melatonin tarafından engellendiği belirtilmiştir. Li ve ark. da melatoninin araşidonik asit salınımı, mRNA ekspresyonu ve Fosfolipaz A<sub>2</sub> proteininin regülasyonunu negatif yönde etkileyerek inhibe ettiğini bildirmişlerdir (333).



## 5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından 10840098-604.01.01-E.3633 sayı ile onaylandı (EK.1). Çalışmada 2016 - 2019 yılları arasında Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı ile Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dallarına çene eklemde ve kaslarda ağrı, ağız açmada kısıtlılık ve fonksiyon bozukluğu şikayetleri ile başvuran ve temporomandibular eklem internal düzensizliği ve myofasial ağrı tanısı konulan yaşları 16-65 arasında değişen 37 kadın , 8 erkek olmak üzere 45 hastanın klinik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme/edilmeme kriterleri aşağıda belirtildiği şekilde uygulandı.

1. Temporomandibular eklem internal düzensizliği (redüksiyonlu disk deplasmanı) ve myofasial ağrısı olan,
2. Baş ve boyun bölgesinden travma hikayesi olmayan,
3. Konjenital deformitesi olmayan,
4. Dejeneratif eklem hastalığı olmayan,
5. Son 6 ay içerisinde TME 'ye yönelik herhangi bir tedavi uygulanmamış,
6. Son 6 ay içerisinde antidepresan ilaç kullanmayan,
7. Kardiyovasküler rahatsızlığı, tiroid hastalığı, diyabet, hipertansiyon, renal yetmezlik, izole kas hastalığı, romatolojik ve nörolojik hastalığı bulunmayan
8. Bilinen psikiyatrik rahatsızlığı bulunmayan,
9. Daha önce TME ameliyatı geçirmeyen,
10. Kortikosteroid ve antikonvülsan ilaç kullanmayan,
11. Aktif çürüğü ve pulpal lezyonları olmayan, hastalar değerlendirildi.

Araştırmaya başlamadan önce mevcut bütün hastaların RDC/TMD formuna göre doldurulan anamnez formları incelenerek çalışmaya dahil edilme kriterleri doğrultusunda her hasta için doldurulan formlar değerlendirilmeye alındı. Araştırmamızda tedavisi tamamlanan ve dahil edilme kriterlerine uygun 3 tedavi seçeneğinden herhangi biri uygulanan hastaların klinik sonuçları karşılaştırıldı. Üç tedavi grubu aşağıda belirtildiği gibi belirlendi.

1. Grup: Melatonin + Davranışsal Terapi (DT)
2. Grup: Antienflamatuar + Davranışsal Terapi
3. Grup: Davranışsal Terapi

**Tablo 5.1.** Tedavi grupları ve hasta sayısı

Gruplar	Hasta Sayısı	Kadın	Erkek
Melatonin + DT	17	13	4
NSAİ+ DT	12	10	2
Davranışsal Terapi	16	14	2
<b>Toplam</b>	<b>45</b>	<b>37</b>	<b>8</b>

1. Grup: 17 hasta; 13 kadın, 4 erkek hastaya Melatonin (Melatonina 3 mg tablet, Przedsiğbiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Ltd. Őti., Ostrzykowizna, Polonya) oral 6 mg günde 1x1 yatmadan 30 dk öncesi reçete edilmiştir. 1.ay ve 3.ay kontrolleri mevcuttur (Resim 5.1).



**Resim 5.1.** Melatonin 3mg tablet

2. Grup: 12 hasta; 10 kadın, 2 erkek hastaya nonsteroid antienflamatuar ilaçlar 30 gün günde 1 defa Tenoksikam (Tilcotil 20 mg tablet, Roche, İstanbul, Türkiye) günde 1x1 olarak reçete edilerek uygulanmıştır 1.ay ve 3.ay kontrolleri mevcuttur.

3. Grup: 16 hasta; 14 kadın, 2 erkek hastaya ise sadece yumuşak diyet, fizik tedavi ve alışkanlıkların değiştirilmesi şeklinde davranışsal terapi önerilmiştir. 1.ay ve 3.ay kontrolleri mevcuttur.

(EK 1.). Redüksiyonlu disk deplasmanı ve myofasiyal ağrısı olan hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ay kontrollerindeki klinik

parametreler karşılaştırılarak değerlendirildi. Preaurikuler ağrı, sınırlı ağız açıklığı, ağız açma ve kapama esnasında eklem sesleri ve semptomları değerlendirildi. Temporal kas, lateral pterygoid, Medial pterygoid kas, sternokleidomastoid, trapezius kas bulguları ve lateral hareketlerde sınırlılık ve uyku kalitesi durumu tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay olmak üzere VASQS (VAS Quality Scale) kullanılarak kaydedildi.

Değerlendirme parametreleri;

Anamnez Formu: Klinikte rutin olarak kullandığımız Anamnez formu 31 sorudan oluşmaktadır. İstenilen bilgiye göre sorular 5 grupta değerlendirilebilir.

1. Hastanın genel sağlığı ve fiziksel özellikleri ile ilgili sorular.
2. Hastanın sosyal durumuna yönelik sorular
3. Hastanın mental durumu, ağrı varlığı ve derecelendirilmesi, hareket kısıtlamaları ve stres seviyesinin belirlenmesine yönelik sorular.
4. Teşhise yardımcı olabilecek, hastanın TME şikayetlerine yönelik sorular.
5. TMR ile ilgili olabilecek diğer faktörlere yönelik sorular.

Klinik muayene formu;

Maksimum Ağız Açıklığı: Yardımsız ve yardımcı maksimum ağız açıklıkları kaydedildi. Yardımsız maksimum ağız açıklığı, hastanın kendi kendiliğinden ağızını açabildiği maksimum seviyede alt ve üst santral kesici dişler arasındaki mesafe, yardımcı maksimum ağız açıklığı, hekimin pasif germe ile açtırabildiği maksimum noktada alt ve üst santral kesici dişler arasındaki mesafedir.

Mandibulanın lateral hareketleri: Bu hareketler sırasında kısıtlama ve ağrı olup olmadığı kaydedildi.

Eklem sesleri: Ağız açma, kapama ve lateral hareketlerde ses varlığı var (1), yok (0) şeklinde kaydedilmiştir.

Çiğneme kasları ve eklem hassasiyetinin bimanuel palpasyonu: Araştırmaya dahil edilen hastaların baş-boyun bölgesinde yer alan kasları, masseterin başlangıç, gövde ve yapışma yeri, lateral pterygoid, medial pterygoid, diğastrik, sternokleidomastoid kas, trapezius kası ve eklem bölgesinin preaurikuler ve kulak içi palpasyonu sırasında ağrı mevcudiyeti muayene edilerek kaydedildi. Palpasyonda kaslardaki gerginlik ve ağrının derecesi skorlarla hasta tarafından ifade edildi. Hastalar ağrı düzeyini,



RDC/TMD Axis I klinik TMD durumunu bildiren muayene formunda yer alan 0-3 arasında skorlanan skalaya göre ifade etmişlerdir. Buna göre:

- (0) Ağrı olmaması,
- (1) Hafif düzeyde ağrı,
- (2) Orta düzeyde ağrı,
- (3) Şiddetli düzeyde ağrı olarak kaydedildi.

Uyku Kalitesi: VAS quality scale (VASQS) ile 0: uyku kalitesi kötü, 10: uyku kalitesi çok iyi olarak sınıflayacak şekilde, hastalardan uyku kalitelerini tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay derecelendirmeleri istendi.

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi (post hoc Bonferroni Test), normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Friedman Testi (post hoc Wilcoxon işaret testi) kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1 Hastaların Demografik Bilgileri

#### 6.1.1 Hastaların Cinsiyet, Yaş ve Tedavi Gruplarındaki Dağılımı

Çalışma yaşları 16 ile 65 arasında değişmekte olan, 8'i (%17.8) erkek ve 37'si (%82.2) kadın olmak üzere toplam 45 olgu üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalaması  $30.6 \pm 11.43$  yıldır. Hastaların yaş, cinsiyet ve tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de görülmektedir.

**Tablo 6.1: Hastaların yaş, cinsiyet ve tedavi gruplarına göre dağılımı**

	Hasta	Erkek	Kadın	Yaş	
	sayısı	n (%)	n (%)	Min-Maks	Ort±SS
<b>Melatonin</b>	17 (%37,8)	4 (%23,5)	13 (%76,5)	20-50	33,35±9,51
<b>NSAİ</b>	12 (%26,7)	2 (%16,7)	10 (%83,3)	16-65	33,42±14,44
<b>DT</b>	16 (%35,6)	2 (%12,5)	14 (%87,5)	16-62	26,62±10,34
<b>Toplam</b>	45 (%100)	8 (%17,8)	37 (%82,2)	16-65	30,6±11,43
		<sup>1</sup> 0,705			<sup>2</sup> 0,219

<sup>1</sup>Ki-kare test

<sup>2</sup>Oneway ANOVA Test

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

### 6.1.2 Hastaların Sağlık ve Eğitim Durumları ile İlgili Bulgular

**Tablo 6.2: Tedavi gruplarının, genel sağlık ve ağız sağlığı açısından, tedavi öncesi değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Genel Sağlık Durumu</b>	<b>Çok iyi</b>	4 (%23,5)	0 (%0)	4 (%25)	<sup>1</sup> 0,066
	<b>İyi</b>	9 (%52,9)	12 (%100)	9 (%56,3)	
	<b>Orta</b>	4 (%23,5)	0 (%0)	3 (%18,8)	
<b>Genel Ağız Sağlığı</b>	<b>Çok iyi</b>	3 (%17,6)	0 (%0)	5 (%31,3)	<sup>1</sup> 0,064
	<b>İyi</b>	10 (%58,8)	11 (%91,7)	6 (%37,5)	
	<b>Orta</b>	4 (%23,5)	1 (%8,3)	5 (%31,3)	
<b>Sabah Uyandıığında</b>	<b>Hayır</b>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	<sup>2</sup> 0,622
<b>Çenede Ağrı Sertlik</b>	<b>Evet</b>	17 (%100)	12 (%100)	15 (%93,8)	
<b>Kulakta Çınlama</b>	<b>Hayır</b>	3 (%17,6)	2 (%16,7)	7 (%43,8)	<sup>2</sup> 0,193
	<b>Evet</b>	14 (%82,4)	10 (%83,3)	9 (%56,3)	
<b>Isırmada Güçlük</b>	<b>Hayır</b>	2 (%11,8)	1 (%8,3)	4 (%25)	<sup>2</sup> 0,515
	<b>Evet</b>	15 (%88,2)	11 (%91,7)	12 (%75)	

<sup>1</sup>Fisher's Exact Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

Tedavi grupları arasında olguların genel sağlık durumları ve genel ağız sağlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında olgularda sabah uyandıığında çenede ağrı-sertlik görülme, kulakta çınlama ve ısırma güçlük görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.3: Tedavi gruplarının öğrenim durumu açısından değerlendirilmesi**

		Toplam	Melatonin	NSAİ	DT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Öğrenim Durumu</b>	<b>İlkokul</b>	2 (%4,4)	1 (%5,9)	0 (%0)	1 (%6,3)	0,475
	<b>Lise</b>	11 (%24,4)	2 (%11,8)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
	<b>Üniversite</b>	32 (%71,1)	14 (%82,4)	8 (%66,7)	10 (%62,5)	

Fisher's Exact Test

Gruplar arasında öğrenim durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

## 6.2 Klinik Muayene Bulguları

### 6.2.1 Ağrı Bulguları

**Tablo 6.4: Yüzde ağrı varlığının tedavi gruplarına göre, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Yüz Ağrısı		Melatonin	NSAİ	DT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Tedavi öncesi	Sağ taraf	0 (%0)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	<sup>1</sup> 0,299
	Sol taraf	2 (%11,8)	3 (%25)	3 (%18,8)	
	İki taraf	15 (%88,2)	8 (%66,7)	10 (%62,5)	
1.ay	Ağrı yok	10 (%58,8)	1 (%8,3)	4 (%25)	<sup>2</sup> 0,047*
	Sağ taraf	0 (%0)	3 (%25)	4 (%25)	
	Sol taraf	4 (%23,5)	4 (%33,3)	2 (%12,5)	
	İki taraf	3 (%17,6)	4 (%33,3)	6 (%37,5)	
3.ay	Ağrı yok	11 (%64,7)	6 (%50)	7 (%43,8)	<sup>2</sup> 0,336
	Sağ taraf	1 (%5,9)	2 (%16,7)	5 (%31,3)	
	Sol taraf	1 (%5,9)	3 (%25)	2 (%12,5)	
	İki taraf	4 (%23,5)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	

<sup>1</sup>Fisher's Exact Test

<sup>2</sup>Ki-kare Test

\*p<0.05

Gruplar arasında tedavi öncesi yüz ağrısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay yüz ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.047; p<0.05). Melatonin grubunda ağrı görülmemesi oranı (%58.8), NSAİİ (%8.3) ve Davranışsal Terapi (%25) gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0.011; p<sub>2</sub>:0.044; p<0.05). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 3.ay yüz ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Tablo 6.5: Ağrı yerinin tedavi gruplarına göre, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Ağrı Yeri		Melatonin	NSAİ	DT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sağ taraf	Yok	1 (%5,9)	3 (%25)	3 (%18,8)	<sup>1</sup> 0,681
	Kas	5 (%29,4)	3 (%25)	5 (%31,3)	
	Her ikisi	11 (%64,7)	6 (%50)	8 (%50)	
Sağ taraf 1.ay ağrı	Yok	14 (%82,4)	4 (%33,3)	8 (%50)	<sup>2</sup> 0,046*
	Kas	1 (%5,9)	6 (%50)	5 (%31,3)	
	Eklem	0 (%0)	0 (%0)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	2 (%11,8)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
Sağ taraf 3.ay ağrı	Yok	13 (%76,5)	7 (%58,3)	9 (%56,3)	<sup>2</sup> 0,760
	Kas	4 (%23,5)	3 (%25)	5 (%31,3)	
	Eklem	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
	Her ikisi	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
Sol taraf	Yok	0 (%0)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	<sup>2</sup> 0,174
	Kas	5 (%29,4)	2 (%16,7)	7 (%43,8)	
	Eklem	2 (%11,8)	0 (%0)	1 (%6,3)	
	Her ikisi	10 (%58,8)	9 (%75)	5 (%31,3)	
Sol taraf 1.ay ağrı	Yok	9 (%52,9)	5 (%41,7)	8 (%50)	<sup>2</sup> 0,929
	Kas	3 (%17,6)	3 (%25)	3 (%18,8)	
	Eklem	3 (%17,6)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
	Her ikisi	2 (%11,8)	3 (%25)	2 (%12,5)	
Sol taraf 3.ay ağrı	Yok	12 (%70,6)	7 (%58,3)	12 (%75)	<sup>2</sup> 0,146
	Kas	4 (%23,5)	0 (%0)	2 (%12,5)	
	Eklem	1 (%5,9)	4 (%33,3)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	0 (%0)	1 (%8,3)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Fisher's Exact Test

<sup>2</sup>Ki-kare Test

\*p<0.05

Gruplar arasında tedavi öncesi sağ taraftaki yüz ağrısının yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1.ay sağ tarafta yüz ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.046; p<0.05). Melatonin grubunda ağrı görülme oranı (%82.4), Tilcotil (%33.3) grubundan

anlamli şekilde yuksek bulunmüstür (p:0.009; p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamli farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında tedavi sonrası 3.ay sağ tarafta yüz ağrısı görölme oranları açısından istatistiksel olarak anlamli bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ay sol tarafta yüz ağrısı görölme oranları açısından istatistiksel olarak anlamli bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

## 6.2.2 Ağız Açıklığı Bulguları

**Tablo 6.6: Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasında 1. ve 3. ay ağız açma miktarlarının değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Ağrısız	Tedavi öncesi	34,29±5,55	34,42±3,87	28,88±4,4	0,003*
yardımsız ağız	1.ay	35,41±5,01	34,58±3,6	29±4,03	0,000*
açıklığı	3.ay	35,88±4,44	35,33±3,92	29,5±4,73	0,000*
Maksimum	Tedavi öncesi	42,29±4,4	41,25±3,11	40,25±4,28	0,360
yardımsız ağız	1.ay	45,35±4,99	43,08±3,78	41,75±3,77	0,061
açıklığı	3.ay	45,65±4,8	42,58±2,68	42,06±3,62	0,027*
Maksimum	Tedavi öncesi	47,06±4,26	45,92±3,45	45,13±4,15	0,390
yardımlı ağız	1.ay	50,12±4,3	47,83±3,46	46,5±3,54	0,031*
açıklığı	3.ay	50,65±4,26	44,42±12,15	46,88±3,1	0,064

*Oneway ANOVA Test*

\* *p<0.05*

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ağrısız yardımsız ağız açıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamli fark bulunmaktadır (p:0.003; p<0.05). Davranışsal Terapi grubunun tedavi öncesi ağrısız yardımsız ağız açıklığı ortalaması, Melatonin ve Tilcotil gruplarından anlamli şekilde düşük bulundu (p<sub>1</sub>:0.006; p<sub>2</sub>:0.011; p<0.05). Melatonin ve Tilcotil grupları arasında anlamli bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1.ay ağrısız yardımsız ağız açıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunun tedavi sonrası 1.ay ağrısız yardımsız ağız açıklığı ortalaması, Melatonin ve Tilcotil gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.000$ ;  $p_2:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin ve Tilcotil grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 3.ay ağrısız yardımsız ağız açıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunun tedavi sonrası 3.ay ağrısız yardımsız ağız açıklığı ortalaması, Melatonin ve Tilcotil gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.000$ ;  $p_2:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin ve Tilcotil grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay maksimum yardımsız ağız açıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 3. ay maksimum yardımsız ağız açıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.027$ ;  $p<0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunun tedavi sonrası 3. ay maksimum yardımsız ağız açıklığı ortalaması, Melatonin grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p:0.031$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay maksimum yardımcı ağız açıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay maksimum yardımcı ağız açıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.031$ ;  $p<0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunun tedavi sonrası 1. ay maksimum yardımcı ağız açıklığı ortalaması, Melatonin grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p:0.026$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.7: Tedavi gruplarında ayrı ayrı ağız açma miktarlarının tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. Ay değerlendirilmesi**

		Tedavi Öncesi	1.ay	3.ay	<sup>1</sup> p	TÖ-1.ay	TÖ-3.ay	1.ay-3.ay
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		<sup>2</sup> p	<sup>2</sup> p	<sup>2</sup> p
<b>Melatonin</b>	Ağrısız yardımsız ağız açıklığı	34,29±5,55	35,41±5,01	35,88±4,44	0,003*	0,009*	0,002*	0,311
	Maksimum yardımsız ağız açıklığı	42,29±4,4	45,35±4,99	45,65±4,8	0,000*	0,001*	0,000*	0,288
	Maksimum yardımcı ağız açıklığı	47,06±4,26	50,12±4,3	50,65±4,26	0,000*	0,000*	0,000*	0,173
<b>NSAİ</b>	Ağrısız yardımsız ağız açıklığı	34,42±3,87	34,58±3,6	35,33±3,92	0,621	1,000	1,000	1,000
	Maksimum yardımsız ağız açıklığı	41,25±3,11	43,08±3,78	42,58±2,68	0,367	0,439	0,498	0,878
	Maksimum yardımcı ağız açıklığı	45,92±3,45	47,83±3,46	44,42±12,15	0,152	0,217	1,000	0,948
<b>DT</b>	Ağrısız yardımsız ağız açıklığı	28,88±4,4	29±4,03	29,5±4,73	0,661	1,000	1,000	1,000
	Maksimum yardımsız ağız açıklığı	40,25±4,28	41,75±3,77	42,06±3,62	0,140	0,184	0,238	1,000
	Maksimum yardımcı ağız açıklığı	45,13±4,15	46,5±3,54	46,88±3,1	0,152	0,168	0,229	1,000

<sup>1</sup>Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi<sup>2</sup>Bonferroni test

\* p&lt;0.05



### **Melatonin Grubunda;**

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay ağrısız yardımsız ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.003$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi ağrısız yardımsız ağız açıklığı ortalamasına göre, 1.ay ve 3.ay açıklık ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1.aya göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay maksimum yardımsız ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi maksimum yardımsız ağız açıklığı ortalamasına göre, 1.ay ve 3.ay açıklık ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1.aya göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay maksimum yardımcı ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi maksimum yardımcı ağız açıklığı ortalamasına göre, 1.ay ve 3.ay açıklık ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1.aya göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

### **Tilcotil Grubunda;**

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay ağrısız yardımsız ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay maksimum yardımsız ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay maksimum yardımcı ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

### **Davranışsal Terapi Grubunda;**

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay ağrısız yardımsız ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay maksimum yardımsız ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay maksimum yardımcı ağız açıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.8: Ağız açma miktarlarındaki farklar açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Ağrısız yardımsız ağız açıklığı	Ted.ön-1.ay fark	1,12±1,32 (1)	0,17±0,83 (0)	0,13±1,41 (0)	0,029*
	Ted.ön-3.ay fark	1,59±1,54 (1)	0,92±3,92 (0)	0,63±3,2 (1)	0,034*
Maks.yardımsız ağız açıklığı	Ted.ön-1.ay fark	3,06±2,73 (2)	1,83±4,06 (1)	1,5±2,97 (1)	0,044*
	Ted.ön-3.ay fark	3,35±2,69 (3)	1,33±3,11 (1)	1,81±3,85 (1,5)	0,010*
Maks.yardımlı ağız açıklığı	Ted.ön-1.ay fark	3,06±1,95 (3)	1,92±3,34 (1)	1,38±2,66 (0,5)	0,018*
	Ted.ön-3.ay fark	3,59±2,06 (3)	-1,5±11,74 (1)	1,75±3,68 (1)	0,003*

*Kruskal Wallis Test*

\*  $p<0.05$

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ay ağrısız yardımsız ağız açıklıklarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.029$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda görülen artış miktarı, Tilcotil ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.033$ ;  $p_2:0.021$ ;  $p<0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3.ay ağrısız yardımsız ağız açıklıklarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.034$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda görülen artış miktarı, Tilcotil

ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.017$ ;  $p_2:0.0421$ ;  $p<0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay maksimum yardımsız ağız açıklıklarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.044$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda görülen artış miktarı, Tilcotil ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.037$ ;  $p_2:0.032$ ;  $p<0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3.ay maksimum yardımsız ağız açıklıklarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.010$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda görülen artış miktarı, Tilcotil grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.001$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay maksimum yardımcı ağız açıklıklarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.018$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda görülen artış miktarı, Tilcotil ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.013$ ;  $p_2:0.019$ ;  $p<0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ay maksimum yardımcı ağız açıklıklarında görülen değişim miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.003$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda görülen artış miktarı, Tilcotil ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.003$ ;  $p_2:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.9: Maksimum yardımsız ve yardımla ağız açmada kas ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. Ay değerlendirilmesi**

Kas Ağrısı		Melatonin	NSAİ	DT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
T.Ö. Maksimum	Yok	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	<sup>1</sup> 0,755
Yardımsız	Sağ taraf	3 (%17,6)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
	Sol taraf	3 (%17,6)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
	Her ikisi	11 (%64,7)	9 (%75)	11 (%68,8)	
1.ay Maksimum	Yok	9 (%52,9)	5 (%41,7)	7 (%43,8)	<sup>1</sup> 0,314
Yardımsız	Sağ taraf	1 (%5,9)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
	Sol taraf	4 (%23,5)	0 (%0)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	3 (%17,6)	3 (%25)	2 (%12,5)	
3.ay Maksimum	Yok	12 (%70,6)	9 (%75)	9 (%56,3)	<sup>2</sup> 0,736
Yardımsız	Sağ taraf	3 (%17,6)	2 (%16,7)	6 (%37,5)	
	Sol taraf	2 (%11,8)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
T.Ö. Maksimum	Yok	0 (%0)	0 (%0)	2 (%12,5)	<sup>1</sup> 0,236
Yardımlı	Sağ taraf	2 (%11,8)	1 (%8,3)	4 (%25)	
	Sol taraf	3 (%17,6)	2 (%16,7)	0 (%0)	
	Her ikisi	12 (%70,6)	9 (%75)	10 (%62,5)	
1.ay Maksimum	Yok	5 (%29,4)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	<sup>1</sup> 0,582
Yardımlı	Sağ taraf	3 (%17,6)	2 (%16,7)	4 (%25)	
	Sol taraf	5 (%29,4)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	4 (%23,5)	6 (%50)	8 (%50)	
3.ay Maksimum	Yok	7 (%41,2)	5 (%41,7)	5 (%31,3)	<sup>1</sup> 0,128
Yardımlı	Sağ taraf	3 (%17,6)	1 (%8,3)	8 (%50)	
	Sol taraf	7 (%41,2)	5 (%41,7)	3 (%18,8)	
	Her ikisi	0 (%0)	1 (%8,3)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. aylardaki maksimum yardımsız kas ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.aylardaki maksimum yardımcı kas ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.10: Maksimum yardımsız ve yardımcı ağız açmada TME ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

TME Ağrısı		Melatonin	NSAİ	DT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
T.Ö. Maksimum Yardımsız	Yok	2 (%11,8)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	0,041*
	Sağ taraf	3 (%17,6)	1 (%8,3)	7 (%43,8)	
	Sol taraf	1 (%5,9)	6 (%50)	3 (%18,8)	
	Her ikisi	11 (%64,7)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
1.ay Maksimum Yardımsız	Yok	10 (%58,8)	5 (%41,7)	8 (%50)	0,303
	Sağ taraf	0 (%0)	3 (%25)	5 (%31,3)	
	Sol taraf	4 (%23,5)	3 (%25)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	3 (%17,6)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
3.ay Maksimum Yardımsız	Yok	15 (%88,2)	10 (%83,3)	6 (%37,5)	0,010*
	Sağ taraf	0 (%0)	0 (%0)	7 (%43,8)	
	Sol taraf	1 (%5,9)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	1 (%5,9)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
T.Ö. Maksimum Yardımlı	Yok	4 (%25)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	0,019*
	Sağ taraf	1 (%6,3)	1 (%8,3)	6 (%37,5)	
	Sol taraf	1 (%6,3)	6 (%50)	3 (%18,8)	
	Her ikisi	10 (%62,5)	4 (%33,3)	6 (%37,5)	
1.ay Maksimum Yardımlı	Yok	4 (%23,5)	3 (%25)	3 (%18,8)	0,947
	Sağ taraf	3 (%17,6)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
	Sol taraf	4 (%23,5)	5 (%41,7)	5 (%31,3)	
	Her ikisi	6 (%35,3)	3 (%25)	5 (%31,3)	
3.ay Maksimum Yardımlı	Yok	9 (%52,9)	4 (%33,3)	2 (%12,5)	0,005*
	Sağ taraf	0 (%0)	0 (%0)	7 (%43,8)	
	Sol taraf	6 (%35,3)	5 (%41,7)	6 (%37,5)	
	Her ikisi	2 (%11,8)	3 (%25)	1 (%6,3)	

Ki-kare Test

\* $p<0.05$

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi maksimum yardımsız TME ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.041$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda her iki tarafta da TME ağrısı görülme oranı (%64.7), Tilcotil grubundan (%33.3) anlamlı şekilde yüksek bulunurken; Tilcotil grubunda sol tarafta ağrı görülme oranı (%50), Melatonin grubundan (%5.9) anlamlı şekilde yüksektir ( $p:0.047$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay maksimum yardımsız TME ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 3. ay maksimum yardımsız TME ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.010$ ;  $p<0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunda TME ağrısı görülme oranı (%37.5), Melatonin (%88.2) ve Tilcotil grubundan (%83.3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.002$ ;  $p_2:0.016$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin ve Tilcotil grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi maksimum yardımcı TME ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.019$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda her iki tarafta da TME ağrısı görülme oranı (%62.5), Tilcotil grubundan (%33.3) anlamlı şekilde yüksek bulunurken; Tilcotil grubunda sol tarafta ağrı görülme oranı (%50), Melatonin grubundan (%6.3) anlamlı şekilde yüksektir ( $p:0.047$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay maksimum yardımcı TME ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 3. ay maksimum yardımcı TME ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.005$ ;  $p<0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunda TME ağrısı görülme oranı (%12.5), Melatonin (%52.9) ve Tilcotil grubundan (%33.3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.004$ ;  $p_2:0.028$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin ve Tilcotil grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.11: Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasında 1. ve 3. ay eksentrik hareket miktarlarının değerlendirilmesi**

Eksentrik Hareket		Melatonin	NSAİ	DT	p
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
		(medyan)	(medyan)	(medyan)	
Sağ Lateral Hareket	Tedavi öncesi	9,88±1,36 (10)	10,17±1,4 (10)	9,25±1,81 (9)	0,409
	1.ay	10,41±1,46 (11)	10,5±0,9 (10)	9,94±1,34 (10)	0,518
	3.ay	10,53±1,07 (11)	10,83±0,94 (11)	9,25±1,81 (9)	0,021*
Sol Lateral Hareket	Tedavi öncesi	9,06±1,78 (9)	10,25±1,29 (10,5)	9,25±1,44 (9)	0,124
	1.ay	9,59±1,58 (10)	10,5±0,67 (11)	9,69±1,25 (10)	0,109
	3.ay	9,88±1,32 (10)	11,17±0,58 (11)	9,25±1,44 (9)	0,001*
<i>Kruskal Wallis Test</i>		* $p < 0.05$			

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay sağ lateral hareket miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 3. ay sağ lateral hareket miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p: 0.021$ ;  $p < 0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunun tedavi sonrası 3. ay sağ lateral hareket miktarları, Melatonin ve Tilcotil gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p_1: 0.031$ ;  $p_2: 0.013$ ;  $p < 0.05$ ). Melatonin ve Tilcotil grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay sol lateral hareket miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 3. ay sol lateral hareket miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p: 0.001$ ;  $p < 0.05$ ). Tilcotil grubunun tedavi sonrası 3. ay sol lateral hareket miktarları, Melatonin ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1: 0.004$ ;  $p_2: 0.000$ ;  $p < 0.05$ ). Melatonin ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 6.12: Tedavi gruplarında ayrı ayrı eksentrik hareket miktarlarının tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Eksentrik Hareket		Tedavi Öncesi	1.ay	3.ay	<sup>1</sup> p	TÖ-1.ay	TÖ-3.ay	1.ay-3.ay
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		<sup>2</sup> p	<sup>2</sup> p	<sup>2</sup> p
<b>Melatonin</b>	Sağ Lateral Hareket	9,88±1,36 (10)	10,41±1,46 (11)	10,53±1,07 (11)	0,007*	0,013*	0,012*	0,480
	Sol Lateral Hareket	9,06±1,78 (9)	9,59±1,58 (10)	9,88±1,32 (10)	0,006*	0,034*	0,011*	0,132
<b>NSAİ</b>	Sağ Lateral Hareket	10,17±1,4 (10)	10,5±0,9 (10)	10,83±0,94 (11)	0,021*	0,157	0,023*	0,046*
	Sol Lateral Hareket	10,25±1,29 (10,5)	10,5±0,67 (11)	11,17±0,58 (11)	0,004*	0,257	0,015*	0,005*
<b>DT</b>	Sağ Lateral Hareket	9,25±1,81 (9)	9,94±1,34 (10)	9,25±1,81 (9)	0,002*	0,024*	1,000	0,024*
	Sol Lateral Hareket	9,25±1,44 (9)	9,69±1,25 (10)	9,25±1,44 (9)	0,135	0,107	1,000	0,107

<sup>1</sup>Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

<sup>2</sup>Bonferroni test

\*  $p < 0.05$



### **Melatonin Grubunda;**

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay sağ lateral hareket miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.007$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi sağ lateral hareket miktarına göre, 1. ay ve 3. ay hareket miktarlarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1. aya göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay sol lateral hareket miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.006$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi sol lateral hareket miktarına göre, 1. ay ve 3. ay hareket miktarlarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1.aya göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

### **Tilcotil Grubunda;**

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay sağ lateral hareket miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.021$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi sağ lateral hareket miktarına göre, 1.ayda anlamlı bir değişim görülmezken ( $p>0.05$ ); 3.ay hareket miktarlarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1.aya göre 3.ayda görülen artış da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay sol lateral hareket miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi sol lateral hareket miktarına göre, 1.ayda anlamlı bir değişim görülmezken ( $p>0.05$ ); 3.ay hareket miktarlarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1.aya göre 3.ayda görülen artış da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

### **Davranışsal Terapi Grubunda;**

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay sağ lateral hareket miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.002$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi sağ lateral hareket miktarına göre, 1. ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ); 3. ayda anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ). 1.aya göre 3.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay sol lateral hareket miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.13: Eksentrik hareket miktarlarındaki farklar açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAI	Davranışsal Terapi	P
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Sağ Lateral Hareket	Ted.ön-1.ay fark	0,53±0,72 (1)	0,33±0,78 (0,5)	0,69±1,3 (0)	0,854
	Ted.ön-3.ay fark	0,65±0,86 (1)	0,67±0,78 (0,5)	0±0 (0)	0,006*
Sol Lateral Hareket	Ted.ön-1.ay fark	0,53±0,94 (0)	0,25±0,75 (0)	0,44±1,03 (0)	0,861
	Ted.ön-3.ay fark	0,82±1,07 (0)	0,92±0,90 (1)	0±0 (0)	0,003*

*Kruskal Wallis Test*

\*  $p < 0.05$

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay sağ lateral hareket miktarlarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ay sağ lateral hareket miktarlarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.006$ ;  $p < 0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunda görülen artış miktarı, Melatonin ve Tilcotil gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.003$ ;  $p_2:0.002$ ;  $p < 0.05$ ). Tilcotil ve Melatonin grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay sol lateral hareket miktarlarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ay sol lateral hareket miktarlarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.003$ ;  $p < 0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunda görülen artış miktarı, Melatonin ve Tilcotil gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.002$ ;  $p_2:0.001$ ;  $p < 0.05$ ). Tilcotil ve Melatonin grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 6.14: Sağ lateral harekette kas ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Sağ Lateral		Melatonin	NSAİ	DT	p
Harekette Kas Ağrısı		n (%)	n (%)	n (%)	
Tedavi öncesi	Yok	1 (%5,9)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	0,245
	Sağ taraf	2 (%11,8)	1 (%8,3)	7 (%43,8)	
	Sol taraf	4 (%23,5)	3 (%25)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	10 (%58,8)	7 (%58,3)	5 (%31,3)	
Tedavi sonrası 1.ay	Yok	6 (%35,3)	5 (%41,7)	6 (%37,5)	0,908
	Sağ taraf	4 (%23,5)	3 (%25)	6 (%37,5)	
	Sol taraf	5 (%29,4)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	2 (%11,8)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
Tedavi Sonrası 3.ay	Yok	12 (%70,6)	9 (%75)	7 (%43,8)	0,049*
	Sağ taraf	0 (%0)	2 (%16,7)	5 (%31,3)	
	Sol taraf	5 (%29,4)	0 (%0)	4 (%25)	
	Her ikisi	0 (%0)	1 (%8,3)	0 (%0)	
<i>Ki-kare Test</i>		<i>*p&lt;0.05</i>			

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ayda sağ lateral harekette kas ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 3. ayda sağ lateral harekette kas ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.049$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda 3. ayda sağ tarafta sağ lateral harekette kas ağrısı görülme oranı (%0), Tilcotil (%16.7) ve Davranışsal Terapi (%31.3) gruplarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p_1:0.025$ ;  $p_2:0.041$ ;  $p<0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.15: Sol lateral harekette kas ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

<b>Sol Lateral</b>		<b>Melatonin</b>	<b>NSAİ</b>	<b>DT</b>	<b>p</b>
<b>Harekette Kas Ağrısı</b>		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Tedavi öncesi	Yok	3 (%17,6)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	0,120
	Sağ taraf	0 (%0)	1 (%8,3)	6 (%37,5)	
	Sol taraf	5 (%29,4)	3 (%25)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	9 (%52,9)	6 (%50)	5 (%31,3)	
Tedavi sonrası 1.ay	Yok	9 (%52,9)	4 (%33,3)	7 (%50)	0,834
	Sağ taraf	1 (%5,9)	3 (%25)	2 (%14,3)	
	Sol taraf	5 (%29,4)	3 (%25)	3 (%21,4)	
	Her ikisi	2 (%11,8)	2 (%16,7)	2 (%14,3)	
Tedavi Sonrası 3.ay	Yok	13 (%76,5)	9 (%75)	8 (%50)	0,156
	Sağ taraf	0 (%0)	2 (%16,7)	6 (%37,5)	
	Sol taraf	2 (%11,8)	0 (%0)	1 (%6,3)	
	Her ikisi	2 (%11,8)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	

*Ki-kare Test*

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ayda sol lateral harekette kas ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.16: Sağ lateral harekette TME ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Sağ Lateral		Melatonin	NSAİ	DT	p
Harekette TME		n (%)	n (%)	n (%)	
Ağrısı					
Tedavi öncesi	Yok	4 (%23,5)	5 (%41,7)	4 (%25)	0,042*
	Sağ taraf	1 (%5,9)	2 (%16,7)	8 (%50)	
	Sol taraf	5 (%29,4)	3 (%25)	3 (%18,8)	
	Her ikisi	7 (%41,2)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
Tedavi sonrası 1.ay	Yok	9 (%52,9)	4 (%33,3)	4 (%25)	0,460
	Sağ taraf	3 (%17,6)	4 (%33,3)	8 (%50)	
	Sol taraf	4 (%23,5)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
	Her ikisi	1 (%5,9)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
Tedavi Sonrası 3.ay	Yok	11 (%64,7)	4 (%33,3)	8 (%50)	0,349
	Sağ taraf	3 (%17,6)	3 (%25)	6 (%37,5)	
	Sol taraf	3 (%17,6)	4 (%33,3)	1 (%6,3)	
	Her ikisi	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	

*Ki-kare Test*

*\*p<0.05*

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi sağ lateral harekette TME ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p:0.042; p<0.05). Melatonin grubunda 3. ayda sağ tarafta sağ lateral harekette TME ağrısı görülme oranı (%5.9), Davranışsal Terapi (%50) grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0.015; p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay ve 3. ayda sağ lateral harekette TME ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).

**Tablo 6.17: Sol lateral harekette TME ağrılarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Sol Lateral		Melatonin	NSAİ	DT	p
Harekette TME Ağrısı		n (%)	n (%)	n (%)	
Tedavi öncesi	Yok	7 (%41,2)	2 (%16,7)	4 (%25)	0,055
	Sağ taraf	2 (%11,8)	4 (%33,3)	7 (%43,8)	
	Sol taraf	1 (%5,9)	4 (%33,3)	4 (%25)	
	Her ikisi	7 (%41,2)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
Tedavi sonrası 1.ay	Yok	11 (%64,7)	0 (%0)	4 (%25)	0,008*
	Sağ taraf	0 (%0)	5 (%41,7)	6 (%37,5)	
	Sol taraf	4 (%23,5)	5 (%41,7)	5 (%31,3)	
	Her ikisi	2 (%11,8)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
Tedavi Sonrası 3.ay	Yok	9 (%52,9)	3 (%25)	7 (%43,8)	0,148
	Sağ taraf	3 (%17,6)	2 (%16,7)	7 (%43,8)	
	Sol taraf	4 (%23,5)	6 (%50)	1 (%6,3)	
	Her ikisi	1 (%5,9)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	

*Ki-kare Test* \* $p < 0.05$

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda sol lateral harekette TME ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ayda sol lateral harekette TME ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p: 0.008$ ;  $p < 0.05$ ). Melatonin grubunda 1. ayda sol lateral harekette TME ağrısı görülme oranı (%64.7), Tilcotil (%0) ve Davranışsal Terapi (%25) gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1: 0.001$ ;  $p_2: 0.010$ ;  $p < 0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

### 6.2.3. Eklem Sesi Bulguları

**Tablo 6.18: Ağız açmada eklem sesinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Ağız Açmada		Melatonin	NSAİ	DT	p
Eklem Sesi		n (%)	n (%)	n (%)	
Tedavi öncesi	Yok	10 (%58,8)	4 (%33,3)	6 (%37,5)	0,224
	Sağ taraf	6 (%35,3)	4 (%33,3)	4 (%25)	
	Sol taraf	1 (%5,9)	4 (%33,3)	4 (%25)	
	Her ikisi	0 (%0)	0 (%0)	2 (%12,5)	
Tedavi sonrası	Yok	12 (%70,6)	5 (%41,7)	7 (%43,8)	0,608
1.ay	Sağ taraf	3 (%17,6)	4 (%33,3)	4 (%25)	
	Sol taraf	2 (%11,8)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
	Her ikisi	0 (%0)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
Tedavi Sonrası	Yok	10 (%58,8)	5 (%41,7)	9 (%56,3)	0,117
3.ay	Sağ taraf	6 (%35,3)	3 (%25)	1 (%6,3)	
	Sol taraf	1 (%5,9)	4 (%33,3)	4 (%25)	
	Her ikisi	0 (%0)	0 (%0)	2 (%12,5)	

*Ki-kare Test*

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda ağız açmada eklem sesi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.19: Ağız kapamada eklem sesinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Ağız Kapamada		Melatonin	NSAİ	DT	p
Eklem Sesi		n (%)	n (%)	n (%)	
Tedavi öncesi	Yok	15 (%88,2)	9 (%75)	10 (%62,5)	0,318
	Sağ taraf	2 (%11,8)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
	Sol taraf	0 (%0)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	0 (%0)	0 (%0)	2 (%12,5)	
Tedavi sonrası 1.ay	Yok	14 (%82,4)	7 (%70)	11 (%68,8)	0,873
	Sağ taraf	2 (%11,8)	1 (%10)	2 (%12,5)	
	Sol taraf	1 (%5,9)	1 (%10)	1 (%6,3)	
	Her ikisi	0 (%0)	1 (%10)	2 (%12,5)	
Tedavi Sonrası 3.ay	Yok	15 (%88,2)	9 (%75)	12 (%75)	0,224
	Sağ taraf	2 (%11,8)	1 (%8,3)	0 (%0)	
	Sol taraf	0 (%0)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
	Her ikisi	0 (%0)	0 (%0)	2 (%12,5)	

*Ki-kare Test*

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda ağız kapamada eklem sesi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



**Tablo 6.20: Sağ TME’de eksentrik hareketler sırasındaki eklem seslerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Sağ TME Ses		Melatonin	NSAİ	DT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sağ Lateral	Yok	12 (%70,6)	11 (%91,7)	12 (%75)	0,445
Hareket Ted	Var	5 (%29,4)	1 (%8,3)	4 (%25)	
öncesi					
Sağ Lateral	Yok	14 (%82,4)	10 (%83,3)	13 (%81,3)	1,000
Hareket 1.ay	Var	3 (%17,6)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
Sağ Lateral	Yok	12 (%70,6)	11 (%91,7)	13 (%81,3)	0,468
Hareket 3.ay	Var	5 (%29,4)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
Sol Lateral	Yok	14 (%82,4)	11 (%91,7)	12 (%75)	0,485
Hareket Ted	Var	3 (%17,6)	1 (%8,3)	4 (%25)	
öncesi					
Sol Lateral	Yok	14 (%82,4)	11 (%91,7)	13 (%81,3)	0,771
Hareket 1.ay	Var	3 (%17,6)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
Sol Lateral	Yok	14 (%82,4)	12 (%100)	15 (%93,8)	0,430
Hareket 3.ay	Var	3 (%17,6)	0 (%0)	1 (%6,3)	

*Ki-kare Test*

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda sağ TME’de sağ ve sol lateral harekette eklem sesi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.21: Sol TME’de eksentrik hareketler sırasındaki eklem seslerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay değerlendirilmesi**

Sol TME Ses		Melatonin	NSAİ	DT	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sağ Lateral Hareket	Yok	15 (%88,2)	9 (%75)	11 (%68,8)	0,403
Ted öncesi	Var	2 (%11,8)	3 (%25)	5 (%31,3)	
Sağ Lateral Hareket	Yok	14 (%82,4)	9 (%75)	10 (%62,5)	0,439
1.ay	Var	3 (%17,6)	3 (%25)	6 (%37,5)	
Sağ Lateral Hareket	Yok	15 (%88,2)	9 (%75)	13 (%86,7)	0,674
3.ay	Var	2 (%11,8)	3 (%25)	2 (%13,3)	
Sol Lateral Hareket	Yok	15 (%88,2)	8 (%72,7)	12 (%75)	0,578
Ted öncesi	Var	2 (%11,8)	3 (%27,3)	4 (%25)	
Sol Lateral Hareket	Yok	14 (%82,4)	8 (%66,7)	11 (%68,8)	0,533
1.ay	Var	3 (%17,6)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
Sol Lateral Hareket	Yok	15 (%88,2)	9 (%75)	10 (%62,5)	0,234
3.ay	Var	2 (%11,8)	3 (%25)	6 (%37,5)	

*Ki-kare Test*

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda sol TME’de sağ ve sol lateral harekette eklem sesi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.22: Temporal kasın arka bölümünün; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Temporal Arka Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	7 (%41,2)	3 (%25)	10 (%62,5)	<sup>1</sup> 0,175
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	6 (%50)	5 (%31,3)	
		Orta derece	1 (%5,9)	3 (%25)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	0 (%0)	0 (%0)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	13 (%76,5)	9 (%75)	12 (%75)	<sup>2</sup> 0,714
		Hafif ağrı	2 (%11,8)	2 (%16,7)	4 (%25)	
		Orta derece	2 (%11,8)	1 (%8,3)	0 (%0)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	11 (%64,7)	9 (%75)	12 (%75)	<sup>1</sup> 0,778
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	2 (%16,7)	4 (%25)	
		Orta derece	1 (%5,9)	1 (%8,3)	0 (%0)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)	
	Temporal Arka Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	6 (%35,3)	4 (%33,3)	10 (%62,5)
Hafif ağrı			6 (%35,3)	5 (%41,7)	4 (%25)	
Orta derece			2 (%11,8)	3 (%25)	1 (%6,3)	
Şiddetli ağrı			3 (%17,6)	0 (%0)	1 (%6,3)	
Tedavi sonrası 1.ay		Ağrı yok	12 (%70,6)	9 (%75)	13 (%81,3)	<sup>2</sup> 0,830
		Hafif ağrı	3 (%17,6)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
		Orta derece	2 (%11,8)	1 (%8,3)	0 (%0)	
Tedavi Sonrası 3.ay		Ağrı yok	10 (%58,8)	9 (%75)	12 (%75)	<sup>1</sup> 0,715
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	2 (%16,7)	4 (%25)	
		Orta derece	1 (%5,9)	1 (%8,3)	0 (%0)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda temporal kasın sağ ve sol arka bölümündeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.23: Temporal kasın orta bölümünün; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Temporal Orta Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	2 (%16,7)	6 (%37,5)	<sup>1</sup> 0,238
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	6 (%50)	5 (%31,3)	
		Orta derece	8 (%47,1)	4 (%33,3)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	3 (%17,6)	0 (%0)	1 (%6,3)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	8 (%47,1)	7 (%58,3)	8 (%50)	<sup>2</sup> 0,680
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	4 (%33,3)	3 (%18,8)	
		Orta derece	4 (%23,5)	1 (%8,3)	5 (%31,3)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	6 (%35,3)	7 (%58,3)	10 (%62,5)	<sup>1</sup> 0,121
		Hafif ağrı	8 (%47,1)	3 (%25)	2 (%12,5)	
		Orta derece	1 (%5,9)	2 (%16,7)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	0 (%0)	0 (%0)	
	Temporal Orta Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	2 (%16,7)	8 (%50)
		Hafif ağrı	3 (%17,6)	5 (%41,7)	3 (%18,8)	
		Orta derece	9 (%52,9)	4 (%33,3)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	3 (%17,6)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
Tedavi sonrası 1.ay		Ağrı yok	7 (%41,2)	7 (%58,3)	10 (%62,5)	<sup>2</sup> 0,635
		Hafif ağrı	6 (%35,3)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
		Orta derece	4 (%23,5)	3 (%25)	4 (%25)	
Tedavi Sonrası 3.ay		Ağrı yok	5 (%29,4)	7 (%58,3)	11 (%68,8)	<sup>1</sup> 0,112
		Hafif ağrı	9 (%52,9)	3 (%25)	2 (%12,5)	
		Orta derece	1 (%5,9)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	1 (%8,3)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda temporal kasın sağ ve sol orta bölümündeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.24: Temporal kasın ön bölümünün; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Temporal Ön Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	0 (%0)	6 (%37,5)	0,031*
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	2 (%16,7)	4 (%25)	
		Orta derece	4 (%23,5)	8 (%66,7)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	7 (%41,2)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	6 (%35,3)	3 (%25)	5 (%31,3)	0,357
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	4 (%33,3)	8 (%50)	
		Orta derece	6 (%35,3)	4 (%33,3)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	8 (%47,1)	5 (%41,7)	8 (%50)	0,617
		Hafif ağrı	6 (%35,3)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
		Orta derece	1 (%5,9)	3 (%25)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	0 (%0)	2 (%12,5)	
Temporal Ön Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	1 (%5,9)	0 (%0)	5 (%31,3)	0,008*
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	3 (%25)	6 (%37,5)	
		Orta derece	3 (%17,6)	7 (%58,3)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	9 (%52,9)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	6 (%35,3)	2 (%16,7)	7 (%43,8)	0,326
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	5 (%41,7)	7 (%43,8)	
		Orta derece	3 (%17,6)	4 (%33,3)	0 (%0)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	7 (%41,2)	4 (%33,3)	8 (%50)	0,314
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
		Orta derece	1 (%5,9)	4 (%33,3)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	0 (%0)	2 (%12,5)	

Ki-kare Test

\* $p<0.05$

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi temporal kasın sağ ön bölümündeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p:0.031$ ;  $p<0.05$ ). Farklılık Tilcotil ve Davranışsal Terapi Grupların arasındadır ( $p:0.033$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi Davranışsal Terapi grubunda ağrı görülme oranı (%37.5), Tilcotil grubundan (%0) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda temporal kasın sağ ön bölümündeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi temporal kasın sol ön bölümündeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.008$ ;  $p<0.05$ ). Farklılık Tilcotil ve Davranışsal Terapi Grupların arasındadır ( $p:0.037$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi Davranışsal Terapi grubunda ağrı görülme oranı (%31.3), Tilcotil grubundan (%0) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda temporal kasın sol ön bölümündeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.25: Masseter kasın başlangıcının; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Masseter Başlangıç Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	0 (%0)	3 (%18,8)	0,444
		Hafif ağrı	3 (%17,6)	6 (%50)	6 (%37,5)	
		Orta derece	7 (%41,2)	4 (%33,3)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	5 (%29,4)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	4 (%23,5)	4 (%33,3)	6 (%37,5)	0,882
		Hafif ağrı	8 (%47,1)	5 (%41,7)	7 (%43,8)	
		Orta derece	4 (%23,5)	3 (%25)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	7 (%41,2)	5 (%41,7)	9 (%56,3)	0,902
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	5 (%41,7)	5 (%31,3)	
		Orta derece	2 (%11,8)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	1 (%6,3)	
Masseter Başlangıç Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	0,950
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	5 (%41,7)	6 (%37,5)	
		Orta derece	7 (%41,2)	4 (%33,3)	6 (%37,5)	
		Şiddetli ağrı	4 (%23,5)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	6 (%35,3)	4 (%33,3)	6 (%37,5)	0,722
		Hafif ağrı	8 (%47,1)	4 (%33,3)	7 (%43,8)	
		Orta derece	2 (%11,8)	4 (%33,3)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	5 (%29,4)	3 (%25)	6 (%37,5)	0,700
		Hafif ağrı	9 (%52,9)	6 (%50)	8 (%50)	
		Orta derece	3 (%17,6)	3 (%25)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	

*Ki-kare Test*

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda masseter kasın başlangıcının sağ ve sol bölümlerindeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.26: Masseter kasın gövdesinin; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Masseter Gövde Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	1 (%5,9)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	0,846
		Hafif ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
		Orta derece	6 (%35,3)	3 (%25)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	9 (%52,9)	7 (%58,3)	6 (%37,5)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	3 (%17,6)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	0,712
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
		Orta derece	9 (%52,9)	5 (%41,7)	10 (%62,5)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	3 (%25)	1 (%6,3)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	1 (%5,9)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	0,441
		Hafif ağrı	8 (%47,1)	3 (%25)	5 (%31,3)	
		Orta derece	8 (%47,1)	5 (%41,7)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
Masseter Gövde Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	1 (%5,9)	0 (%0)	2 (%12,5)	0,331
		Hafif ağrı	2 (%11,8)	0 (%0)	3 (%18,8)	
		Orta derece	7 (%41,2)	3 (%25)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	7 (%41,2)	9 (%75)	8 (%50)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	4 (%23,5)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	0,256
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
		Orta derece	5 (%29,4)	9 (%75)	8 (%50)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	1 (%5,9)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	0,214
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	2 (%16,7)	6 (%37,5)	
		Orta derece	9 (%52,9)	6 (%50)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	3 (%25)	3 (%18,8)	

*Ki-kare Test*



Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda masseter kasın gövdesinin sağ ve sol bölümlerindeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.27: Masseter kasın yapışma yerinin; palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	Davranışsal	p	
		n (%)	n (%)	Terapi n (%)		
Masseter Yapışma Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	1 (%8,3)	4 (%25)	0,905
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
		Orta derece	4 (%23,5)	4 (%33,3)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	4 (%23,5)	3 (%25)	3 (%18,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	8 (%47,1)	1 (%9,1)	8 (%50)	0,124
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	6 (%54,5)	3 (%18,8)	
		Orta derece	1 (%5,9)	3 (%27,3)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	1 (%9,1)	0 (%0)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	6 (%35,3)	2 (%16,7)	7 (%43,8)	0,647
		Hafif ağrı	9 (%52,9)	6 (%50)	6 (%37,5)	
		Orta derece	2 (%11,8)	3 (%25)	2 (%12,5)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
Masseter Yapışma Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	4 (%23,5)	1 (%8,3)	6 (%37,5)	0,615
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	5 (%41,7)	3 (%18,8)	
		Orta derece	5 (%29,4)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	4 (%23,5)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	8 (%47,1)	2 (%16,7)	9 (%56,3)	0,187
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	7 (%58,3)	3 (%18,8)	
		Orta derece	1 (%5,9)	2 (%16,7)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	0 (%0)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	6 (%35,3)	1 (%8,3)	6 (%37,5)	0,374
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	6 (%50)	6 (%37,5)	
		Orta derece	7 (%41,2)	4 (%33,3)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	

Ki-kare Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3.ayda masseter kasın yapışma yerinin sağ ve sol bölümlerindeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.28: Arka mandibular bölgenin palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Arka Mandibular Bölge Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	1 (%5,9)	0 (%0)	2 (%12,5)	0,731
		Hafif ağrı	2 (%11,8)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
		Orta derece	3 (%17,6)	4 (%33,3)	2 (%12,5)	
		Şiddetli ağrı	11 (%64,7)	7 (%58,3)	11 (%68,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	3 (%17,6)	0 (%0)	3 (%18,8)	0,452
		Hafif ağrı	2 (%11,8)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
		Orta derece	10 (%58,8)	9 (%75)	6 (%37,5)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	2 (%16,7)	5 (%31,3)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	3 (%17,6)	0 (%0)	2 (%12,5)	0,681
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	2 (%16,7)	5 (%31,3)	
		Orta derece	6 (%35,3)	6 (%50)	6 (%37,5)	
		Şiddetli ağrı	3 (%17,6)	4 (%33,3)	3 (%18,8)	
Arka Mandibular Bölge Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	0 (%0)	3 (%18,8)	0,402
		Hafif ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	1 (%6,3)	
		Orta derece	5 (%29,4)	4 (%33,3)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	9 (%52,9)	8 (%66,7)	11 (%68,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	4 (%23,5)	1 (%8,3)	4 (%25)	0,553
		Hafif ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
		Orta derece	11 (%64,7)	7 (%58,3)	6 (%37,5)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	3 (%25)	4 (%25)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	4 (%23,5)	0 (%0)	3 (%18,8)	0,303
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	2 (%16,7)	5 (%31,3)	
		Orta derece	4 (%23,5)	6 (%50)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	4 (%33,3)	3 (%18,8)	

Ki-kare Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda arka mandibular bölgenin sağ ve sol bölümlerindeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.29: Mandibula altı bölgenin palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p		
		n (%)	n (%)	n (%)			
Mandibula Altı Bölge Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	6 (%35,3)	3 (%25)	8 (%50)	<sup>1</sup> 0,004*	
		Hafif ağrı	2 (%11,8)	8 (%66,7)	8 (%50)		
		Orta derece	6 (%35,3)	1 (%8,3)	0 (%0)		
		Şiddetli ağrı	3 (%17,6)	0 (%0)	0 (%0)		
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	11 (%64,7)	8 (%66,7)	11 (%68,8)	<sup>2</sup> 0,825	
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	2 (%16,7)	4 (%25)		
		Orta derece	1 (%5,9)	2 (%16,7)	1 (%6,3)		
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	12 (%70,6)	7 (%58,3)	10 (%62,5)	<sup>2</sup> 0,883	
		Hafif ağrı	3 (%17,6)	4 (%33,3)	5 (%31,3)		
		Orta derece	2 (%11,8)	1 (%8,3)	1 (%6,3)		
	Mandibula Altı Bölge Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	6 (%35,3)	3 (%25)	7 (%43,8)	<sup>1</sup> 0,133
			Hafif ağrı	3 (%17,6)	8 (%66,7)	5 (%31,3)	
		Orta derece	5 (%29,4)	1 (%8,3)	3 (%18,8)		
		Şiddetli ağrı	3 (%17,6)	0 (%0)	1 (%6,3)		
Tedavi sonrası 1.ay		Ağrı yok	11 (%64,7)	9 (%75)	9 (%56,3)	<sup>2</sup> 0,940	
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	3 (%25)	6 (%37,5)		
		Orta derece	1 (%5,9)	0 (%0)	1 (%6,3)		
Tedavi Sonrası 3.ay		Ağrı yok	12 (%70,6)	8 (%66,7)	10 (%62,5)	<sup>2</sup> 0,984	
		Hafif ağrı	3 (%17,6)	3 (%25)	4 (%25)		
		Orta derece	2 (%11,8)	1 (%8,3)	2 (%12,5)		

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

\*  $p<0.05$

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi mandibula altı bölgenin sağ bölümündeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p:0.004$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunda orta ve şiddetli ağrı görülme oranları, Tilcotil ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.014$ ;  $p_2:0.003$ ;  $p<0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda mandibula altı bölgenin sağ bölümlerindeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda mandibula altı bölgenin sol bölümündeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.30: TME lateral kutubun palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
TME Lateral Kutup Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	0 (%0)	1 (%6,3)	0,560
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	6 (%50)	7 (%43,8)	
		Orta derece	4 (%23,5)	4 (%33,3)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	7 (%41,2)	2 (%16,7)	4 (%25)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	5 (%29,4)	2 (%16,7)	5 (%31,3)	0,278
		Hafif ağrı	6 (%35,3)	8 (%66,7)	9 (%56,3)	
		Orta derece	6 (%35,3)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	4 (%23,5)	3 (%25)	6 (%37,5)	0,874
		Hafif ağrı	6 (%35,3)	6 (%50)	6 (%37,5)	
		Orta derece	5 (%29,4)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
TME Lateral Kutup Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	1 (%5,9)	1 (%8,3)	5 (%31,3)	0,334
		Hafif ağrı	6 (%35,3)	3 (%25)	6 (%37,5)	
		Orta derece	6 (%35,3)	5 (%41,7)	2 (%12,5)	
		Şiddetli ağrı	4 (%23,5)	3 (%25)	3 (%18,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	4 (%23,5)	4 (%33,3)	10 (%62,5)	0,177
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	5 (%41,7)	4 (%25)	
		Orta derece	6 (%35,3)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	2 (%11,8)	2 (%16,7)	10 (%62,5)	0,036*
		Hafif ağrı	11 (%64,7)	6 (%50)	5 (%31,3)	
		Orta derece	2 (%11,8)	1 (%8,3)	0 (%0)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	3 (%25)	1 (%6,3)	

Ki-kare Test

\*  $p < 0.05$

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda TME lateral kutup sağ bölgedeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay TME lateral kutup sol bölgedeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 3. ay TME lateral kutup sol bölgedeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p:0.036$ ;  $p<0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunda ağrı görülme oranları, Melatonin ve Tilcotil gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.009$ ;  $p_2:0.045$ ;  $p<0.05$ ). Tilcotil ve Melatonin grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



**Tablo 6.31: TME posterior bölgenin palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
TME Posterior Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	5 (%29,4)	9 (%75)	7 (%43,8)	<sup>1</sup> 0,268
		Hafif ağrı	6 (%35,3)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
		Orta derece	4 (%23,5)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	0 (%0)	3 (%18,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	10 (%58,8)	10 (%83,3)	12 (%75)	<sup>1</sup> 0,254
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	2 (%16,7)	1 (%6,3)	
		Orta derece	1 (%5,9)	0 (%0)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	8 (%47,1)	9 (%75)	9 (%56,3)	<sup>1</sup> 0,641
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	3 (%25)	3 (%18,8)	
		Orta derece	3 (%17,6)	0 (%0)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	1 (%6,3)	
TME Posterior Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	4 (%23,5)	6 (%50)	11 (%68,8)	<sup>1</sup> 0,095
		Hafif ağrı	8 (%47,1)	5 (%41,7)	1 (%6,3)	
		Orta derece	2 (%11,8)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
		Şiddetli ağrı	3 (%17,6)	0 (%0)	2 (%12,5)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	8 (%47,1)	8 (%66,7)	13 (%81,3)	<sup>2</sup> 0,112
		Hafif ağrı	6 (%35,3)	4 (%33,3)	1 (%6,3)	
		Orta derece	3 (%17,6)	0 (%0)	2 (%12,5)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	7 (%41,2)	7 (%58,3)	10 (%62,5)	<sup>1</sup> 0,653
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	5 (%41,7)	5 (%31,3)	
		Orta derece	2 (%11,8)	0 (%0)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda TME posterior sağ ve sol bölgedeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).

**Tablo 6.32: Lateral pterygoid bölgenin palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3.ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Lateral pterygoid Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	2 (%11,8)	0 (%0)	0 (%0)	<sup>2</sup> 0,408
		Orta derece	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	15 (%88,2)	11 (%91,7)	15 (%93,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	2 (%11,8)	1 (%8,3)	0 (%0)	<sup>1</sup> 0,384
		Hafif ağrı	3 (%17,6)	0 (%0)	1 (%6,3)	
		Orta derece	9 (%52,9)	7 (%58,3)	8 (%50)	
		Şiddetli ağrı	3 (%17,6)	4 (%33,3)	7 (%43,8)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	2 (%11,8)	0 (%0)	0 (%0)	<sup>1</sup> 0,196
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	2 (%16,7)	0 (%0)	
		Orta derece	7 (%41,2)	5 (%41,7)	8 (%50)	
		Şiddetli ağrı	4 (%23,5)	5 (%41,7)	8 (%50)	
	Lateral pterygoid Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)
		Hafif ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)	
		Orta derece	1 (%5,9)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	14 (%82,4)	11 (%91,7)	13 (%81,3)	
Tedavi sonrası 1.ay		Ağrı yok	2 (%11,8)	0 (%0)	0 (%0)	<sup>1</sup> 0,215
		Hafif ağrı	3 (%17,6)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
		Orta derece	9 (%52,9)	5 (%41,7)	6 (%37,5)	
Tedavi Sonrası 3.ay		Hafif ağrı	3 (%17,6)	6 (%50)	9 (%56,3)	<sup>2</sup> 0,932
		Orta derece	5 (%29,4)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	8 (%47,1)	6 (%50)	8 (%50)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda Lateral pterygoid bölgenin sağ ve sol tarafındaki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).



**Tablo 6.33: Temporal tendonun palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Temporal Tendon Sağ	Tedavi öncesi	Hafif ağrı	1 (%5,9)	0 (%0)	1 (%6,3)	<sup>2</sup> 0,895
		Orta derece	2 (%11,8)	3 (%25)	3 (%18,8)	
		Şiddetli ağrı	14 (%82,4)	9 (%75)	12 (%75)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	3 (%17,6)	0 (%0)	2 (%12,5)	<sup>1</sup> 0,195
		Hafif ağrı	3 (%17,6)	4 (%33,3)	2 (%12,5)	
		Orta derece	11 (%64,7)	7 (%58,3)	8 (%50)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	1 (%8,3)	4 (%25)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	2 (%11,8)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	<sup>1</sup> 0,764
		Hafif ağrı	7 (%41,2)	3 (%25)	4 (%25)	
		Orta derece	6 (%35,3)	6 (%50)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	2 (%16,7)	5 (%31,3)	
	Temporal Tendon Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	1 (%5,9)	0 (%0)	0 (%0)
Hafif ağrı			1 (%5,9)	1 (%8,3)	4 (%25)	
Orta derece			3 (%17,6)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
Şiddetli ağrı			12 (%70,6)	10 (%83,3)	10 (%62,5)	
Tedavi sonrası 1.ay		Ağrı yok	2 (%11,8)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	<sup>1</sup> 0,292
		Hafif ağrı	5 (%29,4)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
		Orta derece	10 (%58,8)	8 (%66,7)	7 (%43,8)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	1 (%8,3)	4 (%25)	
Tedavi Sonrası 3.ay		Ağrı yok	1 (%5,9)	1 (%8,3)	3 (%18,8)	<sup>1</sup> 0,471
		Hafif ağrı	8 (%47,1)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
		Orta derece	6 (%35,3)	7 (%58,3)	7 (%43,8)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda temporal tendonun sağ ve sol tarafındaki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.34: Sternocleidomastoid kasın palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
SCM Sağ	Tedavi öncesi	Ağrı yok	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	<sup>1</sup> 0,703
		Hafif ağrı	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
		Orta derece	7 (%41,2)	3 (%25)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	10 (%58,8)	8 (%66,7)	9 (%56,3)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	1 (%5,9)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	<sup>1</sup> 0,072
		Hafif ağrı	10 (%58,8)	2 (%16,7)	4 (%25)	
		Orta derece	5 (%29,4)	8 (%66,7)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	5 (%31,3)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	1 (%5,9)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	<sup>1</sup> 0,648
		Hafif ağrı	6 (%35,3)	2 (%16,7)	4 (%25)	
		Orta derece	9 (%52,9)	5 (%41,7)	7 (%43,8)	
		Şiddetli ağrı	1 (%5,9)	4 (%33,3)	4 (%25)	
SCM Sol	Tedavi öncesi	Hafif ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	<sup>2</sup> 1,000
		Orta derece	4 (%23,5)	3 (%25)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	12 (%70,6)	8 (%66,7)	11 (%68,8)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	1 (%5,9)	1 (%8,3)	4 (%25)	<sup>1</sup> 0,038*
		Hafif ağrı	10 (%58,8)	2 (%16,7)	3 (%18,8)	
		Orta derece	6 (%35,3)	7 (%58,3)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	0 (%0)	2 (%16,7)	4 (%25)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	0 (%0)	1 (%8,3)	4 (%25)	<sup>1</sup> 0,192
		Hafif ağrı	4 (%23,5)	2 (%16,7)	2 (%12,5)	
		Orta derece	11 (%64,7)	6 (%50)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	2 (%11,8)	3 (%25)	5 (%31,3)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda SCM sağ bölgedeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay SCM sol bölgedeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay SCM sol bölgedeki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p:0.038$ ;  $p<0.05$ ). Davranışsal Terapi grubunda ağrı görülme oranları, Melatonin grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p:0.019$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.35: Trapeziusun palpasyondaki ağrı değerlerinin, tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonrasında değerlendirilmesi**

		Melatonin	NSAİ	DT	p	
		n (%)	n (%)	n (%)		
Trapezius Sağ	Tedavi öncesi	Hafif ağrı	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	<sup>2</sup> 0,606
		Orta derece	1 (%5,9)	0 (%0)	2 (%12,5)	
		Şiddetli ağrı	16 (%94,1)	12 (%100)	13 (%81,3)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Hafif ağrı	5 (%29,4)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	<sup>2</sup> 0,394
		Orta derece	6 (%35,3)	7 (%58,3)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	6 (%35,3)	4 (%33,3)	9 (%56,3)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Hafif ağrı	3 (%17,6)	0 (%0)	3 (%18,8)	<sup>2</sup> 0,573
		Orta derece	7 (%41,2)	6 (%50)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	7 (%41,2)	6 (%50)	8 (%50)	
Trapezius Sol	Tedavi öncesi	Ağrı yok	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	<sup>1</sup> 0,443
		Hafif ağrı	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	
		Orta derece	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	
		Şiddetli ağrı	17 (%100)	12 (%100)	13 (%81,3)	
	Tedavi sonrası 1.ay	Ağrı yok	0 (%0)	0 (%0)	2 (%12,5)	<sup>1</sup> 0,457
		Hafif ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	1 (%6,3)	
		Orta derece	9 (%52,9)	5 (%41,7)	4 (%25)	
		Şiddetli ağrı	7 (%41,2)	6 (%50)	9 (%56,3)	
	Tedavi Sonrası 3.ay	Ağrı yok	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,3)	<sup>1</sup> 0,396
		Hafif ağrı	1 (%5,9)	1 (%8,3)	2 (%12,5)	
		Orta derece	11 (%64,7)	4 (%33,3)	5 (%31,3)	
		Şiddetli ağrı	5 (%29,4)	7 (%58,3)	8 (%50)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

<sup>2</sup>Fisher's Exact Test

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda trapeziusun sağ ve sol tarafındaki palpasyondaki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.36: Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasında 1. ve 3. Ay uyku kalite skorlarının değerlendirilmesi**

Uyku Kalite Skoru	Melatonin	NSAİ	DT	<sup>1</sup> p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Tedavi öncesi	3,23±11,48 (3)	6,17±2,04 (7)	6,62±1,36 (7)	0,000*
1.ay	7,41±0,94 (8)	6,75±1,35 (7)	7,12±1,15 (7)	0,341
3.ay	6,94±1,09 (7)	6,83±1,19 (7)	7,0±1,37 (7)	0,843
<sup>2</sup> p	0,000*	0,070	0,013*	
TÖ-1.ay <sup>2</sup> p	0,000*	0,055	0,035*	
TÖ-3.ay <sup>2</sup> p	0,000*	0,071	0,014*	
1.ay-3.ay <sup>2</sup> p	0,046*	0,564	0,414	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test      <sup>2</sup>Friedman Test      <sup>3</sup>Wilcoxon sign test      \* p<0.05

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi uyku kalite skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Melatonin grubunun tedavi öncesi uyku kalite skoru, Tilcotil ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<sub>1</sub>:0.002; p:0.000; p<0.05). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05)

Tedavi grupları arasında tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay uyku kalite skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Melatonin grubunda; Tedavi öncesi, tedavi sonrası (1. ve 3.) ay uyku kalite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Tedavi öncesi uyku kalite skoruna göre, 1. ayda ve 3.ayda görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05); 1. aya göre 3. ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Tilcotil grubunda; Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay uyku kalite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05).

Davranışsal Terapi grubunda; Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay uyku kalite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p:0.013; p<0.05). Tedavi öncesi uyku kalite skoruna göre, 1. ayda ve 3. ayda görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05); 1. aya göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

**Tablo 6.37: Uyku kalitesindeki farklar açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesi**

Uyku Kalite Farkı	Melatonin	NSAİ	DT	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Ted.ön-1.ay fark	4,19±1,70 (4)	0,58±0,90 (0,5)	0,50±0,89 (0)	0,000*
Ted.ön-3.ay fark	3,70±1,61 (4)	0,67±1,15 (0)	0,37±0,5 (0)	0,000*

*Kruskal Wallis Test* \*  $p < 0.05$

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay uyku kalite skorlarında miktarlarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Melatonin grubundaki artış miktarı, Tilcotil ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.000$ ;  $p:0.000$ ;  $p < 0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ay uyku kalite skorlarında miktarlarında görülen artış miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Melatonin grubundaki artış miktarı, Tilcotil ve Davranışsal Terapi gruplarından anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0.000$ ;  $p:0.000$ ;  $p < 0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 6.38: Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrasında 1. ve 3. ay palpasyonda toplam kas ağrısı skorlarının değerlendirilmesi**

Toplam Kas Skoru	Melatonin	NSAİ	Davranışsal Terapi	<sup>1</sup> p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Tedavi öncesi	56,06±12,0 (57)	54,5±8,96 (54)	46,5±11,43 (43,5)	0,047*
1.ay	31,35±12,04 (30)	36,0±13,76 (35)	33,06±13,17 (31,5)	0,738
3.ay	33,59±14,54 (33)	37,0±14,68 (30)	32,31±15,98 (25,5)	0,486
<sup>2</sup> p	0,000*	0,001*	0,001*	
<i>TÖ-1.ay</i> <sup>3</sup> p	0,000*	0,002*	0,002*	
<i>TÖ-3.ay</i> <sup>3</sup> p	0,001*	0,008*	0,002*	
<i>1.ay-3.ay</i> <sup>3</sup> p	0,740	0,754	0,529	

<sup>1</sup>*Kruskal Wallis Test*

<sup>2</sup>*Friedman Test*

<sup>3</sup>*Wilcoxon sign test*

\*

$p < 0.05$

Gruplar arasında tedavi öncesi palpasyonda toplam kas ağrı skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.047$ ;  $p<0.05$ ). Melatonin grubunun tedavi öncesi palpasyonda toplam kas ağrı skor ortalaması, Davranışsal Terapi grubundan anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.023$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay palpasyonda toplam kas ağrı skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

*Melatonin grubunda;* Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 3.ay palpasyonda toplam kas ağrısı skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi palpasyondaki toplam kas ağrısı skor ortalamasına göre, 1. ay ve 3. ay ortalamalarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1. aya göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

*Tilcotil grubunda;* Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay palpasyonda toplam kas ağrı skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi palpasyonda toplam kas ağrı skor ortalamasına göre, 1. ay ve 3. ay ortalamalarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1. aya göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

*Davranışsal Terapi grubunda;* Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3. ay palpasyonda toplam kas ağrı skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ). Tedavi öncesi palpasyonda toplam kas ağrı skor ortalamasına göre, 1. ay ve 3. ay ortalamalarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 1.aya göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6.39: Palpasyonda toplam kas ağrı skorlarındaki farklar açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesi**

Toplam Kas Skoru	Melatonin	NSAİ	Davranışsal Terapi	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Ted.ön-1.ay fark	-24,70±11,81 (-24)	-18,50±8,88 (-15,5)	-13,44±11,86 (-12,5)	0,016*
Ted.ön-3.ay fark	-22,47±15,53 (-22)	-17,50±11,44 (-21,5)	-14,19±12,11 (-15)	0,232

*Kruskal Wallis Test* \*  $p < 0.05$

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay sağ palpasyonda toplam kas ağrı skorlarında görülen düşüş miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.016$ ;  $p < 0.05$ ). Melatonin grubunda görülen düşüş miktarı, Davranışsal Terapi grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p:0.005$ ;  $p < 0.05$ ). Tilcotil ve Melatonin grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Tilcotil ve Davranışsal Terapi grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. ay palpasyonda toplam kas ağrı skorlarında görülen düşüş miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).



**Tablo 40: Uyku kalitesi ile palpasyonda toplam kas ağrı arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi**

		Uyku Kalite Skoru			
		Yüz Ağrısı	Tedavi Öncesi	1.ay	3.ay
Melatonin	Tedavi Öncesi	r	0,074	0,086	0,081
		p	0,777	0,744	0,756
	1.ay	r	0,199	-0,246	-0,144
		p	0,443	0,342	0,581
	3.ay	r	0,449	-0,188	-0,390
		p	0,070	0,470	0,121
NSAİ	Tedavi Öncesi	r	-0,602	-0,296	-0,154
		p	0,038*	0,350	0,633
	1.ay	r	-0,511	-0,217	-0,173
		p	0,090	0,498	0,591
	3.ay	r	-0,361	0,032	0,079
		p	0,249	0,922	0,808
DT	Tedavi Öncesi	r	-0,465	-0,389	-0,491
		p	0,070	0,136	0,053
	1.ay	r	-0,519	-0,273	-0,423
		p	0,039*	0,307	0,103
	3.ay	r	-0,482	-0,354	-0,466
		p	0,059	0,178	0,069

*Spearman's Rho test*

\*  $p < 0.05$

Melatonin Grubunda;

Tedavi öncesi uyku kalite skoru ile tedavi öncesi palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

1. ay uyku kalite skoru ile 1.ay palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

3. ay uyku kalite skoru ile 3.ay palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Tilcotilin Grubunda;

Tedavi öncesi uyku kalite skoru ile tedavi öncesi palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında ters yönlü, %60.2 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p:0.038$ ;  $p<0.05$ ).

1.ay uyku kalite skoru ile 1.ay palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

3.ay uyku kalite skoru ile 3.ay palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Davranışsal Terapi Grubunda;

Tedavi öncesi uyku kalite skoru ile tedavi öncesi palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

1.ay uyku kalite skoru ile 1.ay palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

3.ay uyku kalite skoru ile 3.ay palpasyonda toplam kas ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

## 7. TARTIŞMA

Temporomandibular eklem hastalıkları çiğneme kasları ve ilişkili kemik yapıları içeren, ağrı eklem sesi ve kısıtlı ağız açıklığı şeklinde klinik belirtiler gösteren patofizyolojik etkenleri tam olarak saptanamayan rahatsızlıklardır (334,335).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda genel popülasyonun %75'inde eklem ya da çiğneme kaslarında TME rahatsızlıklarına ait en az bir semptom bulunduğu belirtilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ise %16-%88 oranında en az bir semptom bulunduğu bildirilmiş olup seçilen örneklem gruplarının farklılıkları bu geniş aralığın gelişmesine neden olmaktadır. Ortalama %56 oranında bildirilen bu oran TMD semptomlarının toplumda her iki hastadan birinde görüldüğünü göstermektedir. (22,336).

Ağrının TME hastalıklarında tedavi gerektiren tek neden olmayıp en önemli temel nedeni olduğu bildirilmiştir (337). Yapılan birçok çalışmada tedavinin, etkene yönelik olmayıp; ağrı, eklem sesi, ağız açıklığında kısıtlılık gibi şikayet ve semptomların giderilmesi amacıyla uygulandığı görülmektedir.

Bu çalışmada RDC/TMD (TMR/ATK) anamnez ve muayene protokolüne göre teşhis konmuştur (120). Çalışmamıza dahil edilen 45 hastanın tamamı ağrı şikayeti ile kliniğimize başvuran hastalardır. Bu hastaların tamamında ağrı bulunmasının yanında büyük çoğunluğunda ağrıya eşlik eden eklem içi düzensizlik bulunmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada TME hastalıklarının kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda görüldüğü ve semptomların 20-40 yaşlarında daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (64,65,71,74,338,340). Bu durumun kadınlarda hormonal değişim ile bağlantılı olabileceği, menstrual siklusun ağrıyı artırdığı ve östrojen hormonunun TME'de enflamasyonu tetiklediği belirtilmektedir (74,341-343). Huang ve ark. ratlarda yapmış olduğu çalışmada hormonal değişikliklere bağlı olarak gelişen oksidatif stresin intraartiküler serbest radikallerin oluşumuna zemin hazırladığı bildirilmiştir (344).

Ayrıca LeResce tarafından yapılan çalışmada kadın hastalarda tedavi amacıyla hekime başvurma oranının %80 olduğu bildirilmiş olup Reider ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da kadınların ağrı eşiğinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (74,345).

Bu çalışmada TME rahatsızlığı olan hastaların yaş ortalaması 30.6 olup en genç birey 16 ve en yaşlı birey 65 yaşındadır. Türk popülasyonunda yapılan diğer çalışmalarla da uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen toplam 45 hastadan 37'si kadın ve 8'i erkek olup kadın/ erkek oranı 4/1 olarak belirlenmiştir (346-347).

TME rahatsızlığı ile medeni durum değerlendirildiğinde araştırmamızda yer alan hastaların %65'i bekar ve %35'i evlidir. Macfarlane ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada medeni durum ile TME rahatsızlığı arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir (348).

Eğitim durumlarının değerlendirildiği çalışmalarda TME hastalıklarının üniversite düzeyinde eğitim seviyesinde daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (349,350). Bu araştırmada TME hastalarımızın %71.1'inin eğitim durumunun yüksek okul ve üniversite düzeyinde olduğu belirlenmiştir.

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda oluşturulan tedavi grupları arasında olguların genel sağlık durumları ve genel ağız sağlıkları, yaş, öğrenim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ve tedavi grupları arasında olgularda sabah uyandığında çenede ağrı-sertlik görülme, kulakta çınlama ve ısırma güçlüğü görülme oranları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı grupların homojen olarak dağıldığı gösterilmiştir.

TME düzensizliklerine ait sürecin tam anlaşılabilmesi ve patofizyolojisinin multifaktöriyel olması nedeniyle tedavide non invaziv ve sonuçları öngörülebilir konservatif tedavi seçeneklerinin öncelikli olması gerektiği önerilmektedir. Yumuşak diyet, fizik tedavi, davranışsal terapi, NSAİ ilaçlar, antidepresanlar ve oklüzal splintleri kapsayan konservatif tedavi seçenekleri başarısız olduğu takdirde minimal invaziv tedavi yöntemlerine geçilmelidir (71,351,352).

Lizis ve lavaj ile yapılan minimal invaziv tedavi yöntemi olan artrosentez sinoviyal sıvının uzaklaştırılması, ağrı ve hassasiyetin azaltılarak eklem içi negatif basıncın kaldırılması esasına dayanır. Bu şekilde kronik ağrının giderildiği düşünülmektedir. Klasik tedavilerde başarı sağlanamayan hastalarda iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (352,353).

R'luADD tedavisinde konservatif ve geri dönüşümlü tedavi uygulanması görüşü vurgulanmakla beraber son yıllarda minimal invaziv yöntem olarak nitelendirilen, maliyeti düşük, uygulanma şekli kolay ve komplikasyon oranı düşük olan eklem içi enjeksiyon terapileri de semptom ve bulguları hemen ortadan kaldırılması nedeniyle ilk basamak tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır (354).

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen lateral pterigoid kasa botoks enjeksiyonu yapılarak yapılan çalışmalarda da tedavi denenmiş, ancak kesin ve yeterli bilgi ortaya konulamamıştır (355,356).

TME hastalıklarında ortaya çıkan enflamasyon ve enflamasyona bağlı ağrı genellikle hasta tarafından hafif bile olsa kabul edilmesi oldukça güç bir durumdur. Bu nedenle yönetimi oldukça büyük klinik önem arzeder. Yapılan birçok çalışmaya rağmen multifaktoriyel etiyojisi nedeniyle tam bir başarı sağlanamamıştır. Enflamasyon ve enflamasyona bağlı ağrı için genellikle NSAİ ilaçlar tercih edilmekte olup ağrıya bağlı olarak gelişen hareket kısıtlılığı da dolaylı şekilde farmakolojik olarak tedavi edilmektedir.

Opioid ilaçlara göre daha az yan etkilerinin olması nedeniyle standart tedavi edici dozlarda konvansiyonel NSAİ ilaçlar analjezik ve anti enflamatuar olarak etkilerini COX1 inhibisyonunu bloke edip COX-2 inhibisyonu ile gerçekleştirirler. Bu durum prostoglandinlerin üretimini azalmaktadır. Kapsül içi ağrı ve enflamasyonda sıklıkla kullanılan ve etkili olan tenoksikam, meloksikam ve ibuprofen grubu ilaçlardır (130, 142).

Literatürde diz artroskopisi sonrası eklem içi analjezik enjeksiyonu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda tenoksikam grubunun postoperatif dönemde uzun analjezik etki sağladığı bildirilmiştir (357-359).

TME intraartiküler enjeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda da tenoksikamın analjezik etkinliği belirtilmiştir (130,360).

Tenoksikam oksikam sınıfı bir NSAİ ilaç olup postoperatif ağrıda etkinliği kanıtlanmış güçlü bir analjezik ve antiinflamatuardır. Yarılanma ömrü 60-80 saattir ve günde bir defa kullanımı yeterlidir (130).

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda kliniğimizde rutin olarak kullanılan tenoksikam grubu değerlendirilmiştir. TME hastalıklarında sıklıkla kullanılan bu ilaçların uzun süre kullanımı ciddi yan etkilere neden olmaktadır. NSAİ ilaçların özellikle mide ve duodenunda ülser ve inflamasyonla ortaya çıkan GİS'de hasara yol açtıkları bilinmektedir. Mevcut bu yan etkilerinden dolayı NSAİ ilaç kullanımını azaltıcı ve daha az yan etkiye sahip analjezik ajanların kullanılması büyük klinik önem taşımaktadır (361-362).

Biz de araştırmamızda TME hastalıklarının etiyolojisinde rol oynayan uyku ile ilişkili bruksizmden yola çıkarak melatoninin TME rahatsızlıkları ve MFD olan hastalarda antienflamatuvar, analjezik etkisini ve NSAİ ilaçlar ile arasındaki etkinliği değerlendirmeyi hedefledik.

Endojen kronobiyotik ve antioksidan olan melatoninin analjezik etkisi yapılan birçok deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (9, 314). Fibromyalji, irritabl bağırsak sendromu, migren, kronik sırt ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı gibi kronik ağrı varlığında ağrıyı azaltmada etkinliği rapor edilmiştir (200,221,301).

Melatoninin ağrı kesici olarak kullanıldığı Peres ve ark. tarafından migren profilaksisinde melatoninin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada yatmadan 30 dakika önce alınan oral 3 mg melatoninin baş ağrısı sıklığını azalttığı, 1 aylık kullanım sonrası baş ağrısının şiddetini, süresini azalttığı ve önemli derecede iyileşme sağladığı bildirilmiştir (362).

Alstadshaug ve ark. yapmış olduğu randomize çift kör kontrollü bir diğer çalışmada migren profilaksisinde yatmadan 1 saat önce alınan oral 2 mg melatoninin plasebo üzerinde anlamlı derecede daha iyi etki sağlamadığı bildirilmiş ve bu durumu migren hastalarında yararın doza bağımlı olarak değişebileceği şeklinde açıklamışlardır (363).

Fibromyalji tedavisinde yapılan randomize bir çalışmada Citera ve ark. fibromyalji tanımlanan 21 kadın hastanın tedavisinde, 4 hafta boyunca, yatmadan 30 dk önce 3 mg oral yolla melatonin vermişler ve hastaların uyku kalitelerinde önemli derecede iyileşme ile ağrılı tetik noktalarında önemli oranda azalma bildirmişlerdir (364).

Hussain ve ark. fibromyaljisi olan 101 hasta üzerinde yaptıkları çift-kör plasebo kontrollü çalışmada, tedavide melatoninin farklı dozlarını tek başına veya fluoksetinle uygulanmasını değerlendirmişler; bütün gruplarda ağrı seviyesinin tedavi öncesine göre anlamlı derecede düştüğü ve melatoninin fluoksetinle beraber adjuvan ajan olarak kullanımının klinik tabloyu önemli oranda iyileştirdiği belirtilmiştir (302).

Zanette ve ark. 18-65 yaş aralığındaki fibromyaljisi olan 63 kadın hastada yaptıkları randomize çalışmada 3 grup karşılaştırmışlar 6 hafta boyunca yatmadan önce 25 mg amitriptilin alan 1. grup, 10 mg melatonin alan 2. grup ve kombine tedavi alan 3. gruptaki hastalar arasında ağrı, sabah uyandığında sertlik ve uyku bozukluğunda kombine tedavi alan hastalar ve izole melatonin grubunda amitriptiline göre daha etkili olduğu bulunmuştur (365).

İnflamatuar bağırsak sendromu (IBS) olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 2 ve 8 hafta oral yolla verilen 3 mg melatoninin abdominal ağrı skorlarında önemli derece de azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (303,366,367). 2010 yılında Mozafferi ve ark. ve 2014 yılında Siah ve ark. tarafından yapılan derlemelerde de IBS'de melatoninin abdominal ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (366,368).

Çalışmamızda gruplar arasında tedavi öncesi yüz ağrısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmeyip tedavi sonrası 1. ay yüz ağrısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Melatonin grubunda ağrı görülme oranı (%58,8), tilcotil (%8,3) ve davranışsal Terapi (%25) gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tilcotil ve davranışsal terapi grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Gruplar arasında tedavi sonrası 3. ay yüz ağrısı görülme oranları değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Vidor ve ark. tarafından yapılan çift kör randomize çalışmada myofasiyal ağrılı TMD'de 20-40 yaşlarında 32 kadın hastada 4 hafta boyunca yatmadan oral yolla 5 mg melatonin verilmiş ve ağrı skorlarının plaseboya göre %44 oranında azaldığı, basınca bağlı oluşan ağrı eşiğinin %39 oranında arttığı ve analjezik tüketiminin belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca melatoninin uyku kalitesini artırdığı ve ağrı üzerindeki etkisini uykudan bağımsız olarak gösterdiği belirtilmiştir (13).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yüz ağrısı skorlarında azalma tesbit edilmiş olup melatoninin kısa dönem analjezik etkisinin diğer gruplara göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.

Melatoninin pozitif analjezik etkilerini gösteren çalışmalarda 3-10 mg arasında değişen dozlarda oral melatonin uygulanmış ve yan etki bildirilmemiştir, ancak melatoninin yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda optimal antinosiseptif ve analjezik dozuyla ilgi net bir sonuç bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalardaki bulgulara dayanarak 5-20 mg melatoninin oral ya da sublingual olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (202, 369).

Çalışmamızda oral 6 mg dozda oral melatonin kullanıldı ve yan etki tespit edilmedi. Literatürde melatoninin, aşırı dozlarda bile olsa, kısa süreli kullanım için güvenli olduğu belirtilmektedir. Baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve uyku hali gibi hafif yan etkiler, plasebo tedavisine yakın seviyelerde bildirilmiştir (370-372).



Literatürde TME disk fonksiyonu, özellikle ağrı, enflamasyon ve stres faktörlerinin bulunduğu durumlarda tedavide analjezik, antienflamatuar, kas gevşetici, antidepresan gibi ilaçların kullanımına gerek duyulduğu belirtilmektedir (373,374). Bizim çalışmamızda analjezik, antienflamatuar kullanılmış ve hastalarımızın kısa dönem takiplerinde subjektif şikayetlerde azalma tespit edilmiştir.

NSAİ ilaçların myofasiyal ağrı ve disk deplasmanında etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda maksimum ağız açıklığı değerlerinde artış olduğu ve ağız açma, kapama ve çiğneme hareketlerinde ortaya çıkan ağrıda gerilemeye neden olduğu gösterilmiştir (373,375-377).

Fernando ve ark. tarafından yapılan üç kör randomize klinik çalışmada NSAİ ilaçların 10 günlük tedavi sonrası ağrıyı azaltmada etkin olduğu ve etkisini kısa sürede gösterdiği bildirilmiştir (377).

Dworkin ve ark.'nın davranış terapisi ile intraoral splint tedavisini 3-12 ay takip ederek karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki tedavinin de ağrı düzeylerinde anlamlı derecede azalma sağladığı bildirilmiştir. Uzun dönem takipte ise davranışsal tedavinin ağrıyı azaltmada daha etkin olduğu bildirilmiştir (378).

Carlson ve ark.'nın kas ağrısına sahip TME hastalarında yaptıkları çalışmada, davranışsal terapi ve dental koruma programı karşılaştırılmıştır. Çalışma sonrası ağrı düzeyleri değerlendirildiğinde 6. haftada her iki tedavi grubunda ağrı seviyesinde azalma anlamlı bulunmuştur ve 26. haftada davranışsal tedavi uygulanan grupta ağrı düzeyindeki azalma daha başarılı bulunmuştur (379).

Çalışmamızda kısa dönem takip yapılan hastalar değerlendirildiği için bu çalışmalardaki başarı seviyesi ile farklılık olabilir.

Çalışmamızda tedavi grupları arasında davranışsal terapi grubunun tedavi öncesi ağrısız yardımsız ağız açıklığı ortalaması 28.8 olup, melatonin ve Tilcotil gruplarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Tedavi grupları tedavi öncesi ve

sonrası ağız açma miktarlarındaki ortalama değişimler açısından değerlendirildiğinde, tüm gruplarda ağız açma miktarlarının ortalamalarında artış olduğu tedavi sonrası 1.ay ve 3 ayda ağrısız yardımsız ağız açıklığı, maksimum yardımsız ağız açıklığı ve maksimum yardımcı ağız açıklığında görülen artış miktarı melatonin grubunda, tilcotil ve davranışsal terapi gruplarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Dworkin ve ark. yaptığı çalışmada fizyoterapi, hastanın kendine bakımı, medikasyon, oklüzal splint uygulamasını kapsayan klasik tedavi yöntemleri ile, davranışsal eğitim ve korumayı içeren tedaviyi karşılaştırmışlar ve yapılan çalışmanın sonuçlarını bizim çalışmamızla benzer olarak ağrısız yardımsız ağız açma, maksimum yardımcı ağız açma ve maksimum yardımsız ağız açma miktarlarındaki değişimin anlamsız olduğunu bildirmişlerdir (380).

Standart tedavi programı ve davranışsal terapi eğitiminin karşılaştırıldığı Carlson ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ağrısız yardımsız açma miktarındaki artış her iki grupta anlamlı bulunurken, tedavi takip sürecinde davranışsal tedavi grubundaki artış miktarı standart tedavi grubundan fazla bulunmuştur. Araştırmamızın bulgularından farklı olarak davranış terapisi ve oklüzal splint grubu tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı derecede iyileşme göstermiştir (379).

Çalışmamızda tedavi grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 3 .aylardaki maksimum yardımsız ve yardımcı ağız açmada kas ağrıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayıp TME ağrıları açısından değerlendirme yapıldığında 1. ayda maksimum yardımsız ağız açmada anlamlı fark bulunmamakta olup tedavi sonrası 3. ayda ise TME ağrıları açısından değerlendirildiğinde davranışsal terapi grubunda TME ağrısı görülme oranı (%37.5), melatonin (%88.2) ve tilcotil grubundan (%83.3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Melatonin ve Tilcotil grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi maksimum yardımcı TME ağrıları açısından 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmeyip 3.ayda Davranışsal terapi uygulanan grupta TME ağrısı görülme oranı %12,5 olarak gösterilmiştir. Melatonin grubunda %52,9 ve tilcotil grubunda ise %33,3 olan ağrı görülme

oranları arasında anlamlı fark yoktur. Bu durumun takip sürelerinin kısa olması ve davranışsal terapi uygulamalarındaki sürekliliğin hastalar tarafından tam sağlanamaması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Mandibuler lateral hareketlerdeki azalma, genellikle diskin konumu ya da yapısal bozukluğuna bağlı olarak meydana gelmektedir. Çoğunlukla disk deplasmanlarında görülen bu durumda 8 mm'nin altında olan değerlerin normale göre yetersiz olduğu belirtilmektedir. Etkilenen tarafa doğru hareket sırasında lateral hareket miktarı normal iken etkilenmeyen eklem tarafına doğru lateral hareket sırasında kısıtlılık mevcuttur (381).

Bu çalışmada tedavi gruplarına göre eksentrik hareket miktarları değerlendirildiğinde tüm gruplarda tedavi öncesi hareket kısıtlılığı gözlenmeyip 1. ayda sağ ve sol lateral hareket miktarlarında tüm gruplarda anlamlı fark bulunmazken 3. ayda davranışsal terapi grubunda melatonin ve tilcotil gruplarına göre anlamlı derecede düşüş bulunmuştur. Sol lateral hareket miktarları değerlendirildiğinde tedavi sonrası 1.ayda gruplar arasında anlamlı fark görülmezken 3. ayda Tilcotil grubunda lateral hareket miktarı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak tüm tedavi gruplarında 1. ve 3. aylarda artış görülmekle beraber davranışsal terapi grubundaki 3. ayda görülen artış miktarı melatonin ve tilcotil gruplarından düşük bulunmuştur.

Eksentrik hareketlerde kas ve eklem ağrısı değerlendirildiğinde ise melatonin grubunda 3. ayda sağ lateral harekette sağ tarafta kas ağrısı görülme oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Melatonin grubunda 1. ayda sol lateral harekette eklemdede ağrı görülmemeye oranı %64,7 olup Tilcotil (%0) ve Davranışsal Terapi (%25) gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda melatoninin sadece myofasiyal ağrıda değil, aynı zamanda enflamasyona bağlı olarak gelişen TME ağrısında antienflamatuar etkisi sayesinde kısa dönem etkinliğinin başarılı olduğu görülmüştür.

Literatürde TME internal düzensizliklerinde ve myofasiyal ağrıda bu çalışmada yer alan parametrelerle melatoninin etkilerini inceleyen çalışma

bulunmadığından ağız açıklığı miktarlarındaki artış, eksentrik hareketlerde artış, eksentrik hareketlerde kas ağrıları ve TME ağrıları açısından literatürle karşılaştırma yapılamamıştır.

Kas bulguları değerlendirildiğinde tüm ağız içi ve ağız dışı kas muayenelerini takiben tedavi sonrası 1.ay ve tedavi sonrası 3. ayda tüm tedavi gruplarında kas ağrılarında azalma görülmüş ancak gruplar arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda eklem içi basınç değişimlerinin ve retrodiskal dokular ile eklem kapsülünde meydana gelen enflamasyonun nosisepsiyon üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. TME düzensizliğine sahip ve ağrısı olan bireylerde sinoviyal sıvıda yüksek derecede IL-6, TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-8 gibi mediyatörlerin bulunması bu hipotezi desteklemektedir (382-384). Yapılan deneysel çalışmalarda da melatoninin antioksidan ve antianflamatuar etkileri araştırılmış ve TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (385,386).

Hücre içinde siklooksijenaz enzimleri enflamasyonda önemli rol oynayan maddelerin oluşumundan sorumludur. COX1 ve COX2 olmak üzere iki formu olup COX2 formu enflamasyon, ağrı ve vazodilatasyonda görev almaktadır. TME hastalığı olanlarda sinoviumda COX2 aktivasyonunun artmış ve melatoninin enflamasyon üzerindeki etkisini COX2 aktivasyonunu engelleyerek gösterdiği Cutando ve ark. tarafından belirtilmiştir (387-389).

Uyku kalite skorları tedavi öncesi melatonin grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuş olup melatonin grubunda uyku kalitesinde tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda önemli derecede artış görülmüştür, ancak 3. aydaki artış 1. aya göre anlamlı derecede düşmüştür.

Davranışsal tedavi grubunda da uyku kalite skorlarında tedavi sonrası 1.ay ve 3. Ayda anlamlı düzeyde artış görülmüş olup 1.ve 3. aylarda anlamlı fark görülmemiştir. Uyku kalitesindeki farklar açısından melatonin grubundaki artış

miktarı tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ay da tilcotil ve davranışsal Terapi gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Vidor ve ark. 2013 yılında myofasiyal ağrılı TME hastalarında yaptıkları çalışmalarında hafif ve orta şiddetteki kronik myofasiyal ağrılı TME hastalarında melatoninin analjezik etkinliğini göstermişlerdir (13). VASQS skorlarıyla değerlendirdikleri uyku kalitesinde de plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde artma bildirmişlerdir. Sonuçlar çalışmamızla benzer niteliktedir.

Günümüzde uyku bruksizminin etiyojisinde %70 oranında patofizyolojik faktörlerle ilişkili olduğu bunu sırayla psikososyal ve morfolojik nedenlerin takip ettiği bildirilmiştir. Bu patofizyolojik nedenler içerisinde yer alan uyku bozuklukları özellikle bruksizmin uyku sırasında görülmesi nedeniyle uyku fiziyojisi ile ilişkilendirilebilir (390).

Smith ve ark. 53 myofasiyal ağrılı TME rahatsızlığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada bu hastalarda uykusuzluk oranlarının yüksek olduğunu belirlemişler ve çalışmanın sonuçları doğrultusunda primer uykusuzluk ve hiperaljezi arasında ilişki olduğunu ve bu nedenle klinik uykusuzluğun gerçekten de TMD'de ve diğer merkezi duyarlılık sendromlarında patofizyolojik rol oynayabileceğini ortaya koymuşlardır (7).

Serra Negra ve ark. 2014 yılında Brezilya'da diş hekimliği öğrencileri arasında yapmış olduğu çalışmada nokturnal ve gündüz bruksizm görülen öğrencilerde kötü uyku kalitesinin önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (391).

Çalışmamızda tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve tedavi sonrası 3. ayda palpasyonda toplam kas ağrısı skorları ile uyku kaliteleri değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışmada TME internal düzensizlikleri ve myofasiyal ağrı tedavisinde konservatif tedavi yöntemlerinin hastalık semptomları üzerindeki etkileri karşılaştırılarak melatoninin analjezik ve antiinflamatuvar etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda uygulanan tedavi yöntemleri ile hastaların şikayetleri azaltılmış ve myofasiyal ağrı /redüksiyonlu disk deplasmanı olan hastalarda konservatif tedavi ile sonuca ulaşılmıştır. Melatoninin kısa dönemde anljezik ve antienflamatuar etkisini uyku kalitesinden bağımsız olarak gösterdiği ve çalışmamızda yer alan hastalarda yan etki bildirilmediği, bu nedenle diğer NSAİ ilaçlara alternatif olarak nosisepsiyondaki etkisini gösterebileceği düşünülmektedir.

Daha kesin sonuçlar elde edebilmek için tüm çalışma gruplarının sadece tek bir tanıyla sınırlandırılması ve daha standart hasta gruplarında ve takip süresinin daha uzun planlandığı ileri çalışmaların gerektiği düşüncesindeyiz.



## 8. SONUÇ

Çalışmamızda myofasiyal ağrı ve redüksiyonlu disk deplasmanı bulunan hastalarda uyguladığımız birinci basamak tedavilerin klinik bulgular üzerindeki ve tedavi başarısına etkileri değerlendirildi. Elde edilen bulgulara dayanarak aşağıdaki sonuçlara varıldı.

1. Uygulanan üç tedavi seçeneğinin de TME internal düzensizliği bulunan ve myofasiyal ağrılı hastalarda yüz ağrısını azalttığı, ancak melatoninin yüz ağrısını azaltmada diğer gruplara göre kısa dönemde (1.ay) daha etkili olduğu görüldü.
2. Ağız açıklığı değerlendirildiğinde, melatonin ve tilcotil gruplarında fark olmayıp davranışsal terapi grubunun düşük olduğu görülmüştür. Melatonin grubunda 1. ve 3. aydaki ortalama artış miktarı fazladır.
3. Lateral hareketlerde üç tedavi grubunda da artış görülmüş, ancak davranışsal terapi grubundaki artış melatonin ve tilcotil gruplarından düşük bulunmuştur.
4. Melatonin ve davranışsal terapi gruplarında uyku kalite skorlarında artış olduğu ve melatoninin uyku kalitesini iyileştirmede daha etkin olduğu görülmüştür. Melatonin grubunda 1. ve 3. aylardaki uyku kalitesindeki artış miktarı diğer gruplardan daha fazladır.

TME internal düzensizliklerinin tedavisinde farklı tedavi seçenekleri olmakla beraber hasta standardizasyonunun sağlanarak daha ileri randomize klinik çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Çalışmamızda örneklem grubunun tüm TME düzensizliklerini içeriyor olması ve takip süresinin kısa olması çalışmanın sınırlılığı olup, myofasiyal ağrısı ve depresyon skorları yüksek olan hastalarda farklı mekanizmaların etkili olabileceği direkt antienflamatuar ve analjezik etkisinin yanı sıra indirekt olarak depresyon,

anksiyete ve uyku kalitesi skorlarını etkileyebileceği düşünölmekte olup bu konuda daha uzun takibi olan randomize klinik çalışmalar yapılmalıdır.

Literatürde melatoninin myofasiyal ağrı ve depresyon skorları yüksek olan bireylerde daha başarılı olabileceği bildirildiğinden, sadece bu gruplara indirgenmiş çalışmaların daha net ve daha doğru sonuçlara ulaştırabileceğini düşünmekteyiz.

TME internal düzensizliklerinin tedavisinde ilk defa uygulanan melatoninin diğer iki tedavi seçeneği kadar başarılı olduğu saptandı, başlangıç tedavide NSAİ ilaçlara alternatif antiinflamatuvar ve analjezik etki oluşturabileceği sonucuna varıldı.





## 9.KAYNAKLAR

1. Leeuw R, Klasser G, editors. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis and management. p.144-207, 6th ed. Hanover Park, Chicago: ILQuintessence Publishing Co., 2018.
2. Buescher JJ. Temporomandibular joint disorders. Am Fam Physician. 76(10);1477-82, 2007.
3. Ingawale S, Goswami T. Temporomandibular joint: disorders, treatments, and biomechanics. Annals of Biomedical Engineering. 37(5);976-96, 2009.
4. Edward FW, Sarah LN. Management and Treatment of Temporomandibular Disorders: A Clinical Perspective. J. Man. Manip. Ther. 17(4);247-54, 2009.
5. Minakuchi H, Kuboki T, Maekawa K, Matsuka Y, Yatani H. Self-reported remission, difficulty, and satisfaction with nonsurgical therapy used to treat anterior disc displacement without reduction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 98:435-40, 2004.
6. Özalp Dural EA, Farmakoloji. p.264-94, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
7. Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, Edwards RR, Buenaver LF, Peterson S, et al. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. Sleep. 32(6);779-90, 2009.
8. Dubrovsky B, Raphael KG, Lavigne GJ, Janal MN, Sirois DA, Wigren PE, et al. Polysomnographic investigation of sleep and respiratory parameters in women with temporomandibular pain disorders. Journal of Clinical Sleep Medicine. 10(2);195-201, 2014.
9. Scarabelot VL, Medeiros LF, de Oliveira C, Adachi LNS, de Macedo IC, Cioato SG, et al. Melatonin Alters the Mechanical and Thermal Hyperalgesia Induced by Orofacial Pain Model in Rats. Inflammation. 39(5);1649-59, 2016.
10. Andersen LP, Werner MU, Rosenberg J, Gögenur I. Anaesthesia. A systematic review of peri-operative melatonin. Anaesthesia. 69(10);1163-71, 2014.

11. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin hormone that modulates pain. *Life Sci.* 84(15-16);489-98, 2009.
12. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res.* 10(1); 35-42, 2001.
13. Vidor, LP, Torres ILS, de Souza ICC, Fregni F, Caumo C. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo controlled study. *Journal of Pain Symptom Management.* 46(3);422-432, 2013.
14. Bender ME, Lipin RB, Goudy SL. Development of the Pediatric Temporomandibular Joint. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics.* 30(1);1-9, 2018.
15. Burdi AR. Morphogenesis. The temporomandibular joint. A biological basis for clinical practice p. 36-47, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992.
16. Tamimi D, Hatcher DC. Specialty imaging: temporomandibular joint. p.14, 1st ed. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, 2016.
17. Merida-Velasco JR, Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JA, Sanchez-Montesinos I, Espin-Ferra J, Jimenez-Collado J. Development of the human temporomandibular joint. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists.* 255(1);20-33, 1999.
18. Bumann, A, Lotzmann U, Mah J. TMJ disorders and orofacial pain: the role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic Approach. p.14, Stuttgart, New York, USA, Thieme, 2002.
19. Fletcher MC, Piecuch JF, Lieblich SE. Anatomy and Pathophysiology of the Temporomandibular joint. In: *Pterson'S Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.* p.1033-45, 3rd ed. People's Medical Publishing House, USA, 2012.
20. Şakul BU, Bilecenoğlu B. Baş ve Boynun klinik bölgesel anatomisi. p.171-234. 1.Baskı. Ankara: Özkan Matbacılık, 2009.
21. Helland MM. Anatomy and function of the temporomandibular joint. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy.* 1(3);145-152, 1980.
22. Okeson, J. P. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. p.2-222, 7th ed.St. Louis, USA: Elsevier Mosby, 2013.

23. Fonseca RJ. Oral and Maxillofacial Surgery. p.777-90, Vol.3. 3rd ed. St. Louis, Elsevier, 2018.
24. Alomar X, Medrano J, Cabrasato J, Clavero JA, Lorente M, Serra I, et al. Anatomy of the temporomandibular joint. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. p.170-83, Vol.28. No. 3. WB Saunders, 2007.
25. Gray R, Ziad AA. Temporomandibular disorders: a problem-based approach. p.6-28, 1st ed. Wiley & Blackwell, USA, 2011.
26. Bag AK, Gaddikeri S, Singhal A, Hardin S, Tran BD, Medina JA, et al. Imaging of the temporomandibular joint: an update. World journal of radiology. 6(8);567, 2014.
27. Kamimura K. Anatomical atlas of the temporomandibular joint. p.20-32, 2nd Ed. Quintessence Co., Tokyo, 2001.
28. Mc Neill C. Science and Practice of Occlusion. p.23-40, 1st.ed. Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, 1997.
29. Dias IM, Coelho PR, Picorelli ANM, Pereira LFP, Devito KL, et al. Evaluation of the correlation between disc displacements and degenerative bone changes of the temporomandibular joint by means of magnetic resonance images. International journal of oral and maxillofacial surgery. 41(9);1051-57, 2012.
30. Boering G. Anatomical and physiological considerations regarding the temporomandibular joint. Int Dent J. 29(4);245-51, 1979.
31. Kuo J, Zhang L, Bacro T, Yao H. The region-dependent biphasic viscoelastic properties of human temporomandibular joint discs under confined compression. Journal of Biomechanics. 43(7);1316-21, 2010.
32. Stankovic S, Vlajkovic S, Boskovic M, Radenkovic G, Antic V, Jevremovic, D. Morphological and biomechanical features of the temporomandibular joint disc: An overview of recent findings. Archives of oral biology.58(10);1475-82, 2013
33. Tanaka E, Shibaguchi T, Tanaka M, Tanne K. Viscoelastic properties of the human temporomandibular joint disc in patients with internal derangement. J Oral Maxillofac Surg. 58(9);997-1002, 2000.

34. Hylander WL. Functional Anatomy and Biomechanics of the Masticatory Apparatus. Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editörler. TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment. p. 3-34, Hanover Park, IL Quintessence Publishing Co. 2006.
35. Langendoen J, Muller J, Jull GA. Retrodiscal tissue of the temporomandibular joint: clinical anatomy and its role in diagnosis and treatment of arthropathies. *Man Ther.* 2(4);191-8, 1997.
36. Griffin CJ, Sharpe CJ. Distribution of elastic tissue in the human temporomandibular meniscus especially in respect to “compression” areas. *Australian Dental Journal.* 7(1);72-78, 1962.
37. Sano T. Recent developments in understanding temporomandibular joint disorders. Part 2: Changes in the retrodiscal tissue. *Dentomaxillofacial Radiology.* 29(5);260-63, 2000.
38. Dolwick MF. Management of Temporomandibular Disorders in “Principles of Oral and Maxillofacial Surgery” p.11-16, J.B Lippincott Company, Philadelphia, 1997.
39. Hall MB, Brown RW, Baughman RA. Histologic appearance of the bilaminar zone in internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology.* 58(4);375-381, 1984.
40. Stegenga B, Bont LGM. TMJ Disc Derangements.in: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editörler. TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment. p.125-136. Hanover Park, IL Quintessence Publishing Co. Inc., 2006.
41. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS. Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 54;332-8, 1996.
42. Shengyi T, Yinghua X. Biomechanical properties and collagen fiber orientation of TMJ discs in dogs: Part I. Gross anatomy and collagen fibers orientation of the disc, *J Craniomandib Disord.* 5;28-34, 1991.
43. Gremillion HA, Klasser GD. Temporomandibular Disorders: A Translational Approach From Basic Science to Clinical Applicability. p.17-33, 1st ed. Springer, USA, 2018.

44. Shiraishi Y, Hayakawa M, Hoshino T, Tanaka S. A new retinacular ligament and vein of the human temporomandibular joint. *Clin Anat.* 8(3);208-213, 1995.
45. Burch JG. Activity of the accessory ligaments of the temporomandibular joint. *J Prosthet Dent.* 24(6);621-8, 1970.
46. Loughner BA, Larkin LH, Mahan PE. Discomalleolar and anterior malleolar ligaments: possible causes of middle ear damage during temporomandibular joint surgery. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology.* 68(1);14-22, 1989.
47. Bosy J, Gaillard L. Ligament antérieur du marteau et ligament sphéno-mandibulaire. *Acta Nat.* 50;384, 1962.
48. Aristeguieta LMR, Acuna LEB, Ortiz GPS. A Direct Anatomical Study of the Morphology and Functionality of Disco-malleolar and Anterior Malleolar Ligaments." *International Journal of Morphology.* 27(2);367-69, 2009.
49. Alves N, Deana NF. Frequency of occurrence of the discomalleolar ligament in the adult man. *Int. J. Morphol.* 28(2);515-8, 2010.
50. Pinto O. A new structure related to the temporomandibular joint and middle ear. *Journal of Prosthetic Dentistry.* 12(1);95-103, 1962
51. Fuentes R, Dias F, Salamanca C, Borie EE, Ottone NE. Review of the Tanaka Ligament in the Temporomandibular Joint. Analyzing its Scientific Validity. *International Journal of Morphology.* 36(1);87-91, 2018.
52. Davies DV. Structure and functions of synovial membrane. *British medical journal.* 1(4645);92, 1950.
53. Fox DB, Warnock JJ, Stoker AM, Luther JK, Cockrell M. Effects of growth factors on equine synovial fibroblasts seeded on synthetic scaffolds for avascular meniscal tissue engineering. *Res Vet Science.* 8;326-32, 2010.
54. Dijkgraaf LC, De Bont LG., Boering G, Liem RS. Function, biochemistry, and metabolism of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: a review of the literature. *Journal of oral and maxillofacial surgery.* 54(1);95-100, 1996.
55. Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N, Suzuki A, Kawano Y, Maeda T. Synovial membrane in the temporomandibular joint-its morphology, function and development. *Archives of histology and cytology.* 66(4);289-306, 2003.

56. Swann DA, Bloch KJ, Swindell D, Shore E. The lubricating activity of human synovial fluids. *Arthritis and Rheum.* 27(5);552-556, 1984.
57. Guyton AC: *Textbook of Medical Physiology.* p.44-50, 13th ed. Elsevier, Philadelphia 2016.
58. Laskin DM, Greene CS, Hylander WL. *Temporomandibular Disorders: An Evidenced-Based Approach to Diagnosis and Treatment.* p.1-48, Quintessence Publishing Co.,2006.
59. Norton NS. *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry.* 2nd ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012.
60. Nidal G. Concepts of TMD etiology; effects on diagnosis and treatment. *IOSR J Dent Med Sci.*15:25-42, 2016.
61. Dworkin SF, LeResche LR, Von Korff M, Howard J, Truelove E, Sommers E. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc.* 120(3);273-281, 1990.
62. Quinn PD, Lorenz P. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 12(1);93-104, 2000.
63. Goulet JP, Lavigne GJ, Lund JP. Jaw pain prevalence among French-speaking Canadians in Quebec and related symptoms of temporomandibular disorders. *J Dent Res.* 74(11);1738-44, 1995.
64. Carlsson GE. Epidemiology and treatment need for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 13(4);232-37, 1999.
65. Poveda Roda R, Bagán JV, Díaz Fernández JM, Hernández Bazán S, Jiménez Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology: Part I: Classification, epidemiology and risk factors. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal.* 12(4);292-98, 2007.
66. Rodrigues CA, Magri L V, Melchior MO, Hotta TH, Mazzetto MO. *Journal of Dentistry, Oral Disorders & Therapy.* 2(2);1-7, 2014.
67. Nekora-Azak A, Evlioglu G, Ordulu M, İşsever H. Prevalence of symptoms associated with temporomandibular disorders in a Turkish population. *Journal of Oral Rehabilitation.* 33(2);81-84, 2006.

68. Poveda-Roda R, Bagán, JV, Sanchis JM, Carbonell E. Temporomandibular disorders. A case-control study. *Oral Medicine Oral Pathology Cir Bucal.*, 17(5);794-800, 2012.
69. Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 43(1);1-15, 1934.
70. De Boever JA, Carlsson, GE, Klineberg IJ. Need for occlusal therapy and prosthodontic treatment in the management of temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation.* 27(8);647-659, 2000.
71. McNeill C. Management of temporomandibular disorders: Concepts and controversies. *J Prosthet Dent.* 77:510-22, 1997.
72. Velly AM, Gornitsky M, Philippe P. Contributing factors to chronic myofascial pain: a case-control study. *Pain.* 104(3);491-99, 2003.
73. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in womens. *Cells Tissues Organs.* 169(3);187-92, 2001.
74. LeResche, L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* .8(3);291-305, 1997.
75. Ramfjord SP, Ash MM. Occlusion.p.175, 3rd ed. Saunders, Philadelphia, 1983.
76. Hirsch C, John MT, Drangsholt MT, Mancl LA. Relationship between overbite/overjet and clicking or crepitus of the temporomandibular joint. *Journal of Orofacial Pain.* 19(3);218-225, 2004.
77. Sharma S, Gupta DS, Pal US, Jurel SK. Etiological factors of temporomandibular joint disorders. *National journal of maxillofacial surgery.* 2(2);116, 2011.
78. Schmitter M, Balke Z, Hassel A, Ohlmann B, Rammelsberg P. The prevalence of myofascial pain and its association with occlusal factors in a threshold country non-patient population. *Clin Oral Investig.* 11(3);277-281, 2007.

79. Almaşan OC, Hedesiü M, Baciut G, Baciut M, Bran S, Jacobs R. Nontraumatic bilateral bifid condyle and intermittent joint lock: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 69(8); e297-e303, 2011.
80. Okeson, J. P. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion.* p.131-301, 6th ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2008.
81. Klobas L, Tegelberg A, Axelsson S. Symptoms and signs of temporomandibular disorders in individuals with chronic whiplash-associated disorders. *Swedish dental journal.*28 (1);29-36, 2004.
82. Probert TCS, Wiesenfeld PC, Reade PC. Temporomandibular pain dysfunction disorder resulting from road traffic accidents an Australian study, *Int J Oral Maxillofac Surg.* 23:338-41, 1994.
83. Stegenga B, de Bont LG, Boering G, van Willigen JD. Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: a review. *J Oral Maxillofac Surg.* 49(10);1079-88, 1991.
84. Nitzan DW. 'Friction and adhesive forces' possible underlying causes for temporomandibular joint internal derangement. *Cells, Tissues, Organs.* 174(1-2);6-16,2002.
85. Aksoy C. *Temporomandibular Ağrı ve Disfonksiyon.* p.391-425, 1st ed. Ankara, Güneş Kitabevi, 2000.
86. Güler N, Uçkan S, Imirzalioglu P, Acikgozoglu S. Temporomandibular joint internal derangement: relationship between joint pain and MR grading of effusion and total protein concentration in the joint fluid. *Dentomaxillofacial Radiol,* 34(3);175-181, 2005.
87. Gonçaves DA, Camparis CM, Speciali JG, Castanharo SM, Ujikawa LT, Lipton RE, et al. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: controlled study. *Clin J Pain.* 27(7);611-615, 2011.
88. De Leeuw R, Klasser GD; American Academy of Orofacial Pain. *Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management.* 5th ed. Chicago, III: Quintessence Publ. 2013.
89. Okeson JP, de Leeuw R. Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. *Dent Clin North Am.* 55(1);105-120, 2011.



90. Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth.* 111(1);95-104, 2013.
91. Glaros AG. "Emotional factors in temporomandibular joint disorders". *Journal (Indiana Dental Association).* 79(4);20-23, 2000.
92. Jerjes W, Upile T, Abbas S, Kafas P, Vourvachis M, Rob J, et al. Muscle disorders and dentition-related aspects in temporomandibular disorders: controversies in the most commonly used treatment modalities. *International archives of medicine.* 1(1);23, 2008.
93. Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain.* 56(3);289-97, 1994.
94. Kindler S, Samietz S, Housmand M, Grabe HJ, Bernhardt O, Biffar R, et al. Depressive and anxiety symptoms as risk factors for temporomandibular joint pain: a prospective cohort study in the general population. *The Journal of Pain.* 13(12);1188-97, 2012.
95. Kim MR, Graber TM, Viana MA. Orthodontics and temporomandibular disorder: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 121(5);438-46, 2002.
96. Mohlin BO, Derweduwen K, Pilley R, Kingdon A, Shaw WC, Kenealy P. Malocclusion and temporomandibular disorder: a comparison of adolescents with moderate to severe dysfunction with those without signs and symptoms of temporomandibular disorder and their further development to 30 years of age. *Angle Orthod.* 74(4);319-27, 2004.
97. Hirata RH, Heft MW, Hernandez B, King GJ. Longitudinal study of signs of temporomandibular disorders (TMD) in orthodontically treated and nontreated groups. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 101(1);35-40, 1992.
98. Hall MB, Gibbs CC, Sclar AG. Association between the prominence of the articular eminence and displaced TMJ disks. *Cranio.* 3(3);237-9, 1985.
99. Galante G, Paesani D, Tallents RH, Hatala MH, Katzberg RW, Murphy W. Angle of the articular eminence in patients with temporomandibular joint

dysfunction and asymptomatic volunteers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 80(2);242-49, 1995.

100. Ren YF, Isberg A, Westesson PL. Steepness of the articular eminence in the temporomandibular joint: tomographic comparison between asymptomatic volunteers with normal disk position and patients with disk displacement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 80(3);258-66, 1995.
101. Solberg WK, Hansson TL, Nordstrom B. The temporomandibular joint in young adults at autopsy: a morphologic classification and evaluation. *J Oral Rehabil*. 12(4);303-21, 1985.
102. Gage JP. Collagen biosynthesis related to temporomandibular joint clicking in childhood. *J Prosthet Dent*. 53(5);714-7, 1985.
103. Westling L, Carlsson GE, Helkimo M. Background factors in craniomandibular disorders with special reference to general joint hypermobility, parafunction, and trauma. *J Craniomandib Disord*. 4(2);89-98, 1990.
104. Wongwatana S, Kronman JH, Clark RE, Kabani S, Mehta N. Anatomic basis for disk displacement in temporomandibular joint (TMJ) dysfunction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 105(3);257-64, 1994.
105. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia*. 8(7);1-96, 1988.
106. Wilkes CH. Internal derangement of the TMJ: Pathologic variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 115 (4);469-77, 1989.
107. Travell JG, Simon DG. *Myofascial Pain and Dysfunction. The trigger point manuel*. p.237-77, Vol.1, 2nd ed. upper half of body. Baltimore: Williams &Wilkins, 1999.
108. Fricton JR, Kroening R, Haley D, Siegert R: Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 60(6); 615-23, 1985.
109. Travell JG, Rinzler SH: The myofascial genesis of pain, *Postgrad Med*. 11:425-34, 1952.

110. Laskin DM: Etiology of the pain-dysfunction syndrome, J Am Dent Assoc. 79(1);147-153, 1969.
111. Huguenin LK. Myofascial trigger points: the current evidence. Physical therapy in sport. 5(1);2-12, 2004.
112. Celik D, Mutlu EK. Clinical implication of latent myofascial trigger point. Current pain and headache reports. 17(8);353, 2013.
113. Manolopoulos L, Vlastarakos PV, Georgiou L, Giotakis I, Loizos A, Nikolopoulos TP. Myofascial pain syndromes in the maxillofacial area: a common but under diagnosed cause of head and neck pain. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 37(11);975-84, 2008.
114. Simons DG, Travell JG, Myofascial Pain and Dysfunction: A Trigger Point Manual.p. 178-235, Vol.1, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
115. Amasyalı SY, Demirhan D. Myofasial ağrı sendromu patofizyolojisinde son görüşler. Nobel Medicus Journal 10(2), 2014
116. Uyar M. Miyofasial ağrı sendromu ve diğer muskuloskeletal kökenli ağrılar. p. 387-396 İçinde: Edirne S, editors. Ağrı. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2000.
117. Sessle BJ, Bryant PS, Dionne RA, Temporomandibular Disorders and Related Pain Conditions.p. 47-61, 1st ed. Seattle: IASP Press, 1995.
118. Laskin DM. Internal Derangements. p. 249-53. In: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL, editors. TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment. Hanover Park, IL Quintessence Publishing Co. Inc., 2006.
119. Usha V, Ramesh SV. Temporomandibular joint internal derangement-A review. SRM University Journal of Dental Sciences. 2(4);334-9, 2011.
120. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. J Craniomandib Disord Facial Oral Pain. 6:301-55, 1992.
121. Nassif NJ, Yousef FT. Classic symptoms in temporomandibular disorder patients: a comparative study. CRANIO®. 19(1);33-41, 2001.
122. Isberg A. Temporomandibular Joint Dysfunction: A Practitioner's Guide. London: Isis Medical Media, 2001

123. Drace EJ, Enzman DR. Defining the normal TMJ closed-partially open-and open mouth MR imaging of asymptomatic subjects. *Radiology*, 177;67-71, 1990.
124. Rammelsberg P, Pospiech PR, Jäger L, Pho Duc JM, Böhm AO, Gernet W. Variability of disk position in asymptomatic volunteers and patients with internal derangements of the TMJ. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 83 (3);393-99, 1997.
125. Pertes RA, Gross SG. *Clinical Management of Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain.* p.146-49 USA: Quintessence Publishing Co, Inc, 1995.
126. de Leeuw R. Internal derangements of the temporomandibular joint. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America.* 20(2);159-68, 2008.
127. Dolwick MF, Riggs RR. Diagnosis and treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. *Dental clinics of North America.* 27:561-72, 1983.
128. Emshoff R, Puffer P, Rudisch A, Gassner R. Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.* 90:442-49, 2000.
129. Dimitroulis G, Gremillion HA, Dolwick MF, Walter JH. Temporomandibular disorders. 2. Non-surgical treatment. *Australian Dental Journal.* 40:372-6, 1995.
130. Aktas I, Yalcin S, Sencer S. Intra-articular injection of tenoxicam following temporomandibular joint arthrocentesis: a pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 39(5);440-45, 2010.
131. Murphy GJ. Physical medicine modalities and trigger point injections in the management of temporomandibular disorders and assessing treatment outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 83(1);118-22, 1997.
132. Suvinen TI, Reade PC, Hanes KR, Könönen M, Kempainen P. Temporomandibular disorder subtypes according to self-reported physical and psychosocial variables in female patients: a re-evaluation. *J Oral Rehabil.* 32:166-73, 2005.

133. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin N Am.* 57(3);465- 479, 2013.
134. Dimitroulis G. Temporomandibular Disorders: a Clinical Update, *BMJ.* 317 (7152);190-194, 1998.
135. Okeson JP. *Bell's Orofacial Pains.* p.181-219, 7th ed. Hanover Park, IL Quintessence Publishing Co., 2014.
136. Benlidayı İ, Sarpel T. Temporomandibular Bozukluklar ve Fizik Tedavi Yaklaşımları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 24(4);542-554, 2015.
137. Hertling D, Dussault, L, *The Temporomandibular Joint. Therapeutic Exercise.* p.499-524, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Co., 1999.
138. Steganga B, Debont LGM, Management of temporomandibular joint degenerative disease: pathogenesis. p.3-11, In *Management of Temporomandibular Joint Degenarive Diseseases.* Basel: Birkhauser, Verlag, 1996.
139. De Freitas RF, Ferreira MÂ, Barbosa GA, Calderon PS. Counselling and self-management therapies for temporomandibular disorders: a systematic review. *J Oral Rehabil.* 40(11);864-74, 2013.
140. Dym H, Israel H. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Dental Clinics.* 56(1);149-61, 2012.
141. Marbach JJ. Temporomandibular pain and dysfunction syndrome: history, physical examination, and treatment. *Rheumatic Disease Clinics.* 22(3);477-98, 1996.
142. Aktas I, Yalcin S. *Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalıklarına Yaklaşım.* p. 110-131, 2.baskı. İstanbul, Vestiyer yayıncılık, 2000.
143. Andersson L. *Oral and Maxillofacial Surgery.* p.1175-92, 1st ed. Wiley-Blackwell, USA, 2011.
144. List T, Axelsson S. Management of TMD: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Journal of oral rehabilitation.* 37(6);430-51, 2010.
145. Mejersjö C, Wenneberg B. Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Journal of oral rehabilitation.* 35(10); 729-38, 2008.

146. Chu SC, Yang SF, Lue KH, Hsieh YS, Li TJ, KH L. Naproxen, meloxicam and methylprednisolone inhibit urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases expression during the early stage of osteoarthritis. *Clin Chim Acta.* 387:90-6, 2008.
147. Minakuchi H, Kuboki T, Matsuka Y, Maekawa K, Yatani H, Yamashita A. Randomized controlled evaluation of non-surgical treatments for temporomandibular joint anterior disk displacement without reduction. *Journal of dental research.* 80(3);924-28, 2001.
148. Gallelli L, Galasso O, Falcone D, Southword S, Greco M. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. *Osteoarthritis and cartilage.* 21(9);1400-408, 2013.
149. Stoustrup P, Kristensen KD, Verna C, Küseler A. Intra-articular steroid injection for temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review on efficacy and safety. *Seminars in arthritis and rheumatism.* Vol. 43. No. 1, p.63-70. WB Saunders, 2013.
150. Tabrizi R, Karagah T, Arabion H, Soleimanpour ML, Soleimanpour M. Outcomes of arthrocentesis for the treatment of internal derangement pain: with or without corticosteroids? *Journal of Craniofacial Surgery.* 25(6);e571-e575, 2014.
151. Huddleston Slater JJR, Vos LM, Stroy LPP, Stegenga B. Randomized trial on the effectiveness of dexamethasone in TMJ arthrocentesis. *Journal of dental research.* 91(2);173-78, 2012.
152. Wright EF. *Manual of temporomandibular Disorders.* p.71-82, 2nd ed. John Wiley & Blackwell, USA, 2010.
153. Dalkız M, Beydemir B, Temporomandibuler eklem hastalıklarının teşhis ve tedavi yöntemleri. *Ankara, GATA Basımevi,* 1-14, 2003.
154. Bal Küçük B, Tolunay KS, Karagoz MP, Oral K. Pharmacotherapeutic agents used in temporomandibular disorders. *Oral Dis.* 20(8);740-43, 2014.
155. Sharmila R. Muscle Relaxants in Treating Temporomandibular Joint Disorder-An Update. *J. Pharm. Sci. & Res.* 7(8); 611-14, 2015.

156. Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall WD Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* 27(10);834-41, 2000.
157. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin reuptake inhibitor induced movement disorders. *Ann Pharmacother.* 32(6);692-98, 1998.
158. Aynalı G, Yener M. Temporomandibular eklem bozukluklarında tedavi seçenekleri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi* 3(3);150-54, 2012.
159. Tosun A. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarında Konservatif Tedavi Yöntemleri. 4(1);38-45, 2010.
160. Danzig WN, Van Dyke AR 1983. Physical therapy as an adjunct to temporomandibular joint therapy. *J Prosthetic Dent.* 49(1);96-9, 1983.
161. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 150(3999); 971-79, 1965.
162. Gray RJ, Quayle AA, Hall CA, Schofield MA. Physiotherapy in the treatment of temporomandibular joint disorders: a comparative study of four treatment methods. *Br Dent J.* 176(7);257-61, 1994.
163. Weber DC, Brown AW. Physical Agent Modalities. p. 440-58, In: Braddom R.L. (ed), *Physical Medicine and Rehabilitation*, 2nd edition, W.B. Saunders Company, 2000.
164. Aksoy C. Fizik tedavi vasıtaları soğuk sıcak uygulamalar. p. 125-145 İçinde: Diniz F, Ketenci A, editors. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2000.
165. Treacy K. Awareness/relaxation training and transcutaneous electrical neural stimulation in the treatment of bruxism. *Journal of oral rehabilitation*, 26(4);280-87, 1999.
166. Awan KH, Patil S. The role of transcutaneous electrical nerve stimulation in the management of temporomandibular joint disorder. *J Contemp Dent Pract.* 16:984-86, 2015.
167. Kasat V, Gupta A, Ladda R, Kathariya M, Saluja H, Farooqui AA. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) in dentistry-A review. *Journal of clinical and experimental dentistry.* 6(5);e562, 2015.

168. Solberg W, Clark GT, Rugh, JD. Nocturnal electromyographic evaluation of bruxism patients undergoing short-term splint therapy. *J Oral Rehabil.*2(3);215-23, 1975.
169. Dao TT, Lavigne GJ. Oral splints: the crutches for temporomandibular disorders and bruxism? *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 9(3);345-61, 1998.
170. Beard CC, Clayton JA. Effects of occlusal splint therapy on TMJ dysfunction. *J Prosthet Dent.* 44(3);324-35, 1980.
171. Dylina TJ. A common-sense approach to splint therapy. *The Journal of prosthetic dentistry.* 86(5);539-45, 2001.
172. Pertes RA, Attanosio R, Cinotti WR, Balbo M. Occlusal splint therapy in MPD and internal derangements of the TMJ. *Clin Prev Dent.*11(4);26-32, 1989.
173. Ekberg EC, Vallon D, Nilner M. Occlusal appliance therapy in patients with temporomandibular disorders: a double-blind controlled study in a short-term perspective. *Acta Odontologica Scandinavica.* 56(2);122-128, 1998.
174. Erlich SS, Apuzzo ML. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *J Neurosurg.* 63(3);321-41, 1985.
175. Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 29(2);205-29, 1988.
176. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 25(3-4);177-95, 2004.
177. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society.* 80(10);2587-2587, 1958.
178. Luke J. Fluoride deposition in the aged human pineal gland. *Caries Res.* 35(2);125-28, 2001.
179. Mutalik S, Tadinada A. Prevalence of pineal gland calcification as an incidental finding in patients referred for implant dental therapy. *Imaging Sci Dent.* 47(3);175-80, 2017.
180. Reiter RJ. The mammalian pineal gland: structure and function. *Am J Anat.* 162(4);287-313, 1981.



181. Kappers JA. The mammalian pineal gland, a survey. *Acta Neurochir (Wien)*. 34(1-4);109-49, 1976.
182. Arendt J. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. London, Chapman & Hall. p. 6-49, 1995.
183. Tharnpanich T, Johns J, Subongkot S, Johns NP, Kitkhuandee A, Toomsan Y, et al. Association between high pineal fluoride content and Pineal calcification in a low fluoride area. *49(4)*; 472-84, 2016.
184. Quay WB. Pineal blood content and its experimental modification. *Am. J. Physiol.* 195(2);391-95, 1958.
185. Quay WB. Pineal vasoconstriction at daily onset of light Its physiological correlates and control. *Physiologist.* 15:241, 1972.
186. Moller M. Fine structure of the pinealopetal innervation of the mammalian pineal gland. *Mic Res and Tech.* 21(3);188-204, 1992.
187. Altun A, Vardar A, Altun BU. Melatonin and the cardiovascular system. *Anadolu Kardiyol Derg.* 1(4);283-88, 2001.
188. Møller M, Baeres FM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell and tissue research.* 309(1);139-50, 2002.
189. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N. Engl. J. Med.* 336(3);186-95, 1997.
190. Calvo J, Boya J. Postnatal Evolution of the Rat Pineal Gland: Light Microscopy. *J Anat.* 138(1);45-53, 1984.
191. Calvo J, Boya J. Ultrastructure of the Pineal Gland in the Adult Rat. *J. Anat.* 138 (3);405-9, 1984.
192. Calvo J, Boya J, Borregon A, Garcia Maurino JE. Presence of Glial Cells in the Rat Pineal Gland: A Light and Electron Microscopic Immunohistochemical Study. *Anat. Rec.* 220(4);424-28, 1988.
193. Kuş İ, Sarsılmaz M. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 22(2);221-26, 2002.
194. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: nature's most versatile biological signal? *The FEBS journal.* 273(13);2813-38, 2006.
195. Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism.* 17(2);273-85, 2003.

196. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and reproduction revisited. *Biology of reproduction*. 81(3);445-56, 2009.
197. Clausrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews*. 9(1);11-24, 2005.
198. Webb SM, Domingo MP. Role of melatonin in health and disease. *Clin Endocrinol*. 42(3);221-34, 1995.
199. Rahman MK, Nagatsu N, Sakurai T, Hori S, Abe M, Matsuda M. Effect of pyridoxal phosphate deficiency on aromatic L-amino acid decarboxylase activity with L-DOPA and L-5-hydroxytryptophan as substrates in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 32(5);803-811, 1982.
200. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *Journal of pineal research*. 51(3);270-77, 2011.
201. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integrative cancer therapies*. 11(4);293-303, 2012.
202. Andersen LP. The analgesic effects of exogenous melatonin in humans. *Dan Med J*. 63(10);1-15, 2016.
203. Ball HJ, Jusof FF, Bakmiwewa SM, Hunt NH, Yuasa HJ. Tryptophan-catabolizing enzymes—party of three. *Frontiers in immunology*. 5: 485, 2014.
204. Palego L, Betti L, Rossi A, Giannaccini G. Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans. *Journal of amino acids*. p.1-13, 2016.
205. Mitsuhashi S. Current topics in the biotechnological production of essential amino acids, functional amino acids, and dipeptides. *Current opinion in biotechnology*. 26:38-44, 2014.
206. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Moscovitch A, Trakht I, Brown GM, et al. Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain research bulletin*. 81(4-5);362-71, 2010.

207. Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrangé P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends in Pharmacological sciences*. 26(8); 412-19, 2005.
208. Permuy M, López-Peña M, González-Cantalapiedra A, Muñoz F. Melatonin: a review of its potential functions and effects on dental diseases. *International journal of molecular sciences*, 18(4);865, 2017.
209. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science*. 184(4144); 1341-48, 1974.
210. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine reviews*. 12(2);151-80, 1991.
211. Persengiev S, Kanchev L, Vezenkova G. Circadian patterns of melatonin, corticosterone, and progesterone in male rats subjected to chronic stress: effect of constant illumination. *J Pineal Res*. 11(2);57-62, 1991.
212. Wilson BW, Stevens RG, Anderson LE. Neuroendocrine mediated effects of electromagnetic-field exposure: possible role of the pineal gland. *Life Sci*. 45:1319-32, 1989.
213. Srinivasan V, Lauterbach C, Yu Ho E, Acuña-Castroviejo K, Zakaria R, Brzezinski A. Melatonin in antinociception: its therapeutic applications. *Current neuropharmacology*. 10(2);167-178, 2012.
214. Srinivasan V, Zakaria R, Singh HJ, Acuña-Castroviejo D. Melatonin and its agonists in pain modulation and its clinical application. *Archives italiennes de biologie*. 150(4);274-292, 2013.
215. Schomerus C, Korf HW. Mechanisms regulating melatonin synthesis in the mammalian pineal organ. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1057(1);372-383, 2005.
216. Reiter RJ. The ageing pineal gland and its physiological consequences. *Bioessays*. 14(3);169-175, 1992.
217. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res*. 21(4);200-13, 1996.
218. Atasoy ÖB, Erbaş O. Melatonin hormonunun fizyolojik etkileri. *FNG&Bilim Tıp Dergisi*. 3(1);52-62, 2017.

219. Cutando A, Gómez-Moreno G, Arana C, Acuña-Castroviejo D, Reiter RJ. Melatonin: potential functions in the oral cavity. *Journal of periodontology*. 78(6);1094-102, 2007
220. Reiter RJ, Tan DX. What constitutes a physiological concentration of melatonin? *Journal of Pineal Research* 34(1);79-80, 2003.
221. Danilov A, Kurganova J. Melatonin in chronic pain syndromes. *Pain and therapy*. 5(1);1-17, 2016.
222. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Pain control by melatonin: Physiological and pharmacological effects. *Experimental and therapeutic medicine*. 12(4);1963-68, 2016.
223. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive diseases and sciences*. 47(10);2336-48, 2002.
224. Cengiz MI, Cengiz S, Wang HL. Melatonin and oral cavity. *International journal of dentistry*. p.1-9, 2012.
225. Reppert SM, Perlow MJ, Tamarkin L, Klein DC. A diurnal melatonin rhythm in primate cerebrospinal fluid. *Endocrinol*. 104(2);295-301, 1979.
226. Ozcelik F, Erdem M, Bolu A, Gulsun M. Melatonin: General Features and its Role in Psychiatric Disorders/Melatonin: Genel Ozellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolu. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar/Current Approaches to Psychiatry*. 5(2);179-204, 2013.
227. Ölmez E, Şahna E, Ağkadir M, Acet A. Melatonin: Emeklilik Yaşı 80 Olur mu?. *Journal of Inonu University Medical Faculty*. 7(2);177-87, 2010.
228. Şener G. Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara Ecza Derg*. 14:112-20, 2010.
229. Altun A, Vardar A, Altun BU, Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem. *Ana Kar Der*. 1:283-88, 2001.
230. Altun A, Ugur-Altun B. Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *International journal of clinical practice*. 61(5);835-45, 2007.
231. Chowdhury I, Maitra SK, Verster GC. Melatonin time line: From discovery to therapy. In *Melatonin in the promotion of health*. p.1-60, Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2012.

- 232.** Arendt J, Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *Journal of Biological Rhythms*. 20(4);291-303, 2005.
- 233.** Vijayalaxmi, Thomas CR Jr, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *Journal of Clinical Oncology*. 20(10);2575-601, 2002.
- 234.** Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev*. 2(3);175-190, 1998.
- 235.** Laste G, de Macedo IC, Rozisky JR, da Silva FR, Caumo W, Torres IL. Melatonin administration reduces inflammatory pain in rats. *Journal of pain research*. 5:359-62, 2012.
- 236.** Zhu C, Xu Y, Duan Y, Li W, Zhang L, Huang Y, et al. Exogenous melatonin in the treatment of pain: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 8(59);100582-92, 2017.
- 237.** Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 45(8);755-66, 2018.
- 238.** Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 44(4);175-200, 2009.
- 239.** Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacological reviews*. 62(3);343-80, 2010.
- 240.** Jung-Hynes B, Huang W, Reiter RJ, Ahmad N. Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells. *Journal of pineal research*. 49(1);60-68, 2010.
- 241.** Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *Journal of pineal research*. 52(4);365-75, 2012.
- 242.** Jin Y, Choi J, Won J, Hong Y. The relationship between autism spectrum disorder and melatonin during fetal development. *Molecules*. 23(1);198, 2018.

243. Seifert R. cCMP and cUMP: emerging second messengers. *Trends in biochemical sciences*. 40(1);8-15, 2015.
244. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT 1 and MT 2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 27(2);101-10, 2005.
245. Chen C, Fichna J, Laudon M, Storr M. Antinociceptive effects of novel melatonin receptor agonists in mouse models of abdominal pain. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 20(5);1298, 2014.
246. Reppart SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends in pharmacological sciences*. 17(3);100-102, 1996.
247. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep medicine*. 5(6);523-32, 2004.
248. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 56:361-83, 2016.
249. Ianas O, Olnescu R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative stress. *Rom J Endocrino*. 29:147-53, 1991.
250. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Braz J Med Biol Res*. 26(11);1141-55, 1993.
251. Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: Peroxyl Radical Scavenger more Effective than Vitamin E, *Life Sciences*. 55(15); 271-76, 1994.
252. Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, Chen LD, Chen S, Manchester LC, et al. The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo. *Cancer Lett*. 70(1-2);65-71, 1993.
253. Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, et al. Melatonin-a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: New aspects of the oxidation chemistry of this indole assessed in vitro. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 738(1);419-20, 1994.

254. Marshall KA, Reiter RJ, Poeggeler B, Aruoma OI, Halliwell B. Evaluation of the antioxidant activity of melatonin in vitro. *Free Rad. Biol. Med.* 21(3);307-15, 1996.
255. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci.* 7(6);444-58, 2000.
256. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys.* 34(2);237-56, 2001.
257. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta biochimica polonica-english edition.* 50(4);1129-46, 2003.
258. Bettahi I, Guerrero JM, Reiter RJ, Osuna C. Physiological concentrations of melatonin inhibit the norepinephrine-induced activation of prostaglandin E2 and cyclic AMP production in rat hypothalamus: a mechanism involving inhibition of nitric oxide synthase. *J Pineal Res.* 25(1);34-40, 1998.
259. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys.* 34(2);237-56, 2001.
260. Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD, Poeggeler B. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int.* 26(5);497-502, 1995.
261. Reiter RJ. Aging and oxygen toxicity: relation to changes in melatonin. *Age.* 20(4);201-213, 1997.
262. Calvo JR, Rafii-EI-Idrissi M, Pozo D, Guerrero JM. Immunomodulatory role of melatonin: specific binding sites in human and rodent lymphoid cells. *Journal of pineal research.* 18(3);119-26, 1995.
263. Hotchkiss AK, Nelson RJ. Melatonin and immune function: hype or hypothesis? *Crit Rev Immunol.* 22:351-71, 2002.
264. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem.* 2(2);167-79, 2002.
265. Maestroni GJ. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs.* 10(3);467-76, 2001.

266. Garcia MS, Gonzalez HMG, Calvo JR, Rafii IM, Sanchez MV, Goberna R, Guerrero JM. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN $\gamma$  production by human circulatingmCD4<sup>+</sup> cells: a possible nuclear receptor mediated mechanism involving T hepler type. 159(2);574-581, 1997.
267. Garcia-Maurino S, Pozo D, Calvo JR, Guerrero JM. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. J Pineal Res. 29(3);129-37, 2000.
268. Carrillo-Vico A, Lardone P, Álvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero J. Melatonin: buffering the immune system. International journal of molecular sciences. 14(4);8638-83, 2013.
269. Cohen, M, Lippman M, Chabner B, Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. Lancet. 2: 814–816, 1978.
270. Tamarkin L, Danforth DN, Lichter A, DeMoss E, Cohen M, Chabner B, et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. Science. 216:1003-1005, 1982.
271. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A, Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. Br J Cancer, 84:397-99, 2001.
272. Balik A, Kretschmannova K, Mazna P, Svobodova I, Zemkova H. Melatonin action inneonatal gonadotrophs. Physiol Res. (Suppl.1): S153-166, 2004.
273. Bukowska A. Rola melatoninyw procesach antynowotworowych-potencjalne mechanizmy/anticarcinogenic role of malatonin-potential mechanisms. Medycyna pracy. 62(4);425, 2011.
274. Maestroni GJ. The photoperiod transducer melatonin and the immune-hematopoietic system. J Photochem Photobiol B. 43:186-92, 1998
275. Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: Progress and Promise. Cancer Res. 66:9789-93, 2006.
276. Juszczak M, Michalska M, The effect of melatonin on prolactin, luteinizing hormone (LH), and follicle stimulating hormone (FSH) synthesis and secretion. Postepy Hig Med Dosw. 60:431-438, 2006.



277. Juszczak M, Michalska M. The role of the pineal gland and melatonin in the regulation of adenohipophysial hormone synthesis and secretion. *Postepy Hig Med Dosw.* 60:653-59, 2006
278. Kelly RW, Amato F, Seamark RF, N-Acetyl-5-methoxy kynorenamine, brain metabolite of melatonin, is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 121:372-79, 1984.
279. Webley GE, Bohle A, Leidenberger FA, Positive relationship between the nocturnal concentrations of melatonin and prolactin, and a stimulation of prolactin after melatonin administration in young men. *J Pineal Res.* 5:19-33, 1988.
280. Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozocin-induced diabetes mellitus. *Journal of pineal research.* 32(4);225-230, 2002.
281. Andersson AK, Sandler S. Melatonin protects against streptozotocin, but not interleukin-1 $\beta$ -induced damage of rodent pancreatic  $\beta$ -cells. *Journal of pineal research.* 30(3);157-65, 2001.
282. Conti A, Maestroni GJ. Melatonin rhythms in mice: role in autoimmune and lymphoproliferative diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 840(1); 395-410, 1998.
283. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol.* 426(1-2);1-10, 2001.
284. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol.* 64(4);517-26, 2007.
285. Pozo D, Reiter RJ, Calvo JR, Guerrero JM. Inhibition of cerebellar nitric oxide synthase and cyclic GMP production by melatonin via complex formation with calmodulin. *J Cell Biochem,* 65(3);430-42, 1997.
286. Şehirli AÖ, Koyun D, Tetik Ş, Özşavcı D, Yiğiner Ö, Çetinel Ş, et al. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats. *Journal of Pineal Research.* 55(2);138-148, 2013.

- 287.** Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell death & disease*. 10(4);317, 2019
- 288.** Borges LS, Dermargos A, da Silva Junior EP, Weimann E, Lambertucci RH, Hatanaka E. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis. *Journal of Pineal Research*. 58(2);166-172, 2015.
- 289.** Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Bramanti P, Cuzzocrea S. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *Journal of Pineal Research*. 49:321-31, 2010.
- 290.** Liu X, Gong Y, Xiong K, Ye Y, Xiong Y, Zhuang Z. Melatonin mediates protective effects on inflammatory response induced by interleukin-1 beta in human mesenchymal stem cells. *Journal of Pineal Research*. 55:14-25, 2013.
- 291.** Scarabelot VL, Medeiros LF, de Oliveira C, Adachi LNS, de Macedo IC, Cioato SG, et al. Melatonin alters the mechanical and thermal hyperalgesia induced by orofacial pain model in rats. *Inflammation*. 39(5);1649-59, 2016.
- 292.** Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martin V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res*. 36(1);1-9, 2004.
- 293.** Tomas-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res*. 39(2); 99-104, 2005.
- 294.** Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *Journal of pineal research*. 54(1);1-14, 2013.
- 295.** Kaçmaz A, User EY, Şehirli AÖ, Tilki M, Özkan S, Şener G. Protective effect of melatonin against ischemia/reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surgery today*. 35(9);744-50, 2005.

296. Erdem M, Bostan B, Güneş T, Özkan F, Şen C, Özyurt H, et al. Melatoninin iskelet kası iskemi-reperfüzyon yaralanması üzerine koruyucu etkisi. *Eklem Hastalık Cerrahisi*. 21(3);166-71, 2010.
297. Nosedá R, Hernández A, Valladares L, Mondaca M, Laurido C, Soto-Moyano R. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor dependent. *Neurosci Lett*. 360:41-44, 2004.
298. Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues AL, Santos AR. Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *J Pineal Res*. 41:382-89, 2006.
299. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol*. 75:6-21, 2005.
300. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX. Melatonin therapy in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 11:339-42, 2007.
301. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Reiter RJ, Ruggiero FM. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *J Pineal Res*. 48:297-310, 2010.
302. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 50:267-71, 2011.
303. Lu WZ, Gwee KA, Moochhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 22(10); 927-34, 2005.
304. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Aversa S, Arrigo T, Reiter R, et al. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *International journal of molecular sciences*. 16(1);1209-220, 2015.
305. Odagaki Y, Nishi N, Koyama T. Functional coupling of GABA(B) receptors with G proteins that are sensitive to N-ethylmaleimide treatment, suramin, and benzalkonium chloride in rat cerebral cortical membranes. *J Neural Transm*. 107:1101-116, 2000.

306. Nash MS, Osborne NN. Pertussis toxin-sensitive melatonin receptors negatively coupled to adenylate cyclase associated with cultured human and rat retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 36:95-102, 1995.
307. Patel S, Naeem S, Kesingland A, Froestl W, Capogno M, Urban L, et al. The effects of GABA(B) agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Pain.* 90:217-26, 2001.
308. McCarron KE, Enna SJ. Nociceptive regulation of GABA(B) receptor gene expression in rat spinal cord. *Neuropharmacology.* 38:1767-73, 1999.
309. Shavali S, Ho B, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of  $\beta$ -endorphin an endogenous opioid. *Brain research bulletin.* 64 (6); 471-79, 2005.
310. Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL, Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci.* 84(15-16);489-98, 2009.
311. Yu CX, Wu GC, Xu SF, Chen CH. Melatonin influences the release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao.* 52;207-10, 2000.
312. Lakin ML, Miller CH, Stott ML, Winters WD. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life Sciences.* 29(24);2543-51, 1981.
313. Morris RW, Lutsch EF. Daily susceptibility rhythm to morphine analgesia. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 58 (3);374-76, 1969.
314. El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacological Research.* 46 (3); 235-43, 2002.
315. Bilici D, Akpınar E, Kiziltunç A. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced acute local inflammation. *Pharmacological Research.* 46 (2);133-39, 2002.

- 316.** Cuzzocrea S, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP. Regulation of prostaglandin production in carrageenan-induced pleurisy by melatonin. *Journal of Pineal Research*. 27 (12);9-14, 1999.
- 317.** Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci*. 78:1592-97, 2006.
- 318.** Tu Y, Sun RQ, Willis WD. Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats. *Pain*. 109(3);340-50,2004.
- 319.** Ambriz-Tututi, Granados-Soto V. Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain*. 132 (3);273-80, 2007.
- 320.** Wang T, Li SR, Dai X, Peng YL, Chen Q, Wang R. Effects of melatonin on orphanin FQ/ nociceptin-induced hyperalgesia in mice. *Brain Research*. 1085 (1);43-48, 2006.
- 321.** Lissoni P, Esposti D, Mauri R, Resentini M, Moravito F, Fumagali P, et al. A clinical study on the relationship between the pineal gland and the opioid system. *Journal of Neural Transmission*. 65 (1);63-73, 1986.
- 322.** Lowenstein P, Pereya EN, Gonzalez-Solveyra C, Cardinali DP. Effect of naloxone on the nocturnal rise of rat pineal melatonin content. *Eur. J. Pharmacol*. 98: 261-64, 1984.
- 323.** Coto-Montes A, Masson-Pevet M, Pevet P, Moller M. The presence of opioidergic pinealocytes in the pineal gland of the European hamster (*Cricetus cricetus*): an immunocytochemical study. *Cell Tissue Research*. 278 (3); 483-91, 1994.
- 324.** Govitrapong P, Sawlom S, Ebadi M. The presence of delta and mu-, but not kappa or ORL1 receptors in bovine pinealocytes. *Brain Research*. 951(1);23-30, 2002
- 325.** Shavali S, Begonia H, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-

- endorphin an endogenous opioid. *Brain Research Bulletin*. 64(6);471-78, 2005
- 326.** Vanegas H, Schaible H. Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain*. 85(1-2);9-18, 2000.
- 327.** Wang LM, Suthana NA, Chaudhury D, Weaver DR, Colwell CS. Melatonin inhibits hippocampal long-term potentiation. *Eur J Neurosci*. 22(9);2231-7, 2005.
- 328.** Ayar A, Duncan JM, Ozcan M, Kelestimur H. Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience Letters*. 313(1-2);73-77, 2001.
- 329.** Rioja I, Terencio MC, Ubeda A, Molina P, Tarraga A, Gonzalez-Tejero A, et al. A pyrroloquinazoline derivative with anti-inflammatory and analgesic activity by dual inhibition of cyclo-oxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *European Journal of Pharmacology*. 434(3);177-85, 2002.
- 330.** Steinhilber D, Brungs M, Werz O, Wiesenberg I, Danielsson C, Kahlen JP, et al. The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *The Journal of Biological Chemistry*. 270(13);7037-40, 1995.
- 331.** Mickle A, Sood M, Zhang Z, Shahmohammadi G, Sengupta JN, Miranda A. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: A centrally mediated process. *Pain*. 149:555-64, 2010.
- 332.** Liu Y, He H, Huang, F. Melatonin in pain modulation: analgesic or proalgesic? *Pain Studies and Treatment*. 2: 50-55, 2014.
- 333.** Li B, Zhang H, Akbar M, Kim HY. Negative regulation of cytosolic phospholipase A (2) by melatonin in the rat pineal gland. *The Biochemical Journal*. 351(3); 709-716, 2000.
- 334.** Jyothi S, Dhanraj M. Non-Surgical Treatment for Temporomandibular Joint Disorder-A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 10(3); 917, 2017.
- 335.** Ferrando M, Andreu Y, Galdon J, Dura E, Poveda R, Bagan JV. Psychological variables and temporomandibular disorders: Distress, coping

- and personality. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 98:153-160, 2004.
- 336.** Rutkiewicz T, Kononen M, Suominen-Taipale L, Nordblad A, Alanen P. Occurrence of clinical signs of temporomandibular disorders in adult Finns. *J Orofac Pain*. 20:208-17, 2006.
- 337.** John MT, Dworkin SF, Mancl LA. Reliability of clinical temporomandibular disorder diagnoses, *Pain*. 118:61-69, 2005.
- 338.** Bonjardim LR, Lopes-Filho RJ, Amado G, Albuquerque RL, Goncalves SR. Association between symptoms of temporomandibular disorders and gender, morphological occlusion, and psychological factors in a group of university students. *Indian Journal of Dental Research*. 20(2);190, 2009.
- 339.** Ahmed N, Sidebottom A, O'Connor M, Kerr HL. Prospective outcome assessment of the therapeutic benefits of arthroscopy and arthrocentesis of the temporomandibular joint. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 50:745-748, 2012.
- 340.** Laskin DM. Temporomandibular joint pain. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. P.557-67, Vol.1, 6 th ed. Edit: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, 2001.
- 341.** Nekora-Azak A. Temporomandibular disorders in relation to female reproductive hormones: A literature review, *J Prosthet Dent*, 91, 491-93, 2004
- 342.** Yu S, Xing X, Liang S, Ma Z, Li F, Wang M, et al. Locally synthesized estrogen plays an important role in the development of TMD. *Med Hypotheses*. 72(6);720-2, 2009.
- 343.** Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain*. 77(2);151-61, 1998.
- 344.** Huang X, Liu H, Xiao P, Wang Y, Zhang H. Effect of psychological stress on the structure of the temporomandibular joint and the expression of MMP-3 and TIMP-3 in the cartilage in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 52(8);709-14. 2014.

345. Rieder CE, Martinoff JT, Wilcox SA. The prevalence of mandibular dysfunction. Part I: Sex and age distribution of related signs and symptoms. *J Prosthet Dent.* 50(1);81-8, 1983
346. Arslan A, Orhan K, Paksoy CS, Uçok O, Ozbek M. MRI evaluation of the classification, frequency, and disc morphology of temporomandibular joint disc displacements: a multicenter retrospective study in a Turkish population. *Oral Radiology.* 25(1);14-21, 2009.
347. Tozoğlu S, Yavuz MS, Büyükkurt MC, Dayı E, Miloğlu Ö, Savaş Z. Erzurum ve çevresinden TME rahatsızlığı nedeniyle kliniğimize başvuran hastaların retrospektif incelenmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 18(3);90-93, 2008.
348. Macfarlane TV, Gray RJM, Kincey J, Worthington HV. Factors associated with the temporomandibular disorder, pain dysfunction syndrome (PDS): Manchester case-control study. *Oral Dis.* 7(6);321-30, 2001.
349. Saram Progiante P, Pascoal Pattussi M, Lawrence HP, Goya S, Krieger Grossi P, Lima Grossi M, et al. Prevalence of Temporomandibular Disorders in an Adult Brazilian Community Population Using the Research Diagnostic Criteria (Axes I and II) for Temporomandibular Disorders (The Maringa Study). *International Journal of Prosthodontics,* 28(6);600-609, 2015.
350. Raphael KG, Marbach JJ, Klausner JJ, Teaford MF, Fischhoff DK. Is bruxism severity a predictor of oral splint efficacy in patients with myofascial face pain? *J Oral Rehabil.* 30(1);17-29, 2003.
351. Brennan PA, Ilankovan V. Arthrocentesis for temporomandibular joint pain dysfunction syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 64(6);949-51, 2006.
352. Nitzan DW, Dolwick MF, Martinez GA. Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg.* 49(11);1163-7, 1991.
353. Nitzan DW, Dolwick MF, Heft MW. Arthroscopic lavage and lysis of the temporomandibular joint: a change in perspective. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 48(8);798-801,1990.
354. Basterzi Y, Sari A, Demirkan F, Unal S, Arslan E. Intraarticular hyaluronic acid injection for the treatment of reducing and nonreducing disc



- displacement of the temporomandibular joint. *Ann Plast Surg.* 2009;62(3); 265-67, 2009.
- 355.** Arinci A, Guven E, Yazar M, Basaran K, Keklik B. Effect of injection of botulinum toxin on lateral pterygoid muscle used together with the arthroscopy in patients with anterior disk displacement of the temporomandibular joint. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 19(3);122-29, 2009.
- 356.** Emara AS, Faramawey MI, Hassaan MA, Hakam MM. Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 42(6); 759-64, 2013.
- 357.** Alagöl A, Calpur OU, Usar PS, Turan N, Pamukcu Z. Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 13(8);658-63, 2005.
- 358.** Guler G, Karaoglu S, Velibasoglu H, Ramazanogullari N, Boyaci A. Comparison of analgesic effects of intra-articular tenoxicam and morphine in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 10(4);229-32, 2002.
- 359.** Talu GK, İzyalşın S, Koltka K, Ertürk E, Akıncı İ, Aşık M, et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* 10(6); 355-360, 2002.
- 360.** Yapıcı-Yavuz G, Şimşek-Kaya G, Oğul H. A comparison of the effects of Methylprednisolone Acetate, Sodium Hyaluronate and Tenoxicam in the treatment of non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 23(3); e351, 2018.
- 361.** Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 89(3);409-23, 2002.
- 362.** Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology.* 63(4);757, 2004.

- 363.** Alstahaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology*. 75(17);1527-32, 2010.
- 364.** Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, La MA, Rosemffet MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 19(1);9-13, 2000.
- 365.** deZanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 15(1);40, 2014.
- 366.** Mozaffari S, Rahimi R, Abdollahi M. Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome; a systematic review. *Curr Pharm Des*. 16(33); 3646-55, 2010.
- 367.** Lu WZ, Gwee KA, Moochhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 22(10); 927-934, 2005
- 368.** Siah KTH, Wong RKM, Ho KY. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology: WJG*. 20(10);2492, 2014.
- 369.** Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clinical drug investigation*. 36(3);169-175, 2016.
- 370.** Shaw KM, Stern GM, Sandler M. Melatonin and parkinsonism. *Lancet*. 301(7797);271, 1973.
- 371.** Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 145(3);683-95, 2014.
- 372.** De Matos Cavalcante AG, de Bruin PF, de Bruin VM, Nunes DM, Pereira ED, Cavalcante MM, et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pineal Res*. 53(3);238-44, 2012.

373. Dionne RA, Bethesda. Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 83(1);134-142, 1997.
374. Andrade E, Barbosa C, Pinheiro M. Pharmacological guidelines for managing temporomandibular disorders. *Braz J. Oral Sci July\ September Vol .3 N.10* p.503-505, 2004.
375. Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial pain syndrome treatments. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 25(2);357-374, 2014.
376. Simons DG, Myofascial pain syndromes: Where are we? Where are we going? *Arch Phys Med Rehabil.* 69(3 pt 1);207-12, 1998.
377. Kurita Varoli F, Sucena Pita M, Sato S, Issa JPM, do Nascimento C, Pedrazzi, V. Analgesia evaluation of 2 NSAID drugs as adjuvant in management of chronic temporomandibular disorders. *The Scientific World Journal*.p.1-7, 2015.
378. Dworkin SF, Turner JA, Wilson L, Massoth D, Whitney C, Huggins KH. Brief group cognitive-behavioral intervention for temporomandibular disorders. *Pain.* 59(2);175-187, 1994.
379. Carlson CR, Bertrand PM, Ehrlich AD, Maxwell AW, Burton RG. Physical self-regulation training for the management of temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain.* 15(1);47-55, 2001.
380. Dworkin SF, Turner JA, Mancl L, Wilson L, Massoth D, Huggins KH, et al. A randomized clinical trial using research diagnostic criteria for temporomandibular disorders-axis II to target clinic cases for a tailored self-care TMD treatment program. *Journal of Orofacial Pain.* 16(1);48-63, 2002.
381. Poveda Roda R, Diaz JM, Hernandez BS, Jimenez YS, Margaix M, Sarrison G. A review of temporomandibular joint disease (TMJD). Part II: Clinical and radiological semiology. Morbidity processes. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 13(2);E102-9, 2008
382. Alpaslan C, Bilgihan A, Alpaslan GH, Guner B, Ozgur YM, Erbas D. Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, nitrate, and thiobarbituric acid reactive substance levels in the synovial fluid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod.* 89(6);686-90, 2000.

- 383.** Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Ghanem A, Malmstrom H, Romanos GE, et al. Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Cytokine*.77:98-106, 2016.
- 384.** Quinn JH, Bazan NG. Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg*. 48(9);968-71,1990.
- 385.** Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64(4); 517-26, 2007
- 386.** Lissoni P, Messina G, Rovelli F. Cancer as the main aging factor for humans: the fundamental role of 5-methoxy-tryptamine in reversal of cancer-73 induced aging processes in metabolic and immune reactions by non-melatonin pineal hormones. *Current Aging Science*. 5(3); 231-35, 2012.
- 387.** Hanafy S, El-Kadi AOS, Jamali F. Effect of inflammation on molecular targets and drug transporters. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(3);361-75, 2012.
- 388.** Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, Lopez A, Ferrera MJ, et al. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. *Journal of Periodontology*. 78(3);576-583, 2007.
- 389.** Lin GJ, Huang SH, Chen SJ, Wang CH, Chang DM, Sytwu HK. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *International Journal of Molecular Science*. 14(6);11742-766, 2013
- 390.** Lobbezoo F, Van Der Zaag J, Naeije M. Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants. *Journal of Oral Rehabilitation*. 33(4);293-300, 2006.
- 391.** Serra Negra JM, Scarpelli AC, Tirsá Costa D, Guimaraes FH, Pordeus IA, Paiva SM. Sleep bruxism, awake bruxism and sleep quality among Brazilian dental students: a cross-sectional study. *Braz Dent J*. 25(3); 241-47, 2014.



## 10.EKLER

### EK.1

### TME ANAMNEZ FORMU

Adı ve Soyadı:  
Tarih:

Tel.No:

Lütfen her soruyu dikkatle okuyunuz.  
Her soru için sadece bir şıkkı  
işaretleyiniz.

1) Genel olarak sağlığınız hakkında  
aşağıdakilerden hangisini  
söyleyebilirsiniz?

Mükemmel ..... 1  
Çok iyi ..... 2  
İyi ..... 3  
Orta ..... 4  
Kötü ..... 5

2) Genel olarak ağız sağlığınız  
hakkında aşağıdakilerden hangisini  
söyleyebilirsiniz?

Mükemmel ..... 1  
Çok iyi ..... 2  
İyi ..... 3  
Orta ..... 4  
Kötü ..... 5

3) Geçen ay içinde yüzünüzde,  
çenenizde, şakağınızda, kulağınızın ön  
kısmında ya da kulağınızda ağrı oldu  
mu?

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

(Eğer cevabınız "Hayır" ise 14.soruya  
geçiniz). Cevabınız "Evet" ise.

4.a) İlk olarak kaç yıl önce yüzünüzde  
ağrı başladı?

..... yıl

(Eğer bir yıl veya daha fazla zaman  
önce oldu ise 5. soruya geçiniz) (eğer  
bir yıldan daha az zaman önce oldu ise  
00 yazınız.

4.b) Yüzünüzdeki ağrı ilk kez kaç ay  
önce başladı?

..... ay

5) Yüzünüzdeki ağrı,

c Devamlı mı?..... 1

Tekrarlayan tarzda mı? ..... 2  
Sadece bir kez mi oldu? ..... 3

6) Yüzünüzdeki ağrı veya acı, sızı için  
hiç doktora ya da diş hekimine gittiniz  
mi?

Hayır ..... 1  
Evet, son 6 ay içinde ..... 2  
Evet, 6 aydan daha önce ..... 3

7) Şu anda yüzünüzdeki ağrıyı 0'dan  
10'a kadar kaç numarayla  
değerlendirirsiniz?  
(0 "hiç ağrınız yok", 10 "olabilecek en  
kötü ağrı"yı ifade etmektedir)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8) Son 6 aydır yüzünüzde hissettiğiniz  
en fazla ağrının şiddeti ne idi?  
(0 "hiç ağrınız yok", 10 "olabilecek en  
kötü ağrı"yı ifade etmektedir)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9) Son 6 ay içinde yüzünüzde  
hissettiğiniz ağrının şiddeti ortalama ne  
kardı?

(0 "hiç ağrınız yok", 10 "olabilecek en  
kötü ağrı"yı ifade etmektedir)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10) Son 6 ay içinde kaç gün kadar  
hissettiğiniz ağrı nedeniyle her zamanki  
işlerinizden ayrı kaldınız (okul, iş, ev  
işleri v.s)?

..... Gün

11) Son 6 ay içinde yüzünüzde oluşan  
ağrı, günlük aktivitelerinizi ne kadar  
aksattı?

(0 "hiç aksatmadı", 10 "hiçbir aktiviteyi  
yapamadım")

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(0 "hiç aksatmadı", 10 "hiçbir aktiviteyi yapamadım")

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

12) Son 6 ay içinde yüzünüzdeki ağrı eğlencelere katılmanızı, sosyal ve ailesel aktivitelerde bulunmanızı ne kadar etkiledi?

(0 "değişiklik olmadı", 10 "Aşırı derecede etkiledi"yi ifade etmektedir)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

13) Son 6 ay içinde yüzünüzdeki ağrı çalışma kabiliyetinizi (ev işleri dahil olmak üzere) ne kadar değiştirdi?

(0 "değişiklik olmadı", 10 "Aşırı derecede etkiledi"yi ifade etmektedir)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

14.a) Hiç çenenizde ağzınızı tam olarak açmanızı engelleyen, kilitleme veya takılma oldu mu?

(Eğer ağzınızı tam olarak açmada bir problem yok ise 15.soruya geçiniz)

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

Cevabınız Evet ise,

14.b) Ağzınızı açmadaki kısıtlılık yemek yiyebilmenizi zorlaştıracak kadar fazla oldu mu?

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

15.a) Ağzınızı açıp kaparken veya yemek yerken çenenizden kısa süreli "klik" ya da "pop" gibi bir ses geliyor mu?

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

15.b) Ağzınızı açıp kaparken veya yemek yerken çenenizden bir sürtünme sesi, parşömen kağıdı buruşturulduğunda çıkan ses gibi bir ses geliyor mu?

Hayır ..... 0  
Evet..... 1

15.c) Hiç uyurken dişlerinizi gıcırdattığınızı veya sıkığınızı farkettiniz mi, başkası tarafından uyarıldığınız oldu mu?

Hayır ..... 0  
Evet..... 1

15.d) Gün içinde dişlerinizi gıcırdattığınız ya da sıkığınız olur mu?

Hayır ..... 0  
Evet..... 1

15.e) Sabah uyandığınızda çenenizde ağrı ya da bir sertlik hissi olur mu?

Hayır ..... 0  
Evet..... 1

15.f) Kulaklarınızda çınlama ya da ses olur mu?

Hayır ..... 0  
Evet..... 1

15.g) Isırmanızda bir rahatsızlık hissi ya da dişlerinizin eskisi gibi kapanmadığı hissi olur mu?

Hayır ..... 0  
Evet..... 1

16.a) Eklem romatizması, deri veya mukoza tüberkülozu veya başka tür bir sistemik eklem rahatsızlığınız var mı?

Hayır ..... 0  
Evet..... 1

16.b) Ailenizde "16.a" daki rahatsızlıklardan herhangi birinin olduğunu bildiğiniz biri var mı?

Hayır ..... 0  
Evet..... 1

16.c) Kulaklarınıza yakın olan eklemlerinizi (Çene Eklemi) dışında ağrılı olan veya şişme gösteren eklem(ler)iniz var mı? (Eğer ağrılı ya da şişme gösteren bir eklemınız yoksa 17.a'ya geçiniz).

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

Cevabınız Evet ise

16.d) Eklem(ler)inizde hissettiğiniz ağrı en azından bir yıldır devamlı mı?

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

17.a) Son zamanlarda yüzünüzde ya da çenenizde yaralanma oldu mu? (Son zamanlarda bir yaralanma, darbe ile karşılaşmadı iseniz 18.soruya geçiniz)

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

Cevabınız Evet ise,

17.b) Yüzünüzdeki yaralanmadan önce çenenizde ağrı olur muydu?

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

18) Son 6 ay içinde baş ağrısı ya da migren probleminiz oldu mu?

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

19) Çenenizde mevcut olan problem aşağıdaki hangi aktiviteleri yapmanızı önlemekte ya da kısıtlamaktadır?

a) Çiğneme  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1  
b) Bir şey içmek  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

c) Egzersiz yapmak

Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

d) Sert yiyecekler yemek  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

e) Yumuşak yiyecekler yemek  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

f) Gülmek, kahkaha atmak  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

g) Seksüel aktivite  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

h) Dişleri ya da yüzü temizlemek  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

i) Esnemek  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

j) Yutkunmak  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

k) Konuşmak  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

l) Yüzünüzün normal görünüşünde kalması  
Hayır ..... 0  
Evet ..... 1

20) Geçen ay içinde aşağıdaki şıklar size ne kadar sıkıntı verdi:

(Hiç=0/Az=1/Orta derece=2/  
Epeyce=3/Çok fazla aşırı=4)

a) Baş ağrısı 0 1 2 3 4  
b) Sekse ilgide veya zevk almada azalma 0 1 2 3 4  
c) Baş dönmesi veya bayılma 0 1 2 3 4

d) Göğsünüzde veya kalbinizde ağrı 0 1 2 3 4

e) Enerjinizde azalma hissi ya da yavaşlama 0 1 2 3 4

f) Ölüm ya da ölme düşüncesi, endişesi 0 1 2 3 4

g) İştahsızlık 0 1 2 3 4

h) Kolayca ağlama 0 1 2 3 4

i) Suçluluk hissi 0 1 2 3 4

j) Bel ağrısı 0 1 2 3 4

k) Yalnızlık hissi 0 1 2 3 4



l) Hüzün duymak	0 1 2 3 4
m) Olaylar karşısında çok fazla endişelenmek	0 1 2 3 4
n) Hiçbir şeye ilgi duymamak, ilgisizlik	0 1 2 3 4
o) Mide bulantısı ya da mide bozukluğu	0 1 2 3 4
p) Kaslarınızda acı	0 1 2 3 4
q) Uykuya dalma güçlüğü	0 1 2 3 4
r) Nefes alma güçlüğü	0 1 2 3 4
s) Zaman zaman hissedilen sıcaklık ya da soğukluk nöbetleri	0 1 2 3 4
t) Vücudunuzun bir yerinde uyuşukluk ya da karıncalanma	0 1 2 3 4
u) Boğazınızda bir şeyin düğümlenmesi	0 1 2 3 4
v) Gelecek hakkında ümitsizlik hissi	0 1 2 3 4
w) Vücudunuzun bazı yerlerinde kuvvetsizlik hissi	0 1 2 3 4
x) Kol ve bacaklarınızda ağırlık hissi	0 1 2 3 4
y) Hayatınızın sonlanması endişesi	0 1 2 3 4
z) Aşırı yemek yemek	0 1 2 3 4
aa) Sabahın erken saatinde (uyanmanız gerekmeyişi halde) uyanmak	0 1 2 3 4
bb) Rahatsız bir uyku ya da uykuda bölünme	0 1 2 3 4
cc) Her şeyin bir çabalamadan ibaret olduğu hissi	0 1 2 3 4
dd) Değersizlik (işe yaramazlık) duygusu	0 1 2 3 4
ee) Yakalanmışlık veya tuzağa düşürülmüşlük duygusu	0 1 2 3 4
ff) Suçluluk duygusu	0 1 2 3 4

21) Genel sağlığınıza özen göstermekle ne kadar iyi bir iş yaptığınızı düşünüyorsunuz?

Mükemmel .....	1
Çok iyi.....	2
İyi.....	3
Orta.....	4
Kötü .....	5

22) Ağız sağlığınıza özen göstermekle ne kadar iyi bir iş yaptığınızı düşünüyorsunuz?

Mükemmel .....	1
Çok iyi.....	2
İyi.....	3
Orta.....	4

Kötü ..... 5

23) Ne zaman doğdunuz?  
Ay Gün Yıl

24) Cinsiyetiniz nedir?

a) Bay ..... 1  
b) Bayan ..... 2

25) Nerede doğdunuz?

Şehir: .....  
Bölge:.....

26) Son 10 yıldır nerede yaşıyorsunuz?

Şehir: .....  
Bölge:.....

27) Öğrenim durumunuz nedir? Kaçınıca sınıfa kadar öğrenim gördünüz?

İşaretleyiniz:  
Hiç okula gitmedim 00  
veya sadece anaokuluna gittim  
İlköğretim: 1 2 3 4 5 6 7 8  
Lise: (H) 1 2 3  
Üniversite: (H)1 2 3 4 5 +

28a) Son iki hafta süresince bir işte çalıştınız mı? (Para almadan baba mesleğinde, çiftliğinde çalışmak ev işi yapmak çalışma olarak değerlendirilmemektedir)

Hayır..... 0  
Evet..... 1

(Cevabınız Evet ise 29.soruya geçiniz)

28.b) Son iki haftadır çalışmamış olsanız bile, bir işiniz ya da mesleğiniz var mı?

Hayır..... 0  
Evet..... 1

(Cevabınız evet ise 29.soruya geçiniz)

28.c) Son iki haftadır iş aradınız mı veya işten çıkarıldınız mı?

Evet, iş arıyorum .....	1
Evet, geçici olarak işsizim ....	2
Evet, geçici olarak işsizim ama iş arıyorum .....	3
Hayır	4

29) Medeni haliniz nedir?	
Evli-eşler aynı evde yaşıyor .	1
Evli-eşler aynı evde yaşamıyor .....	2
Dul .....	3
Boşanmış.....	4
Ayrı yaşıyor.....	5
Hiç evlenmemiş.....	6

30) Aylık gelirinizi nereden karşılıyorsunuz? Ne kadar?  
..... TL.

- 31)
- a) Anne-babanız sağ, birlikte yaşıyor
  - b) Anne-babanız sağ, ayrı yaşıyorlar
  - c) Anneniz yaşamıyor
  - d) Babanız yaşamıyor

**EK-2****TME MUAYENE FORMU**

Yüzünüzde ağrı var mı?

Hayır yok .....	0
Sağda .....	1
Solda .....	2
Her iki tarafta.....	3

2. Ağrı hissettiğiniz yeri gösterebilir misiniz?

Sağ tarafta ağrı	
Yok .....	0
Çene eklemi .....	1
Kaslar.....	2
Her ikisi de.....	3
Sol tarafta ağrı	
Yok .....	0
Çene eklemi .....	1
Kaslar.....	2
Her ikisi de.....	3

3. Ağız açma yolu

Düz.....	0
Sağa defleksiyon.....	1
Sağa deviasyon .....	2
Sola defleksiyon .....	3
Sola deviasyon.....	4
Diğer .....	5
Tanımlayınız.....	

4. Ağız açma kapasitesi

a) Ağrısız yardımsız ağız açma	__ mm
b) Maksimum yardımsız ağız açma	__ mm
c) Maksimum yardımla ağız açma	__ mm
d) Overbite	__ mm
e) Overjet	__ mm

Kas Ağrısı

Yok	Sağ	Sol	Her iki taraf
0	1	2	3
0	1	2	3

TM Eklem Ağrısı

Yok	Sağ	Sol	Her iki taraf
0	1	2	3
0	1	2	3

5. Eklem Sesleri (palpasyon)

a) Ağız Açmada

	Sağ	Sol
Ses yok	0	0
Tıklama	1	1
Kaba krepitus	2	2
İnce krepitus	3	3

Ağız açma tıklaması \_\_ mm \_\_ mm

b) Ağız kapamada

	Sağ	Sol
Ses yok	0	0
Tıklama	1	1
Kaba krepitus	2	2
İnce krepitus	3	3

Ağız kapama tıklaması \_\_ mm \_\_ mm

c) Karşılıklı tıklama protruziv ağız açmada yok oluyor

	Sağ	Sol
Hayır	0	0
Evet	1	1
Karşılıklı tıklama yok	9	9

6. Eksentrik hareketler

a) Sağ lateral hareket \_\_ mm

b) Sol lateral hareket \_\_ mm

Kas Ağrısı

Yok	Sağ	Sol	Her iki taraf
0	1	2	3
0	1	2	3

TM Eklem Ağrısı

Yok	Sağ	Sol	Her iki taraf
0	1	2	3
0	1	2	3

c) Protruziv hareket \_\_ mm

d) Orta hatta kayma \_\_ mm

<u>Sağ</u>	<u>Sol</u>
1	2

7. Eksentrik hareketlerde eklem sesleri

Sağ TME	Ses yok	Tıklama	Kaba krepitus	İnce krepitus
Sağ lateral h.	0	1	2	3
Sol lateral h.	0	1	2	3
Protruziv h.	0	1	2	3

Sol TME	Ses yok	Tıklama	Kaba krepitus	İnce krepitus
Sağ lateral h.	0	1	2	3
Sol lateral h.	0	1	2	3
Protruziv h.	0	1	2	3

8. 10.madde için yönlendirme

0= Ağrı yok, sadece basınç

1= Hafif ağrı

2= Orta dereceli ağrı

3= Ciddi seviyede (şiddetli) ağrı

## 8. Ağız dışı palpasyon bölgeleri

	Sağ	Sol
a) Temporal (arka)	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Temporal (orta)	0 1 2 3	0 1 2 3
c) Temporal (ön)	0 1 2 3	0 1 2 3
d) Masseter (başlangıç)	0 1 2 3	0 1 2 3
e) Masseter (gövde)	0 1 2 3	0 1 2 3
f) Masseter (yapışma)	0 1 2 3	0 1 2 3
g) Arka mandibular bölge	0 1 2 3	0 1 2 3
h) Mandibula altı bölgesi	0 1 2 3	0 1 2 3

## 9. TME palpasyonu

a) Lateral kutup	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Posterior	0 1 2 3	0 1 2 3

## 10. Ağız içi palpasyon bölgeleri

a) Lateral pterygoid bölge	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Temporal tendon	0 1 2 3	0 1 2 3

## \* Çiğneme kası olmayan kasların palpasyonu

a) Sternocleidomastoideus (SCM)	0 1 2 3	0 1 2 3
b) Trapezius	0 1 2 3	0 1 2 3

## 11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.3633  
Konu : Etik Kurulu Kararı

31/01/2019

Sayın Prof. Dr. Çağrı DELİLBAŞI

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Temporomandibular Eklem (TME) iç düzensizlikleri ve myofasiyal ağrı tedavisinde melatonin etkilerinin incelenmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 31.01.2019 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden F1B943ECXF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi  
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz  
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto: bilgi@medipol.edu.tr)

T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığına

*“ Temporomandibular Eklem (TME) iç düzensizlikleri ve myofasiyal ağrı tedavisinde melatonin etkilerinin incelenmesi ”*

İsimli araştırmamdaki gönüllülere ait kişisel bilgilerin gizli tutulacağını, rutin dışı tetkiklerden doğacak masrafların hastaya veya kurumlara yansıtılmayacağını, araştırma sırasında meydana gelebilecek araştırmaya bağlı her türlü istenmeyen durumun tazmin edileceğini taahhüt ederim.

Sorumlu Araştırmacının

Tarih:28.01.2019

Adı, Soyadı: Prof Dr. Çağrı Delilbaşı

İmza:

Adres ve İletişim Bilgileri:

İstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Atatürk Bulvarı No: 27 Fatih 34083 İstanbul

05056470236

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU






<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Temporomandibular Eklem (TME) iç düzensizlikleri ve myofasiyal ağrı tedavisinde melatonin etkilerinin incelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Çağrı Delilbaşı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 111</b>	<b>Tarih: 30/01/2019</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmannın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI** Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlkur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma



## 12. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	MUAZZEZ	<b>Soyadı</b>	SÜZEN
<b>Doğum yeri</b>	ESKİŞEHİR	<b>Doğum tarihi</b>	19.09.1978
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>T.C. Kimlik No</b>	
<b>E posta</b>	muazzez.suzen@gmail.com	<b>Tel:</b>	05056470236

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora</b>	İstanbul Medipol Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi	2019-
<b>Y. Lisans</b>	Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Yönetim ve Organizasyon Bölümü	2010-2012
<b>Lisans</b>	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2000-2001
<b>Lise</b>	Sakarya Geyve İmam Hatip Lisesi	1995-1996

<b>Yabancı Diller</b>	<b>Okuduğunu Anlama</b>	<b>Konuşma</b>	<b>Yazma</b>
İngilizce	iyi	zayıf	orta

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Yıl</b>
Diş Hekimi	Sakarya Geyve Devlet Hastanesi	2002-2005
Diş Hekimi	Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	2005-2009
Başhekim Yardımcısı	Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	2009-2012
Başhekim	Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	2012-2015
Diş Hekimi	Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	2015-2016
Diş Hekimi	Küçükçekmece Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi	2017-.....