



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA TÜKRÜK VE SERUM OKSİDATİF STRES
VE İNFLAMASYON MARKERLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dilara KAZAN

Samsun

Haziran-2018



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA TÜKRÜK VE SERUM OKSİDATİF STRES
VE İNFLAMASYON MARKERLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dilara KAZAN

**Danışman
Doç. Dr. Burcu BAŞ**

**Samsun
Haziran-2018**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden bu yana hiçbir zaman emeğini ve desteğini esirgemeyen, gerek mesleki gerekse insani ve ahlaki değerleri ile kendime örnek edindiğim, bana öğrettiklerinden her zaman minnet duyacağım kıymetli danışman hocam Sn. Doç. Dr. Burcu BAŞ başta olmak üzere,

Yoğun çalışma tempolarına rağmen bu tezin biyokimyasal analizlerinin değerlendirilmesindeki ve yorumlanmasındaki emeklerinden ötürü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji AD Başkanı Sn. Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Enes ATMACA'ya,

Cerrahi eğitimim boyunca samimiyet ve gülyüzlülükle bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp bana daima yol gösteren, mesleki gelişimimde büyük katkıları bulunan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Mahmut SÜMER ve Sn. Prof. Dr. Bora ÖZDEN'e,

Tezime ve uzmanlık eğitimim süresince çalışmalarımıza olan katkılarından dolayı tez izleme jürimdeki değerli hocam Sn. Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK'e,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve birikimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane personeline,

Çalışmamızı PYO.DIS.1904.17.018 nolu proje ile destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Komisyonuna,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca hep desteklerini gördüğüm arkadaşlarım Dr. Dt. Damla TORUL ve Dr. Dt. Vugar GURBANOV'a, bu süreçte desteklerini ve varlıklarını hep hissettiğim arkadaşlarım Dt. Batuhan ÇETİNER, Dt. Tuğba CAN ve Dt. Esmâ ÇAĞLAYAN'a,

Tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince çözüme ulaştırdığım her konuda emeği olan, her ihtiyacım olduğunda sabır ve anlayış içinde yanımda olup hiçbir konuda desteğini esirgemeyen özverili dostum Dt. Ezgi YÜCEER ÇETİNER'e,

Tüm hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hep en yakınımnda hissettiğim, sadece mesleğimi değil beni ben yapan tüm değerleri bana kazandıran, benim için hep orada olacaklarının verdiği güvenle ayakta durmamı sağlayan sevgili aileme,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMLE..

ÖZET

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA TÜKRÜK VE SERUM OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON MARKERLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı Temporomandibular Düzensizliği (TMD) olan ve olmayan bireylerin tükürük ve serum oksidatif stres ve inflamasyon marker seviyelerinin karşılaştırılması, bu markerların hastalığa etkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Detaylı bir klinik muayene sonucu TMD olan 27 hasta çalışma; herhangi bir TMD semptomu olmayan 17 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir tedavi uygulanmadan önce hastalardan serum ve tükürük örnekleri bir tüpe alınarak santrifüj edildi ve örnekler analiz edilene kadar -80°C de saklandı. Tüm örnekler, IL-6, MDA ve 8-OHdG konsantrasyonları açısından incelendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bireylerin yaşı ve cinsiyeti ile serum ve tükürük 8-OHdG, IL-6 ve MDA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). TME hastalığı olan bireyler ile kontrol grubu arasında, serum ve tükürükte 8-OHdG, IL-6 ve MDA ortanca değerleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki gruptaki tüm bireylerde serum ve tükürük 8-OHdG, IL-6 ve MDA seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, serum 8-OHdG ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü ilişki saptanmıştır ($r= 0,752$; $p<0,001$). Ağrı seviyesi ile serum 8-OHdG ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif ve güçlü ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Temporomandibular Düzensizliği olan hastalarda sistemik dolaşım ve tükürükte saptanan inflamatuvar ve oksidatif stres markerları sağlıklı bireylerden farklı bulunmamıştır. Bu verilere göre, inflamasyon ve oksidatif stresin kapsül içinde sınırlı kaldığı ve sistemik dolaşımı etkilemediği sonucu çıkarılabilir. Serum ve tükürük serbest radikal ve inflamasyon markerları, birçok çevresel faktörün etkisinde kaldığı için bireyler arasında standardizasyon sağlamak zordur.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular Düzensizlikler, Oksidatif Stres, İnflamasyon

Dilara KAZAN, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Haziran-2018

ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION MARKERS IN SERUM AND SALIVA OF THE PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS

Aim: The aim of this study is to compare salivary and serum oxidative stress and inflammation marker levels of individuals with Temporomandibular Disorders (TMD) and healthy subjects, and to assess the effect of these markers on this disease.

Material and Methods: The study consisted of 27 TMD patients and 17 healthy controls. Prior to any treatment, serum and saliva samples were taken from the patients and centrifuged, and stored at -80°C until analyzed. All samples were examined for IL-6, MDA and 8-OHdG concentrations. The difference between the two groups was evaluated statistically.

Results: There was no statistically significant relationship between age and gender of the patient regarding the serum and saliva 8-OHdG, IL-6 and MDA levels ($p > 0.05$). There was no significant difference between the median values of 8-OHdG, IL-6 and MDA in both groups ($p > 0.05$). When the relationship between serum and salivary 8-OHdG, IL-6 and MDA levels in all subjects was evaluated, there was a strong positive correlation between the levels of 8-OHdG and IL-6 in the serum ($r = 0.752$, $p < 0.001$). In study group, when the relationship between pain levels and serum and saliva 8-OHdG, IL-6 and MDA levels was assessed, a positive and strong correlation was found between the levels of 8-OHdG and IL-6 in serum.

Conclusion: In patients with TMD, inflammatory and oxidative stress markers were not different from healthy individuals. These results suggest that inflammation and oxidative stress are confined within the capsule and do not affect systemic circulation. Serum and salivary free radicals and inflammation markers may vary from person to person as they are influenced by many different factors. Therefore, oxidative changes in serum and saliva doesn't seem to influence the pathogenesis of TMDs.

Keywords: Temporomandibular Disorders, Oxidative stress, Inflammation.

Dilara KAZAN, Expertise Thesis
Ondokuz Mayıs University-Samsun, June-2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
μM	: Mikromolar
μm	: Mikrometre
8-OHdG	: 8-hidroksi,2'-deoksi guanozin
CAT	: Katalaz
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GSH	: Glutasyon
HA	: Hiyalüronik asit
HPLC-FLD	: Floresan detektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografi
IL-1β	: İnterlökin-1beta
IL-6	: İnterlökin-6
LOO[·]	: Lipid peroksil
LOOH	: Lipid hidroperoksit
LPO	: Lipid peroksidasyonu
L-PRP	: Lökosit ve Trombositten Zengin Plazma
MDA	: Malondialdehid
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre civa
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz-9
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
Ng/L	: Litre başına nanogram
ng/ml	: Mililitre başına nanogram
nm	: Nanometre
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Moleküler oksijen
OD değerleri	: Absorbans değerleri
OH	: Hidroksil radikali

PLA2	: Fosfolipaz A2
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asidi
RDC/TMD	: Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
rpm	: Rounds per minute
SAPL	: Yüzey aktif fosfolipit tabakası
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAK	: Total antioksidan kapasitesi
TBA	: Tiobarbitürik asit
TCA	: Trikloroasetik asit
TMD	: Temporomandibular Düzensizlikler
TME	: Temporomandibular Eklem
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α
TOS	: Total oksidan seviyesi
VAS	: Görsel analog skala (Visual analogue scale)
μl	: Mikrolitre

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1 Temporomandibular Eklem Anatomisi	12
2.1.1 Glenoid Fossa ve Artiküler Eminens	13
2.1.2 Mandibular Kondil.....	13
2.1.3 Eklem Kapsülü.....	13
2.1.4 Eklem Diski	14
2.1.5 Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı.....	16
2.1.6 Temporomandibular Eklem Ligamentleri	17
2.1.7 Çiğneme Kasları	21
2.1.8 Temporomandibular Eklem İnnervasyonu	25
2.1.9 Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu	25
2.2 Temporomandibular Eklem Biyomekaniği	25
2.3 Temporomandibular Düzensizlikler	28
2.3.1 Temporomandibular Düzensizliklerin Epidemiyolojisi	29
2.3.2 Temporomandibular Düzensizliklerin Semptomları	30
2.3.3 Temporomandibular Düzensizliklerin Sınıflandırılması	30
2.3.4 Temporomandibular Düzensizliklerde Tanı Kriterleri (DC/TMD).....	32
2.4 TME İnternal Düzensizlikleri	35
2.4.1 Kondil-Disk Kompleksi Düzensizlikleri	35
2.4.2 Eklem Yüzeylerinin Yapısal Düzensizlikleri	39
2.4.3 İnflamatuar Eklem Hastalıkları.....	42
2.5 Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Etiyolojisi	43
2.5.1 Travma	43
2.5.2 Bireye Bağlı Anatomik Özellikler	45
2.5.3 Hormonal Faktörler.....	46
2.5.4 Psikolojik Faktörler.....	46

2.6 Temporomandibular Eklemden İnflamasyon ve Doku Yıkımı	47
2.6.1 Sitokinler.....	49
2.6.2 Serbest Radikaller	53
3. MATERYAL VE METOT.....	63
3.1 Çalışma Grupları.....	63
3.2 Serum ve Tükürük Örneklerinin Toplanması	64
3.2.1 Tükürük Örneklerinin Toplanması	64
3.2.2 Serum Örneklerinin Toplanması.....	64
3.3 Laboratuvar Aşaması	64
3.3.1 Tükürük ve Serumdaki 8-OHdG Seviyelerinin Belirlenmesi.....	64
3.3.2 Tükürük ve Serumdaki MDA Seviyelerinin Belirlenmesi	66
3.3.3 Tükürük ve Serumdaki IL-6 Seviyelerinin Belirlenmesi.....	68
3.4 İstatistiksel Değerlendirmeler	69
4. BULGULAR.....	70
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR	83
EKLER	105
EK 1- Etik Kurul Onayı.....	105
ÖZGEÇMİŞ	106

1. GİRİŞ

Temporomandibular düzensizlikler (TMD), toplumda %20 oranında görülen ve eklem bölgesinde ağrı, ses ve ağız açıklığında kısıtlılık gibi semptomlarla karakterize bir hastalık grubudur (Singh, 2016). TMD'nin altında yatan en önemli etkenin Temporomandibular Eklem (TME) bölgesine gelen direkt ya da indirekt travma sonucu oluşan oksidatif stres olduğu belirtilmektedir (Milam, 1998). Oksidatif stres terimi doku içerisinde serbest radikal birikimine neden olan herhangi bir durum olarak tanımlanmaktadır (Dröge 2002, Valko 2007).

Birçok çalışmada TMD patogenezi ile çeşitli serbest radikaller, antioksidan enzimler ve inflamasyon medyatörleri arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hastalığın şiddeti ile TMD olan eklemlerdeki sinovial sıvı medyatörlerinin seviyeleri arasındaki pozitif ilişki vurgulanmaktadır (Shafer ve ark., 94; Fu ve ark., 1995a; 1995b; Kubota ve ark., 1997;1998; Kopp, 1998; Takahashi ve ark., 1998; Suzuki ve ark., 1999; Zardenata ve ark., 2000; Suenafa ve ark., 2001; Kaneyama ve ark., 2002; Nishimura ve ark., 2002; 2004; Segami ve ark., 2002; Sato ve ark., 2003; Lee ve ark., 2004; Cai ve ark., 2006; Hamada ve ark., 2006; 2008; Etöz ve ark., 2012; Kim ve ark., 2012; Fleifel ve ark., 2013; İshimaru ve ark., 2015). Temporomandibular bozuklukların sistemik etkilerine yönelik literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Tükürük ve kan kolay temin edilebilen ve birçok sistemik hastalığın oluşumu ve etyolojisi ile ilgili bilgi veren analiz materyalleridir.

Temporomandibular düzensizliklerde tükürük ve kanda oksidatif stres ve inflamasyon markerlerini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada TMD olan ve olmayan bireylerin tükürük ve serum oksidatif stres seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla IL-6, MDA ve 8-OHdG inflamasyon ve oksidatif stres biyomarkerleri olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda detaylı muayeneden sonra TMD saptanan 27 hasta ve herhangi bir TMD bulgusu olmayan 22 hasta dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına alınan bireylerin sigara kullanmaması, stomatit, aft, tükürük bezi hastalığı olmaması, diabeti veya kollajen doku hastalığı olmaması, son iki hafta içerisinde antiinflamatuvar ilaç kullanmamalarına, multivitamin ve antioksidan kullanmamış olmalarına ve tükürük örneği alınmadan en az 2 saat öncesine kadar herhangi bir şey yememiş olmalarına dikkat edilmiştir. Hastalardan serum ve tükürük örnekleri alınıp santrifüj edilmiş örnekler incelenene kadar -80°C de

saklanmıştır. Tüm örnekler, içerdikleri IL-6, MDA ve 8-OHdG miktarı açısından incelenmiştir. IL-6, ve 8-OHdG konsantrasyonu spesifik ELISA kitleri ile prosedürlerinde belirtildiği şekilde, MDA konsantrasyonu floresan detektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC-FLD) yöntemi ile incelenmiştir. Kontrol grubundan 5 hastanın örneği incelemede yetersiz görüldüğü için çalışma dışı kabul edilmiştir.

Hasta yaşı, kan ve tükürük 8-OHdG, IL-6- ve MDA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Kadın ve erkek bireylerin kan ve tükürük 8-OHdG, IL-6- ve MDA seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. TME hastalığı olan bireyler ile kontrol hastaları arasında, kanda ve tükürükte 8-OHdG, IL-6 ve MDA ortanca değerleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kontrol ve TME hastalığı olan tüm bireylerdeki kan ve tükürük 8-OHdG, IL-6 ve MDA seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kandaki 8-OHdG ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü ilişki saptanmıştır ($r= 0,752$; $p<0,001$). Eklem hastalığı olan grupta ağrı değerleri ile kan ve tükürük 8-OHdG, IL-6- ve MDA seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kandaki 8-OHdG ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif ve güçlü ilişki saptanmıştır.

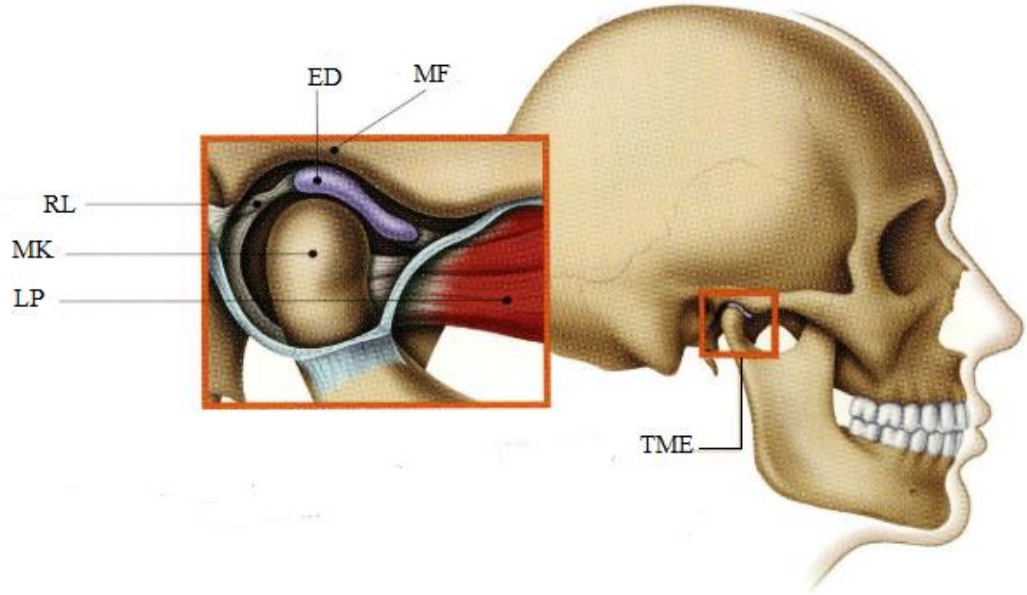
Literatüre zıt olarak bizim çalışmamızın sonucunda kan ve tükürük IL-6, MDA ve 8-OHdG değerleri açısından kontrol grubu ve TMD olan bireylerde bir farklılık saptanmamıştır. Kan ve tükürük serbest radikal ve inflamasyon markerları, birçok farklı faktörün etkisinde kaldığı için kişiden kişiye çok fazla değişkenlik göstermektedir ve TMD’de bir belirteç olarak değerlendirilmesi yanlış sonuçlar verebilir (Khoubnasabjafari, 2016). Kandaki IL-6 ve 8-OHdG miktarı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuç, inflamasyon ve oksidatif stres mekanizmalarının birbiri ile ilişkili olduğu hipotezini desteklenmektedir (Kawai, 2008). Tükürük örneklerinde ise bu ilişki saptanamamıştır. Tükürük ve kan örneklerinin alınması sinovial sıvı ya göre çok daha az invaziv ve kolaydır ancak sinovial sıvı kadar hassas ve net sonuç gösteremeyebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Temporomandibular Eklem Anatomisi

Vücuttaki en karmaşık eklemlerden biri olan Temporomandibular Eklem (TME), çiğneme sisteminin en önemli komponentlerinden biri olup, mandibulanın temporal kemik ile oluşturduğu eklemdir (Şekil 1). Tek bir düzlemde menteşe hareketi sağladığı için ginglymoid, aynı zamanda kayma hareketini de sağladığı için artroidal olarak sınıflandırılan TME, teknik olarak ginglymoartroidal eklem olarak kabul edilmektedir.

Temporomandibular Eklem (TME), temporal kemikteki mandibular fossaya oturan, mandibular kondil ve bu iki kemik yapının direkt temasını engelleyen, yoğun fibröz konnektif dokuya sahip eklem diskinden oluşur. Fonksiyonel olarak eklem diski, karmaşık hareketlere izin veren üçüncü bir kemik olarak işlev gördüğünden, bileşik eklem olarak kabul edilir. Diğer eklemlerden ayrılan en önemli özelliği bilateral bir eklem olup, kontralateralinden bağımsız hareket edememesidir. Bu nedenle, kraniomandibular eklem olarak da adlandırılmaktadır.



Şekil 1. Temporomandibular Eklem anatomisi. **MF:** Mandibular fossa, **ED:** Eklem diski, **RL:** Retrodiskal lamina, **MK:** Mandibular kondil, **LP:** Lateral pterygoid kas.

(<http://www.health-secrets.net/2017/06/temporomandibular-joint-disorder.html>)

2.1.1 Glenoid Fossa ve Artiküler Eminens

TME'nin temporal parçalarıdır. Glenoid fossa, arkada dış kulak yolu ve petrotimpanik fissürden önde artiküler eminensin posterioruna kadar uzanmaktadır. Mandibular fossa ya da artiküler fossa olarak da adlandırılabilir. Yüzeyi oldukça incedir (Fletcher ve ark., 2011). Fossanın çatısı beyin ile eklem kavitesi arasında bir bariyer gibi davrandığı için, cerrahi müdahaleler sırasında fossa çatısının perfor edilmemesine dikkat edilmelidir. Normal fonksiyon sırasında yüke maruz kalmayan fossanın yüzeyi ince bir fibröz tabakayla kaplıdır (Fonseca ve ark., 2009).

Artiküler eminens TME'nin major fonksiyonel komponentidir (Fletcher ve ark., 2011). Eminens, çoğunlukla kollajen ve kısmi olarak elastikten meydana gelen yoğun, fibröz yapının koruması altındaki kalın kompakt kemikten oluşmaktadır. Glenoid fossanın tersine eminens, fonksiyon sırasında yüke maruz kalmaktadır (Fonseca, 2000; Bumann ve Lotzmann, 2009).

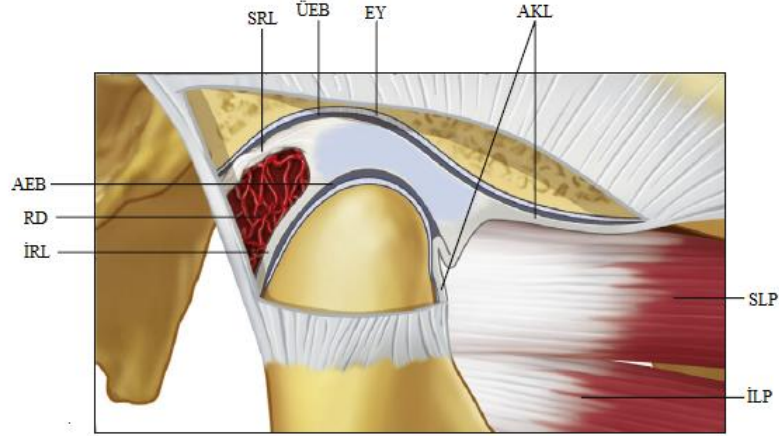
2.1.2 Mandibular Kondil

Mandibular kondil, mandibulanın TME'ye katılan kısmıdır. Şekil ve boyutuna göre kişiler arasında farklılık göstermektedir (Solberg ve ark., 1985; Scapino, 1997). Sagittal düzlemdeki dışbükeyliği frontal düzleme göre belirgindir. Mandibular fossanın konkavitesine oturarak bu yapı ile eklem yapar. Mandibular kondil yoğun kompakt kemikten oluşmaktadır ve eklem yüzeyi yoğun bir fibröz bağ dokusuyla kaplıdır. Eklem yüzeyindeki kırık, sıkıştırıcı kuvvetleri eşit olarak subkondral kemiğe iletirken eklem yapılarının sürtünmesiz şekilde hareket etmesine izin vermektedir (Radin ve Paul, 1971). Eklem yüzeyindeki dejeneratif değişiklikler, maruz kaldığı fizyolojik olmayan kuvvetlerin büyüklük, frekans, süre ve yönüyle doğrudan ilişkilidir (Karaharju-Suvanto ve ark., 1996).

2.1.3 Eklem Kapsülü

Eklem kapsülü TME'ye katılan kemiklerin ve diskin eklem yüzeylerini dışardan saran, yüksek oranda vaskülarizasyon ve innervasyona sahip yoğun bağ dokudan meydana gelen, ince fibroelastik bir yapıdır. Eklem kapsülü, geniş kısmı yukarıda olan bir huni şeklindedir. Medialde glenoid fossanın lateral duvarına, lateralde ise zigomatik tüberkül, glenoid fossanın lateral duvarı ve postglenoid tüberküle tutunur. Kapsülün üst kısmı önde artiküler tüberkül, arkada ise petrotimpanik fissürü dışarıda bırakacak

şekilde, mandibular fossayı çevreler. Kapsülün alt kısmı kondil boyununun periostuna, anterior kısmı diske ve superior lateral pterigoid kasa yapışır. (Rames, 1975), (Şekil 2). Eklem diski, kapsüle anterior ve posteriorda damar ve sinirden zengin gevşek yapıdaki elastik fibriller aracılığı ile bağlanır. Bu yapı mandibular hareketler sırasında kondil ile kapsülün birlikte hareket etmesini sağlar (Fonseca, 2000).



Şekil 2. TME'nin anatomik komponentleri (sagittal kesit). **EY:** Eklem yüzeyi, **ÜEB:** Üst eklem boşluğu, **SRL:** Superior retrodiskal lamina, **AEB:** Alt eklem boşluğu, **RD:** Retrodiskal dokular, **İRL:** İnfierior retrodiskal lamina, **İLP:** İnfierior lateral pterygoid kas, **SLP:** Superior lateral pterygoid kas, **AKL:** Anterior kapsüler ligament (Okeson, 2013).

Eklem kapsülü, iç yüzeyini döşeyen sinoviyal membran aracılığı ile sinoviyal sıvı üretiminin yanında, uzaydaki pozisyon ve hareketlerin kinetiği hakkında duyuşal bir bilgi sağlama mekanizması olan propriosepsiyondan sorumludur (Bumann ve Lotzmann, 2002).

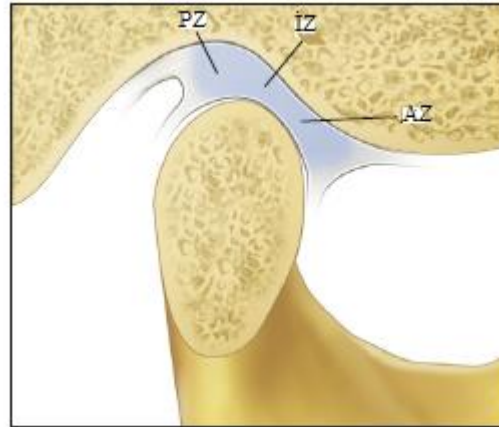
2.1.4 Eklem Diski

Temporomandibular eklem diski mandibular kondil ve temporal kemik arasındaki boşlukta yer almaktadır. Eklem diski, kan damarı ve sinir lifinden yoksun yoğun fibröz bağ dokusundan oluşur (Ichikawa ve ark., 1989; Wink ve ark., 1992). Sagittal düzlemde incelendiğinde, kalınlığına göre 3 bölgeye ayrılır: Anterior zon, intermediate zon ve posterior zon.

- Merkezi en ince olduğu bölgedir, 'intermediate zon' olarak adlandırılır.
- Disk, anterior ve posterior zonda önemli ölçüde kalınlaşır.
- Posterior zon, genellikle anterior zondan daha kalındır.

Normal koşullarda, kondilin eklem yüzeyi diskin intermediate zonu üzerinde bulunur (Şekil 3). Diskin kesin şekli, kondil ile mandibular fossanın morfolojisine göre belirlenir. Disk, eklem yüzeylerinin fonksiyonel hareketlerine uyum sağlayacak derecede esnek bir yapıya sahiptir; eklemden yıkıcı kuvvetler veya yapısal değişiklikler oluşmadıkça morfolojisini korur.

Diskin primer görevi sürtünmeyi azaltmak ve yük dağılımını sağlamaktır (McDonald, 1989; Scapino ve ark 1997). Fibrokartilajinöz diskin ekstrasellüler matriksi Tip I ve II kollajenden oluşmaktadır. Diskin aşırı yüke maruz kalan alanlarında kollajen demetleri kalınlaşır (Mills ve ark., 1994). İntermediate zonda yoğun şekilde bulunan ve sagittal doğrultuda seyreden kollajen lif demetleri, anterior ve posterior zondaki transvers lifler ile iç içe geçerler (Takisawa ve ark., 1982). Elastik lifler diskin tüm bölümlerine dağılmış olmasına rağmen anterior zonda ve eklemin medial kısmında daha yoğun şekilde bulunmaktadır (Nagy ve Daniel, 1991; Luder ve Babst, 1991). Elastik lifler, basınç ortadan kalktıktan sonra diskin orijinal şekline geri dönmesini sağlar (Christensen, 1975).



Şekil 3. TME diskinin sagittal kesit görüntüsü. Kondilin eklem yüzeyi diskin intermediate zonu (İZ) üzerinde konumlanmaktadır. Disk, anterior ve posterior zonda önemli ölçüde kalınlaşır. Posterior zon (PZ), genellikle anterior zondan (AZ) daha kalındır (Okeson 2013).

Disk, eklem boşluğunu üst ve alt olmak üzere ikiye ayırır. Üst eklem boşluğu mandibular fossa ile diskin üst yüzeyi arasında, alt eklem boşluğu ise mandibular kondil ile diskin alt yüzeyi arasında sınırlıdır (Okeson, 1998).

Fizyolojik olarak normal TME’de diskin posterior zonu, mandibular kondilin superior parçasının üstünde yer alır. Kondil sentrik pozisyondayken diskin intermediate zonu, kondilin anterosuperior konveksitesi ile artiküler protuberans arasında konumlanır

(Van Blarcom, 1994). Anterior zon kondilin önünde uzanır (Steinhardt, 1934; Wright ve Moffet, 1974; Scapino, 1983). Disk, anterior ve posterior zondaki transvers kollajen fibriller aracılığı ile kondilin medial ve lateral kutuplarına yapışır. Kondil ile disk arasındaki bu anatomik uyum, aktif mandibular hareketlere olanak sağlamaktadır. Sıkıştırma kuvvetleri altındaki disk viskoelastik özellikler göstermektedir. Diskin kuvvetler karşısında gösterdiği direnç kollajen fibriller sayesinde güçlenmektedir (Shengyi ve Xu, 1991).

Disk posteriora, ‘retrodiskal doku’, ‘bilaminar zon’ ya da ‘posterior ataçman’ olarak bilinen, zengin vaskülarizasyon ve innervasyona sahip gevşek bağ dokusu bölgesine bağlanır. Bu dokular, çok sayıda elastik lif içeren gevşek bağ dokusu tabakası olan superior retrodiskal lamina ve esas olarak yoğun kollajen liflerden oluşan inferior retrodiskal lamina olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki tabakanın da lifleri diskin posterioruna doğru seyrederek; burada intermediate zonun sagittal lifleri ve posterior zonun transvers lifleri ile birleşir (Scapino, 1983).

Inferior retrodiskal lamina diskin posterior kenarının alt sınırını kondilin eklem yüzeyinin posterior kenarına bağlar, diskin kondil üzerinde stabilizasyonundan sorumludur. Anterior disk deplasmanı, sadece kollajen yapıdaki inferior laminanın aşırı gerilmesi halinde ortaya çıkar. Superior retrodiskal lamina, özellikle çenenin kapanma hareketinin ilk aşamalarında, eklem diskinin geri hareketinden sorumludur. Anterior disk deplasmanı oluşumunda daha az etkilidir. (Eriksson ve ark, 1992).

Retrodiskal dokular posteriora, kondil ileri doğru hareket ettikçe kanlanan geniş bir venöz pleksusa bağlanır (Westesson ve ark, 1989; Sahler ve ark., 1990).

2.1.5 Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

TME’yi oluşturan kemiklerin eklem bakan yüzü ile kapsülün iç yüzeyi sinoviyal membran ile kaplıdır (Dijkgraaf ve ark., 1996a; 1996b). Sinoviyal membran, ince ve yumuşaktır; zengin vaskülarizasyon ve innervasyona sahiptir ancak epitel içermez. Mekanik stresin eklem içindeki dağılımına göre değişiklik gösterebilmektedir. Üst ve alt eklem boşluklarının iç yüzeylerini kaplayıp diğer dokulardan ayırmaktadır (Fletcher ve ark., 2004; 2011). Sinoviyal membranda bulunan hücreler avasküler kıkırdağı besleyen hyaluronik asit-protein kompleksi ve glukozaminoglikanlardan oluşan; disk, kondil ve fossanın eklem yüzeylerinin kayganlaştırılmasını sağlayıp, hareket sırasında oluşan sürtünmeyi azaltan sinoviyal sıvıyı üretmekle görevlidir (Okeson, 2008).

Sinoviyal hücreler, zengin makrofaj içeriği ile fagositozda da oldukça aktiftirler. Kollajenaz ve elastaz gibi proteazları sinoviyal sıvı içine salarak eklem yüzeylerini fibröz adezyonlardan korumaktadırlar (Dijkgraaf, 1996; Fonseca, 2000).

Sinoviyal sıvı; eklem yüzeyleri arasındaki lubrikasyonu içeriğindeki lubrisin adı verilen bir glikoprotein aracılığıyla sağlamaktadır. Eklem yüzeylerinin lubrikasyonu iki mekanizma ile gerçekleştirilir (Okeson, 2003).

- *Boundary lubrikasyon:* Eklem hareket ettiğinde oluşur. Sinoviyal sıvının bir bölgeden diğerine geçişiyle lubrikasyon sağlanır. Eklem primer lubrikasyon mekanizmasıdır. Eklem hareket halindeyken sürtünmeyi önler.

- *Weeping lubrikasyon:* Bu mekanizma eklem yüzeylerinin bir miktar sıvıyı absorbe edebilmesi üzerine oluşmaktadır. Fonksiyon sırasında eklem yüzeyleri arasında oluşan kuvvet, dokuların içine ve dışına bir miktar sinoviyal sıvı geçişini sağlamaktadır. Sıkıştırma kuvvetleri uygulanan eklemde, bir miktar sinoviyal sıvı açığa çıkmaktadır. Bu sinoviyal sıvı, eklem dokuları arasındaki yapışıklığı önlemede rol oynamaktadır. Weeping lubrikasyon, kuvvet altında olan ancak hareket etmeyen eklemdeki sürtünmeyi ortadan kaldırmaya yardımcı olur. Weeping lubrikasyon ile sadece az miktarda sürtünme ortadan kaldırılır; bu nedenle eklem yüzeyleri uzun süreli sıkıştırma kuvvetlerine maruz kalırsa bu mekanizma ile lubrikasyon sağlanamaz (Shengyi, 1991).

2.1.6 Temporomandibular Eklem Ligamentleri

Ligamentler, eklem yapısının korunmasında önemli rol oynamaktadır ve bağ dokusunun belirli uzunluklara sahip kollajen liflerinden oluşurlar. Gerilmezler ancak uzun süreli ve ani kuvvetlere maruz kaldıkları zaman uzama eğilimi gösterirler. Bu durum ligamentin fonksiyonunu tehlikeye sokarak eklem fonksiyonunu değiştirmektedir. Ligamentler eklem fonksiyonuna aktif olarak katılmayıp eklem hareketlerini sınırlandırıcı rol üstlenmektedir. Ayrıca eklemi oluşturan yapıların stabilizasyonunu sağlamaktadır (Okeson, 2013).

TME'yi destekleyen ligamentler üstlendikleri göreve göre ikiye ayrılmaktadır:

Fonksiyonel ligamentler:

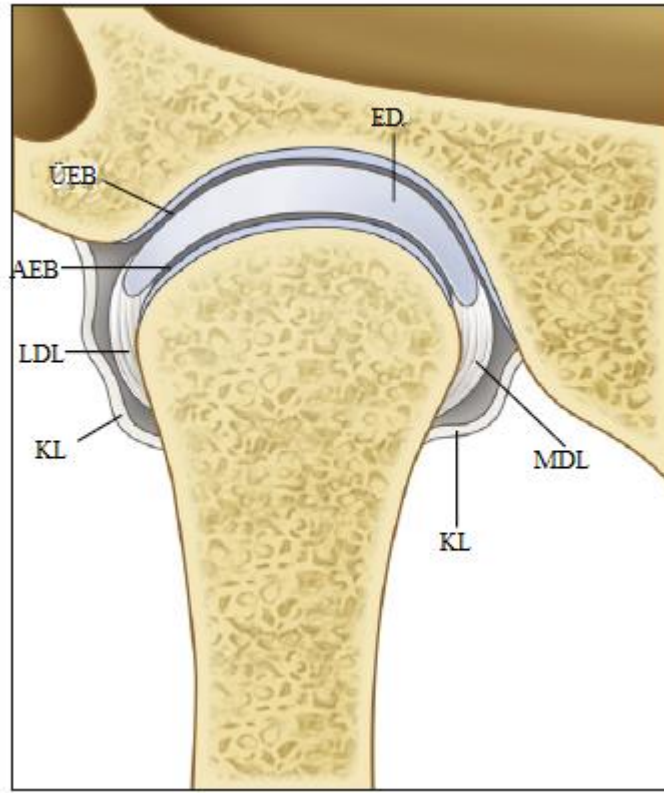
- Kollateral ligamentler
- Kapsüler ligament
- Temporomandibular (lateral) ligament

Aksesuar ligamentler:

- Sphenomandibular ligament
- Stylomandibular ligament

a. Kollateral (Diskal) Ligamentler

TME'ye stabilite sağlayan esas ligamenttir. Genellikle diskal ligament olarak adlandırılır. Diskin medial ve lateral kenarlarını kondilin kutuplarına bağlar. Bu ligamentler, eklemün mediolateral olarak üst ve alt eklem boşluklarına bölünmesini sağlar (Şekil 4).



Şekil 4. TME (koronal kesit). **ED:** Eklem diski, **MDL:** Medial diskal ligament, **KL:** Kapsüler ligament, **LDL:** Lateral diskal ligament, **AEB:** Alt eklem boşluğu, **ÜEB:** Üst eklem boşluğu (Okeson, 2013).

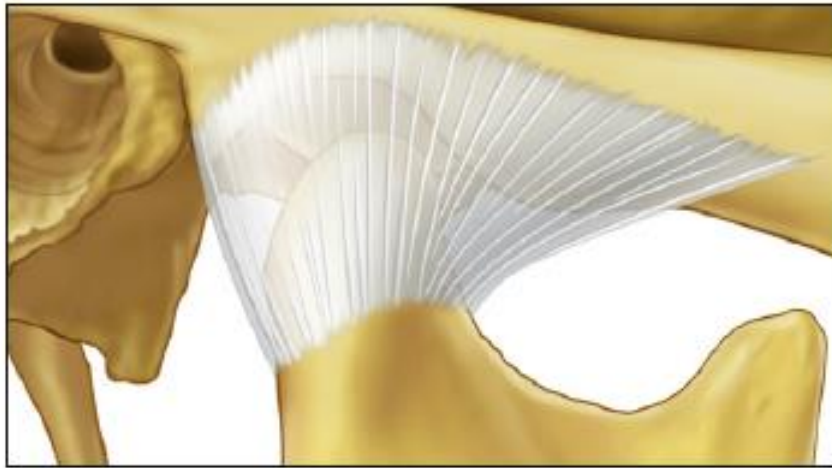
Diskal ligamentlerin esas görevi, kondilin eklem yüzeyi üzerinde antero-posterior yöndeki rotasyonuna izin vermektir. Bu nedenle bu ligamentler, eklem diski ile kondil arasındaki menteşe hareketinden sorumludur (Fletcher ve ark., 2004). Aynı

zamanda kondil antero-posterior yönde kayarken, diskin kondilden uzaklaşmasını engelleyip kondille beraber hareketini sağlayarak fonksiyon gösterir (Fonseca, 2000).

Diskal ligamentler, kondil disk kompleksinin en zayıf bağlantısıdır. Eklem içi düzensizliklerde sıklıkla deforme olmaktadır. Bağ dokusunun kollajen liflerinden oluşur; bu nedenle gerilmezler. Vasküler destek ile eklem fonksiyonu ve hareketi hakkında bilgi sağlayan innervasyona sahiptir, bu ligamentlerde oluşan gerilim ağrıya neden olur (Mohl ve ark., 1988; Ash ve Ramfjord,1995; Loughner ve ark., 1997; Amor ve ark., 1998; Okeson, 1998; Yengin, 2000).

b. Kapsüler Ligament

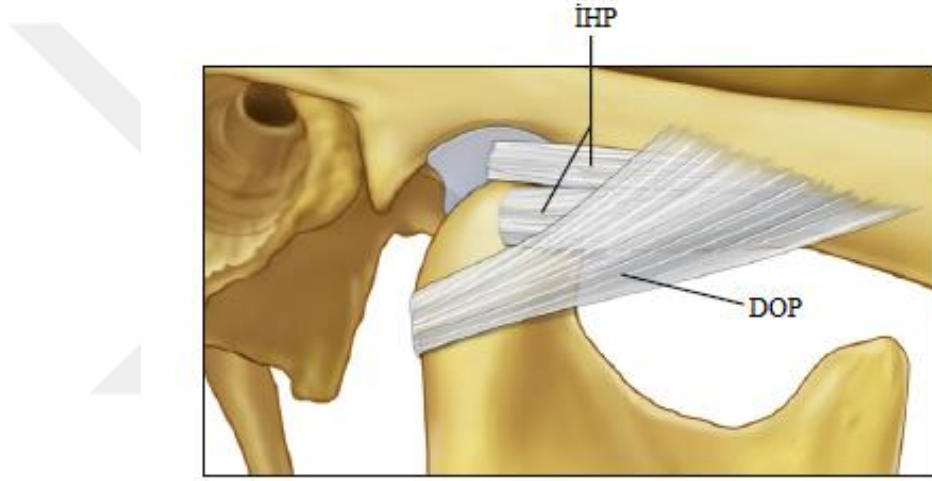
TME'nin tamamı kapsüler ligament tarafından çevrelenmiştir. Kapsüler ligamentin lifleri, üstte mandibular fossa ve artiküler eminensin eklem yüzeyleri boyunca temporal kemiğe, altta ise kondil boynuna bağlanır (Şekil 5). Kapsüler ligament, eklem yüzeylerinin birbirinden ayrılmasına veya dislokasyonuna yönelik olan herhangi bir kuvvete karşı direnç gösterir. Kapsüler ligamentin en önemli işlevlerinden birisi, eklemi zarf gibi sarıp sinovyal sıvının tutulmasını sağlamaktır. Kapsüler ligament iyi bir şekilde innerve edilir, eklem pozisyonu ve hareketi ile ilgili proprioseptif geri bildirim sağlar (Mohl ve ark.,1988; Ash ve Ramfjord,1995; Okeson, 1998; Yengin, 2000; Kang ve Bao, 2006; Güven, 2008; Norton 2007).



Şekil 5. TME'nin kapsüler ligamenti (Okeson, 2013).

c. Temporomandibular (Lateral) Ligament

Kapsüler ligamentin laterali, temporomandibular ligamenti oluşturan sıkı liflerle desteklenip daha kuvvetli bir yapı oluşturmaktadır. Temporomandibular ligament iki parçadan oluşmaktadır. Dış oblik parça çenenin açılmasını sınırlarken, iç horizontal parça TME diski ve kondilin posterior hareketini sınırlar (Şekil 6). Böylelikle retrodiskal dokular, kondilin posterior deplasmanı ile oluşan travmadan korunmuş olur. İç horizontal parça aynı zamanda, lateral pterygoid kasın aşırı uzamasını ve genişlemesini engeller (Mohl ve ark., 1988; Ash ve Ramfjord, 1995; Loughner ve ark., 1997; Amor ve ark., 1998; Okeson, 1998; Yengin, 2000; Kang ve Bao, 2006).



Şekil 6. Temporomandibular ligament ve bölümleri. İHP: İç horizontal parça, DOP: Dış oblik parça (Okeson, 2013).

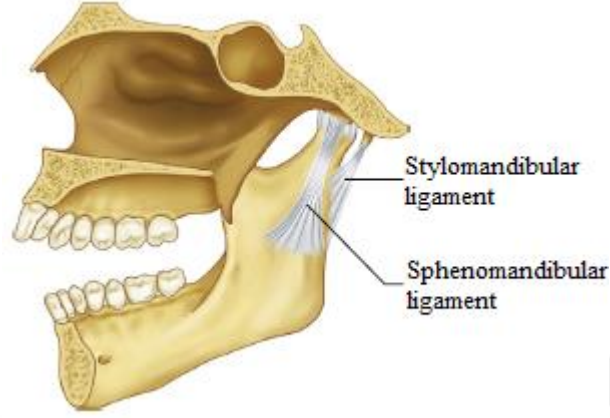
d. Sphenomandibular Ligament

TME'nin aksesuar ligamentlerindedir. Sphenoid kemikten lingula mandibulaya uzanan ligamentöz bir yapıdır. Mandibular hareketler üzerinde fonksiyonel bir rolü bulunmamaktadır (Mohl ve ark., 1988; Ash ve Ramfjord, 1995; Loughner ve ark., 1997; Okeson, 1998; Yengin, 2000).

e. Stylomandibular Ligament

Styloid prosten angulus mandibulanın posterior kenarına doğru yönelir, aksesuar ligamentlerindedir (Şekil 7). Ligamentin büyük kısmı medial pterygoid kasın fasyasına doğru yönelirken, bir kısmı mandibula içine bağlanır. Stylomandibular ligament çene açılırken dinlenme pozisyonunda olmasına karşın, aşırı protruziv ve

mediotruziv hareketleri ve mandibulanın yukarı doğru rotasyonunu engeller (Burch, 1970; Hesse ve Hansson, 1988; Mohl ve ark., 1988; Ash ve Ramfjord,1995; Okeson, 1998; Yengin, 2000).



Şekil 7. TME'nin aksesuar ligamentleri (Okeson, 2013).

2.1.7 Çiğneme Kasları

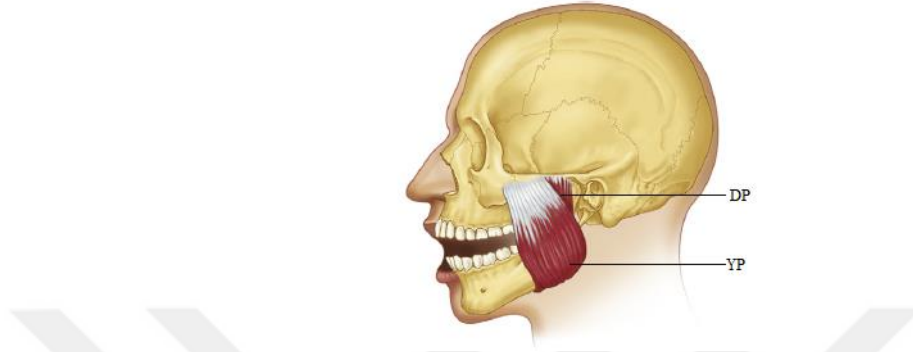
Çene eklemini hareket ettiren birincil derecede yapılar olan çiğneme kasları 4 çift kasta oluşmaktadır. Bunlar masseter, temporal, medial pterygoid ve lateral pterygoid kaslardır. Bu kaslar V. kranial sinirin mandibular dalı tarafından innerve edilmektedir (Milorio ve ark., 2004). Bunların dışında digastrik kas da çiğneme kası olmamasına rağmen çiğneme işlevinde büyük rol üstlenmektedir (Okeson, 2003).

Çiğneme kasları, anatomik olarak basit ve kompleks kaslar olmak üzere iki grupta incelenebilir. Lateral pterygoid ve digastrik kaslar basit kaslardan sayılmaktadır. Bu kaslar, fonksiyonel mandibula hareketleri ortaya çıkarmak için büyük miktarda güç harcamaya ihtiyaç duymazlar. Kompleks kaslar, pek çok aponevroza ve değişen boyutlara sahip temporal, masseter ve pterygoid kaslardan oluşur. Bu gruptaki kasların lifleri obliktir ve kasılma sırasında birbirlerine göre açıları artmaktadır (Bumann ve Lotzmann, 2009).

a. Masseter Kas

Dikdörtgen şeklinde bir kas olan masseter kası, zigomatik arkın alt kısmından orijin alıp mandibula ramusu dış yüzeyinin neredeyse tamamını kaplayarak alt kenarına kadar uzanır (Şekil 8). Yüzeysel ve derin olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (DeBrul, 1980; Ide ve Nakazawa, 1991; Norton, 2011). Esas görevi ağız kapatmak olan bu kas,

etkin bir çiğneme sağlayacak şekilde güçlü bir kastır. Yüzeysel parçası protrüzyonda, derin kısmı ise mandibulayı bir miktar geriye çekerek retrüzyonda rol oynar. Masseter kası tek taraflı olarak kasıldığında, mandibulanın lateral hareketlerine de yardımcı olmaktadır (Ash ve Ramfjord, 1995; Okeson, 1998; Yengin, 2000; Kang ve Bao, 2006).

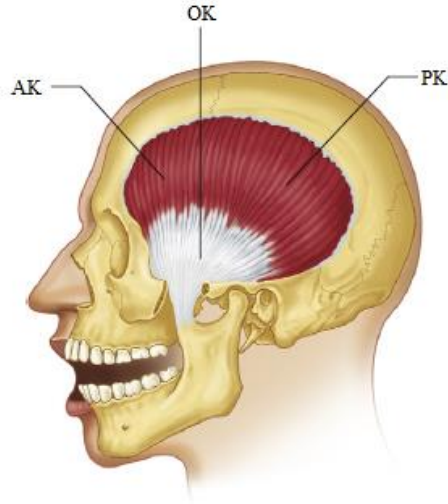


Şekil 8. Masseter kas. DP: Derin parça, YP: Yüzeysel parça (Okeson, 2013).

b. Temporal Kas

Temporal kas en güçlü çiğneme kaslarından. Yelpeze şeklindeki bu kas orijini temporal fossadan almaktadır. Lifleri zigomatik arkta geçerek koronoide ve mandibular ramusun anterior sınırına yapışmaktadır. Liflerin yönüne ve fonksiyonuna göre 3 kısımda incelenebilir. Anterior kısım genellikle vertikal liflerden oluşurken, orta kısım oblik, posterior kısım horizontal liflerden oluşmaktadır (Şekil 9). Liflerin yönlenme doğrultusu temporal kasın hareketini belirlemektedir. Anterior kısım kasıldığında mandibula yukarı doğru hareket ederken, orta bölümün kasılması mandibulanın kapanmasından ve geriye yönelmesinden sorumludur. Posterior liflerin asıl fonksiyonu, mandibulayı yukarı kaldırmak ve bir miktar geriye almaktır (Okeson, 2003; Bumann ve Lotzmann, 2009). Çeneyi kapatmaya yardımcı olan temporal kas, horizontal ve oblik seyreden lifleri nedeniyle mandibula retrüzyonunda da görev almaktadır (Okeson, 1998; Miloro ve ark., 2004).

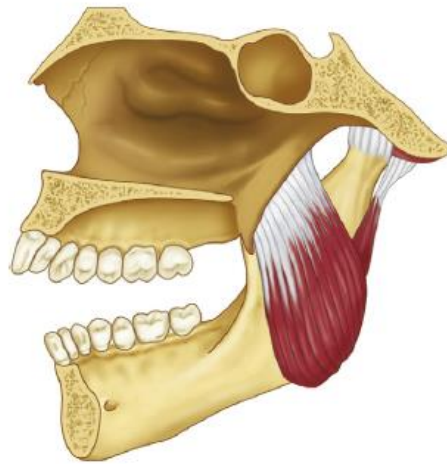
Kas liflerinin açılması sebebiyle kapatma hareketini koordine edebilir, mandibulanın konumundan sorumlu en önemli kastır (Bourbon, 1995; April, 1998; Çalikkocaoğlu, 1998).



Şekil 9. Temporal kas. **AK:** Anterior kısım, **OK:** Orta kısım, **PK:** Posterior kısım (Okeson, 2013).

c. Medial Pterygoid Kas

Temporal kas ve masseter kas ile birlikte çeneyi kapatan kaslardandır. Fossa pterygoidea ile pterygoid çıkıntının lateral kısmının iç yüzeyinden başlayan lifleri aşağıya, dışa ve arkaya seyreden medial pterygoid kas, angulus mandibulanın iç yüzünde sonlanmaktadır (Bumann ve Lotzmann, 2009), (Şekil 10). Anatomik ve fonksiyonel olarak masseteri karşılar. Çift taraflı kasıldığında, mandibulanın kapanışını sağlar, aynı zamanda protrüzyonda da etkilidir. Tek taraflı kasılması, mandibulanın mediotruziv hareketini oluşturur (Bourbon, 1995). Lateral pterygoid kasla birlikte karşı tarafa doğru rotasyon yaptırır ve aynı tarafta çeneyi öne doğru çeker (Fletcher, 2011; Norton, 2011).

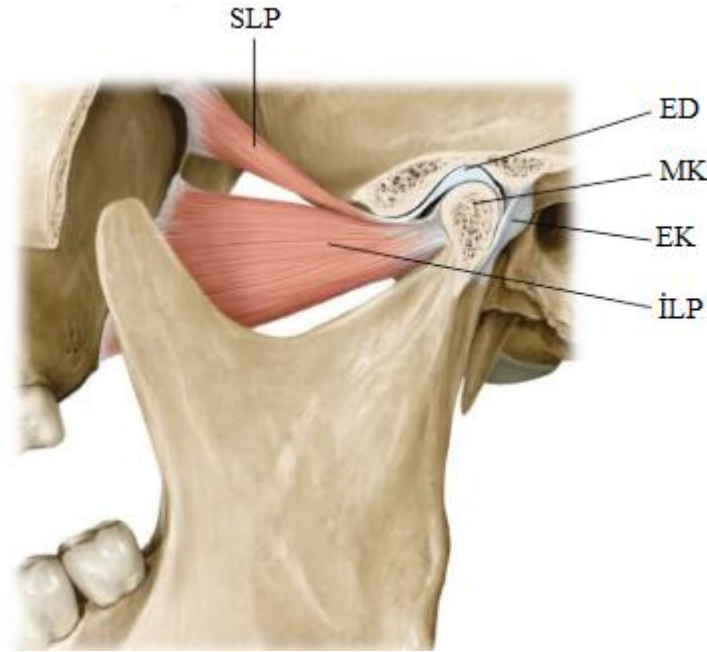


Şekil 10. Medial pterygoid kas (Okeson, 2013).

d. Lateral Pterygoid Kas

Ağzın açılmasından primer olarak sorumlu olan kastır. Inferior ve superior olmak üzere iki kısımdan oluşur. Inferior karın, sphenoid kemiğin lateral pterygoid laminasının lateral yüzünden orijin alıp geri, yukarı ve dışa doğru ilerleyerek kondil boynuna yapışır. Superior karın, sphenoid kemiğin büyük kanadının infratemporal yüzünden orijin alıp eklem kapsülü, eklem diski ve kondil boynuna yapışır (Ash ve Ramfjord, 1995; Okeson, 1998; Yengin, 2000; Kang ve Bao, 2006), (Şekil 11).

Primer görevi ağzı açmak olan inferior lateral pterygoid kasın, çift taraflı kasılması, kondillerin artiküler eminens boyunca aşağı kayarak mandibulanın ileri alınmasına, tek taraflı kasılması kondilin mediotruziv hareketine ve mandibulanın karşıt yöne lateral hareketine neden olur. Açma hareketi sırasında inferior lateral pterygoid kas aktifken, superior lateral pterygoid kas aktif değildir. Yalnızca elevatör kaslarla birlikte özellikle güçlü çiğneme darbeleri sırasında ve dişler kapanışa geldiğinde aktifleşir (Okeson, 2008).



Şekil 11. Lateral pterygoid kas. **SLP**: Süperior lateral pterygoid kas, **İLP**: İnferyor lateral pterygoid kas, **MK**: Mandibular kondil, **ED**: Eklem diski, **EK**: Eklem kapsülü.

(<https://treningogrehab.no/arsaken-smerter-kjeveledd-tmd/>)

e. Digastrik Kas

Digastrik kas hyoid üstü kas grubundan olup, anterior ve posterior olmak üzere iki karından oluşur. Çiğneme kası olarak değerlendirilmese de yutkunma fonksiyonlarında önemli rolü vardır (Bumann ve Lotzmann, 2002; Norton, 2011).

2.1.8 Temporomandibular Eklem İnnervasyonu

TME, onu kontrol eden kaslara duyusal ve motor innervasyon sağlayan trigeminal sinir tarafından innerve edilir. Auriculotemporal sinir eklem arkasında mandibular sinirden ayrılır, lateral ve superiora doğru seyrederek eklem arkasına sarılır ve innervasyonun çoğu bu sinir tarafından sağlanmış olur (Fernandes ve ark., 2003). Anterior kısmı masseterik sinir ve derin temporal sinirden de dal alır (Bumann ve Lotzmann, 2002).

2.1.9 Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu

TME zengin vaskülarizasyona sahiptir, eklemi çevreleyen çeşitli damarlar tarafından beslenir. Primer olarak süperfisiyal temporal arter, median meningeal arter ve maksiller arterin diğer dalları tarafından vaskülarizasyonu sağlanmaktadır. Kondil, etrafında bulunan arter ağlarının yanı sıra inferior alveoler arterden de beslenir. Venöz drenaj süperfisiyal temporal ven, maksiller plexus ve pterygoid plexus tarafından karşılanır (Okeson, 2008).

2.2 Temporomandibular Eklem Biyomekaniği

TME son derece karmaşık bir eklemdir. Tek bir kemiğe bağlı iki tane eklem bulunması, çiğneme sisteminin fonksiyonunu daha da karmaşık hale getirmektedir. Her bir eklem kendi içinde fonksiyonunu yerine getirmesine rağmen, hareket esnasında diğerini de etkilemektedir. Çiğneme sisteminin fonksiyon ve disfonksiyonlarının anlaşılması için TME'nin biyomekaniğinin iyi bir şekilde bilinmesi gerekmektedir.

TME birleşik bir eklemdir. Yapısı ve fonksiyonu iki ayrı sistemden oluşmaktadır:

- İlk sistem, alt eklem boşluğundaki dokuları, kondil ve eklem diskini içermektedir. Disk, medial ve lateral diskal ligamentlerle kondile sıkıca bağlıdır. Bu nedenle, diskin kondilin eklem yüzeyi üzerindeki rotasyonu bu yapılar arasında oluşan tek fizyolojik harekettir. Disk ve kondille olan bağlantısını içeren kondil-disk kompleksi, TME'nin rotasyonel hareketlerinden sorumlu sistemdir.

- İkinci sistem ise, üst eklem boşluğundadır. Kondil-disk kompleksi ile birlikte mandibular fossayı içermektedir. Disk ile fossa arasında sıkı bir bağlantı olmadığı için, eklem diskinin üst yüzeyi ile fossa arasında translasyon hareketi gerçekleşmektedir. Eklem diski, her iki eklem sistemine de katılarak gerçek bir eklem yüzeyi gibi davranmaktadır (Okeson, 2013).

TME'nin eklem yüzeyleri arasında birleşmeye yönelik bir bağlantı yoktur. Ancak yüzeyler, eklem stabilizasyonu için sürekli temas halinde olmalıdır. Eklem stabilitesi, kas tonusu ve ligamentlerin yardımı ile sağlanmaktadır. Kas aktivitesi arttıkça, kondilden diske, diskten fossaya doğru artan bir kuvvet akışı olur. Bu durum, eklem yapılarında intraartiküler basıncın artmasına sebep olmaktadır. İntraartiküler basınç, eklem yüzeylerinin bir arada tutulmasını sağlayıp eklemi disloke olmaktan korumaktadır (Smith ve ark, 1986; Boyd ve ark., 1990). Eklem diskinin kapladığı alan, intraartiküler basınca göre değişmektedir. Eklem fonksiyonda olduğu zamanlarda basınç artmakta, diskin kapladığı alan daralmakta, kondil diskin intermediate zonuna yerleşmektedir. Dinlenme halinde olduğu gibi intraartiküler basınç azaldığında, disk daha geniş bir alanda konumlanmaktadır. Diskin daha kalın olan ön ve arka parçaları, boş alanı doldurma eğilimiyle rotasyon hareketi gösterir. Rotasyonun yönü, diskin ön ve arka sınırında bağlantıda olduğu yapılar tarafından belirlenir (Okeson, 2013).

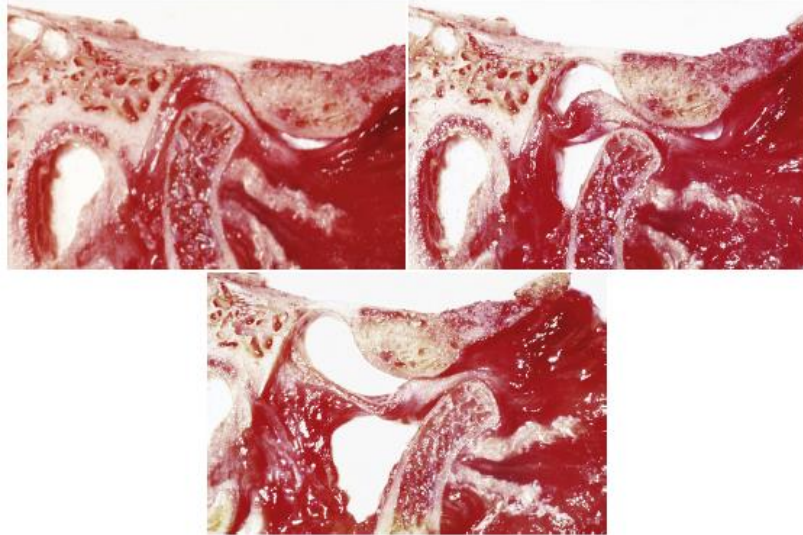
Disk, arka sınırında, retrodiskal dokularla bağlantılıdır. Superior retrodiskal lamina içerdiği elastik liflerden dolayı, diskin hareketine göre retraksiyon kuvveti uygulamaktadır. Ağız kapalı pozisyondayken, disk üzerindeki kuvvet minimum düzeydedir. Ağız açılırken, kondilin artiküler eminensten aşağı doğru hareketinde, superior retrodiskal lamina gerilir ve diski geri çekmek için daha fazla kuvvet uygulamaya başlar. Çenenin en ileri pozisyonunda, superior retrodiskal laminanın gerilmesiyle oluşan posterior retraksiyon kuvveti maksimumdur. Bu kuvvet diski kondil üzerinde, posteriorda, rotasyonda tutar. TME fonksiyonunun temeli bu harekettir. Superior retrodiskal lamina, diski kondil üzerinde posterior olarak geri çekebilen tek yapıdır, ancak bu retraksiyon kuvveti sadece mandibulanın geniş açıldığı hareketler sırasında mevcuttur.

Eklem diskinin ön sınırına superior lateral pterygoid kas yapışmaktadır. Bu kas aktifken diski anteriora ve mediale doğru çekmektedir. Ancak aynı zamanda kondil boynuna da bağlandığı için, kasın diski diskal boşluğa doğru çekmesi engellenmiş olur.

Ağzın açılması sırasında inferior lateral pterygoid kas kondili ileri doğru çekerken superior lateral pterygoid kas inaktif durumdadır, bu nedenle disk kondil ile birlikte ileri doğru hareket etmez (Şekil 12). Superior lateral pterygoid kas sadece ağzın kapanması sırasında, elevatör kasların hareketiyle bağlantılı olarak aktive olur.

Superior lateral pterygoid kas inaktif iken, diskin kondil ile translasyonunu sağlayan faktörler eklem içi basınç ve diskin morfolojisidir. Normal koşullarda, kondilin eklem yüzeyi diskin intermediate zonunda konumlanır. Translasyon sırasında, artan eklem içi basıncın etkisiyle disk alan daralır, kondilin intermediate zondaki konumu sabitlenir ve disk kondil ile beraber translasyona zorlanır. Bu nedenle diskin morfolojisi, fonksiyon sırasındaki uygun pozisyonun korunmasında son derece önemlidir. Morfoloji değiştiğinde, eklem biyomekaniği de değişir. Böylelikle disfonksiyon semptomları başlar.

İstirahat pozisyonundayken superior lateral pterygoid kasın disk üzerine uyguladığı anteromedial kuvvet, superior retrodiskal lamina tarafından uygulanan retraksiyon kuvvetini aşmaktadır. Bu nedenle istirahat pozisyonunda, disk kondil üzerindeki en anterior pozisyonunda konumlanır ve kondil, diskin intermediate ve posterior zonları ile temas halinde bulunur.



Şekil 12. Ağız açılırken kondil ve diskin hareketi. Kondil fossadan ayrılırken, disk kondil üzerinde posterioara doğru rotasyonel hareket yapar. Rotasyon hareketi baskın olarak alt eklem boşluğunda meydana gelirken, translasyon hareketi ağırlıklı olarak üst eklem boşluğunda gerçekleşir.

Kondil, superior retrodiskal laminanın retraktif kuvveti superior lateral pterygoidin kas tonusundan daha büyük olmasına neden olacak kadar ileri doğru hareket ettiğinde, disk, geriye doğru, posterior olarak rotasyon yapar. Kondil istirahat pozisyonuna döndüğünde, bir kez daha superior lateral pterygoidin tonusu baskın hale gelir ve disk ileri doğru pozisyonlanır. TME fonksiyonunda bu temel ilkelerin tam olarak kavranması eklem disfonksiyonunun anlaşılması için çok önemlidir.

TME'nin normal biyomekanik fonksiyonu, aşağıdaki ortopedik ilkeleri takip etmelidir:

- Ligamentler, TME fonksiyonuna aktif olarak katılmazlar. Belli hareketlere izin verirken belli eklem hareketlerini kısıtlayan kılavuz olarak görev alırlar. Eklem hareketlerini hem mekanik hem de nöromuskuler refleks aktivitesi ile kısıtlarlar.
- Ligamentler gerilmez ancak kuvvet uygulandığında uzayabilirler. Uzun süre bu duruma maruz kalınması ligamentlerin deforme olup orijinal boyutlarına geri dönememesiyle sonuçlanır. Bu da eklemde disfonksiyon semptomlarının başlamasına sebep olur.
- TME'nin eklem yüzeyleri sürekli temas halinde tutulmalıdır. Bu temas eklemleri çeken kaslar tarafından sağlanır (Okeson, 2013).

2.3 Temporomandibular Düzensizlikler

1989'da Bell (1989) tarafından önerilen 'Temporomandibular Düzensizlikler' (TMD) terimi, yalnızca TME ile ilişkili problemleri değil, çevre dokuların patolojilerini ve çiğneme kaslarına ait her türlü hastalığı da içeren genel bir terminolojiyi ifade etmektedir. Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) tarafından da kabul edilen ve günümüzde yaygın olarak kullanılan bir terimdir (Kurt, 2005).

Temporomandibular eklem düzensizlikleri başlıca semptomu çiğneme kasları, kulak bölgesi ve TME'de lokalize ağrı olarak gösterilen; zaman zaman ağız açıklığında kısıtlılık ve eklem sesleri ile belirgin fonksiyon kaybının eşlik ettiği, hastanın yaşam kalitesini düşüren, toplumda sık görülen bir rahatsızlıktır. (Fredriksson ve ark., 2006; Güven ve ark., 2007).

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi (AAOP) TMD'leri üç ana kategoride incelemiştir. Bunlar kraniyal kemikleri (mandibula dahil) içeren düzensizlikler, TME düzensizlikleri ve çiğneme kasların hastalıklarıdır (de Leeuw ve Klasser, 2013), (Tablo 1).

TME düzensizlikleri kapsül içi ve kapsül dışı olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Kapsül içi düzensizlikler (internal düzensizlik/içyapı düzensizlikleri) kondil ile disk arasındaki normal anatomik ilişkinin bozulduğu durumları ifade ederken, kapsül dışı düzensizlikler TME kasları ve çevre yapıların rahatsızlıklarıyla ilgilidir (De Rossi ve ark., 2014).

Tablo 1. Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi tarafından Tempromandibular Düzensizliklerin sınıflandırması

	Teşhis
Kraniyal kemikleri içeren düzensizlikler	Konjenital anomaliler: aplazi, hipoplazi, hiperplazi, displazi Edinilmiş bozukluklar: Neoplazi, fraktür
TME Düzensizlikleri	Şekil değişiklikleri Kondil-disk kompleksi düzensizlikleri: Redüksiyonlu disk deplasmanı, Redüksiyonsuz disk deplasmanı Dislokasyon İnflamatuvar durumlar: Sinovit, kapsülit Artrit Ankiloz Neoplazi
Çiğneme kası düzensizlikleri	Lokal kas ağrısı Myofasial ağrı Myospazm Myozit Koruyucu kas kasılması

2.3.1 Temporomandibular Düzensizliklerin Epidemiyolojisi

TMD'nin prevalansına yönelik olarak yapılan ve birçok popülasyonu içeren araştırmalar sonucunda, popülasyonun büyük bir yüzdesinde TMD belirtileri görülürken sadece %3,6-7 'sinin tedaviye ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (Greene ve Marbach, 1982). Toplumda temporomandibular eklem düzensizlikleri semptomlarından en az birinin görülme sıklığı % 33'tür. De Kanter ve ark. (1993), 6577 birey ile gerçekleştirdiği çalışmada, bireylerin %4 ünün tedaviye başvuracak şiddette bulgulara sahip olduğunu rapor etmiştir. TME düzensizliklerinin bulgu ve belirtilerinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde, yaşla birlikte azaldığı görülmektedir (Koidis ve ark., 1993;

Greene, 1994; Schmidtkauisaho ve ark., 1994). TMD en çok 20-40 yaş aralığında gözlenmekte (Dworkin ve ark., 1990; De Kanter ve ark., 1993), 60 yaş üstünde nadir görülmektedir (Osterberg ve ark., 1992; Greene, 1994; Ow ve ark., 1995). Magnusson ve ark. (1991; 1993) ise, 20 ve 25 yaşlarında olan bireylerde, aktif tedavi talebinin %3-4 olduğunu bildirmiştir. TMD'lerin görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (Truelove,1992; Koidis, 1993).

2.3.2 Temporomandibular Düzensizliklerin Semptomları

Tüm kompleks sistemlerde olduğu gibi, TME'de de şu genel kural geçerlidir:

Normal fonksiyonu bozan olayların fizyolojik tolerans sınırını aşmasıyla birlikte semptomlar oluşmaya başlar. TMD'ye sahip bireylerde semptomlardan sadece bir tanesi öne çıkabileceği gibi birden fazla semptom da aynı anda bulunabilir.

Temporomandibular düzensizliği olan hastalarda görülen ana belirtiler şunlardır:

- Eklem sesleri, klik veya krepitasyon
- Çene hareketlerinde kısıtlılık veya fonksiyon bozukluğu
- Palpasyonda ve çene hareketleri sırasında eklem bölgesinde ağrı
- Çiğneme kaslarında ağrı ve yorgunluk
- Baş ve kulak ağrısı
- Deviasyon ve defleksiyon (Kaplan ve Assael, 1991; McNeill, 1997).

2.3.3 Temporomandibular Düzensizliklerin Sınıflandırılması

TME hastalıkları ile ilgili çeşitli sınıflamalar bulunmaktadır. Bu karışıklıkları sona erdirmek amacıyla Welden Bell (1986) tarafından geliştirilip Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA)'nin birkaç düzeltmesi ile kabul edilen ve Okeson (1996) tarafından modifiye edilen sınıflama, halen geçerliliğini korumaktadır (Okeson, 2008), (Tablo 2).

Bu sınıflama, tüm TMD'leri benzer klinik özelliklere sahip 4 kategoriye ayırmaktadır:

- Çiğneme kası düzensizlikleri
- Temporomandibular eklem internal düzensizlikleri
- Kronik mandibular hipomobilité
- Gelişim bozuklukları

Her kategori klinik farklılıklarına göre alt gruplara ayrılmaktadır.

Tablo 2. Welden Bell (1986) tarafından geliştirilip, Amerikan Orofasiyal Ağrı akademisi ile Uluslararası Başağrısı Birliği'nin ortak birkaç düzeltmesi ile kabul edilmiş olan Temporomandibular Düzensizlikler Sınıflaması.

I. Çiğneme kaslarına ait rahatsızlıklar
1.Koruyucu kas kasılması 2. Lokal kas ağrısı 3. Miyofasyal ağrı 4. Miyospazm 5. Miyozit ve diğerleri
II. Temporomandibular eklem düzensizlikleri
1. Kondil-disk kompleksinde düzensizlik A.Disk deplasmanı B.Redüksiyonlu disk dislokasyonu C.Redüksiyonsuz disk dislokasyonu 2. Eklem yüzeylerinin yapısal uyumsuzluğu A.Şekil değişiklikleri i. Disk ii. Kondil iii. Fossa B. Adezyonlar i. Disk-kondil arasında ii.Disk-fossa arasında C. Sublüksasyon (hipermobilite) D. Spontan dislokasyon 3. TME'nin inflamatuvar hastalıkları A. Sinovit/kapsülit B. Retrodiskit C. Artritler i. Osteoartrit ii. Poliartirit D. İlgili yapıların inflamatuvar hastalıkları i. Temporalis tendiniti ii. Stylomandibular ligament inflamasyonu
III. Kronik mandibular hipomobilite
1. Ankiloz A. Fibröz B. Kemiksel 2. Kas kontraksiyonu A. Miyostatik B. Miyofibrotik 3. Koronoid impedansı

Tablo 2. Welden Bell (1986) tarafından geliştirilip, Amerikan Orofasiyal Ağrı akademisi ile Uluslararası Başağrısı Birliği'nin ortak birkaç düzeltmesi ile kabul edilmiş olan Temporomandibular Düzensizlikler Sınıflaması (devamı).

IV. Gelişim bozuklukları
1. Konjenital ve gelişimsel kemik rahatsızlıkları
A. Agenezi
B. Hipoplazi
C. Hiperplazi
D. Neoplazi
2. Konjenital ve gelişimsel kas rahatsızlıkları
A. Hipotrofi
B. Hipertrofi
C. Neoplazi

2.3.4 Temporomandibular Düzensizliklerde Tanı Kriterleri (DC/TMD)

Farklı meslek gruplarının orofasiyal şikayetlerin tanısında ortak bir karara varabilmeleri için uluslararası geçerliliği olan, güvenilir ve basit standart bir şema hazırlanmıştır. Bu tanı şeması, Temporomandibular Düzensizlikler için Araştırma Tanı Kriterleri (Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) (RDC/TMD) olarak adlandırılmış olup Amerika Ulusal Dental ve Kraniofasiyal Araştırma Enstitüsü (NIDCR) ve bir uluslararası klinik araştırma uzmanları ekibi tarafından yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilmiştir (Dworkin ve LeResche, 1992).

RDC/TMD'ye göre temporomandibular düzensizlikler 3 gruba ayrılmıştır:

Grup I: Kas rahatsızlıkları

- a) Miyofasiyal ağrı
- b) Ağız açmada kısıtlılık olan miyofasiyal ağrı

Grup II: Disk deplasmanları

- a) Redüksiyonlu disk deplasmanı
- b) Ağız açmada kısıtlılık olan redüksiyonsuz disk deplasmanı
- c) Ağız açmada kısıtlılık olmayan redüksiyonsuz disk deplasmanı

Grup III: Artralji, artrit, artroz

- a) Artralji
- b) Temporomandibular eklemin osteoartriti
- c) Temporomandibular eklemin osteoartrozu

RDC/TMD biyopsikososyal model içinde tanı ve sınıflandırma yapan iki eksenli bir sistemdir. Axis 1, fiziksel muayenenin değerlendirilmesini sağlar ve Axis 2 ile koordinelidir. Axis 2, biyopsikososyal faktörlerin tanımlanmasına yardımcı olur. Axis 1’de, çiğneme kasları ve TME’deki rahatsızlıkları teşhis etmeye yarayan kriterler mevcut iken; Axis 2’de ise ağrının şiddeti, ağrı nedeniyle fonksiyon kaybı, depresyon ve somatizasyon gibi ağrının ve psikososyal durumun değerlendirilmesine yönelik kriterler mevcuttur. Zaman içerisinde Axis 1’in orofasiyal şikayetlerin tanısında yetersiz kalmasıyla, tanı algoritmalarının güvenilirlik ve geçerliliği üzerine çalışmalar devam etmiş ve mevcut protokol Temporomandibular Düzensizlikler için Tanı Kriterleri (DC/TMD) olarak güncellenmiştir (Schiffman ve ark., 2014).

Bu protokol, on iki orofasiyal tanı için yeni kriterleri içermektedir. DC / TMD, çene bölgesinde kasların, eklemlerin, diskin ve sublüksasyonun veya bu bölgeyle ilgili baş ağrısının neden olduğu şikayetleri sınıflandırmaktadır.

Bu protokolün bir uzantısı olarak, Peck ve ark. (2014) tarafından geliştirilen, yaygın olmayan temporomandibular düzensizlikleri de kapsayan sınıflama şu şekildedir:

I. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM HASTALIKLARI

1. Eklem ağrısı

A. Artralji

B. Artrit

2. Eklem düzensizlikleri

A. Disk düzensizlikleri

1. Redüksiyonlu disk deplasmanı

2. Kilitlenmeli redüksiyonlu disk deplasmanı

3. Ağız açıklığında kısıtlılık olan redüksiyonsuz disk deplasmanı

4. Ağız açıklığında kısıtlılık olmayan redüksiyonsuz disk deplasmanı

B. Diğer disk düzensizliklerinden farklı olan hipomobilité düzensizliği

1. Adezyonlar/Yapışıklıklar

2. Ankiloz

a. Fibröz

b. Osseöz

C. Hiper-mobilité düzensizlikleri

1. Dislokasyonlar

- a. Sublüksasyon
- b. Lüksasyon
- 3. Eklem düzensizlikleri
 - A. Dejeneratif eklem hastalıkları
 - 1. Osteoartroz
 - 2. Osteoartrit
 - B. Sistemik artritler
 - C. Kondilizis/İdiyopatik kondiler rezorpsiyon
 - D. Osteokondritis dissekans
 - E. Osteonekrozis
 - F. Neoplazm
 - G. Sinoviyal kondromatozis
- 4. Fraktürler
- 5. Konjenital/Gelişimsel düzensizlikler
 - A. Aplazi
 - B. Hipoplazi
 - C. Hiperplazi

II. ÇIĞNEME KASI DÜZENSİZLİKLERİ

- 1. Kas ağrısı
 - A. Miyalji
 - 1. Lokal miyalji
 - 2. Miyofasiyal ağrı
 - 3. Yansıma gösteren miyofasiyal ağrı
 - B. Tendonit
 - C. Miyozit
 - D. Spazm
- 2. Kontraktürü
- 3. Hipertrofi
- 4. Neoplazm
- 5. Hareket düzensizlikleri
 - A. Orofasiyal diskinezi
 - B. Oromandibular disteni

6. Sistemik ya da santral ağrı düzensizliklerine bağlı çiğneme kası ağrısı

A. Fibromiyalji/Geniş yayımlı ağrı

2.4 TME İnternal Düzensizlikleri

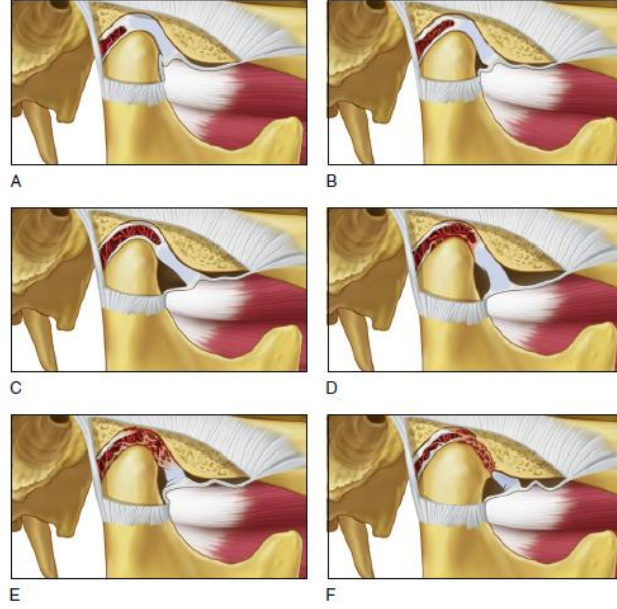
Eklem yüzeyi ile disk, kondil ve glenoid fossa arasındaki anatomik ve fonksiyonel ilişki bozulduğu için oluşan ve çoğunlukla ilerleyen, disfonksiyonun ilk işaretleriyle başlayıp osteoartrit ile sonuçlanabilen olaylar dizisidir. Bu olayların oluş sırası aşağıdaki gibidir:

1. Normal, sağlıklı eklem
2. Diskal ligamentlerin uzamasına sebep olan makrotravma ve eklem yüzeylerinde değişikliğe sebep olarak yüzeyler arası sürtünmesiz hareketi azaltan mikrotavmaya bağlı olarak normal kondil-disk ilişkisinin bozulması
3. Kondil ve disk arasında anormal translasyon hareketi başlar.
4. Diskin posterior bandı incelir.
5. Diskal ve inferior retrodiskal ligamentlerde daha fazla uzama meydana gelir.
6. Disk fonksiyonel olarak yer değiştirir.
 - Redüksiyonlu disk deplasmanı (Klik/Popping/Resiprokal klik)
 - Redüksiyonsuz disk deplasmanı (Kapalı kilitlenme)
7. Retrodiskit
8. Osteoartrit (Okeson, 2013), (Şekil 13).

2.4.1 Kondil-Disk Kompleksi Düzensizlikleri

Kondil-disk kompleksi düzensizlikleri, eklem diski ve kondil arasındaki normal ilişkinin bozulmasıyla oluşmaktadır. Sağlıklı bir artiküler disk, morfolojisi ve intraartiküler basıncın etkisiyle hareket sırasında kondil üzerindeki yerini korumaktadır. Disk ile kondil arasındaki diskal bağlar, diskın kondil üzerinde translasyon hareketi yapmasına izin vermemektedir, dolayısıyla kondil ile disk arasında gerçekleşen tek hareket rotasyondur. Translasyon hareketi ise, kondil-disk kompleksi ile mandibular fossa arasında gerçekleşmektedir. Diskin morfolojisi değişir ve diskal ligamentler uzarsa, disk kondilin artiküler yüzeyi boyunca kaymaya başlar. Bu tür bir patolojik hareketin derecesi, diskın morfolojisinde meydana gelen değişikliklere ve diskal bağların uzama miktarına bağlıdır. Ligamentler kollajen fibrillerden oluştuğu için esnek değildir ve

gerilmezler. Bu nedenle ligamentler uzadığı zaman eklemin biyomekaniği sıklıkla değişmektedir ve bu değişiklik çoğunlukla kalıcı olmaktadır.



Şekil 13. Tempromandibular eklem internal düzensizliklerinin aşamaları. **A.** Sağlıklı TME, **B.** Anterior disk deplasmanı, **C.** Anterior disk dislokasyonu, **D.** Retrodiskal dokuların sıkışması, **E.** Retrodiskit ve doku yıkımı, **F.** Osteoartrit (Okeson, 2013).

Disk in ileriye doğru hareketi, diskal ligamentlerin uzunluğu ve diskin posterior bandının kalınlığıyla belirlenir. Superior lateral pterygoid kasın disk üzerinde anteromedial yöndeki kuvveti uzun süre devam ederse diskin posterior bandında incelmeye olur ve disk anteromedial yönde daha fazla yer değiştirir. Kondil diskin posterior bandında konumlanır ve bu durum **anterior disk deplasmanı** olarak adlandırılır (Foucart, 1998; Okeson, 2013).

Hastalar, disk deplasmanını, genellikle hareket sırasında oluşan anlık ve ağrısız bir his olarak tanımlamaktadır. Disk bu daha anteromedial pozisyondayken, eklemin fonksiyonu tehlikeye girmektedir. Ağız açılıp kondil öne doğru hareket ederken, kondil ve disk arasında kısa bir translasyon hareketi oluşur. Translasyon hareketinin devamında, kondil diskin posterior bandından kayıp intermediate zona yerleşir, kondil ve disk birlikte hareket eder.

Bu fonksiyonel ilişkinin en önemli özelliği, hareket sırasında artan intraartikülerin basıncın etkisiyle, kondilin normal kondil-disk ilişkisini yeniden sağlamak için disk boyunca öne doğru bir miktar yer değiştirmesidir. Genellikle bu ani

harekete ‘klik’ sesi eşlik eder. Disk ve kondilin normal ilişkisi klik sesiyle beraber yeniden kurulur ve bu ilişki, açılma hareketinin geri kalanı boyunca korunur.

Kondilin geri dönme hareketinde ise, süperior retrodiskal laminanın gerilmiş fibrilleri, diskin kondil ile birlikte kapalı eklem pozisyonuna dönmesine yardımcı olur. Disk ile kondilin normal ilişkisi, intraartiküler basınç nedeniyle korunmaktadır. Ancak, ağız kapatıldıktan sonra intraartiküler basıncın düşmesi sonucu, disk bir kez daha süperior lateral pterygoid kas etkisi ile öne doğru yer değiştirir. Yer değiştirmenin hafif olduğu birçok durumda bu hareket sırasında klik sesi alınmaz. Ağız kapalı pozisyondayken kas tonusunun varlığı, diski en anteromedial konumda tutmaya çalışmaktadır. Superior lateral pterygoid kasın aktivitesi yüksek olduğu zaman, diskin pozisyonundaki etkisi daha büyük olmaktadır.

Sadece açılış hareketi sırasında gözlemlenen klik sesi, internal düzensizliğin en erken aşamalarını ifade etmektedir. Eğer bu durum devam ederse internal düzensizliğin ikinci aşaması gerçekleşir. Diskin lateral pterygoid kasın kuvveti ile kronik olarak anteromedialde konumlanması, diskal ligamentlerin ve inferior retrodiskal laminanın uzamasına, diskin posterior bandının giderek incelmeye ve kondilin daha posteriorde konumlanmasına neden olur (Westesson ve ark., 1985; Yılmaz ve Toller, 2002; Guler ve ark., 2003). Disk ve çevresindeki dokuların morfolojik değişikliklerine bağlı olarak, ağız kapanmadan hemen önce ikinci bir klik sesi alınır. Bu aşamada oluşan ses ‘resiprokal klik’ olarak tanımlanmaktadır (Farrar ve McCarty, 1979).

Anterior disk deplasmanı olgularında klik ve resiprokal klik seslerinin oluşum aşamaları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Ağız açma esnasında, kondil diskin posterior bandından intermediate zondaki normal pozisyonuna doğru hareket ederken ilk klik sesi oluşmaktadır. Sağlanan normal kondil-disk ilişkisi ile açma hareketi devam etmektedir.
- Kapama sırasında, kondil kapalı eklem konumuna yaklaşıncaya kadar normal ilişki korunmaktadır.
- Kapalı eklem pozisyonuna yaklaşıldığında, superior retrodiskal laminanın disk üzerindeki retraksiyon kuvveti azalmaktadır.
- Disk morfolojisi ve superior lateral pterygoid kasın etkisiyle, disk hareketin başladığı daha anteriordaki pozisyonda konumlanmaktadır. Kondilin diskin

posterior bandı üzerindeki son hareketiyle, ikinci bir klik sesi olan resiprokal klik oluşmaktadır.

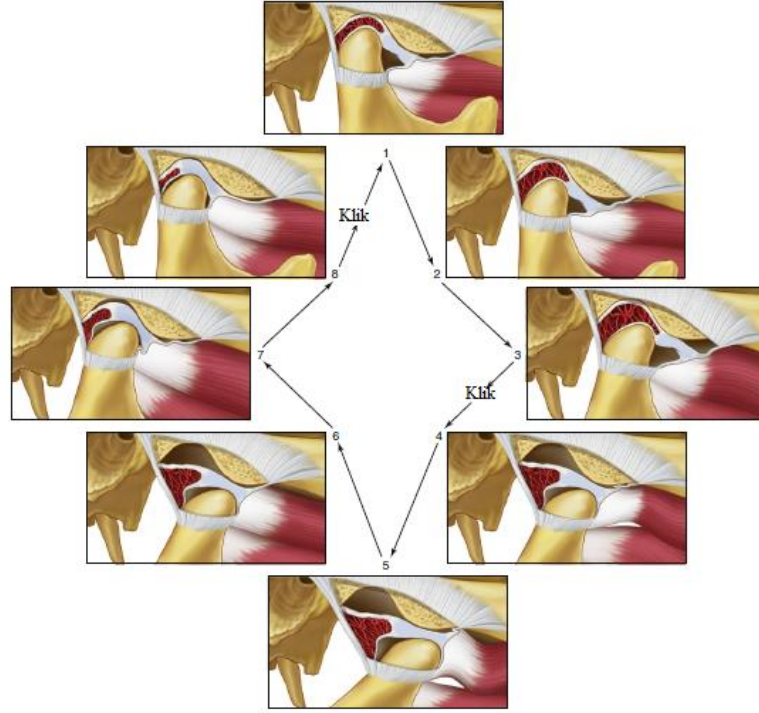
Ağzın açılması esnasında oluşan klik, disk-kondil morfolojisine, superior lateral pterygoid kasın ve retrodiskal laminanın çekimine bağlı olarak hareket sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Resiprokal klik ise hemen hemen her zaman, kapanmaya veya intercuspal pozisyona yakın zamanda gerçekleşir. Disk kaslar tarafından anteriora yer değiştirdiğinde, süperior retrodiskal lamina hafifçe uzar. Bu durum uzun süre devam ederse esnekliği bozulabilir. Süperior retrodiskal lamina, disk üzerinde geri çekme kuvveti uygulayabilen tek yapıdır. Bu kuvvetin dışında diski posteriora çekecek başka bir mekanizma yoktur.

Disk yapısının incelik düzleşmesi sonucu, diskin kondil üzerindeki stabilizasyonu bozulmaya başlar. Disk ile kondil arasındaki translasyonel hareketler artar ve superior lateral pterygoid kasın da etkisi altındaki disk anteriora doğru migrasyona zorlanır. Bunun sonucunda, kondil, posterior bandı yakalayamaz ve normal kondil-disk ilişkisi gerçekleşemez. Kondil diski öne doğru sıkıştırır. Diskin anteriomedial pozisyonuyla kondilin translasyonu engellenmiş olur. Ağız açıklığında kısıtlılık yaratan bu durum **anterior disk dislokasyonu** olarak adlandırılır.

Mandibula çeşitli lateral veya protrusiv doğrultularda hareket ettirilerek, kondilin posterior bandı yakalayıp intermediate zona oturması sağlanır ve kilitli durum çözülür. Bu klinik tablo **redüksiyonlu disk dislokasyonu**dur. Kilitlenmenin ciddiyetine, süresine ve eklemdaki yapıların bütünlüğüne bağlı olarak ağrının eşlik edebildiği bir durumdur. Eğer akut bir şekilde gelişmişse, eklem ağrısı sadece eklem ligamentlerinin uzamasıyla ilişkilidir. Kilitlenme atakları daha sık ve kronik hale geldikçe, ligamentler kalıcı şekilde zarar görür ve innervasyon kaybolur. Ağrı, ilgili ligamentlerden çok retrodiskal dokuların üzerindeki kuvvetlerle ilişkili hale gelir (Şekil 14).

İnternal düzensizliğin bir sonraki aşaması **redüksiyonsuz disk dislokasyonu**dur. Kapalı kilitlenme olarak da adlandırılan bu klinik tablo, kondil disloke olmuş diski yakalayamadığında ortaya çıkar. Diskin konumu kondilin translasyonuna engel olur. Ağız açıklığı, maksimum rotasyon halinde 25-30 mm kadardır. Genellikle unilateral olarak gözlemlendiğinden kendine özgü bir hareket paterni vardır. Etkilenen taraftaki redükte olmamış disk kondilin translasyonuna engel olurken, diğer taraf normal fonksiyonuna devam etmektedir. Bu nedenle ağız açıldığı zaman mandibulada etkilenen tarafa doğru

deviasyon görülmekte, orta hat etkilenen taraf yönünde sapmaktadır. Hasta, etkilenen tarafa doğru normal lateral hareketini sağlayabilirken, diğer tarafa doğru olan lateral harekette kısıtlanmayla karşılaşır. Ağrı bu duruma sürekli eşlik etmediği halde hastalar, mandibular hareketlerde zorlandığı zaman ağrı bildirebilir (Roberts ve ark., 1985; Tallents ve ark., 1993; Katzberg ve ark., 1996).

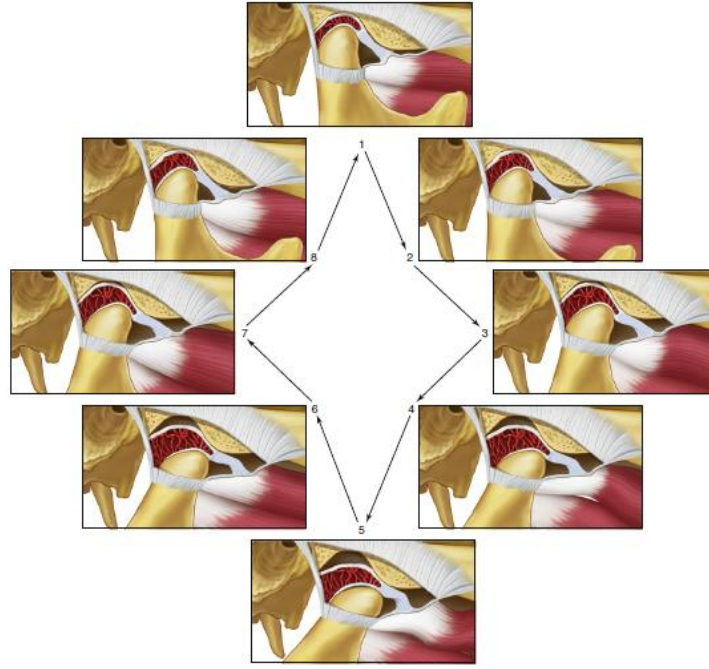


Şekil 14. Redüksiyonlu disk dislokasyonu şematik görünümü (Okeson, 2013).

Kapalı kilitleme devam ederse, kondil kronik olarak retrodiskal dokular üzerinde konumlanır. Bu dokular, kuvveti kabul etmek için uygun anatomik yapıya sahip değildir. Bu nedenle, kuvvet uygulandığında dokular deformasyona uğrayarak fibrotik ve avasküler bir hal alır (Isberg ve ark., 1986; Holmlund ve ark., 1992; Yılmaz ve Toller, 2002). Bu yıkım ile birlikte doku inflamasyonu gelişir (Şekil 15).

2.4.2 Eklem Yüzeylerinin Yapısal Düzensizlikleri

a. Adherens/Adezyon: Sinoviyal sıvı ile yeterli bir şekilde lubrike edilen eklem yüzeyleri sağlam ve pürüzsüzdür, neredeyse sürtünmesiz olarak birbirlerine doğru hareket ederler. Ancak herhangi bir sebeple sinoviyal sıvının miktarı veya kalitesi azalır, eklem yüzeyleri arasındaki sürtünme artar; dolayısıyla yüzeyler aşınıp parçalanmaya veya yapışıklıklara yatkın hale gelir.



Şekil 15. Redüksiyonsuz disk dislokasyonu şematik görünümü (Okeson, 2013).

Artiküler yüzeylerdeki geçici yapışıklık *adherens*, kalıcı yapışıklık ise *adezyon* olarak adlandırılmaktadır. Yeterli sıvı varlığında bile eklem yüzeyleri arasında *adherens* gelişebilir. Bir eklem statik olarak yüklendiğinde, daha önce emilmiş olan sinoviyal sıvı eklem yüzeylerinden salınarak yüzeylerin lubrikasyonunu sağlar (*weeping lubrikasyon*). Eklem hareket ettiği anda, periferindeki sıvı rezervuarları yüzeyleri yeniden lubrike edip gelecekteki yüklemeler için hazır hale getirir (*boundary lubrikasyon*). Eğer statik yüklenme uzun bir süre devam ederse, *weeping lubrikasyon* sağlanamaz ve eklem yüzeylerinde yapışıklık meydana gelir. Statik yüklenme durdurulup hareket başladığında, yapışan yüzeyleri birbirinden ayıracak kadar enerji harcanana kadar eklemden sertlik hissi oluşur ve mandibular hareketin normal aralığına dönüşünü gösteren bir klik sesi hissedilir. Bu ses yapışan yüzeylerin birbirinden ayrıldığını göstermektedir. Geçici yapışıklıklar sebebiyle oluşan klik, statik yüklenme periyodunu takiben sadece bir kez oluşmaktadır. Bu özelliğiyle disk düzensizlikleriyle ilişkili klikten ayırt edilebilmektedir. Klik sesinden sonra *boundary lubrikasyon* gerçekleşir ve sonraki açma kapama hareketleri esnasında herhangi bir klik sesi duyulmaz. Disk düzensizliklerinde ise, her açma kapama hareketi esnasında klik sesi tekrarlanır.

*Adherens*ler, disk ile kondil arasında ya da disk ile fossa arasında görülmektedir. Alt eklem boşluğunda meydana geldiklerinde, kondil ve disk birbirine yapışır ve

aralarındaki rotasyon hareketi engellenir. Üst eklem boşluğunda meydana geldiklerinde, disk ve fossa birbirine yapışarak normal translasyon hareketi engellenmektedir (Nitzan ve Dolwick, 1991; Nitzan ve ark., 1992). Hastanın ağız açıklığı 25-30 mm civarındadır. Kapalı kilitlenme ile benzer bir klinik durum söz konusudur.

Adherensin uzun bir süre devam etmesi halinde, eklem yapıları arasında fibröz doku gelişirse klinik tablo adezyona dönüşebilir. Bu durum normal kondil-disk-fossa fonksiyonunu daha kalıcı bir şekilde sınırlayan mekanik bir bağlantıyı ifade eder (Murakami ve ark., 1992).

Makrotravma ve mikrotravma, eklem yüzeylerinde değişikliğe sebep olarak, adezyon problemlerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Adezyona neden olan spesifik yaralanma türü kapalı kilitlenmedir. Retrodiskal dokuların travma ya da cerrahi müdahale gibi sebeplerle deformasyona uğraması sonucu oluşan hemartroz da adezyon oluşmasına sebep olan etiyolojik faktörler arasındadır.

TME'de, yüzeyler birbiriyle yakın temas halindedir. Bu nedenle, yüzeylerin morfolojik özellikleri de birbirine çok yakındır. Gelişimsel koşullara, travmaya veya inflamatuvar eklem hastalıklarına bağlı olarak diskin, kondilin veya fossanın morfolojisi değişebilir. Bu yapıların herhangi birindeki değişiklik tüm sistemin dengesini bozabilir ve uzun dönemde disfonksiyona sebep olabilir (Okeson, 2013).

b. Sublüksasyon: Maksimum açılma sırasında, kondillerin lateral kutupları öne doğru ilerler ve klinik olarak gözlenebilen bir preauriküler depresyona neden olur. Bu duruma *sublüksasyon* veya *hipermobilite* denir (Bell, 1990). Patolojik değil anatomik nedenlere dayanmaktadır. Artiküler eminensi kısa, dik bir posterior eğime sahip olan ve daha uzun ve düz anterior eğimle devam eden bir TME'de ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.

c. Spontan dislokasyon: Zaman zaman ağız normal sınırlarının ötesinde açılır ve mandibula kilitlenir. Buna *spontan dislokasyon* veya *açık kilitlenme* denir. Redüksiyonsuz disk dislokasyonu ile birlikte görülen kapalı kilitlenme ile karıştırılmamalıdır. Spontan dislokasyon görüldüğü zaman hasta ağzını kapatamaz. Bununla birlikte, genellikle sublüksasyon eğilimi gösteren bir eklemde ortaya çıkar. Patolojik bir durumun sonucu değildir. Maksimum açılma sınırının ötesinde zorlanan herhangi bir TME'de spontan dislokasyon meydana gelebilir (Okeson, 2013).

2.4.3 İnflamatuvar Eklem Hastalıkları

İnflamatuvar eklem hastalıkları, eklem yapısını oluşturan çeşitli dokuların iltihaplandığı bir bozukluk grubudur. Eklem yapılarının herhangi biri veya tamamı söz konusu olabilir. Bu kategoriye uyan bozukluklar sinovit, kapsülit, retrodiskit ve artritir. Ağrının anlık ve eklem hareketiyle ilişkili olduğu disk düzensizliklerinin aksine inflamatuvar bozukluklar, sürekli donuk ağrı ile karakterizedir. Klinik bulgular birbirine benzediği için, inflamatuvar rahatsızlıkları birbirlerinden klinik olarak ayırt etmek genellikle zordur (Holmlund ve ark., 1989; Gynther ve ark., 1994).

a. Sinovit: Sinoviyal dokuların inflamasyonu sonucu oluşan durumdur (Stegenga ve ark., 1991; Gynther ve ark., 1994). Eklem hareketiyle artan sürekli intrakapsüler ağrı ile karakterizedir.

b. Kapsülit: Kapsüler ligamentin inflamasyonu sonucu oluşmaktadır. Genellikle kondilin lateral kutbu palpasyona şiddetli ağrı ile cevap vermektedir. Statik eklem pozisyonunda görülen şiddetli ağrı, eklem hareketi ile birlikte genellikle artmaktadır. En önemli etiyolojik faktör makrotravmadır. Komşu dokuların yıkım ve inflamasyonuna sekonder olarak da gelişebilmektedir.

c. Retrodiskit: Retrodiskal dokular yüksek vaskülarizasyon ve innervasyona sahiptir. Bu nedenle fazla kuvveti tolere edemezler. Disk inceliş ligamentler uzadıkça, kondil retrodiskal dokular üzerinde konumlanıp baskı uygulamaya başlar. Böylelikle yıkım ve inflamatuvar yanıt oluşur (Holmlund ve ark., 1992). Diğer inflamatuvar bozukluklarda olduğu gibi retrodiskal dokuların inflamasyonunda da klinik tablo, sürekli, sıklıkla fonksiyonda artan ağrı, TME bölgesinde hassasiyet ve ağız açıklığında kısıtlılık şeklindedir. Retrodiskitte en yaygın etken travmadır. Özellikle ağız açık şekilde gerçekleşen travmalarda, kondil direkt olarak retrodiskal dokulara baskı uygular ve bu durum da yaralanmaya yol açar. Mikrotravma da retrodiskite neden olmaktadır (Kurita ve ark., 2000; Yengin, 2000).

d. Artrit: Kemikte destrüktif değişiklikler söz konusudur. TME'de en sık görülen artrit tiplerinden biri osteoartritir. Osteoartrit, kondil ve fossanın kemik eklem yüzeylerinin değiştiği yıkıcı bir süreçtir. Genellikle eklem artan yüklenmesine karşı vücudun tepkisi olarak kabul edilir (Stegenga ve ark., 1989). Kuvvet uygulanmaya devam ettikçe, eklem yüzeyi yumuşar (kondromalazi) ve subartiküler kemik rezorbe olmaya başlar. İlerleyen dejenerasyon subkondral kortikal tabakanın kaybı, kemik erozyonu ile

sonuçlanır (Stegenga ve ark., 1991). Radyografik bulgular osteoartritin ilerleyen aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Mandibular hareketler esnasında kreptasyon sesi alınmaktadır (Okeson, 2008).

Osteoartrit, eklemin aşırı yüklenmesiyle ortaya çıksa da en yaygın olarak disk dislokasyonu (DeBont ve ark., 1986; Mills ve ark., 1994) veya perforasyon (Helmy ve ark., 1988) ile ilişkilidir. Disk disloke olup retrodiskal dokular yıkıma uğrayınca, kondil artiküler fossa ile doğrudan ilişki haline geçer, böylece yıkıcı süreç hızlanır. Zamanla yoğun fibröz artiküler yüzey yok olur ve kemik değişiklikleri görülür. Radyografik olarak, yüzeyler aşınmış ve düzleşmiş görünmektedir. Bu yüzeylerin herhangi bir hareketi ağrı oluşturur, bu nedenle çene fonksiyonu genellikle çok kısıtlıdır. Osteoartrit, inflamatuvar bozukluklar kategorisinde olmasına rağmen, gerçek bir inflamatuvar durum değildir. Yükleme azaldığında, artritik durum adaptif hale gelir. Adaptif evre osteoartroz olarak adlandırılmaktadır (Stagenga ve ark., 1989; Boering, 1966).

2.5 Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin Etiyolojisi

TME hastalıklarının etiyolojisinde pek çok faktör etkili olup, genellikle oldukça kompleks bir yapı söz konusudur. Travma, bireye bağlı anatomik özellikler, hormonal faktörler ve psikolojik faktörler Temporomandibular Düzensizliklerin etiopatogenezinde rol oynayan önemli faktörlerdendir (Truelove ve ark., 1992).

2.5.1 Travma

TME'de internal düzensizliğe neden olan en yaygın etkidir. Makrotravma ve mikrotravma olmak üzere iki alt grupta incelenir.

Makrotravma, eklemden yapısal değişikliklere yol açan ani kuvvetleri içermektedir. Yüze alınan darbe, oral entübasyon, dental veya cerrahi girişimler esnasında oluşabilir (Laskin, 1994). Ani gelişen bir makrotravma, diskal ligamentlerin uzamasına yol açarak, disk deplasmanı veya dislokasyonuyla sonuçlanabilir. Akut travmanın, internal düzensizliğin etiyolojisinde başlatıcı faktör olarak %39-%43 arasında etkili olduğu bulunmuştur (Harkins, 1985; Westling ve ark., 1990, Pullinger, 1991).

Mikrotravma ise diş sıkma, diş gıcırdatma gibi durumlarda ekleme aşırı ve devamlı yük gelmesi sonucu oluşur. Normal bir bireyde çiğneme esnasında yaklaşık 27 kg'lık bir ısırma kuvveti uygulanırken, maksimum istemli ısırma 70 kg'dır. Bruksizm

esnasında ise 440 kg'a kadar çıkabilen yüklemeler, anatomik yapılar için hasar verici büyüklüktedir (Kavuncu, 2002).

Aşırı fonksiyonel yüklenme, travmaya bağlı oluşan internal düzensizliğin bir diğer nedenidir. Artiküler yüzeyleri örten yoğun fibröz bağ dokusu, yüzeyler arası sıvı akışının sağlanması için belli bir miktarda yüklemeye ihtiyaç duymaktadır. Ancak bu yüklenme dokuların fonksiyonel sınırını aşarsa, kollajen fibriller parçalanır ve kollajen ağının sertliğindeki azalma artiküler yüzeylerde yumuşamayla sonuçlanarak kondromalaziye sebep olur. Kondromalazinin bu aşaması reversibldir ancak, yüklenme, eklem dokularının kapasitesini aşmaya devam ederse, geri dönüşümsüz değişiklikler meydana gelebilir. Fibrilasyon bölgeleri gelişmeye başlar, bu da artiküler yüzeylerin fokal pürüzlenmesiyle sonuçlanabilir (Dijkgraaf ve ark., 1995). Sürtünme karakteristikleri değişerek artiküler yüzeylerde yapışıklıklara yol açar ve kondil-disk hareketinin mekaniği bozulmaya başlar. Devam eden yapışıklık veya pürüzlülük hareket sırasında diskal ligamentlerde gerginlik oluşturur, bu durum sonunda disk deplasmanlarına neden olur (Stegenga, 1991).

Yüklenme ile ilgili bir diğer değerlendirilen konu da hipoksi/reperfüzyon teorisidir. İntraartiküler basınç artışı, kapiller permeabilite basıncını aştığı zaman geçici hipoksi meydana gelmektedir (Nitzan ve Marmary, 1997; Nitzan, 2003). Aşırı yüklenmenin ortadan kalkması ile kapillerlerin reperfüzyonu sonucu bu durum düzelmektedir. Hipoksi-reperfüzyon siklusu esnasında non-enzimatik olarak reaktif oksidatif radikal açığa çıktığı, salınan serbest radikallerin eklem yüzeylerinin lubrikasyonunda önemli rolü olan hyaluronik asidi yıkıma uğrattığı bildirilmiştir (Nitzan, 2001; Zardeneta ve ark., 2000; Nitzan ve Etsion, 2002; Tomida ve ark., 2004). Bu durum sonucunda eklem yüzeylerinin sürtünmesiz hareketi bozularak disk deplasmanlarına zemin hazırlanmış olur. Serbest radikallerin ayrıca hiperaljezik durumlarla da ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Milam ve Schmitz, 1995; Aghabeigi ve ark., 1997; Milam, 1998; Yamaguchi ve ark., 2005).

Dejeneratif eklem değişikliği, kapsül içi düzensizliğin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (Stegenga ve ark., 1989; 1991; 1992). Artiküler yüzeylerde gelişen dejenerasyon, ağız açılırken posteriora rotasyon yapması beklenen diskin anteriora yer değiştirmesine yol açabilmektedir. Travma veya aşırı fonksiyonel yüklenmeye bağlı diskin yer değiştirmesi sonucu, sekonder dejeneratif eklem değişikliği oluşabilmektedir

(DeBont ve ark., 1986). Yaşlanma ile birlikte dejenerasyonun görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır (Tanaka ve ark., 2008).

2.5.2 Bireye Bağlı Anatomik Özellikler

1. Artiküler eminensin dikliği: Artiküler eminensin dikliği her hastada değişmektedir. Posterior eğimin diklik derecesi, kondil-disk fonksiyonunu büyük ölçüde etkilemektedir. Düz eminense sahip bir hastada ağız açma sırasında, diskin kondil üzerindeki posterior rotasyonu minimal düzeyde olmaktadır. Diklik arttıkça, kondilin ileri doğru translasyonu sırasında disk ve kondil arasında daha fazla rotasyonel hareket gerekmektedir (Bell, 1990). Bu nedenle, dik eminensi olan hastaların, fonksiyon sırasında daha fazla kondil-disk hareketi gösterme olasılıkları yüksektir. Bu abartılı kondil-disk hareketinin, ligamentlerin uzamasını arttırıp disk düzensizliklerine neden olabileceği öngörülse de, ancak eklem fonksiyonu ve yükleme miktarı ile ilişkili diğer faktörlerle birleştiğinde önem arz ettiği sonucuna varılmıştır (Hall ve ark., 1985; Alsawaf ve ark., 1989; Kersten, 1989; Ren ve ark., 1995; Okeson; 2013).

2. Kondil ve fossanın morfolojisi: Otopsi çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre (Solberg, 1985), kondil ve fossa morfolojisinin diski yer değiştirmeye yatkın hale getirebileceği düşünülmektedir. Ters V şekilli temporal bileşenlerle eklem yapan eğimli kondiller, disk düzensizliklerine ve dejeneratif eklem hastalıklarına karşı daha savunmasız görünmektedir. Daha düz, daha geniş kondillerin gelen kuvveti daha iyi dağıttığı ve daha az yükleme sorununa yol açtığı rapor edilmiştir (Okeson, 2013).

3. Ligamentler: Ligamentler eklemde belirli hareketlerini kısıtlamak için kılavuz görevi görmektedir. İçerdikleri kollajen liflerin kalitesi ve bütünlüğü hastadan hastaya değişmektedir ve bunun sonucu olarak bazı eklemler diğerlerine göre daha gevşek yapıda bulunmaktadır. Ligamentlerin gevşekliğinin, östrojen seviyesindeki artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Gage, 1985; Aufdemorte ve ark., 1986). Bu durum, kadınlarda TME düzensizliği insidansının fazla olmasını açıklayan birçok faktörden birini temsil etmektedir.

4. Superior lateral pterygoid kas: Diske ve kondil boynuna değişken derecelerde bağlanan superior lateral pterygoid kasın, kondil boynuna olan bağlantısı diskten fazlaysa, kas fonksiyonunun disk pozisyonu üzerinde daha az etkiye sahip olacağı düşünülmektedir. Diske olan ataçman daha büyükse, kas fonksiyonu disk pozisyonunu daha fazla etkileyecektir. Bu anatomik varyasyon, bazı hastalarda diskin, herhangi bir

linik bulgu olmaksızın hızlı bir şekilde yer değiştirmesini açıklamaktadır (Wongwatana, 1994).

2.5.3 Hormonal Faktörler

Temporomandibular eklem düzensizliği ve ağrısı ile ilişkili olan etkenler arasındadır. Premenstrüel fazın da TMD semptomlarında artış ile ilişkili olduğu görülmüştür. Oral kontraseptiflerin kullanımı da TMD ağrısı ile ilişkili bulunmuştur (LeResche ve ark., 2003). Östrojenin ağrı yollarında önemli bir faktör olduğu bulunmuştur, bu da östrojenin değişen seviyelerinin nosiseptif iletimi değiştirebileceğini düşündürmektedir (Flake ve ark., 2005).

2.5.4 Psikolojik Faktörler

Psikososyal etkenler TMD’de predispozan faktörler olarak kabul edilir. Anksiyete, depresyon ve emosyonel sorunlar genel sağlıkla birlikte TME’yi de etkiler.

Emosyonel gerginlik, kas tonusunu artırır. Bu durum mandibulanın dinlenme pozisyonunu değiştirir, aynı zamanda eklemdeki pasif intraartiküler basıncı da artırır ve disk düzensizliği için direkt neden olabilir. Artan emosyonel stres seviyesi, kas ağrısının oluşmasına neden olan sempatik sinir sistemini aktive eder (Passatore ve ark., 1985; Grassi ve Passatore, 1988), dolayısıyla iç organlara ve önemli kassal ve iskeletsel yapılara giden kan akımı artar. Bu uzamış sempatik sinir sistemi aktivitesi sonucu kas dokusunun etkilendiği, kas tonusunun arttığı ve kaslardaki ağrının buna bağlı olduğu bildirilmiştir (Grassi ve Passatore, 1988; Passatore ve ark., 1985). Psikolojik gerginlikten ilk etkilenen çiğneme kası ise masseterdir (Dalkız ve Beydemir, 2003).

Anksiyete psikososyal etkenlerden biridir. Çalışmalarda TMD’si olan hastalarda, anksiyete seviyesinin sıklıkla yüksek olduğu bildirilmiştir (Solberg ve ark., 1972; Carlson ve ark., 1993). Fakat bu yüksek seviyenin semptomların varlığı nedeniyle mi oluştuğu veya bu yüksek seviyenin mi semptomları oluşturduğu açıklanamamaktadır. Büyük olasılıkla ikisi de mümkündür (Okeson, 1998).

Depresyon, TMD ile ilgili diğer bir emosyonel durumdur (Bassett ve ark., 1990; Rugh ve ark., 1993; Magni ve ark., 1993). Bazı otörlere göre, depresyon belirli TMD’de önemli rol oynamaktadır. Bu durum, depresyon TMD’ye yol açar demek değildir fakat depresyonda olan hastalar sıklıkla kronik ağrıdan yakınırlar (Magni ve ark., 1993; Von

Korff ve ark., 1993). TMD semptomları depresyonla birlikte ise tedavisi dental ve depresif faktör tedavisi olmalıdır (Marbach ve ark., 1981; Tversky ve ark., 1991).

2.6 Temporomandibular Eklemde İnflamasyon ve Doku Yıkımı

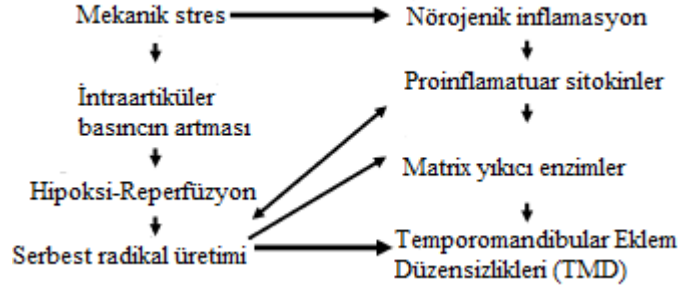
Temporomandibular eklem, ekstraselüler matriks moleküllerinin kompleks yapılanmasından oluşmaktadır. TME'nin artiküler yapısında kollajenler, kıkırdak proteoglikanları ve glikoproteinler bulunmaktadır. Kartilajinöz matriksin kaybı özel ekstraselüler matriks hücrelerinin harabiyeti ile ilişkilidir. Temporal kemiğin ve mandibular kondilin artiküler yüzeyinin fibrokartilajında bulunup artiküler diskin fonksiyonunda görev alan kollajenler dokuların formunu korur ve gerilme kuvvetlerine karşı dayanıklı olmasını sağlar (Fonseca, 2000). Hem enzimatik hem de enzimatik olmayan mekanizmalar TME'nin ekstraselüler matriksinin yıkımından sorumludur (Fonseca, 2000).

Kıkırdak dejenerasyonu ile ilgili birçok hipotez bulunmaktadır. İlk bozulma mekanik, kimyasal veya inflamatuvar olabilmektedir. Matriks yıkımında bu olayların tümü kondrosit veya sinoviyal hücrelerin yıkımına ve ek olarak da proteolitik veya kollejenolitik enzimlerin salınmasına sebep olmaktadır. Kıkırdak dejenerasyonu devam ettiği zaman doku bütünlüğü bozulur, su toplar, fibrile olur, horizontal ayrılma olur ve adezyon oluşur. TME'deki patolojik durum diğer sinoviyal eklemlerdekinin aynısıdır (DeBont ve Stegenga, 1993). Kıkırdak yıkımının ekstrensik ve intrensik olmak üzere iki ana yolla olduğu düşünülmektedir. İntrensik yıkım kondrositler tarafından meydana gelirken, ekstrensik yıkım sinoviyal hücreler, makrofajlar, monositler ve polimorfonükleer lökositlerin ürettiği matriks yıkıcı enzimlerle olmaktadır (DeBont ve Stegenga, 1993).

Doku yıkımı, nötrofiller ve makrofajlar gibi fagositik hücreler tarafından serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin üretilmesine bağlıdır. Başlıca oksidan üretici yollar arasında, miyeloperoksidaz, süperoksit anyonu, demirli iyon, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve peroksinitrit anyonunun oluşumuna sebep olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH) ve nitrik oksit (NO) bulunur. Semptomatik eklemli hastalarda serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROT) dolaylı olarak tanımlanmıştır (Aghabeigi ve ark., 1997).

TMD hastalarında sinoviyal sıvıda çeşitli moleküler olaylar ve inflamatuvar mediatörler tanımlanmıştır; bu da TMD'nin inflamatuvar hastalık ile ilişkili olabileceğini

göstermektedir (Kacena ve ark., 2001). TME'de, ROT birikimi ve inflamatuvar mediatörlerin yanıtının birbirini tetikleyen olaylar olduğu düşünülmektedir (Kawai, 2008), (Şekil 16).



Şekil 16. Dejeneratif Temporomandibular Eklem Düzensizliklerinin oluşum mekanizması.

İnflamatuvar yanıt nedeniyle üretilen birçok interlökin (IL-6, IL-10, IL-4, IL-12, IL-13) TME inflamasyonunda düzenleyici işlevlere sahiptir. Makrofaj türevi sitokinler, endotelial hücreleri ve hücre içi adezyon molekülü ve E-selektin gibi vasküler adezyon moleküllerinin oluşumunu uyarmaktadır. Bu durumun, polimorfonükleer lökositlerin iltihaplı dokuya transmigrasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Aghabeigi ve ark., 1997).

Eklem fizyolojik olmayan mekanik streslere maruz kalması durumunda eklem dokularında oluşan hipoksi bu dokularda serbest radikallerin birikimine sebep olmaktadır. Bu durumun inflamatuvar sitokin ve matriks degrade edici enzimlerin oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (Kawai, 2008). Sinovyal makrofajlar, sinovyal fibroblastlar ve kondrositlerdeki tüm sitokinler, eklem kıkırdağını tahrip eden proteinazların salınımını da indükleyebilmektedir. Bu, internal düzensizliğin kemik yıkımı aşamasını temsil etmektedir. Sinovit, sinoviyal sıvının içeriğini ve viskozitesini değiştirir, eklem kıkırdağının ve diskin lubrikasyonu ve beslenmesinde bozulmaya yol açar. Endojen olarak üretilen sitokinlerden IL-1 ve IL-6, sinovisitler ve kondrositler tarafından üretilen proteinazlar yoluyla doğrudan doku hasarı oluşturur. Bu nedenle, sinoviyal sıvıda saptanan inflamatuvar sitokinler, internal düzensizlik ile ilişkili değişiklikleri teşhis etmek için yararlı belirteçler olabilir (Kubota ve ark., 1998).

2.6.1 Sitokinler

Sitokinler; uyarılmış lenfosit, monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenip salınan, görevi bağışıklık sistemi hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu kontrol edip fonksiyonlarını yönlendirmek ve hücreler arası etkileşimlerini düzenlemek olan, peptid veya glikopeptid yapısındaki maddelerdir (Kılıçturgay, 2003).

Doğal ve sonradan kazanılmış bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salgılanan sitokinler, mikroorganizmalara ve diğer antijenlere karşı bir yanıt olarak üretilip, sitokin ağı denilen birbiriyle ilişkili proteinler sisteminin ve sinyal iletiminin bir parçası olarak işlev görürler. Sinyal iletimi sırasında, farklı sitokinlerin bağışıklık sistemindeki hücrelerin birbirinden farklı yanıtlarını uyarması ve benzer görevlerin de farklı sitokinler tarafından uyarılabilmesi gibi karmaşık etkileşimler oluşur. Bu etkileşimlerin hem koruyucu hem de hasar verici sonuçları ortaya çıkabilir. Sitokinler, sentezlendikleri hücreler üzerine etki ederek otokrin etki, komşu hücreleri etkileyerek parakrin etki veya hormonlar gibi dolaşıma karışıp diğer doku ve organları etkileyerek endokrin etki gösterirler. Değişik hücre tipleri aynı sitokini salgılayabilir ve tek bir sitokin farklı hücre tipleri üzerinde pleiotropik etki gösterebilir. Bu etkiler antagonistik, additif ya da sinerjistik olabilir (Abbas ve ark., 2000). Sitokinler genellikle hücre kaynaklarına göre isimlendirilmektedir. Lenfositler tarafından üretilen sitokinler 'lenfokin', monositler tarafından üretilenler 'monokin' ve tek bir lökosit tarafından üretilip diğer lökositler üzerinde rol oynayan sitokinler ise 'interlökin' olarak tanımlanmaktadır (Abbas ve ark., 2000).

Sitokinler, çok kısa zamanda ve çok düşük konsantrasyonlarda etki ederler. Etkilerini sıklıkla hücre yüzeyindeki spesifik membran reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Bu reseptörlerin ortaya çıkması ve aktivasyonu sitokinlerin kontrolü altındadır (Alstergen ve ark., 2003; Kılıçturgay, 2003). Sitokinler; hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, bağışıklık sisteminin ve hücre metabolizmasının düzenlenmesi, hematopoez, yara iyileşmesi ve kemik formasyonu gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır (Balkwill, 2000). Sitokinler, biyolojik etkileri açısından hormonlara benzemektedir. Sistemik olarak etki göstermekte, inflamasyon, akut faz reaksiyonu ve nöroimmün ağı düzenlemektedirler. Ancak hormonlardan farklı olarak daha geniş bir etki alanları vardır ve kaynakları açısından tek bir organa bağlı bulunmazlar (Balkwill, 2000; 2001).

Sitokin sekresyonu bakteriyel ürünler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel yaralanmalar ve çeşitli inflamatuvar olaylarla uyarılabilirler. İnflamasyonda en önemli sitokinler interlökinler ve tümör nekroz faktör'dür (Bienvenu, 1995; Drenth ve ark., 1995; Armstrong ve ark., 1996; Haeggstrom ve ark., 2002).

Sitokinler, benzer moleküle sahip iki gruba ayrılmaktadır, bunlar proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerdir. Ancak, bu iki grubun işlevleri birbirinden tamamen farklıdır. İlk olarak tanımlanan IL-8'in ardından ona benzer moleküller sitokin olarak adlandırılmıştır. (Baggiolin ve ark, 1997).

İnflamasyonun önemli mediatörleri olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinirler ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar (Tuğlu ve Kara, 2003). İnflamasyon yapan enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, tümöral, vasküler hastalıklar ve travma gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan doku hastalıklarının makrofajları uyarması, bu hücrelerden IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenip salınmasına neden olmaktadır (Shafer ve ark., 1994, Fu ve ark., 1995, Kubota ve ark., 1997, Alstergen ve ark., 2003). Hedef dokuların etkilenme derecesi proinflamatuvar sitokinlerin değişken konsantrasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (Kaneyama ve ark., 2002).

Sinovit oluşumu ve kartilaj dejenerasyonunda önemli etkileri olduğu rapor edilen proinflamatuvar sitokinlerin, kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerine düzenleyici rol oynadıkları, IL-1, TNF- α ve IL-6'nın osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırırken diğer sitokinlerin kemik formasyonunu stimüle ettikleri gösterilmiştir (Shafer ve ark., 1994, Fu ve ark., 1995, Kubota ve ark., 1997).

Temporomandibular Eklemden Proinflamatuvar Sitokinler

İnternal düzensizliklerde, diskin yer değiştirmesinin hastalığın etkeni olduğunu destekleyen görüşler zaman içerisinde disk pozisyonunun TME'de ağrı ve disfonksiyon semptomlarının oluşmasında primer faktör olmadığı yönünde değişmiş, intraartiküler basınçtaki değişikliklerin ve biyokimyasal maddelerin çeşitliliğinin de disfonksiyon semptomlarına neden olduğu bildirilmiştir (Kaneyama ve ark., 2002; Güven ve ark., 2007).

Proinflamatuvar sitokinler eklemden proteinaz salınımını artırabilir, matris yıkım enzimlerinin ve inflamatuvar mediatörlerin oluşmasını stimüle edebilir, kartilaj ile

kemikteki yıkımı teşvik edebilir ve eklemdaki inflamasyonu arttırabilir. Proinflamatuvar sitokinlerin, TME internal düzensizliklerinin ve osteoklastik kemik yıkımının patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Blackwood, 1963; De Bont ve ark., 1986)

Çoğunlukla inflamatuvar stimulusa neden olan proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-8'dir. Bu sitokinler disk dislokasyonu ve osteoartriti olan TME'lerde belirgin seviyelerde tespit edilmiştir. IL-1 β ve IL-6'nın osteoartrit gelişmesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüş, sinoviyal sıvıda bu sitokinlerin mevcudiyetinin artrosentez tedavisinin başarısız olma ihtimalini artırdığı sonucuna varılmıştır (Nouri ve ark., 1984; Hopkins ve ark., 1988; Kaneyama ve ark., 2002; Nishimura ve ark., 2002; Nishimura ve ark., 2004). Bu durum TME patogeneziindeki proinflamatuvar sitokin ağının immünolojik olarak aktive edildiğini göstermektedir (Kubota ve ark., 1997, Suzuki ve ark., 1999).

IL-1 β ve TNF- α 'nın ana rolü proteoglikan ayrışmasıyla kartilajın dekstrüksiyonudur (Saklatvala, 1986; Amer ve Pratta, 1989; Henderson ve Pettipher, 1989; Okada ve ark., 1992). TNF- α 'nın stimülasyonu ile üretilen, IL-8'in T lenfositleri aktive ettiği ve bunun sonucunda da TME'de IL-6'nın salınmasına neden olduğu düşünülmektedir. Eklem aralığı ve sinoviyuma infiltre olan makrofaj ve lenfositlerin, sitokin salınımını indükleyerek TME internal düzensizliğinde rol oynadığı bildirilmiştir (Kopp ve ark., 1983).

İnflamatuvar eklem hastalıklarında ve yaralanmalarda sinoviyal sıvıdaki sitokin dengesi proinflamatuvar sitokinler lehine bozulmaktadır (Hui ve ark., 2012). Sentez ve yıkım aktiviteleri arasındaki dengenin bozulması kartilaj matriksinin dejenerasyonu ile sonuçlanmaktadır (Goldring ve Goldring, 2004). Temporomandibular eklemde inflamasyonu, kartilaj ve kemik dokusunda yıkıma sebep olurken, sinoviyal patolojiler sebebiyle de kartilaj ve kemik dokusunun büyüme ve formasyonunda zararlı değişiklikler oluşturmaktadır (Stabrun ve ark., 1988).

IL-6, monositler/makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi büyük çeşitlilikte hücre tipleri tarafından oluşturulan multifaktöriyel bir sitokindir. Ayrıca T hücreleri ve B lenfositleri, granülositler, düz kas hücreleri, eozinofiller, kondrositler, osteoblastlar, mast hücreleri, glia hücreleri ve keratinositler de uyarı üzerine IL-6 üretebilirler. TNF, IL-1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ile makrofajları aktive eden ajanların da IL-6 yapımını uyardığı saptanmıştır (Akira ve ark., 1990; Bauer ve Herrmann, 1991; Brach ve Herrmann, 1992).

IL-6, enfeksiyon ya da yaralanma ile başlayan inflamatuvar ve immün cevapta büyük rol oynamaktadır. IL- 6'nın biyolojik aktivitesi iki membranlı glikoproteinden oluşan yüksek afinitedeki reseptör kompleksine bağlanmasıyla başlamaktadır (Kaneyama 2005).

Çalışmalarda TME internal düzensizliği bulunan bireylerde IL-6 seviyesi yüksek bulunmuştur (Kubato ve ark., 1998; Sato ve ark., 2003). IL-6 seviyesinin osteoartritli hastalarda yüksek seyretmesi, osteoartritin kronik destrüktif bir inflamasyonu içermesiyle ve etkili bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın inflamasyonu modüle etmeye çalışmasıyla açıklanabilir. (Sandler ve ark., 1998; Nishimura ve ark., 2002). Fu ve arkadaşları sinoviyal sıvıdaki IL- 6 seviyesinin dejeneratif eklem hastalığı olan hastaların radyografik bulgularıyla ve eklem bölgesindeki ağrı ile pozitif korelasyonda olduğunu bildirmişlerdir. IL-6'nın in vitro ortamda osteoklast aktivitesini arttırdığı ve kemik rezorpsiyonuna yol açtığı görülmüştür. Radyograflarda görülen kondildeki dejeneratif değişikliklerin sinoviyal sıvıdaki IL- 6 konsantrasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Fu ve ark., 1995a; 1995b). Temporomandibular eklem düzensizliği olan hastaların diğer eklemlerinin sinoviyal sıvısında yüksek seviyede IL-6 bulunmasıyla, IL-6'nın osteoartrit ve romatoid artiritin patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (Shinmei ve ark., 1989; Wilbrink ve ark., 1991; Lotz ve ark., 1992; Neidel ve ark., 1995; William ve Dayer, 1995). IL- 6 seviyesindeki artış; hidroartrit, pseudogut, herhangi bir sebebe bağlı olmadan ortaya çıkan inflamatuvar eklem rahatsızlığı ve travmatik eklem hastalığı gibi non-romatizmal durumlardaki sinoviyal efüzyonda meydana gelmektedir. Sinoviyal hücrelerden IL-6'nın sentezlenmesi ve yaralanmaya karşı oluşturulan cevaptaki rolü dejeneratif eklem hastalığında IL-6'nın önemli bir yere oturmasına yol açmıştır (Sandler ve ark., 1998). İnternal düzensizliği olan hastaların sinoviyal sıvısındaki IL-6 konsantrasyonları ile akut sinovit arasında ilişki bulunmuş, sinoviyal sıvıdaki IL-6 konsantrasyonunun internal düzensizliği ve osteoartriti olan TME'lerde sinovit göstergesi olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (Sandler ve ark., 1998; Shafer ve ark., 1994; Kuboto ve ark. 1998; Nishimura ve ark., 2002). Sato ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada, IL-6 sinoviyumda uzanan hücrelerde ve kan damarlarının periferinden infiltre olan mononükleer hücrelerde bulunmuştur. IL-6'nın sadece sinoviyal dokulardan değil sinoviyal sıvılardan da sentezlenebildiği rapor edilmiştir.

Temporomandibular eklemin tedavisi açısından proinflamatuvar sitokinlerin osteoklastogenezis üzerindeki etkilerinin araştırılması çok önemlidir. IL-6 osteoklastik kemik bozukluğu olan TME'li hastalarda, bu hastalıktan korunmaları için iyi bir tedavi hedefi olarak düşünülebilir. Ancak temporomandibular eklem düzensizliğinin patogenezinde yer alan enfeksiyon ağının rolünün ve IL-6 ile osteoklastlar arasındaki ilişkinin anlaşılması için bu hücrelerin fonksiyonlarının ve patofizyolojik ilişkilerinin çalışılması gerekmektedir. Temporomandibular eklem hastalarındaki teşhis ve tedavinin tanımlanması, bu sitokinlerin hastalığın derecesini değerlendirmek için monitörize edilmesi faydalı olabilir ve bu sitokinlerin lavaj ile uzaklaştırılması TME düzensizliklerinin klinik problemlerinin çözülmesinde faydalı olabilir (Kaneyama ve ark., 2003).

2.6.2 Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilebilen oksijen, nitrojen ve karbonil türlerini içeren bir moleküller grubudur (Valko ve ark., 2007). Serbest radikaller kararsız ve kısa ömürlüdür. Eşleşmemiş elektronların çift oluşturma eğilimlerinden dolayı son derece yüksek reaktiviteye sahiptir, elektron kaybederek indirgen veya elektron kazanarak oksidan gibi hareket etme eğilimindedir. Hücre ve doku fonksiyonu için gerekli biyomolekülleri okside etme kapasitesine sahiptir. Hücrelerde metabolik dengenin bir parçası olarak sürekli yapım halindedir (Aksoy, 1991; Palmieri ve Sblendorio, 2007).

Serbest radikalleri oluşturan mekanizmalar; endojen sistemler ya da ekzojen uyaranlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Endojen kaynaklar tarafından üretilen serbest radikaller aerobik solunum sırasında katalize edilen oksijenlerin yan ürünü olarak, düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından ya da inflamasyon sırasında nötrofil ve makrofajların aktivasyonu sonucu oluşabilir. Zihinsel stres veya vücut yorgunluğundan kaynaklanan stres sonucu toksik yan ürün olarak serbest radikal üretimi ve kortizol ve katekolamin gibi hormonların reaksiyonları da endojen mekanizmalardan sayılmaktadır (Pham-Huy ve ark., 2008; Sarma ve ark., 2010; Sen ve ark., 2010). Virüsler, ilaç toksikasyonları, sigara dumanı, iyonize ve ultraviyole radyasyon, antineoplastik ajanlar, hiperbarik oksijen, trisiklik antidepressanlar, krom, nikel, civa gibi metal iyonları, mineral tozlar, ozon, karbon monoksit, silika gibi

vücudumuzun maruz kaldığı çeşitli patolojik ve fizikokimyasal etkenler ekzojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunmaktadır (Atmaca ve Aksoy, 2009; Valko ve ark., 2006).

Serbest radikaller düşük yoğunluktaiken infeksiyöz ajanlara karşı savunma, detoksifikasyon, nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, intrasellüler depolardan Ca^{+2} salınımı, bazı sitokinler ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi yararlı etkilere sahiptir. Fakat birikimi artıkça zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır. Yüksek konsantrasyonda serbest radikal birikimi lipidler, membranlar ve proteinleri etkileyip hasara uğratabilir. DNA üzerinde değişikliklere neden olarak, hücrenin apoptoz veya nekrozuna neden olabilir. Serbest radikallere bağlı DNA, protein ve lipit hasarlarının kanser, ateroskleroz, eklem hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojilerin etiolojisinde ve ilerlemede anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür (Valko ve ark., 2006; 2007).

Serbest radikallerin biyolojik ortamdaki türleri reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) olmak üzere ikiye ayrılır. ROT, oksijen radikallerini ve radikal olmayan reaktif oksijen türlerini kapsayan genel bir terimdir. RNT de, fizyolojik önemi olan bir diğer serbest radikal türüdür (Chapple ve Matthews, 2007).

Biyolojik sistemdeki serbest radikallerin en önemlileri oksijenden türeyen serbest radikallerdir. Moleküler oksijen (O_2), insan vücudundaki bütün hücrelere kolaylıkla girebilen ve yapısı itibariyle radikal olmaya çok müsait bir moleküldür. Oksidatif fosforilasyon sürecinde elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenlerin yan ürünü olarak yüksek derecede reaktif ürünler oluşur (Esposito ve ark., 2006; Çanakçı ve ark., 2005). Serbest radikal denilince akla serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tanımlamayla reaktif oksijen türleri (ROT) gelmektedir (Çanakçı ve ark., 2005).

Serbest radikallerin aerobik hücrelerde en önemli tepkimeleri moleküler oksijen ve reaktif türlerinden olan süperoksit anyonu ve hidroksil radikali, peroksitler ve geçiş metallerinin olduğu tepkimelerdir (Zwart ve ark., 1999).

Çeşitli reaktif oksijen ve nitrojen türleri ve sembolleri Tablo 3'te görülmektedir. (Waddington ve ark., 2000; Çanakçı ve ark., 2005).

Tablo 3. Çeşitli reaktif oksijen ve nitrojen türleri ve sembolleri.

Reaktif Oksijen Türleri (ROT):
1.Radikal Olan Reaktif Oksijen Türleri
- Süperoksit Radikali (O ₂ [•])
- Hidroksil Radikali (OH [•])
- Alkoksil Radikali (RO [•])
- Peroksil Radikali (ROO [•])
2.Radikal Olmayan Reaktif Oksijen Türleri
- Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
- Hipoklorik Asit (NaClO)
- Hidroperoksil Radikali (HO ₂)
- Ozon (O ₃)
3. Singlet Oksijen
Reaktif Nitrojen Türleri (RNT):
- Nitrik Oksit (NO)
- Nitröz Oksit (N ₂ O)
- Peroksinitrit (ONOO [•])
- Azot Dioksit (NO ₂)

Oksidatif Stres ve Biyolojik Etkileri

Aerobik metabolizmada denge, oluşan serbest radikallerin antioksidan sistemler tarafından uzaklaştırılması ile oluşmaktadır. Antioksidanlar, organizmadaki esansiyel maddelerin oksidasyonuna neden olabilecek moleküllerin etkilerini önleyen veya geciktirebilen maddelerdir. Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen türleri ile antioksidan cevap bir denge halindedir. Çeşitli nedenlerle oksidan ve antioksidan arasındaki dengesinin bozulması, reaktif oksijen türlerinin birikmesine ve oksidatif hasara sebep olur. Geri dönüşümsüz oksidatif hasar, önce hücre daha sonra da doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklarla sonuçlanır. Bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır (Borgna-Pignatti ve Galanello, 2004; Yeum ve ark., 2004).

Oksidatif stresin hücredeki etkisi hücrenin tipi, oksidan üretiminin yoğunluğu, oksidanın intrasellüler veya ekstrasellüler üretimi, oksidanın üretim yerinin substrata olan yakınlığı ve biyolojik ortamda baskın olan oksidanın tipi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Waddington ve ark., 2000).

Oksidatif stresin belirlenmesinde kullanılan metotlar, sıklıkla parmak izi metotları olarak adlandırılır. Parmak izi metotlarında, reaktif oksijen türleri ile

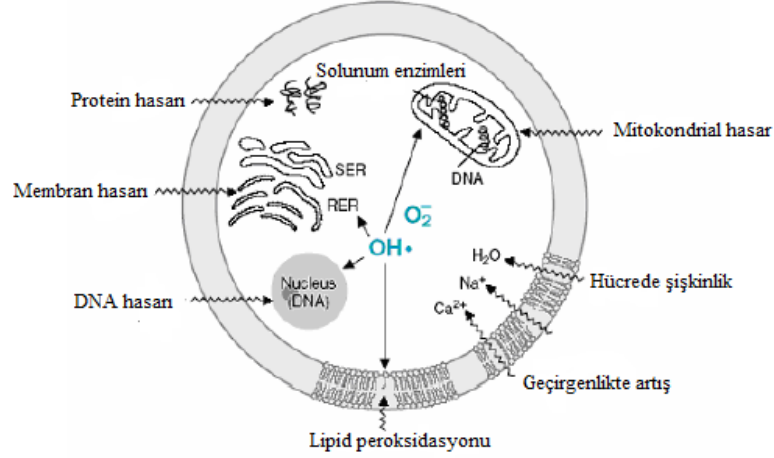
biyomoleküllerin etkileşimi sonucu oluşan spesifik son ürünler ölçülür. Bu son ürünlerin belirlenmesi, hücrede serbest radikallerin oluştuğunun ve hasara neden olduğunun göstergesidir (Palmieri ve Sblendorio, 2007).

Organizma içindeki radikaller, geri dönüşümsüz hücre hasarına yol açan birçok tepkimeye neden olurlar. Hücrel membranlar yüksek konsantrasyonda doymamış yağ asidi içerdiklerinden dolayı, reaktif oksijen ürünlerinin oksidasyon hasarlarına karşı hassastırlar. Hücrel, mitokondrial, nükleer ve endoplazmik membran lipidleri ile reaktif oksijen ürünleri arasında meydana gelen reaksiyonlar neticesinde, lipid peroksidasyonu oluşarak, lipid hidroperoksit (LOOH) meydana gelir, bu bileşik malondialdehid gibi sekonder lipid peroksidasyon ürünlerine dönüşebilir (Kunwar ve Priyadarsini, 2011). Lipidlerin, protein ve karbonhidrat yapılarına oranla radikal hasarına karşı daha hassas olmaları sebebiyle, hücre hasarını göstermek için genellikle ilk kullanılan parametre lipid peroksidasyonudur (Palmieri ve Sblendorio, 2007).

DNA kararlı ve iyi korunan bir yapıdır. Ancak reaktif oksijen türleri ile etkileşime girmesi, tek veya çift zincir DNA kırıkları, pürin kaybı, deoksiriboz ve DNA tamir sisteminin hasarı gibi durumlara neden olabilir. Tüm reaktif oksijen ürünleri, DNA hasarına neden olmaz. Hidroksil radikali (OH), DNA hasarına neden olan potansiyel etkenlerden biridir (Kunwar ve Priyadarsini, 2011). Reaktif nitrojen ürünlerinin, pürinlerin nitrasyonu veya deaminasyonu yoluyla apoptozisi, sitotoksiteyi ve DNA hasarını arttıran ve mitokondriyal solunumu bozan etkileri olduğu gösterilmiştir (Kendall ve ark., 2001; Palmieri ve Sblendorio, 2007).

Proteinler, reaktif oksijen ürünleri tarafından direkt veya indirekt olarak hasara uğrayabilir, bunun sonucunda tersiyer yapıları değişebilir, proteolitik bozulmaya uğrayabilir. Protein oksidasyon ürünleri genellikle, aldehitler ve ketonlar gibi karbonillerdir (Kunwar ve Priyadarsini, 2011).

Dokuda oksidatif hasar oluşumu ile radikal metabolitlerinin artması ve bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu (LPO) ile protein ve DNA oksidasyonu sonucu olarak hücre membranında geçirgenlik artar. Bu durum mitokondrial hasara neden olan Ca^{+2} 'un hücre içine girmesine neden olur ve hücrel ölüm gelişir (Freeman ve Crapo, 1982; Halliwell, 1989; Word ve Peters, 1996),(Şekil 17). Oksidatif stres proinflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle ederek, indirekt yolla da bu hasara katkı sağlamaktadır (Esposito ve ark., 2006).



Şekil 17. Serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarı (Antmen, 2005).

Serbest radikaller ve serbest radikal tepkimeleri sonrası oluşan ürünlerde son yıllarda ciddi düzeyde artış olmuştur. Bunun sonucunda hücresel yaşam hasarı ve genetik mutasyonlar da artmıştır. Oksidatif strese yol açan faktörlerden kaçınılması, oksidatif stresin ölçümü ve parametrelerinin belirlenmesi birçok hastalığın oluşumu ve ilerlemesi açısından oldukça önemlidir (Valko ve ark., 2007).

Oksidatif Stresin DNA Üzerine Etkileri

DNA molekülü serbest oksijen radikallerinin major hedefleri arasındadır ve kolaylıkla hasara uğratılabilir (Hagen, 1986; Sonntag ve ark., 2004). DNA molekülünde oluşan hasar sonucu kronik inflamasyon, enfeksiyon, yaşlanma, karsinogenezis, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli patolojilerin görüldüğü bilinmektedir (Cwikel ve ark., 2010; Robinson ve ark., 2012).

Serbest radikaller, protein yapısındaki enzimlerin aktivitelerini değiştirip, membran transport proteinlerini ve reseptör etkileşimlerini bozarak hücrede mutasyona neden olmaktadır. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerken hidrojen peroksit zarlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna veya hücre ölümüne neden olabilmektedir (Özkan ve Fıışkın, 2004; Ravanat ve ark., 2012)

8-hidroksi, 2'-deoksi guanozin (8-OHdG) oluşumu:

Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır (McDorman ve ark., 2005). Modifiye bir baz olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, reaktif oksijen türlerinin DNA'da yaptığı 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününden biridir. Guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu DNA'da oluşan hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHdG'dir. Bu ürün, normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen endojen veya ekzojen kaynaklı ROT tarafından DNA'da şekillenen bir mutajendir. Oksidatif DNA hasarının en duyarlı göstergesidir (Atmaca ve Aksoy, 2009).

Oksidatif Stresin Lipidler Üzerine Etkileri

Biyolojik dokulardaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) reaktif oksijen türleri tarafından peroksitler, alkoller, malondialdehid, etan ve pentan gibi ürünlere yıkılma tepkimeleri lipid peroksidasyonu olarak bilinmektedir. Biyolojik zarların yapısı lipid ve proteinden oluşmaktadır, lipid peroksidasyonu lipidlere olduğu kadar zar proteinlerine de zarar vermektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1989). Yağ asitlerinin peroksidasyonu sonrasında açığa çıkan ürünler zar geçirgenliğini ve akışkanlığını ciddi şekilde etkileyip hücre ve organel içeriklerinin ayrılmasına yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen zar hasarı geri dönüşümsüzdür (Gutteridge, 1995).

Lipid peroksidasyonunun (LPO) başlaması için, PUFA'ların yan zincirindeki bir metilen karbonundan bir hidrojen atomu çekmeye yetecek reaktivitesi olan herhangi bir kimyasal yeterlidir (Halliwell ve Gutteridge, 1985).

Lipid peroksidasyonu üç aşamada gerçekleşmektedir:

1)Başlama Evresi: Serbest radikal etkisiyle yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması sonucu zincir, radikal (L[•]) özelliği kazanır.

2)Türeme Evresi: Bu radikal, aerobik hücrelerde moleküler oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksil radikalini (LOO[•]) oluşturur.

3)Sonlanma Evresi: Radikal olmayan ürünün oluşma basamağıdır. Çifte bağların yeniden düzenlenmesinden sonra moleküler oksijen eklenerek lipid hidroperoksit (LOOH) oluşur (Fuji, 1991).

Malondialdehid (MDA) oluşumu:

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü MDA'dır. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına, buna bağlı olarak iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin bozulmasına yol açar. MDA bu özelliği sebebiyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinogeniktir (Niki, 1987; Placer ve ark. 1990).

MDA, tiobarbitürik asid (TBA) ile belirlenebilen bir lipid peroksidasyon ürünüdür (Knight ve ark., 1988).

MDA, iki amino grubu ile bir 'schiff bazı' vermek üzere reaksiyona girer. MDA'nın biyolojik moleküllerle çapraz bağ yapmasıyla oluşan schiff bazının floresansı, lipid peroksidasyonu tayini için kullanılmaktadır (Horton ve Fairhurst, 1987).

Antioksidan Sistemler

Serbest radikallerin tetiklediği bu oksidatif hasara karşı vücutta birtakım savunma mekanizmaları harekete geçmektedir. Bu mekanizmalar; önleyici mekanizmalar, tamir mekanizmaları, fiziksel savunmalar ve antioksidan savunmalar olarak sıralanabilir (Valko ve ark, 2007; Thomas, 2000). Hücre ve organ sistemlerini reaktif oksijen türlerine karşı koruyabilmek için vücutta en aktif olarak çalışan mekanizma antioksidan savunma sistemidir. Serbest radikal oluşumunu önleyerek lipid, protein, DNA, karbonhidrat gibi hücrenel bileşenlerin oksidasyonunu engellemektedir (Pendyala ve ark., 2008).

Antioksidanlar etkilerini, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin temizlenmesi, oksidatif hasara uğramış dokuların tamiri, diğer antioksidanların onarımı, mutasyonların önlenmesi ve metal şelasyonu gibi özelliklerinden bir veya birkaçını kullanarak ortaya koyar (Mayne, 2003; Wei ve ark., 2010). İdeal bir antioksidan, bilinen bu etki şekillerinden çoğunu yerine getirebilmektedir. Biyolojik sistemlerde oksidanların yıkımı ve oluşumu arasındaki denge, hücre ve dokunun biyolojik bütünlüğünün sürdürülmesinde önemlidir (Brock ve ark., 2004). Antioksidanlar hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları olarak sınıflandırılmaktadır (Gutteridge, 1995). Reaktif oksijen türlerine karşı primer savunma enzimatik ve enzimatik olmayan intrasellüler antioksidanlarca yapılmaktadır (Bowler ve Crapo, 2002).

Temporomandibular Eklemden Serbest Radikaller

Serbest radikallerin, eklem kıkırdaklarının kondrosit ve ekstrasellüler matriks bileşenleri üzerine zararlı etkileri vardır. Serbest radikaller bu etkilerini direkt veya indirekt olarak ekstrasellüler matriksin degradasyonu sonucu oluşan mediatörlerin salınımını arttırarak gösterir. Bu mekanizmalar, romatoid artrit etiyolojisi üzerinde etkili olduğu gibi, eklem ve çevre dokularının deformitesi ile kronik inflamasyonun patogenezi üzerinde de önemli rol oynamaktadır (Kalpakçioğlu ve Şenel, 2008). Romatoid artritte ROT, immün sistemin sinoviyal inflamatuvar yanıtını arttıran önemli hücre içi sinyal molekülleri olarak işlev görmektedir (Hitchon ve El-Gabalawy, 2004).

Mekanik stres, reaktif oksijen türlerinin seviyesini arttırarak temporomandibular eklemden oksidatif stres oluşturmaktadır. TME’de aşırı ROT-RNT üretimi, doku yaralanmasına sebep olarak TME bozukluklarının oluşmasına ve ilerlemesine zemin hazırlamaktadır (Kawai ve ark., 2000).

ROT’un TME’de birikimi çeşitli yollar aracılığıyla olmalıdır. Bunlardan en önemlileri; direkt mekanik yaralanma, hipoksi-reperfüzyon siklusu ve araşidonik asit katabolizmasıdır. ROT’un;

- Hyaluronik asit depolimerizasyonu ile sinoviyal sıvının vizkozitesinin azalması,
- Etkili bir lubrikant olan ve artiküler yüzeylerin korunmasını sağlayan yüzey aktif fosfolipid tabakasının fosfolipaz A2 enzimiyle lizisi sonucu yüzeylerin yeterli lubrikasyonunun sağlanamaması,
- Matriks metalloproteinazları gibi kıkırdak degradasyonuna sebep olan enzimlerin aktivasyonu,
- Kollajen proteoglikanlarının parçalanması gibi moleküler düzeyde başlattığı etkiler, ciddi TME disfonksiyon semptomlarına neden olup TME internal düzensizlikleriyle sonuçlanmaktadır.

Reaktif oksijen türlerinden hidroksil radikali (OH[•]), TME’de lipid peroksidasyonu ve homeostazın bozulmasından sorumludur. Ayrıca kollajen ve proteoglikanların degradasyonuna sebep olup TME yapısındaki çeşitli hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle eder (Xie ve Homandberg, 1993). Bu bilgiler ışığında, serbest radikallerin TME’de inflamasyonun kaynağı olduğu ve

proinflamatuvar sitokinleri uyararak inflamasyon sürecini devam ettirdiği düşünülmektedir.

Son dönemlerde serbest radikallerin biyolojik sistemler üzerindeki popülaritesi artmış, oksidan/antioksidan arasındaki dengenin bozulmasının TMD ve diğer hastalıkların patogenezi olan etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Sinoviyal sıvıda yapılan çalışmalar sonucunda, TMD patogenezi serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzimlerin rol oynayabildiği, dejeneratif TMD olan eklemlerin oksidatif strese maruz kaldığı gözlemlenmiştir (Chai ve ark., 2006; Zardeneta ve ark., 2000). Lee ve ark. (2004), TME rahatsızlığı olan hastaların sinoviyal sıvısında ROS ile indüklenen oksidatif stresi göstermiştir. İnflamasyon ve/veya akut ağrı yakınması olan hastalarda, azalmış total antioksidan kapasite konsantrasyonları ve MDA ve/veya 8-OHdG konsantrasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir (Merry ve ark., 1989; Chi ve ark., 2002; Abu-Hilal ve ark., 2006). Bu çalışmaların tersine, Etöz ve arkadaşları (2012), sinoviyal sıvılarda TME hastalarının total antioksidan kapasitelerini (TAK) ve total oksidan seviyelerini (TOS) araştırmış ve TAK veya TOS ile görsel analog skala (VAS) ağrı skorları arasında bir korelasyon olmadığını bildirmiştir. Benzer şekilde, Ishimaru ve arkadaşları da (2015), sinovyal sıvının oksidatif stres seviyesi ile kapalı kilitlenme arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Literatürde, oksidatif durumun TME bozukluklarının evresi ile ilişkisini bildiren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Güven ve ark. (2007), serbest radikallerin birikiminin bir sonucu olarak TME bozukluklarının evresi arttıkça SOD aktivitesinin giderek azaldığını bildirmiştir. TME inflamasyonu olan hastalarda tükrük ve serum MDA ve total antioksidan kapasitesi ölçülmüş, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde değiştiği saptanmıştır (Sotillo ve ark., 2011; Lawaf ve ark., 2015). Richards ve ark. (2004), temporomandibular disfonksiyonu olan, aynı zamanda kronik kas ağrısı olan bireylerde kan oksidatif stres seviyesini değerlendirmişler ve artmış oksidatif stres seviyesi ile total serbest radikal miktarı arasında bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir.

Birçok hastalığın oluşumu oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaların bozulması ile bağlantılı bulunmuştur. Temporomandibular Düzensizlikler de bu dengenin bozulması sonucu, dokularda yıkım sürecinin başlamasıyla gelişmektedir. Bu çalışmanın amacı TMD'si olan hastalarında primer lokalizasyonu sinovyum olan inflamasyon markerlerinin ve oksidatif stres belirteçlerinin sistemik olarak kan ve tükrüğe ne ölçüde

geçtiğinin araştırılmasıdır. Bu markerların sistemik dolaşımda ve tükürkte yüksek seviyede bulunması halinde; tedavi protokolünde sistemik antioksidan ve antiinflamatuvar ajanlara daha çok yer verilmesi önerilebilir.



3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran 49 hasta dahil edildi. Çalışmaya; Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, OMÜ TAEK 2017/245 karar numaralı ve 22.06.2017 tarihli onayını (Ek 1) takiben başlandı. Araştırmaya katılan tüm hastaların çalışma ile ilgili bilgilendirilip, gönüllü katılım ve bilgilendirme formu doldurmaları sağlandı. Hastalar kendi rızaları alınarak çalışmaya dahil edildi ve istemedikleri taktirde çalışma sürecindeki herhangi bir aşamada araştırmadan çıkabilecekleri konusunda bilgilendirildi.

3.1 Çalışma Grupları

Çalışmamıza, TME'de ağrı şikayeti ile kliniğimize başvuran ve klinik muayene sonrası Research Diagnostic Criteria of Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) sınıflamasına göre Grup II (Redüksiyonlu disk deplasmanı, Ağız açmada kısıtlılık olan redüksiyonsuz disk deplasmanı, Ağız açmada kısıtlılık olmayan redüksiyonsuz disk deplasmanı) olarak değerlendirilen 27 hasta ve herhangi bir TME rahatsızlığı olmayan 22 hasta dahil edildi. Tüm hastaların klinik muayenesi yapıp, hastaların ağrı şikayeti görsel analog skalası (VAS) ile değerlendirildi. (Hiç ağrısı olmayan hasta derece 0, daha önce deneyimlemediği kadar şiddetli ağrısı olan hastalar derece 10 olarak kaydedildi.)

Bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-Sigara kullanmaması

-Stomatit, aft, tükürük bezi hastalığı, diabet veya kollajen doku hastalığı olmaması

-Son iki hafta içerisinde antibiyotik, antiinflamatuvar veya immün sistemi etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamaları

-Multivitamin ve antioksidan kullanmamış olması

-Örnek alınmadan en az 2 saat öncesine kadar herhangi bir şey yememiş olması.

Kontrol grubundan 5 hastanın örneği inceleme sırasında yetersiz görüldüğü için çalışma dışı kabul edildi. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

Grup I (Çalışma grubu): RDC/TMD'ye göre Grup II olarak değerlendirilen 27 hasta,

GrupII (Kontrol grubu): Herhangi bir TMD semptomu olmayan 17 hasta.

3.2 Serum ve Tükürük Örneklerinin Toplanması

3.2.1 Tükürük Örneklerinin Toplanması

Örnek alınacak hastalardan, 2 saat öncesine kadar su hariç herhangi bir şey yiyip içmemiş olarak kliniğe gelmeleri, 30 saniye boyunca temiz suyla ağızlarını çalkaladıktan sonra oral, görsel ve duyuşal uyarılardan uzak olacak şekilde, oturur pozisyonda, 5 dakika boyunca yutkunmayarak, ağızlarında biriken tükürüğü verilen kaba aktarmaları istendi. (0,5ml) Toplanan tükürük örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra, çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı.

3.2.2 Serum Örneklerinin Toplanması

Hastalardan alınan venöz kan (8 ± 5 ml) BD Vacutainer® serum tüplerine toplandı. Tüpler 10 kez ters çevrildikten sonra 30 dakika kanın pıhtılaşması için beklendi. Daha sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen serum örnekleri analiz edilene kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.3 Laboratuvar Aşaması

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Laboratuvarı'nda oksidatif stres belirteçleri olan 8-OHdG ve MDA ile proinflatuar sitokinlerden IL-6'nın seviyelerinin belirlenmesi amacıyla tükürük ve serum örneklerinin analizleri yapıldı.

3.3.1 Tükürük ve Serumdaki 8-OHdG Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum ve tükürük örneklerinde 8-OHdG düzeyleri, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Ölçümler kit prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi (Human (8-OHdG) ELISA Kit Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.).

Bu amaçla;

- 1- Standartlar dilüsyonları Tablo 4'e göre hazırlandı.

Tablo 4. 8-OHdG ölçümünde hazırlanan standart dilüsyonları.

64 ng/ml	Standart no: 5	120 µl Orijinal Standart + 120 µl Standart dilüenti
32 ng/ml	Standart no: 4	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart dilüenti
16 ng/ml	Standart no: 3	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart dilüenti
8 ng/ml	Standart no: 2	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart dilüenti
4 ng/ml	Standart no: 1	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart dilüenti

2- Test prosedürü:

I.Boş (Blank) kuyucuk: Bu kuyucuğa yalnızca Chromogen solüsyon A, B ve son aşamada stop solüsyonu eklendi.

II.Standart kuyucukları: 50 µl Standart ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi.

III.Test kuyucukları: 40 µl örnek ve üzerine 10 µl 8-OHdG-antikoru ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Ardından pleytin üzeri bir membranla kapatılıp, hafifçe çalkalanarak örneklerin test ajanları ile karışması sağlandı. Devamında pleyt 37°C’de 60 dk boyunca inkübasyona bırakıldı.

3- Yıkama İşlemi: Öncelikle konsantre haldeki yıkama solüsyonu 30 kat sulandırıldı. Pleytin içeriğinin bir kurutma kağıdı üzerine boşaltılması sağlandı. Ardından her bir kuyucuğa 0.35 ml yıkama solüsyonu eklenip 2 dk boyunca çalkalandı. Bu işlem toplamda iki kez uygulandı.

4- Herbir kuyucuğa 50 µl chromogen solüsyonu A, 50 µl chromogen solüsyonu eklenip hafifçe çalkalandıktan sonra 37°C’de 10 dk boyunca inkübasyona bırakıldı.

5- Reaksiyonun sonlandırılması: Herbir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. (Mavi renk hızlı bir şekilde sarıya dönüşmektedir), (Şekil 18).

6- Ölçüm: Stop solüsyonunun eklenmesini takiben 15 dk içerisinde pleyt okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda örneklerin absorbans değerleri (OD değerleri)

belirlendi. Farklı konsantrasyondaki standartlardan elde edilen OD değerlerine göre kalibrasyon grafiği oluşturularak her bir örnekteki 8-OHdG düzeyleri (ng/ml) ölçüldü.



Şekil 18. ELISA kiti ile 8-OHdG ve IL-6 seviyelerinin ölçümü sırasında reaksiyonun sonlandırılmasıyla karışımın renginin maviden sarıya dönüşü.

3.3.2 Tükrük ve Serumdaki MDA Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum ve tükrük örneklerinde MDA düzeylerinin ölçümü Yoshioka ve ark. (1979) tarafından belirtilen metoda göre yapıldı. Bu amaçla;

- 0,5 ml serum/tükrük örneği cam laboratuvar tüpüne alındı.
- Proteinlerin presipitasyonu için üzerine 2,5 ml %20'lik trikloroasetik asit (TCA) solüsyonu eklendi.
- Devamında 1 ml %0,67'lik tiobarbitürik asit (TBA) solüsyonu eklendikten sonra 95 °C'de 30 dk. boyunca kaynatıldı.
- Ardından örnekler buzlu su ihtiva eden beherde 5 dk boyunca bekletilerek reaksiyon sonlandırıldı.

- Üzerine 4 ml n-Butanol eklenip 5 dk. vortekslenip, +4 °C’de 3000 rpm’de santrifüj edildi (Şekil 19).

- Üst faz (süpernatant) viale alınıp floresan detektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC-FLD) cihazına enjekte edildi.

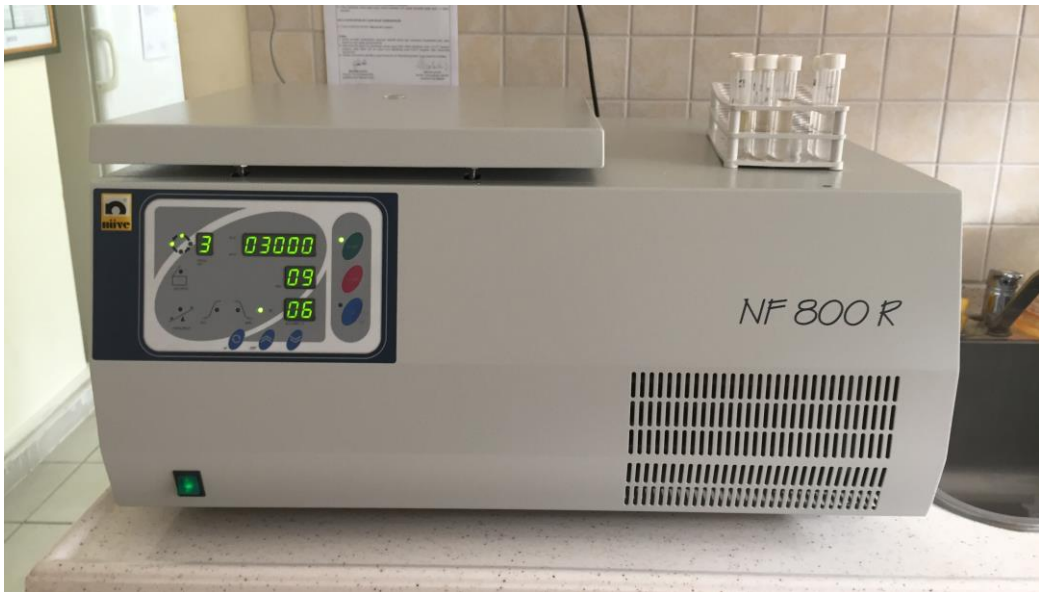
Cihaz şartları Agarwal ve Chase (2002) tarafından belirtilen metoda göre ayarlandı.

- Akış hızı: 1 ml/dk (izokratik)
- Kolon fırını: 30 °C
- Mobil faz: (Metanol/50 mM KH₂PO₄, pH:6,8)
 - (60/40)

- Kolon: Inertsil ODS-3V, 5 µm, 4.6 x 250 mm
- Detektör: FLD Ex: 515 nm Em: 553 nm
- Enjeksiyon hacmi: 20 µl

Kalibrasyon solüsyonlarının hazırlanması

Kalibrasyon solüsyonları hazırlamak amacıyla 1 mM stok MDA çözeltisi absol etanol ile hazırlandı. Bu stok çözeltiden 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 5, 10 µM olacak şekilde kalibrasyon solüsyonları hazırlandı. Örneklere uygulanan aynı işlemler standartlar için de uygulandı.



Şekil 19. Floresan detektörlü yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC-FLD) cihazına enjekte edilmeden önce örnekler, 3000 rpm’de santrifüj edildi.

3.3.3 Tükrük ve Serumdaki IL-6 Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum ve tükrük örneklerinde IL-6 düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Ölçümler kit prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi (Human (IL-6) ELISA Kit Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.). Bu amaçla;

- 1- Standartlar dilüsyonları Tablo 5'e göre hazırlandı.

Tablo 5. IL-6 ölçümünde hazırlanan standart dilüsyonları.

320 ng/L	Standart no: 5	120 µl Orijinal Standart + 120 µl Standart dilüenti
160 ng/L	Standart no: 4	120 µl Standart No.5 + 120 µl Standart dilüenti
80 ng/L	Standart no: 3	120 µl Standart No.4 + 120 µl Standart dilüenti
40 ng/L	Standart no: 2	120 µl Standart No.3 + 120 µl Standart dilüenti
20 ng/L	Standart no: 1	120 µl Standart No.2 + 120 µl Standart dilüenti

- 2- Test prosedürü:

- I. Boş (Blank) kuyucuk: Bu kuyucuğa yalnızca Chromogen solüsyon A, B ve son aşamada stop solüsyonu eklendi.

- II. Standart kuyucukları: 50 µl Standart ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi.

- III. Test kuyucukları: 40 µl örnek ve üzerine 10 µl 8-OHdG-antikoru ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Ardından pleytin üzeri bir membranla kapatılıp, hafifçe çalkalanarak örneklerin test ajanları ile karışması sağlandı. Devamında pleyt 37°C'de 60 dk boyunca inkübasyona bırakıldı.

- 3- Yıkama İşlemi: Öncelikle konsantre haldeki yıkama solüsyonu 30 kat sulandırıldı. Pleytin içeriğinin bir kurutma kağıdı üzerine boşaltılması sağlandı. Ardından her bir kuyucuğa 0.35 ml yıkama solüsyonu eklenip 2 dk boyunca çalkalandı. Bu işlem toplamda iki kez uygulandı.

4- Herbir kuyucuğa 50 µl chromogen solüsyonu A, 50 µl chromogen solüsyonu eklenip hafifçe çalkalandıktan sonra 37°C’de 10 dk boyunca inkübasyona bırakıldı.

5- Reaksiyonun sonlandırılması: Herbir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. (Mavi renk hızlı bir şekilde sarıya dönüşmektedir).

6- Ölçüm: Stop solüsyonunun eklenmesini takiben 15 dk içerisinde pleyt okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda örneklerin OD değerleri belirlendi. Farklı konsantrasyondaki standartlardan elde edilen OD değerlerine göre kalibrasyon grafiği oluşturularak her bir örnekteki IL-6 düzeyleri (ng/L) ölçüldü.

3.4 İstatistiksel Değerlendirmeler

Elde edilen verilerin analizi, istatistik yazılım programı (SPSS 12.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenleri tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca) kullanıldı. Verilerin normal dağılımı ‘Saphiro–Wilk’ testi ile değerlendirildi. Kontrol ve çalışma grubu arasındaki farklılık Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında, 0,05 olarak belirlendi. Parametrelerin kendi arasındaki ve ağrı ile parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri Tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik verileri.

	Yaş	Cinsiyet (Kadın/Erkek)
n=17	24,82±7,04	6/11
n=27	26,51±14	24/3
Toplam	25,86±11,73	30/14

Hasta yaşı, kan ve tükürük 8-OHdG, IL-6 ve MDA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Kadın ve erkek bireylerin kan ve tükürük 8-OHdG, IL-6 ve MDA seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyet açısından kan ve tükürük 8-OHdG, IL-6- ve MDA seviyelerinin karşılaştırılması. Mann Whitney U test istatistiği.

		Ortanca (min-mak)	p
(8-OHdG) Kan	Kadın	19,7 (7,8-89,3)	0,313
	Erkek	28,1 (12,3-79,1)	
(8-OHdG) Tükürük	Kadın	14,5(3-39,6)	0,918
	Erkek	15,3(2,6-95,1)	
IL-6- Kan	Kadın	125,5(56,5-363,6)	0,73
	Erkek	112,4 (69,6-411)	
IL-6 Tükürük	Kadın	62,3(5,1-443,7)	0,677
	Erkek	49,5 (5,8-183,3)	
MDA Kan	Kadın	0,1(0,1-0,6)	0,266
	Erkek	0,1(0,1-0,7)	
MDA Tükürük	Kadın	0,3 (0,1-1,4)	0,65
	Erkek	0,2 (0,01-0,8)	

TME hastalığı olan bireyler ile kontrol hastaları arasında, serum ve tükürük 8-OHdG, IL-6 ve MDA ortanca değerleri arasındaki fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 8). Kontrol ve TME hastalığı olan tüm bireylerdeki serum ve tükürük 8-OHdG, IL-6 ve MDA seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde serum 8-OHdG ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü ilişki saptanmıştır. ($r= 0,752$; $p<0,001$).

Tablo 8. Gruplara göre ortanca değerlerin karşılaştırılması. Mann Whitney U test istatistiği.

		Ortanca (min-mak)	Sıra ortalaması	Test istatistiği	p
(8-OHdG) Kan	Kontrol	29,7(11-71,1)	29,7	U=116	0,358
	TMD	19,7 (7,8-89,3)	20		
(8-OHdG) Tükürük	Kontrol	14 (2,6-45,3)	14	U=150	0,301
	TMD	16,9(3,3-95,1)	17		
IL-6- Kan	Kontrol	113(56,5-411)	113	U=168	0,951
	TMD	123,8(58-397,8)	124		
IL-6 Tükürük	Kontrol	40,2 (5,8-443,7)	40,2	U=221	0,838
	TMD	51,8(0-154,8)	52		
MDA Kan	Kontrol	0,1(0,1-0,7)	0,1	U=136	0,307
	TMD	0,1(0,1-0,4)	0,1		
MDA Tükürük	Kontrol	0,2 (0-1,4)	0,2	U=197	0,433
	TMD	0,2(0-1,4)	0,2		

Eklemler hastalığı olan grupta ağrı değerleri ile kan ve tükürük 8-OHdG, IL-6 ve MDA seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, ağrı ile kandaki 8-OHdG ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü ilişki saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Serum 8-OHdG ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü ilişki saptanmıştır. Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (2-tailed t testi istatistiği).

	(8-OHdG) Kan	(8-OHdG) Tükürük	IL-6- Kan	IL-6 Tükürük	MDA Kan	MDA Tükürük
VAS	$r=0,604^{**}$.	$r=0,411$	$r=0,713^{**}$.	$r=0,171$	$r=-0,022$	$r=-0,26$

5. TARTIŞMA

Serbest radikaller, normal hücresel metabolizmanın sonucu olarak ortaya çıkan, sistemler üzerinde hem yararlı hem zararlı etkileri olabilen ürünlerdir (Valko, 2006). İlk defa Gerschman ve ark. (1954) tarafından ortaya atılan serbest radikal teorisi ile, oksijenin toksisitesi ve sebepleri üzerindeki belirsiz görüşleri gidermeye yönelik adımlar atılmış, redükte oksijenin sebep olduğu toksik özelliklere değinilmiştir. (Gerschman ve ark, 1954). Gerschman'ın bu konuda devam eden çalışmaları sonucunda, oksijen toksisitesinin reaktif oksijen türlerinin (ROT) veya diğer serbest radikallerin oluşumuna bağlı olduğu gösterilmiştir (Gerschman ,1959). Harman (1956), serbest radikallerin biyolojik sistemler üzerinde etkili olduğunu öne sürmüş, yaşlanma süreciyle olan ilişkisini bildirmiştir. Oksijenin toksisitesi ve serbest radikaller alanındaki bir diğer önemli gelişme, McCord ve Fridovich'in (1969) süperoksit dismutaz (SOD) enzimini tanımlamasıyla meydana gelmiş, böylece canlı sistemlerde serbest radikallerin önemi hakkında ikna edici kanıtlar sağlanmıştır. Mittal ve Murad (1977) hidrosil radikalının (OH), guanilat siklaz aktivasyonunu ve ikincil mesajcı olarak siklik guanosin monofosfat (cGMP) oluşumunu uyardığını bulmuştur. Bu çalışmalar, biyolojik sistemlerin serbest radikallerin avantajlı kullanımı için çeşitli mekanizmalar geliştirdiğine dair büyük bir kanıt oluşturmuştur.

Serbest radikallerin düşük ve orta konsantrasyonunda ortaya çıkan yararlı etkileri, hücrenin tehlikeli bir ajanla karşı karşıya kaldığında kendini savunması ve birtakım hücresel sinyal mekanizmasını harekete geçirmesi ya da mitojenik aktivitenin uyarılması gibi fizyolojik roller içermektedir (Valko, 2007).

Biyolojik sistem esas olarak oksijen kaynaklı radikaller tarafından zarar görmektedir. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) biyolojik hasara neden olan zararlı etkisi, oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır (Valko, 2007). Oksijeni kullanan metabolik reaksiyonlardan kaynaklanan oksidatif stres, aşırı ROT üretimine karşı antioksidanların yetersiz kalması sonucu oluşmaktadır. Aşırı ROT üretimi, hücrede lipidleri, proteinleri ve DNA yapılarını etkileyerek bu moleküllerin fonksiyonlarına zarar verebilmektedir. Bu nedenle, oksidatif stres, birçok hastalıkta rol oynamaktadır. Serbest radikallerin yararlı ve zararlı etkileri arasındaki hassas denge, 'redoks regülasyonu' denilen, organizmayı oksidatif stres ve oluşturduğu hasarlardan koruyan bir dizi tepkimeyle sağlanmaktadır (Dröge, 2002).

Vücuttaki oksidanlar, normal metabolik reaksiyonlardan endojen olarak veya sigara dumanı ve hava kirliliğinin bileşenlerinden eksojen olarak; veya belirli çözücülerin, ilaçların ve pestisitlerin metabolizması veya radyasyona maruz kalma yoluyla dolaylı olarak oluşabilir. Polimorfonükleer lökositler tarafından membrana bağlı bir enzim olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz ile veya moleküler oksijen tarafından ksantin oksidaz reaksiyonu ile üretilir (Saari, 1991). Süperoksit radikali, hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil radikali (OH), lipid peroksitler (LOOH) ve nitrik oksit (NO) gibi oksidan türleri, komşu moleküllerden 1 elektron elde etme ihtiyacı ile; hücrel membranlardaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), DNA'deki nükleotidler ve proteinlerdeki kritik sülfhidril bağları ile reaksiyona girerek çok sayıda klinik bozuklukta doku hasarının etkeni olarak önemli ilgi uyandırmıştır (Halliwell, 1987; Dizdaroglu ve ark., 1987; Davies, 1986; Wolff ve Dean, 1986).

Canlı organizmada oksidan/antioksidan arasındaki dengenin bozulmasının göstergesi olan oksidatif stresin; ateroskleroz, yaşlanma, kanser, nörolojik bozukluklar, diyabet, iskemi/reperfüzyon, Alzheimer, Parkinson, romatoid artrit ve kronik inflamasyon gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (Dalle-Donne ve ark., 2006; Dhalla ve ark., 2000; Jenner, 2003; Sayre, Smith, & Perry, 2001).

Temporomandibular düzensizlikler (TMD), toplumda yaygın olarak görülen, eklem çevresinde ağrı, klik veya krepitasyon, ağız açıklığında kısıtlılık gibi semptomlarla karakterize bir hastalıktır (Singh, 2016). TME hastalıklarının etiyojisi hala net olarak ortaya konamamıştır ve multifaktöriyel olarak değerlendirilmektedir. TMD'nin etiyojisine yönelik yapılan araştırmalar hastalığın önlenmesi ve tedavisi için önemlidir. Temporomandibular düzensizlikler, moleküler düzeydeki değişikliklerle başlayıp sert doku yıkımı ile sonuçlanabilen, klinik olarak ilerleyici bir süreci içermektedir. TME'de inflamasyonun serbest radikallerin birikimine bağlı olarak oluşan oksidatif stres ile ilişkili olduğu, doku yıkımının da bir inflamatuvar yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Murakami, 1998; Sandler, 1998).

Reaktif oksijen ürünleri, direkt mekanik yaralanma, hipoksi-reperfüzyon döngüsü, araşidonik asit katabolizması ve inflamatuvar mediatörlerin etkisi gibi çeşitli yollarla üretilebilmektedir (Chandra ve Symons, 1987; Halliwell ve Gutteridge, 1999). ROT'un dokularda birikimiyle ise proinflamatuvar sitokin üretimi, proteaz sentezi ve aktivasyonu, araşidonik asit katabolizması gibi moleküler olaylar uyarılmaktadır.

Eklemde aşırı yüklenmesi TME'de yüksek intraartiküler basınca neden olmaktadır. Basıncın 40 mmHg'yi geçmesi durumunda, intraartiküler basınç periferik arterioller basıncı artırır ve geçici bir hipoksi durumu meydana gelir. Eklemdeki yüklerin şiddeti azalınca, TME'nin reperfüzyonu sağlanır (Nitzan, 1994). Anormal koşullar altında, TME'nin vasküler dokularını etkileyen fiziksel stresler (disk deplasmanı vb.), bu dokulardaki kapillerlerin perfüzyon basınçlarını aşmaktadır. Bu nedenle hipoksi-reperfüzyon döngüsü, ROT üretimine zemin oluşturmaktadır. Artan hipoksi sonucu anaerobik glikoliz tepkimeleriyle oluşan ATP, ksantin ve hipoksantin gibi katabolizma ürünlerine dönüşmektedir. Ksantin oksidaz, eklem üzerindeki stres azalıp oksijenizasyon tekrar sağlandığında, hipoksantin veya ksantin ile reaksiyona girerek süperoksit anyonu oluşturmaktadır (Kawai, 2008).

ROT'un membran lipidleriyle girdiği otooksidasyon reaksiyon zinciri sonucunda da son ürün olarak, süperoksit, alkoksil ve peroksil radikali gibi, lipid peroksidasyonunu ve hücresel homeostazın bozulduğunu gösteren biyobelirteçler üretilmektedir.

Temporomandibular Eklemde, reaktif oksijen türlerinin birikimi ve inflamatuvar mediatörlerin yanıtı birbirini tetikleyen olaylardır (Kawai, 2008). Günümüzde, süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin, inflamasyondaki önemi giderek artmaktadır. Monboisse ve ark. (1988), ROT'un proteoglikan ve kollajen gibi makromoleküllerin degradasyonundan sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır. Çalışmalar, süperoksitin inflamasyon ve doku hasarında önemli bir mediatör olduğunu ortaya koymuştur (Lynch ve Fridovich, 1978; Foshi ve ark., 1988). Süperoksit sinoviyal sıvı ve kollajeni degrade edebilir, hyaluronik asidi depolimerize edebilir ve arazişik asidi biyolojik olarak aktif mediatörlere dönüştürerek daha fazla doku hasarı oluşturur (Lynch ve Fridovich, 1978). Bizim çalışmamızda, kan 8-OHdG ve IL-6 seviyeleri arasında saptanan güçlü ilişki ROT ile inflamatuvar mediatörlerin arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Makrofajlar, nötrofiller, endotelial hücreler, sinoviyal hücreler ve kondrositler gibi artrit ile ilişkili hücreler, hipoksi-reperfüzyon döngüsü ve proinflamatuvar sitokinler ile uyarıldığında oksidatif hasarı arttırmaktadır (Matsubara and Ziff, 1986; Ahmadzadeh ve ark., 1990; Tiku ve ark., 1990; Tawara ve ark., 1991; Woodruff ve ark., 1986; Nitzan, 1994). Proinflamatuvar sitokinlerin, TME kompartmanlarında çeşitli hücreleri etkileyip

inflamasyonu tetiklemesi ve kollajen-proteoglikan degrade edici enzimlerin aktivasyonunda rol oynaması nedeniyle; inflamatuvar süreç sonrası TME dokularında zararlı etkilere yol açtığı düşünülmüştür (Carleson ve ark., 1996; Kubota ve ark., 1998). Sonuç olarak, kıkırdak dokunun bozulması, serbest radikallerin direkt olarak proteoglikan ve kollajen liflerine saldırısıyla ya da proinflamatuvar sitokinlerin proteoglikan ve kollajenin yıkım enzimlerini aktive etmesiyle gerçekleşmektedir (Schalkwijk ve ark., Bates ve ark., 1984; Myint ve ark., 1987).

Sağlıklı bir TME'de hyaluronik asit (HA), eklem yüzeylerini kaplayan yüzey aktif fosfolipit tabakasını (SAPL), sinoviyal hücre, kondrosit ve osteoblastlar tarafından salgılanan fosfolipaz A2 (PLA2) ataklarından korumaktadır. McCord (1974; 1985), Greenwald ve Moy (1980), serbest radikallerin, hyaluronik asit depolimerizasyonuna ve sinovyal sıvı viskozitesinin azalmasına neden olabileceğini göstermiştir. ROT'un zararlı etkilerine maruz kalan HA'nın miktarındaki azalma, PLA2 aktivitesini artırmaktadır. Nitzan ve ark. (2001), serbest radikaller etkisiyle oluşan HA'nın depolimerizasyonu ve SAPL tabakasının lizisinin, artiküler yüzeylerdeki lubrikasyonu bozarak TME'deki semptomların internal düzensizliğe ilerlemesine neden olduğunu bildirmiştir. Kemik yüzeylerine yakın bölgelerde serbest radikallerin birikimi, osteoklast oluşumunu uyararak kemik rezorpsiyonunu tetiklemektedir. Ayrıca, proteoglikan ve kollajenleri parçalayarak kondrosit ve sinovisitler için immünojen olarak davranan daha küçük moleküllerin oluşmasına sebep olmaktadır. TME'deki bu yıkım ürünleri, inflamatuvar yanıtı arttırıp daha fazla serbest radikal üretilmesine sebep olmaktadır (McCord ve Salin, 1975; Shinmei ve ark.,1992). Bu veriler serbest radikallerin TME'de neden olduğu moleküler bozulmanın dejeneratif değişikliklere ilerleyen sürecini açıklamaktadır (Tomida ve ark., 2003).

Temporomandibular düzensizliklerin patofizyolojisinde serbest radikallerin rolü literatürde geniş olarak incelenmiştir (Suenaga ve ark., 2001; Cai ve ark., 2006; Zardenata ve ark., 2000; Kawai ve ark., 2000; Lee ve ark., 2004; Güven ve ark., 2007; Etöz ve ark., 2012; Ishimaru ve ark., 2015; Lin ve ark., 1994; Sumii ve ark., 1996; Fleifel ve ark., 2013; Demir ve ark., 2017; Almeida ve ark., 2016; Basi ve ark., 2012; Sotillo ve ark., 2011; Lawaf ve ark., 2015). Çalışmaların büyük çoğunluğunda sinoviyal sıvı örneklerinde, serbest radikaller veya serbest radikallere karşı vücut savunma sistemi tarafından üretilen

biomarkere bakılmıştır. Bu ürünlerin TMD etkeni mi yoksa oluşan patolojinin sonucu mu olduğu hala tartışmalıdır (Valko, 2007).

Lin ve ark. (1994), intraartiküler superoksit dismutaz (SOD) enjeksiyonunun, daha önce konservatif tedaviye cevap vermemiş olan TMD hastalarında semptomları azaltmada etkili olduğuna dair ön kanıtlar sağlamıştır. Sumii ve ark. (1996), romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvısında artmış SOD aktivitesi gözlemlemişlerdir. Zardenata ve ark. (2000), dejeneratif TMD olan hastaların TME lavajında oksidatif stres markerlarına rastlandığını belirtmiştir. Sinoviyal sıvıda, TMD ile ilişkili bulunan nitrik oksit (NO) ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, artmış NO üretiminin TME'de sinovit patogenezinde rol oynadığı, sinoviyal sıvıdaki NO konsantrasyonunun inflamatuvar değişiklikler ve ağrılı TME ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Suenaga ve ark., 2001). Lee ve ark. (2004), TME rahatsızlığı olan hastaların sinoviyal sıvısında reaktif oksijen türleri (ROT) ile indüklenen oksidatif stresi göstermiştir. Benzer şekilde Cai ve ark. (2006), TMD olan hastaların sinoviyal sıvısında serbest radikal oksidasyonunu ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini incelemişler, TMD patogenezinde serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzimlerin rol oynayabildiğini gözlemlemişlerdir. Güven ve ark. (2007), oksidatif durumun TMD evresi ile ilişkisini incelemiş, TMD'nin evresi arttıkça SOD aktivitesinin de giderek azaldığını bildirmiştir. Etöz ve ark. (2012), sinoviyal sıvılarda TME hastalarının total antioksidan kapasitelerini (TAK) ve total oksidan seviyelerini (TOS) araştırmış ve TAK veya TOS ile VAS ağrı skorları arasında bir korelasyon olmadığı halde, ağız açıklığında kısıtlılık olan hastalarda sinoviyal sıvı total antioksidan kapasitesinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Ishimaru ve ark. (2015), sinovyal sıvının oksidatif stres seviyesi ile kapalı kilitleme arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Fleifel ve ark. (2013), TMD olan hastaların sinoviyal sıvısındaki MDA, SOD ve glutatyon (GSH) seviyelerini karşılaştırmışlar, MDA ve SOD'un hastalıkla ilişkili olarak anlamlı derecede yüksek, GSH seviyelerinin ise anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda, TME internal düzensizlik ve osteoartritte çok sayıda proinflamatuvar sitokin varlığı tespit edilmiştir (Kubota ve ark., 1998; Takahashi ve ark., 1998; Kaneyama ve ark., 2002; Shafer ve ark., 1994; Fu ve ark., 1995; Sandler ve ark., 1998; Nishimura ve ark., 2004; Hamada ve ark., 2006; 2008; Kardel ve ark., 2003) Redüksiyonsuz disk deplasmanı hastalarında TNF- α , IL-1 β , IL-6, ve IL-8'in sinoviyal

sıvıdaki artmış değerlerinin, TME irrigasyonunun başarısını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Shafer ve ark., 1994; Nishimura ve ark., 2004; Hamada ve ark., 2006; 2008) Temporomandibular eklem (TME) internal düzensizliklerine, sıklıkla sinoviyal inflamasyon ve kıkırdak yüzeyindeki dejeneratif değişiklikler eşlik etmektedir. Önceki çalışmalar TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8'in bu hastaların sinoviyal sıvı ve dokuların artmış düzeylerde bulunduğunu göstermiştir (Fu ve ark., 1995a; 1995b; Kubota ve ark., 1998; Takahashi ve ark., 1998; Kopp, 1998; Suzuki ve ark., 1999). Bu mediatörlerin serbest radikallerle olan etkileşimlerinin internal düzensizliğin patogeneze katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Takahashi ve ark., 1999; Kawai ve ark., 2000; Homma ve ark., 2001). Proinflamatuvar sitokinlerle uyarılan çeşitli hücrelerce üretilen NO'nun sinoviyal sıvıdaki seviyesinin, IL-1 β düzeyi ile anlamlı derecede korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Takahashi ve ark., 1999; Homma ve ark., 2001). Kawai ve ark. (2000), Elektron Spin Rezönansı (ESR) tekniği kullanılarak, IL-1 α ile indüklenmiş TME rat artrit modelinin sinoviyal sıvısında OH radikali tespit etmiştir. Kim ve ark. (2012), TMD'li hastaların sinoviyal sıvısında, IL-1 β ve IL-6'nın diğer proinflamatuvar sitokinlerden daha yüksek seviyede olduğunu bildirmiştir. Özellikle IL-6'nın TMD'de kritik rolü olan bir proinflamatuvar sitokin olduğu bildirilmiştir (Fu ve ark., 1995a; Kubota ve ark., 1998; Takahashi ve ark., 1998; Nishimura ve ark., 2002; Segami ve ark., 2002; Sandler ve ark., 1998) Fu ve ark. (1995a), eklem bölgesindeki ağrı ile sinoviyal sıvıda IL-6 konsantrasyonunun ilişkili olduğunu, IL-6'nın osteoklast aktivitesini artırıp kemik rezorbsiyonuna katkıda bulunduğunu bildirmiş, kondildeki dejeneratif değişikliklerle IL-6 seviyesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu rapor etmiştir. Sandler ve ark. (1998) ise, sinoviyal sıvıdaki IL-6 konsantrasyonu ile kronik eklem değişiklikleri arasında korelasyon olmadığını bildirmiş, IL-6'nın lokalize akut inflamatuvar süreçlere katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır. Nishimura (2002) ve Segami (2002), sinoviyal sıvıdaki IL-6 konsantrasyonunun sinovitin şiddeti ve eklem efüzyonu derecesi ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Kaneyama ve ark. (2002), osteoartritli hastaların sinoviyal sıvısındaki IL-6 seviyesinin, internal düzensizliği olan hastaların sinoviyal sıvısına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiş, IL-6'nın TME'de osteoartrit gelişimi ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Sato ve ark. (2003) IL-6 ekspresyonu ile ağrı, sinovit skorları veya kıkırdak yüzeyindeki dejeneratif değişiklikler gibi klinik değişkenler arasında bir korelasyon bulamamıştır. Tek anlamlı korelasyonun, IL-6 seviyesi ile

efüzyon derecesi arasında olduğunu rapor etmiştir. Nishimura ve ark. (2004), internal düzensizliği olan 103 eklemle yapılan çalışmada, artrosentezin başarısıyla sinoviyal sıvıdaki proinflamatuvar sitokinlerin ilişkisini incelemiş, artrosentezin başarısız olduğu grupta IL-6 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur.

TMD ile inflamatuvar medyatörlerin ve serbest radikallerin ilişkisi sinovial sıvı incelenen birçok çalışmada gösterilmiştir. Synovial sıvı TME hastalıklarının patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir belirteçtir ve güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. İnflamasyon ve doku yıkım mekanizması birçok hastalığın oluşumundan sorumlu tutulmakta ve belirteçleri olan ürünler sıklıkla sistemik dolaşımında da tespit edilebilmektedir. Son yıllarda TME sinoviyal sıvısı yanında, kan ve tükürük de bu serbest radikallerin ve dejenerasyonu gösteren markerların saptanmasında kullanılmaktadır (Cai ve ark., 2006; Etöz ve ark., 2012; Basi ve ark., 2012). Tükürük, elde edilmesi kolay, girişimsel bir uygulama gerektirmeyen ve çeşitli biyomarkerların tespitinde önerilen bir materyaldir. TME hastalıklarında oksidatif stres ve inflamasyon markerlerinin tükürükte tespit edildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Birçok dejeneratif hastalık sistemik bulgu vermekte ve tam kan sayımında inflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin artışı ile kendini göstermektedir. TMD ile kan ve tükürük inflamasyon markerları arasındaki ilişki az sayıda çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu markerler spesifik olarak TMD'nin belirteci olabilir mi sorusunun cevaplanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sotillo ve ark. (2011) yaptıkları pilot çalışmada, 20 ağırlı TMD hastası ile 10 sağlıklı kontrolün, tükürük ve serum örneklerini karşılaştırmışlardır. Çalışma grubuna RDC/TMD'ye göre tip III ve I'e uyan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya sigara kullanan hastalar oksidatif stres seviyesini yükselteceğinden dahil edilmemiştir. Çalışma sonucunda tükürük ve serum MDA, 8-OHdG ve total antioksidan kapasitesi (TAK) seviyesi ile ağrı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Lawaf ve ark. (2015) çalışmasında, 28 ağırlı TMD bulunan hasta, 28 ağrısız TMD bulunan hasta ve 28 sağlıklı kontrolün tükürük ve serum örneklerini karşılaştırmıştır. TMD ve ağrı ile serum TAK seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ancak tükürük TAK seviyesi ile TMD arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara veya alkol kullanımı ile tükürük ve serum total antioksidan kapasiteleri arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Almeida ve ark. (2016), 30 ağırlı TMD bulunan hasta ile 30 sağlıklı kontrolün tükürük total oksidatif stres seviyesi (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAK)

seviyesini ölçüp oksidatif stres indeksini hesaplamıştır. Çalışma grubuna RDC/TMD'ye göre Grup I, Grup IIa ve Grup III'e uyan hastalar dahil edilmiştir. Lokal ya da sistemik hastalığı olan hastalar, antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalar, analjezik veya kas gevşetici kullanan hastalar, C/E vitamini kullanan hastalar ve sigara kullanan hastalar oksidatif stres seviyesini yükselteceği için çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma sonucunda, tükürük TAK seviyesi ve oksidatif stres indeksi ile ağrılı TMD arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, TOS seviyesi ile ağrılı TMD arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. TAK seviyesi ve TOS seviyesi ile hastaların VAS değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak, VAS değerleri ile serum ve tükürükteki serbest radikal ve inflamasyon markerlerinin seviyeleri karşılaştırıldığında, tükürükte herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen, serum IL-6 ile 8-OHdG değerleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon olduğu gözlenmiştir. Kobayashi ve ark. (2017), TMD bulunan ve bulunmayan çocuklarda anksiyete düzeyleri ile tükürük stres biomarkerları olan alfa-amilaz ile kortizol seviyelerini karşılaştırmışlardır. Bir anksiyete skalasıyla stres seviyeleri ölçülen çocukların stres skorları TMD bulunan grupta anlamlı derecede fazla olmasına rağmen, gruplar arasında tükürük stres biomarkerları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Demir ve ark. (2017), 32 TMD bulunan hasta ile 32 sağlıklı kontrolün serum MDA, katalaz (CAT), glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerini karşılaştırmışlardır. Çalışma grubundaki MDA seviyesinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Serum SOD, GSH ve CAT seviyeleri kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. TMD grubu ve kontrol grubu serum MDA, CAT, GSH ve SOD seviyeleri ile bireylerin yaş ve cinsiyetleri arasında korelasyon gözlenmemiştir. Patricia ve ark. (2018), TMD hastaları, fibromyalji hastaları ve TMD bulunan fibromyalji hastalarındaki tükürük IL-1 β seviyelerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. TMD bulunan hastaların RDC/TMD'ye göre Grup I ve II'ye dahil olduğu bildirilmiştir. IL-1 β TMD bulunan hastaların olduğu gruplarda, fibromyalji tanısından bağımsız olarak, anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde iken, fibromyalji hastalarının kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde biz de çalışmamızda, TMD hastalarının tükürük ve serum serbest radikal ve inflamasyon mediatörlerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olup olmadığını saptamayı amaçladık. Serbest radikal belirteci olarak son yıllarda

DNA yıkımının direkt belirtisi olduğu için hassas sonuçlar veren 8-OHdG'yi ve literatürde serbest radikallerin incelenmesinde en yaygın kullanılan mediatör olan MDA'yı tercih ettik. İnflamatuar mediatör olarak ise daha önce yapılan çalışmalarda, inflammatuar süreçler ile TME bileşenlerinin yıkımı arasındaki ilişkiyi gösterdiği kanıtlanan ve en önemli proinflammatuar sitokinlerden biri olan IL-6'yı tercih ettik (Gunson ve ark., 2012; Sato ve ark., 2003; Nishimura ve ark., 2002; Kubota ve ark., 1998; Fu ve ark., 1995a).

Yaşlanma birçok kronik hastalık için potansiyel bir risk faktörüdür. Canlı organizmalarda yaşlanmayla birlikte antioksidan kapasite azaldığı için, oksidatif hasar artmaktadır (Dröge, 2002a; 2002b). Çalışmamızda yaşa bağlı gelişebilecek oksidatif hasarın sonuçları etkilememesi için çalışma ve kontrol grubu yaş ortalamaları birbirine yakın tutulmuştur. Sağlıklı ve TMD olan hastaların tamamı değerlendirildiğinde yaş ile serum ve tükürük 8-OHdG, MDA ve IL-6 seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç Sotillo ve ark. (2011) sonuçlarını desteklemektedir. Eklem hastalığı olan hastalar 18 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrıldığında iki grup arasında da serum ve tükürük 8-OHdG, MDA ve IL-6 seviyeleri arasında fark bulunamamıştır. Bazı çalışmalar serbest radikal ölçümlerinde cinsiyeti de standardize etmektedir. Sotillo ve ark. (2011) çalışmalarında, çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyete bağlı hormonal değişimlerin etkisini elimine etmek için sadece kadın örnekler kullanmıştır. Lawaf ve ark. (2015) ise, çalışmalarının sonucunda total antioksidan kapasitesinin yaş ve cinsiyet ile ilişkili olmadığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol ve çalışma grubu kadın ve erkek ayrımı yapmadan oluşturulmuştur. Çalışmamızda, Lawaf ve ark. (2015) ile uyumlu olarak cinsiyet ile serum ve tükürük oksidatif stres ve inflamasyon mediatörleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda RDC/TMD'ye göre Grup 2 A, B ve C'ye uyan hastalar dahil edilmiş, belirtilen mediatörlerin serum ve tükürük seviyesi sağlıklı grupla karşılaştırılıp ağrı seviyesi ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Literatürle farklı olarak bizim çalışmamızda TMD hastalıkları ile kan ve tükürük serbest radikal ve inflamasyon markerları arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarla benzer hasta grupları aynı yöntemle değerlendirilmesine rağmen farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre daha fazla örnek içeren ileri çalışmaların yapılması gerekliliği görülmektedir. Serbest radikal mediatörleri bireyden bireye oldukça farklılık gösterebilmekte ve

standardizasyonun sağlanması çok zor olmaktadır. Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olarak hastaların sigara veya alkol kullanımını gibi parametreler çalışma dışı tutulmuş yaş aralığı da kendi içinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile serum ve tükürük 8-OHdG, MDA ve IL-6 seviyesi karşılaştırıldığında da ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; tükürük ve serum serbest radikal ve inflamasyon markerları kişiden kişiye oldukça değişkenlik gösterdiği ve standardizasyon sağlanması mümkün olmadığı için, TMD'nin belirteci olarak kullanılırken doğru sonuçlar vermeyebilir. Örnek sayısı artırıldığında bireysel değişikliklerin etkisi istatistiksel olarak daha aza ineceğinden daha doğru sonuçlar elde edilebilecektir.

Çalışmamızda TMD olan hastalarda serum ve tükürük 8-OHdG, MDA ve IL-6 seviyeleri literatürdeki benzer çalışmalara zıt olarak sağlıklı bireylerden farklı çıkmamıştır. Temporomandibular Düzensizliklerde sinoviyal sıvıda serbest radikallerin ve inflamatuvar mediatörlerin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Shafer ve ark., 94; Fu ve ark., 1995a; 1995b; Kubota ve ark., 1997;1998; Kopp, 1998; Takahashi ve ark., 1998; Suzuki ve ark., 1999; Zardenata ve ark., 2000; Suenafa ve ark., 2001; Kaneyama ve ark., 2002; Nishimura ve ark., 2002; 2004; Segami ve ark., 2002; Sato ve ark., 2003; Lee ve ark., 2004; Cai ve ark., 2006; Hamada ve ark., 2006; 2008; Etöz ve ark., 2012; Kim ve ark., 2012; Fleifel ve ark., 2013; İshimaru ve ark., 2015). Sinovial membran yarı geçirgen olduğundan bu mediatörlerin az bir seviyede kana geçeceği belirtilmektedir (Goulet ve Velly, 2017). Serbest radikal oluşumundaki bireysel farklılıkların çok fazla olduğu ve çevresel faktörlerden oldukça fazla etkilendiği rapor edilmektedir (Khoubnasabjafari, 2016). Sinoviyal sıvıdan minimal olarak geçen bu mediatörlerin sistemik dolaşımında bu çevresel faktörlerden de etkilendiği düşünülecek olursa, çalışmamız sonucunda elde edilen veriler, aslında beklenen bir sonuç olabilir. Bu nedenle sinoviyal sıvıdan elde edilen örneklerin, oksidatif stres ve inflamasyon markerlarının seviyelerini tespit etmede daha belirleyici olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Temporomandibular Düzensizliği olan hastalarda sistemik dolaşım ve tükürükte saptanan inflamatuvar ve oksidatif stres markerları sağlıklı bireylerden farklı bulunmamıştır. Buna göre inflamasyon ve oksidatif stresin kapsül içinde sınırlı kaldığı ve sistemik dolaşımı etkilemediği sonucu çıkarılabilir.

2. Serum ve tükürük serbest radikal ve inflamasyon markerları, birçok çevresel faktörün etkisinde kaldığı için kişiden kişiye çok fazla değişkenlik gösterebilmektedir ve TMD’de bir belirteç olarak değerlendirilmesi yanlış sonuçlar verebilir.

3. Serumdaki IL-6 ve 8-OHdG miktarı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuç, inflamasyon ve oksidatif stres mekanizmalarının birbiri ile ilişkili olduğu hipotezini desteklenmektedir. Tükürük örneklerinde ise bu ilişki saptanamamıştır.

4. Tükürük ve serum örneklerinin alınması sinovial sıvıya göre çok daha az invaziv ve kolaydır, ancak synovial sıvı kadar hassas ve net sonuçlar gösterememektedir.

5. Sistemik dolaşımdaki serbest radikal ve inflamasyon medyatörleri ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır.

6. Temporomandibular Düzensizliklerin etyolojisi ve patogenezi halen net olarak anlaşılamamıştır ve etiopatogenezine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abbas A, Lichtman AH, Pober JS. Cytokine In 'Cellular and Molecular Immunology'. Philadelphia, WB Saunders Company. 2000; 235-69.
- Abu-Hilal M, McPhail MJ, Marchand L, Johnson CD. Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. JOP 2006;7:185-192.
- Agarwal R, Chase SD. Rapid, fluorimetric-liquid chromatographic determination of malondialdehyde in biological samples. Journal of Chromatography B 2002;775(1):121-126.
- Aghabeigi B, Haque M, Wasil M, Hodges SJ, Henderson B, Harris M. The role of oxygen free radicals in idiopathic facial pain. Br J Oral Maxillofac Surg 1997;35(3):161-165.
- Ahmadzadeh N, Shingu M, Nobunaga M. The effect of recombinant tumor necrosis factor-alpha on superoxide and metalloproteinase production by synovial cell and chondrocytes. Clin Exp Rheumatol 1990;8:387-391.
- Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF- α). FASEB J 1990;4:2860-7.
- Alsawaf M, Garlapo DA, Gale EN, Carter MJ. The relationship between condylar guidance and temporomandibular joint clicking. J Prosthet Dent 1989;61:349.
- Alstergren P, Benavente C, Kopp S. Interleukin-1beta, Interleukin-1 receptor antagonist, and interleukin-1 soluble receptor 2 in temporomandibular joint synovial fluid from patients with chronic polyarthritides. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1171-1178.
- Amer EC, Pratta MA. Independent effects of interleukin-1 on proteoglycan breakdown, proteoglycan synthesis, and prostoglandin E2 release from cartilage in organ culture. Arthritis Rheum 1989;32:288-297.
- Amor FB, Carpentier P, Foucart JM, Meunier A. Anatomic and mechanical properties of the lateral disc attachment of the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 1998;56:1164-1167.
- Antmen Ş. Beta Talasemide Oksidatif Stres. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, Yüksek Lisans Tezi, 2005.
- April EW. NMS Klinik Anatomi. 3.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1998.
- Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 Regulation of TNF- A from Human Alveolar Macrophages and Peripheral Blood Monocytes. Thorax 1996;51:143-149.

- Ash MM, Ramfjord S. Occlusion. 4th edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1995; 10.
- Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi 2009;20(2):79 - 83
- Aufdemorte TB, Van SJE, Dolwick MF, Sheridan PJ, Holt GR, Aragon SB, Gates GA. Estrogen receptors in the temporomandibular joint of the baboon (*Papio cynocephalus*): an autoradiographic study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986;61(4):307–314.
- Baggiolin M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. Ann Rev Immunol 1997;15:675-700.
- Balkwill FR. Cytokine cell biology: a practical approach. 3rd edition, Oxford, UK, Oxford University Press. 2001;1-14.
- Balkwill FR. Cytokine molecular biology: a practical approach. Oxford, UK, Oxford University Press. 2000;73-88.
- Basi DL, Velly AM, Schiffman EL, Lenton PA, Besspiata DA, Rankin AM, Hughes PJ, Swift JQ, Kehl LJ. Human temporomandibular joint and myofascial pain biochemical profiles: a case–control study. J Oral Rehabil 2012;39(5):326–337.
- Bassett DL, Gerke DC, Goss AN. Psychological factors in temporomandibular joint dysfunction: depression. Aust Prosthodont J. 1990;4:41-45.
- Bates EJ, Harper GS, Lowther DA, Preston BN. Effect of oxygen derived reactive species on cartilage proteoglycan-hyaluronate aggregates. Biochem Int 1984;8:629-637.
- Bauer J, Herrmann F. Interleukin-6 in clinical medicine. Ann Hematol 1991;62:203-10.
- Bell WE. Orofacial Pains. 4th edition, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 1989.
- Bell WE. Temporomandibular Disorders. 3rd edition, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 1990;395.
- Bell WE. Temporomandibular disorders: classification, diagnosis, management. 2nd edition, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 1986;146-172.
- Bienvenu J. Exploration Of Citokines in Biological Fluids. Cr Seances Soc Biol Fil 1995;189: 545- 555.
- Blackwood HJ. Arthritis of the mandibular joint. Br Dent J 1963;115:317-26.
- Boering G. Temporomandibular joint arthrosis: a clinical and radiographic investigation. University of Groningen, Groningen, The Netherlands, Thesis, 1966.
- Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN Rodgers

- GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed, Vol 1, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004;1319-1365.
- Bourbon, B. Craniomandibular Examination and Treatment. In: Myers RS, editors. Saunders Manual of Physical Therapy Practice. Philadelphia, W.B. Saunders Co.1995.
- Bowler RP, Crapo JD. Oxidative Stress in Allergic Respiratory Diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):349-356.
- Boyd RL, Gibbs CH, Mahan PE, Richmond AF, Laskin JL. Temporomandibular joint forces measured at the condyle of Macaca arctoides. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1990;97(6):472-479.
- Brach MA, Herrmann F. Interleukin 6: presence and future. *Int J Clin Lab Res* 1992;22:143-51.
- Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004;31:515-521.
- Bumann A, Lotzmann U. Color Atlas of Dental Medicine: TMJ Disorders and Orofacial Pain. Stuttgart, Germany, Thieme. 2002.
- Bumann A, Lotzmann U. Temporomandibuler Eklemler Bozuklukları, Fonksiyonel Tanı ve Tedavi Prensipleri. Ankara, Palme Yayıncılık. 2009
- Burch JG. Activity of the accessory ligament of the temporomandibular joint. *J Prosthet Dent* 1970;23: 621 -628.
- Cai HX, Luo JM, Long X, Li XD, Cheng Y. Free-radical and superoxide dismutase activity in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2006;20:53.
- Carleson J, Alstergren P, Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Srinivasan GR, Theodorsson E, Lundberg T. A model for the study of experimentally induced temporomandibular arthritis in rats: the effect of human recombinant interleukin-1 alpha on neuropeptide-like immunoreactivity. *J Orofac Pain* 1996;10:9-14.
- Carlson CR, Okeson JP, Falace DA, Nitz AJ, Curran SL, Anderson D. Comparison of psychologic and physiologic functioning between patients with masticatory muscle pain and matched controls. *J Orofac Pain*. 1993;7(1):15-22.
- Cê PS, Barreiro BB, Silva R, Oliveira RB, Heitz C, Campos MM. Salivary Levels of Interleukin-1 β in Temporomandibular Disorders and Fibromyalgia. *J Oral Facial Pain Headache* 2018;32(2):130-136.
- Chandra H, Symons MC. Sulphur radicals formed by cutting alpha-keratin. *Nature* 1987;328:833-4.

- Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007;43:160-232.
- Chi CH, Shiesh SC, Lin XZ. Total antioxidant capacity and malondialdehyde in acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2002;20:79-82.
- Christensen GJ. Attitudes of Colorado dentists concerning expanding the functions of dental auxiliaries. *J Colorado Dent Assoc* 1975;53:15-20.
- Cwikel JG, Gidron Y, Quastel M. Low-dose environmental radiation, DNA damage, and cancer: the possible contribution of psychological factors. *Psychol Health Med* 2010;15(1):1-16.
- Çalikkocaoğlu S. Tam Protezler. Cilt 1- 2 İstanbul, Teknografik basımevi.1998
- Çanakçı CF, Çiçek Y, Çanakçı V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Moscow)* 2005;70:619-628.
- Dalkız M, Beydemir B. Temporomandibuler eklem hastalıklarının teşhis ve tedavi yöntemleri. Ankara, GATA Basımevi, 2003.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem* 2006;52:601–623.
- Davies KJ. Tracellular proteolytic systems may function as secondary antioxidant defenses: a hypothesis. *J Free Radic Biol Med* 1986;2:155-173.
- De Almeida C, Amenábar JM. Changes in the salivary oxidative status in individuals with temporomandibular disorders and pain. *J Oral Biol Craniofac Res* 2016;6:S1-4.
- De Bont L, Stegenga B. Pathology of Temporomandibular Joint internal derangement and osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22:71- 74.
- De Kanter RJ, Truin GJ, Burgersdijk RC, Van 't Hof MA, Battistuzzi PG, Kalsbeek H, Kayser AF. Prevalence in the Dutch adult population and a meta-analysis of signs and symptoms of temporomandibular disorder. *Journal of Dental Research* 1993;72:1509-1518.
- De Leeuw R, Klasser GD. Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management. Chicago, Quintessence, 2013.
- De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular disorders: evaluation and management. *Med Clin North Am* 2014;98:1353-1384.
- DeBont LGM, Boering G, Liem RSB, Eulerink F, Westesson PL. Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint: a light microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:634–643.
- DeBrul E. Sicher's Oral Anatomy. 7th edition, St.Louis (MO),1980.

- Demir CY, Kocak OF, Bozan N, Ersoz ME, Demir H. Is There a Role for Oxidative Stress in Temporomandibular Joint Disorders?. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76(3):515-520.
- Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of Hypertension* 2000;18(6):655-73.
- 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. *J Oral Maxillofac Surg* 1996a;54: 95-100.
- 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* 1996b;54: 332-338.
- Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS: The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: a review of the literature, *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(10):1182–1192.
- Dizdaroglu M, Dirksen ML, Jiang HX, Robbins JH. Ionizing-radiation-induced damage in the DNA of cultured human cells. *Biochem J* 1987;241:929-932.
- Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M. Endurance Run increased circulating IL- 6 and IL- 1ra but down-regulates exvivo TNF- α and IL- 1 β production. *J Appl Physiol* 1995;79: 1497- 1503.
- Dröge W. Aging-related changes in the thiol/disulfide redox state: implications for the use of thiol antioxidants. *Experimental Gerontology* 2002b;37(12):1333-45.
- Dröge W. The plasma redox state and ageing. *Ageing Res Rev* 2002a;1(2):257-78.
- Dworkin S, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandibular Disorders: Facial & Oral Pain* 1992;6(4):301-355.
- Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, 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* 1990;120(3):273-281.
- Eriksson L, Westesson PL, Macher D, Hicks D, Tallents RH. Creation of disc displacement in human temporomandibular joint autopsy specimens. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50: 869-873.
- Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Oxidative stress in the Metabolic Syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006;29(9):791-5.
- Etöz OA, Akçay H, Neşelioğlu S, Erel Ö, Alkan A. Total antioxidant capacity and total oxidant status of synovial fluids in patients with temporomandibular joint pain and dysfunction. *Clin Oral Investig* 2012;16:1557.

- Farrar WB, McCarty WL Jr. The TMJ dilemma. *J Ala Dent Assoc* 1979;63(1):19–26.
- Fernandes PR, de Vasconcellos HA, Okeson JP, Bastos RL, Maia ML. The anatomical relationship between the position of the auriculotemporal nerve and mandibular condyle. *Cranio* 2003;21(3):165–171.
- Flake NM, Bonebreak DB, Gold MS. Estrogen and inflammation increase the excitability of rat temporomandibular joint afferent neurons. *J Neurophysiol* 2005;93(3):1585–1597.
- Fleifel AM, Al Khiary YM. Oxidative stress biomarkers versus magnetic resonance imaging (MRI) assessment in patients with temporomandibular disorders. *J Am Sci* 2013;9:649.
- Fletcher MC, Piecuch JF, Lieblich SE. Anatomy and pathophysiology of the temporomandibular joint. In: Michael Miloro, editor, 'Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd edition, Hamilton, BC Decker Inc. 2004;933-947.
- Fletcher MC, Piecuch JF, Lieblich SE. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 3rd edition, Hamilton, Ontario, BC Decker Inc. 2011.
- Fonseca RJ, Marciani RD, Turvey TA. Oral and Maxillofacial Surgery Temporomandibular Disorders. 2nd edition, Philadelphia, WB Saunders Company. 2009:160-242.
- Fonseca RJ. Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia, WB Saunders Company. 2000;220-271.
- Foshi D, Trabucchi E, Musazzi M. The effect of oxygen free radicals on wound healing. *Int J Tissue React* 1988;6:373.
- Foucart JM, Carpentier P, Pajoni D, Marguelles-Bonnet R, Pharaboz C. MR of 732 TMJs: anterior, rotational, partial and sideways disc displacements. *Eur J Radiol* 1998;28(1):86-94.
- Fredriksson L, Alstergren P, Kopp S. Tumor Necrosis Factor- α in Temporomandibular Joint Synovial Fluid Predicts Treatment Effects on Pain by IntraArticular Glucocorticoid Treatment. *Mediators of Inflammation* 2006;59425:1–7.
- Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47: 412-426.
- Fu K, Ma X, Zhang Z, Chen W. Interleukin-6 in synovial fluid and HLA- DR expression in synovium from patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 1995a;9:131-137.
- Fu K, Ma X, Zhang Z, Chen W. Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 1995b;53: 424-6.

- Fuji T. Site specific mechanisms of initiation by chelated iron and inhibition by alphatocopherol of lipid peroxide dependent lipid peroxidation in charged micelles. *Arch. Biochem. Biophys* 1991;28(1):120-126.
- Gage JP. Collagen biosynthesis related to temporomandibular joint clicking in childhood. *J Prosthet Dent* 1985;53(5):714-717.
- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen poisoning and x-irradiation-a mechanism in common. *Science* 1954;119:623-626.
- Gerschman R. Oxygen effects in biological systems. *Sym Spec Lect XXI Int Congr Physiol Soc.* 1959;21:222-6.
- Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;22:27-36.
- Goulet JP, Velly AM. *Orofacial Pain Biomarkers*. 1st edition, Berlin, Springer-Verlag 2017;95-131.
- Grassi C, Passatore M. Action of the sympathetic system on skeletal muscle. *Ital J Neurol Sci.* 1988;9(1):23-28.
- Greene CS, Marbach JJ. Epidemiologic Studies of Mandibular Dysfunction - a Critical-Review. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1982;48: 184-190.
- Greene CS. Temporomandibular Disorders in the Geriatric Population. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1994;72: 507-509.
- Greenwald RA, Moy WW. Effect of oxygen-derived free radicals on hyaluronic acid. *Arthritis Reum* 1980;23:455-463.
- Guler N, Yatmaz PI, Ataoglu H, Emlik D, Uckan S. Temporomandibular internal derangement: correlation of MRI findings with clinical symptoms of pain and joint sounds in patients with bruxing behaviour. *Dentomaxillofac Radiol* 2003;32(5):304-310.
- Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *ClinChemistry* 1995;41:1819-1828.
- Güven O, Tekin US, Durak I, Keller EE, Hatipoğlu M. Superoxide Dismutase Activity in Synovial Fluids in Patients With Temporomandibular Joint Internal Derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1940-1943.
- Güven, O. A clinical study on treatment of temporomandibular joint chronic recurrent dislocations by a modified eminoplasty technique. *J Craniofac Surg* 2008;19(5):1275- 1280.
- Gynther GW, Holmlund AB, Reinholt FP. Synovitis in internal derangement of the temporomandibular joint: correlation between arthroscopic and histologic findings. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52(9):913-917.

- Haeggstrom JZ, Kull F, Rudberg PC, Tholander F, Thunnissen MM. Leukotriene A4 hydrolase. *Prostaglandins & Other Lipid Mediat* 2002;68: 495- 510.
- Hagen U. Current aspects on the radiation induced base damage in DNA. *Radiat Environ Biophys* 1986;25(4):261-71.
- Hall MB, Gibbs CC, Sclar AG. Association between the prominence of the articular eminence and displaced TMJ disks. *Cranio* 1985;3(3):237–239.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 2th edition, Oxford, Clarendon Press. 1989;125-187.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 3rd edition, Oxford, Oxford University Press. 1999;137-223.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *Mol Aspects Med* 1985;8:89-193.
- Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J* 1987;1:358-364.
- Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med* 1989;82:747-752.
- Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Sakota K, Nomura Y, Seto K. Cytokine and clinical predictors for treatment outcome of visually guided temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:29-34.
- Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Yamamoto M, Horie A, Saito T, Ito K, Seto K, Sekiya H. Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and Endod* 2006;102(5):596-601.
- Harkins SJ, Marteney JL. Entrensic Trauma: A significant preticipating factor in temporomandibular joint dysfunction. *J Prosthet Dent* 1985;54: 271- 272.
- Harman D. Aging: a theory based on free-radical and radiation-chemistry. *J Gerontol* 1956;11, 298–300.
- Helmy E, Bays R, Sharawy M. Osteoarthrosis of the temporomandibular joint following experimental disc perforation in *Macaca fascicularis*. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;46(11):979–990.
- Henderson B, Pettipher ER. Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and tumor necrosis factor alpha in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo. *Clin Exp Rheumatol* 1989;75:306.
- Hesse JR, Hansson TL. Factors influencing joint mobility in general and in particular respect of the craniomandibular articulation: a literature review. *J Craniomandib Disord* 1988;2:19-28.

- Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:265–278.
- Holmlund A, Hellsing G, Axelsson S. The temporomandibular joint: a comparison of clinical and arthroscopic findings. *J Prosthet Dent* 1989;62(1):61–65.
- Holmlund AB, Gynther GW, Reinholt FP. Disk derangement and inflammatory changes in the posterior disk attachment of the temporomandibular joint: A histologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73(1):9–12.
- Homma H, Takahashi T, Seki H, Ohtani M, Kondoh T, Fukuda M. Immunohistochemical localization of inducible nitric oxide synthase in synovial tissue of human temporomandibular joints with internal derangement. *Arch Oral Biol* 2001;46:93-97.
- Hopkins SJ, Humphreys M, Jayson MIV. Cytokines in synovial fluid, the presence of biologically active and immunoreactive IL- 1. *Clin Exp Immunol* 1988;73: 422-427.
- Horton AA, Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanism of toxicity. *CRC Crit Rev Tox* 1987;18:27-69.
- Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2012;4:15-37.
- Ichikawa H, Wakisaka S, Matsuo S, Akai M. Peptidergic innervation of the temporomandibular disk in the rat. *Experientia* 1989;45:303–304.
- Ide Y, Nakazawa K. *Anatomical Atlas of the Temporomandibular Joint*. Chicago, Quintessence Publishing Company Incorporated. 1991;33-75.
- Isberg A, Isacson G, Johansson AS, Larson O. Hyperplastic softtissue formation in the temporomandibular joint associated with internal derangement. A radiographic and histologic stud. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61(1):32–38.
- Ishimaru K, Ohba S, Yoshimura H, Matsuda S, Ishimaru J, Sano K. Antioxidant capacity of synovial fluid in the temporomandibular joint correlated with radiological morphology of temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53:114.
- Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2003;53:3.
- Kacena MA, Merrel GA, Konda SR, Wilson KM, Xi Y, Horowitz MC. Inflammation and bony changes at the temporomandibular joint. *Cells Tissues Organs* 2001;169:257-64.
- Kalpakioglu B, Senel K. The interrelation of glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and glucose-6-phosphate in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:141–145.

- Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J. Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:418-423.
- Kaneyama K, Segami N, Sato J, Nishimura M, Yoshimura H. Interleukin 6 family of cytokines as biochemical markers of osseous changes in the temporomandibular joint disorder. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;42:246-250.
- Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J. Analysis Of Tumor Necrosis Factor-A, interleukin-6, interleukin- 1 β , soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin- 1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2005;99:276-284.
- Kang H, Bao G. Biomechanical responses of human temporomandibular joint disc under tension and compression. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(9):817-821.
- Kaplan AS, Assael LA. Temporomandibular disorders: diagnosis and treatment. 6th edition, Philadelphia, W.B. Saunders. 1991;127-176.
- Karaharju-Suvanto T, Peltonen J, Laitinen O, Kahri A. The effect of gradual distraction of the mandible on the sheep temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25: 152-156.
- Kardel R, Ulfgren A-K, Reinholt P, Holmlund A. Inflammatory cell and cytokine patterns in patients with painful clicking and osteoarthritis in the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:390-6.
- Katzberg RW, Westesson PL, Tallents RH, Drake CM. Anatomic disorders of the temporomandibular joint disc in asymptomatic subjects. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:147-153.
- Kavuncu V. Temporomandibular eklem disfonksiyon sendromu, romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi, İstanbul, Yücel Yayıncılık. 2002;791-802.
- Kawai Y, Kubota E, Okabe E. Reactive oxygen species participation in experimentally induced arthritis of the temporomandibular joint in rats. *J Dent Res* 2000;79:1489–1495.
- Kawai Y, Kubota E. Oxidative stress and temporomandibular joint disorders. *Japanese Dental Science Review* 2008;44(2):145-50.
- Kendall HK, Marshall RI, Bartold PM. Nitric oxide and tissue destruction. *Oral dis* 2001;7:2-10.
- Kersten HCJ. Inclination of the temporomandibular joint eminence and anterior disc displacement. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;18:229.

- Khoubnasabjafari M, Ansarin K, Jouyban A. Salivary malondialdehyde as an oxidative stress biomarker in oral and systemic diseases. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*. 2016;10(2):71.
- Kılıçturgay K. *İmmunoloji*. İstanbul, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi. 2003;54-136.
- Kim YK, Kim SG, Kim BS, Lee JY, Yun PY, Bae JH, Oh JS, Ahn JM, Kim JS, Lee SY. Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(8):337-41.
- Knight JA, Pieper RK, Mc Clellan L. Specificity of thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. *Clin Chem* 1988;34:2433-2438.
- Koidis PT, Zarifi A, Grigoriadou E, Garefis P. Effect of Age and Sex on Craniomandibular Disorders. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1993; 69: 93-101.
- Kopp S, Wenneberg B, Clemenson E. Clinical microscopic and biochemical investigation of synovial fluid from temporomandibular joints. *Scand J Dent Res* 1983;91:33-41.
- Kopp S. The influence of neuropeptides, serotonin, and interleukin-1 β on temporomandibular joint pain and inflammation. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:189–191.
- Kubota E, Imamura H, Kubota T. Interleukin- 1 β and stromelysin activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:20.
- Kubota E, Kubota T, Matsumoto J, Shibata T, Murakami KI. Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:192-8.
- Kunwar A, Priyadarsini KI. Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. *J Med Allied Sci* 2011;1(2):53-60.
- Kurita H, Ohtsuka A, Kobayashi H, Kurashina K. Is the morphology of the articular eminence of the temporomandibular joint a predisposing factor for disc displacement?. *Dentomaxillofacial Radiology* 2000;29(3):159-62.
- Kurt H. Redüksiyonlu disk deplasmanın tedavisinde kullanılan konservatif tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Doktora tezi, 2005.
- Laskin DM. Etiology and pathogenesis of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Maxillofac Surg Clin* 1994;6:217-22.
- Lawaf S, Azizi A, Tabarestani T. Comparison of serum and salivary antioxidants in patients with temporomandibular joint disorders and healthy subjects. *J Dent (Tehran)* 2015;12:263.

- Lee MC, Kawai Y, Shoji H, Yoshino F, Miyazaki H, Kato H, Suga M, Kubota E. Evidence of reactive oxygen species generation in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders by electron spin resonance spectroscopy. *Redox Rep* 2004;9:331.
- LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 2003;106(3):253–261.
- Lin Y, Pape HD, Friedrich R. Use of superoxide dismutase (SOD) in patients with temporomandibular joint dysfunction- A preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994;23:428.
- Lotz M, Terkeltaub R, Villiger PM. Cartilage and joint inflammation. Regulation of IL-8 expression by human articular chondrocytes. *J Immunol* 1992;148:466-473.
- Loughner BA, Gremillion HA, Mahan PE, Ronald EW. The medial capsule of the human temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:363-369.
- Luder HU, Bobst P. Wall architecture and disc attachment of the human temporomandibular joint. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1991;101:557-570.
- Lynch R, Fridovich I: Effect of superoxide radicals on the erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 1978; 253:1838.
- Magni G, Marchetti M, Moreschi C, Merskey H, Luchini SR. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I. Epidemiologic follow-up study. *Pain*. 1993;53(2):163-168.
- Magnusson T, Carlsson GE, Egermark I. Changes in subjective symptoms of craniomandibular disorders in children and adolescents during a 10-year period. *Journal of Orofacial Pain* 1993;7:76-82.
- Magnusson T, Carlsson GE, Egermark-Eriksson I. An evaluation of the need and demand for treatment of craniomandibular disorders in a young Swedish population. *Journal of Craniomandibular Disorders: Facial & Oral Pain* 1991;5:57-3.
- Marbach JJ. Temporomandibular pain and dysfunction syndrome. History, Physical Examination, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:477-498.
- Matsubara T, Ziff M. Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines. *J Immunol* 1986;137:3295-3298.
- Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003;133:933-940.
- McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte hemocuprein. *J. Biol. Chem* 1969;244, 6049–6055.

- McCord JM. Free radical and inflammation: Protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science* 1974;185:529-531.
- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312:159-163.
- McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact* 2005;152 (2-3):107-17.
- McNeill C. History and evolution of TMD concepts. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83: 51-60.
- Merry P, Winyard PG, Morris CJ, Grootveld M, Blake DR. Oxygen free radicals, inflammation, and synovitis: and synovitis: the current status. *Ann Rheum Dis* 1989;48: 864–870.
- Milam SB, Schmitz JP. Molecular biology of temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease, *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(12):1448–1454.
- Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: a proposed hypothesis, *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56(2):214–223.
- Mills DK, Daniel JC, Herzog S, Scapino RP. An animal model for studying mechanisms in human temporomandibular joint disc derangement, *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52(12):1279–1292.
- Mills DK, Fiandaca DJ, Scapino RP. Morphologic, microscopic, and immunohistochemical investigations into the function of the primate TMJ disc. *J Orofac Pain* 1994;8(2):136-54.
- Miloro MGG, Larsen P, Waite P. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2nd edition, Hamilton, Ontario, Canada, B.C. Decker Inc. 2004.
- Mittal CK, Murad F. (1977). Activation of guanylate cyclase by superoxide-dismutase and hydroxyl radical—Physiological regulator of guanosine 3',5'-monophosphate formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1977;74: 4360–4364.
- Mohl ND, Zarb GA, Carlsson GE, Rugh JD. *A Textbook of Occlusion*. Illinois, Chicago, Quintessence Publishing Company Inc. 1988;202-235.
- Monboisse JC, Gardes-Albert M, Randoux A, Borel JP, Ferradini C. Collagen degradation by superoxide anion in pulse and gamma radiolysis. *Biochim Biophys Acta* 1988;965:29-35.

- Murakami K, Segami N, Moriya Y, Iizuka T. Correlation between pain and dysfunction and intra-articular adhesions in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(7):705–708.
- Murakami KI, Shibata T, Kubota E, Maeda H. Intra-articular levels of prostaglandin E2, hyaluronic acid and chondroitin-4 and -6 sulfates in the temporomandibular joint synovial fluid of patients with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:199.
- Myint P, Deeble DJ, Beaumont PC, Blake SM, Phillips GO. The reactivity of various free radicals with hyaluronic acid: steady state and pulse radiolysis studies. *Biochim Biophys Acta* 1987;925:194-202.
- Nagy NB, Daniel JC. Distribution of elastic fibres in the developing rabbit craniomandibular joint. *Arch Oral Biol* 1991;36:15-23.
- Neidel J, Schulze M, Lindschau J. Association between bone-erosion and synovial fluid of, tumor necrosis factor α in the knee- joints of patients with rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 1995;44;217-221.
- Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chemistry and Physics of Lipids* 1987;44(2-4):227-53.
- Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Sato J, Fujimura K. Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:284-7.
- Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T, Miyamaru M. Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40: 68- 71.
- Nitzan DW, Dolwick MF. An alternative explanation for the genesis of closed-lock symptoms in the internal derangement process. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49(8):810–815.
- Nitzan DW, Etsion I. Adhesive force: the underlying cause of the disc anchorage to the fossa and/or eminence in the temporomandibular joint: a new concept. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(1):94–99.
- Nitzan DW, Mahler Y, Simkin A. Intra-articular pressure measurements in patients with suddenly developing, severely limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:1038–1042.
- Nitzan DW, Marmary Y: The “anchored disc phenomenon”: a proposed etiology for sudden-onset, severe, and persistent closed lock of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(8):797–802.

- Nitzan DW, Nitzan U, Dan P, Yedgar S. The role of hyaluronic acid in protecting surface - active phospholipids from lysis by exogenous phospholipase A2. *Rheumatology* 2001;40(3):336-40.
- Nitzan DW. "Friction and adhesive forces": possible underlying causes for temporomandibular joint internal derangement. *Cells Tissues Organs* 2003;174(1-2):6-16.
- Nitzan DW. Intraarticular pressure in the functioning human temporomandibular joint and its alteration by uniform elevation of the occlusal plane. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:671-9.
- Nitzan DW. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59(1):36-45.
- Norton NS. *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry*. 2nd edition, Philadelphia, Saunders, Elsevier Incorporation. 2011;67-193.
- Norton NS. Temporomandibular Joint. In: *Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry*, Ed: Norton NS, Saunders, Philadelphia. 2007;255- 265.
- Nouri AME, Panayi GS, Goodman SM. Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. *Clin Exp Immunol* 1984;55:295-302.
- Okada Y, Shinmei M, Tanaka O. Localization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in osteoarthritic cartilage and synovium. *Lab Invest* 1992;66:680-690.
- Okeson JP. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. 4th edition, St Louis, Mosby Year Book Inc. 1998:211-296.
- Okeson JP. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*, 5th edition, St Louis, Mosby Year Book Inc. 2003:223-312.
- Okeson JP. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. 6th edition, St Louis, Mosby Year Book Inc. 2008:45-249.
- Okeson JP. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. 7th ed. St Louis, Mo: Elsevier Mosby Inc. 2013:375-398.
- Okeson JP. *Orofacial pain: Guidelines for assessment, diagnosis and management*. 3rd edition, Chiago, Quintessence. 1996; 45-52.
- Osterberg T, Carlsson GE, Wedel A, Johansson U. A cross-sectional and longitudinal study of craniomandibular dysfunction in an elderly population. *J Craniomandib Disord* 1992;6(4):237-245.
- Ow RK, Loh T, Neo J, Khoo J. Symptoms of craniomandibular disorder among elderly people. *J Oral Rehabil* 1995;22(6):413-419.

- Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidan Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2004;14:52-60.
- Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use: Part I. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11(5):309-42.
- Passatore M, Grassi C, Filippi GM. Sympathetically-induced development of tension in jaw muscles: the possible contraction of intrafusal muscle fibres. *Pflugers Arch*. 1985;405(4):297-304.
- Peck CC, Goulet J-P, Lobbezoo F, Schiffman EL, Alstergren P, Anderson GC, De Leeuw R, Jensen R, Michelotti A, Ohrbach R, Peterson A, List T. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2014;41:2-23.
- Pendyala G, Thomas B, Kumari S. The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2008;12(3):79-83.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci* 2008;4(2):89-96.
- Placer CA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (Malondyaldehyde) in biochemical systems. *Anal. Biochem* 1990;16:259-264.
- Pullinger AG, Seligman DA. Trauma history in diagnostic groups of temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991;71:529- 534.
- Quinn JH, Bazan NG. Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:968-971.
- Radin EL, Paul IL, Weisser PA. Joint lubrication with artificial lubricants. *Arthritis Rheum* 1971;14: 126-129.
- Rames P. The mandibular joint, development, structure and function. *Fysiatrik Revmatol Vestn* 1975;53(2):94-9.
- Ravanat JL, Cadet J, Douki T. Oxidatively generated DNA lesions as potential biomarkers of in vivo oxidative stress. *Curr Mol Med* 2012;12(6):655-71.
- Ren YF, Isberg A, Wesetessen PL. Steepness of the articular eminence in the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;80:258–266.
- Richards RS, McGregor NR, Roberts TK. Association between oxidative damage markers and self-reported temporomandibular dysfunction symptoms in patients with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2004;12(3):45–61.
- Roberts CA, Tallents RH, Espeland MA, Handelman SL, Katzberg RW. Mandibular range of motion versus arthrographic diagnosis of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(3):244–251.

- Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2012, 27(10):2908-17.
- Rodríguez de Sotillo D, Velly AM, Hadley M, Friction JR. Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders: a pilot study. *J Oral Rehabil* 2011;38:722.
- Rugh JD, Woods BJ, Dahlström L. Temporomandibular disorders: assessment of psychological factors: Review. *Adv Dent Res*. 1993;7(2):127-136.
- Saari H. Oxygen derived free radicals and synovial fluid hyaluronate. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:389-392.
- Sahler LG, Morris TW, Katzberg RW, Tallents RH. Microangiography of the rabbit temporomandibular joint in the open and closed jaw positions. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(8):831-834.
- Saklatvala J. Tumor necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibites synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature* 1986;322:547.
- Salin ML, McCord JM. Free radicals and inflammation. *J Clin Invest* 1975;56:1319-1323.
- Sandler NA, Buckley MJ, Cillo JE, Braun TW. Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:534-43.
- Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res* 2010;1(3):185-192.
- Sato J, Segami N, Nishimura M, Demura N, Yoshimura H, Yoshitake Y, Nishikawa K. Expression of interleukin 6 in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41:95-101.
- Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Current medicinal chemistry* 2001;8(7):721-38.
- Scapino RP. Histopathology associated with malposition of the human temporomandibular joint disc. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55: 382-397.
- Scapino RP. Morphology and mechanism of the jaw joint. In McNeill C, *Science and Practice of Occlusion*. Chicago, Quintessence. 1997:23-40.
- Schalkwijk J, van den Berg WB, van de Putte LB, Joosten LA. Hydrogen peroxide suppresses the proteoglycan synthesis of intact articular cartilage. *J Rheumatol* 1985;12:205-210.
- Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, List T, Svensson P, Gonzalez Y, Lobbezoo F, Michelotti A, Brooks SL, Ceusters W, Drangsholt

- M, Ettlin D, Gaul C, Goldberg LJ, Haythornthwaite JA, Hollender L, Jensen R, John MT, De Laat A, de Leeuw R, Maixner W, van der Meulen M, Murray GM, Nixdorf DR, Palla S, Petersson A, Pionchon P, Smith B, Visscher CM, Zakrzewska J, Dworkin SF. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache* 2014;28(1):6-27.
- Schmidtkaunisaho K, Hiltunen K, Ainamo A. Prevalence of Symptoms of Craniomandibular Disorders in a Population of Elderly Inhabitants in Helsinki, Finland. *Acta Odontologica Scandinavica* 1994;52: 135-139.
- Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, Biplab D. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Res* 2010;3(1): 91-100.
- Shafer DM, Assael L, White LB, Rossomando EF. Tumor necrosis factor- α as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:786-91.
- Shengyi T, Xu Y. Biomechanical properties and collagen fiber orientation of TMJ discs in dogs: Part 1. Gross anatomy and collagen fiber orientation of the discs. *J Craniomandib Disord* 1991;5:28-34.
- Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T, Shimmura Y. Interleukin- 1, Tumor necrosis factor and interleukin- 6 as mediators of cartilage destruction. *Sem in Arthrit and Rheumat* 1989;18(3): 27- 32.
- Shinmei M, Miyauchi S, Machida A, Miyazaki K. Quantitation of chondroitin 4-sulfate and chondroitin 6-sulfate in pathologic joint fluid. *Arthritis Rheum* 1992;35:1304-1308.
- Singh RK. Temporomandibular joint disorders. *Natl J Maxillofac Surg* 2016;7:1.
- Smith DM, McLachlan KR, McCall WD: A numerical model of temporomandibular joint loading, *J Dent Res* 1986;65:1046–1052.
- Solberg WK, Flint RT, Brantner JP. Temporomandibular joint pain and dysfunction: a clinical study of emotional and occlusal components. *J Prosthet Dent.* 1972;28(4):412-422.
- Solberg WK. The temporomandibular joint in young adults at autopsy: a morphologic classification and evaluation. *J Oral Rehabil* 1985;12:303.
- Sonntag DM, De Boer J, Medvedovic M, Baxter CS, LeMasters G, Talaska G. Mutational biases associated with potential iron-binding DNA motifs in rodent lacI and human p53 mutational databases. *Mutat Res* 2004;550(1-2):73-88.
- Stabrun AE, Larheim TA, Hoyeraal HM, Rosler M. Reduced mandibular dimensions and asymmetry in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31: 602-611.

- Stegenga B, Broekhuijsen ML, De Bont LG, Van Willigen JD. Bite Force Endurance in Patients with Temporomandibular Joint Osteoarthritis and Internal Derangement. *J Oral Rehabil* 1992;19(6):639- 647.
- Stegenga B, de Bont L, Boering G. Osteoarthritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: a unifying concept. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47(3):249–256.
- 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* 1991; 49(10):1079–1088.
- Stegenga B. *Temporomandibular Joint Osteoarthritis and Internal Derangement: Diagnostic and Therapeutic Outcome Assessment*, Groningen, The Netherlands, Drukkerij Van Denderen BV. 1991
- Suenaga S, Abeyama K, Hamasaki A, Mimura T, Noikura T. Temporomandibular disorders: relationship between joint pain and effusion and nitric oxide concentration in the joint fluid. *Dento Maxillofacial Radiol* 2001;30:214–218.
- Sumii H, Inoue H, Onoue J, Mori A, Oda T, Tsubokura T. Superoxide dismutase activity in arthropathy: its role and measurement in the joints. *Hiroshima J Med Sci* 1996; 45:51-55.
- Suzuki T, Segami N, Kaneyama K, Nishimura M, Nojima T. Specific expression of interleukin- 1 β in temporomandibular joints with internal derangement: correlation with clinical findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999;88:413-417.
- Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:135-41.
- Takahashi T, Kondoh T, Ohtani M, Homma H, Fukuda M. Association between arthroscopic diagnosis of temporomandibular joint osteoarthritis and synovial fluid nitric oxide levels. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:129-136.
- Takisawa A, Ihara K, Jinguji Y. Fibro-architectonics of human temporomandibular joint. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1982;59: 141-166.
- Tallents RH, Hatala M, Katzberg RW, Westesson PL. Temporomandibular joint sounds in asymptomatic volunteers. *J Prosthet Dent* 1993;69:298–304.
- Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 2008;87(4):296-307.

- Tawara T, Shingu M, Nobunaga M, Naono T. Effects of recombinant human IL-1 beta on production of prostaglandin E2, leukotriene B4, NAG, and superoxide by human synovial cells and chondrocytes. *Inflammation* 1991; 15:145-157.
- Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 2000;16(7-8):716-8.
- Tiku ML, Liesch JB, Robertson FM. Production of hydrogen peroxide by rabbit articular chondrocytes. Enhancement by cytokines. *J Immunol* 1990;145:690-696.
- Tomida M, Ishimaru JI, Miyamoto K, Mizui T, Esaki Y, Hayashi T, Murayama K, Era S, Shibata T. Biochemical Aspects of the Pathogenesis of Temporomandibular Joint Disorders. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;15(2):118-27.
- Tomida M, Ishimaru JI, Murayama K, Kajimoto T, Kurachi M, Era S, Shibata T. Intra-articular oxidative state correlated with the pathogenesis of disorders of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Sur* 2004;42(5):405-409.
- Truelove EL, Sommers EE, LcResch L, Dworkin SF, Von Korff M. Clinical diagnostic criteria for TMD: new clasification permits multiple diagnosis. *J Am Dent Assoc* 1992;123:47-54.
- Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;142-150.
- Tversky J, Reade PC, Gerschman JA, Holwill BJ, Wright J. Role of depressive illness in the outcome of treatment of temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(6):696-699.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40
- van Blarcom CW. Glossary of prosthodontics. *J Prosthet Dent.* 1994;71(1):43-104.
- Von Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br J Psychiatry.* 1996;30:101-108.
- Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis* 2000;6:138-151.
- Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J* 2010;55(1):70-8.

- Westesson PL, Bronstein SL, Liedberg J. Internal derangement of the temporomandibular joint: morphologic description with correlation to joint function. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59(4):323–331.
- Westesson PL, Kurita K, Eriksson L, Katzberg RH: Cryosectional observations of functional anatomy of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:247–255.
- Westling L, Carrison GE, Helkimo M. Background factors in craniomandibular disorders with special reference to general joint hypermobility, parafunction and trauma. *J Craniomandibular Disord Facial Oral Pain* 1990;4:89-9.
- Wilbrink B, Nietfeld JJ, den Otter W, van Roy JL, Bijlsma JW, Huber-Bruning O. Role of TNF- α in relation to IL-1 and IL-6 in the proteoglycan turnover of human articular cartilage. *Br J Rheumatol* 1991;30:265-271.
- William P, Dayer JM. Inhibition of the production and effect of interleukin 1 and tumor necrosis factor α with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-160.
- Wink CS, St Onge M, Zimny ML. Neural elements in the human temporomandibular articular disc. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(4):334–337.
- Wolff SP, Dean RT. Fragmentation of proteins by free radicals and its effect on their susceptibility to enzymic hydrolysis. *Biochem J* 1986;234:399-403.
- Wongwatana S, Kronman JH, Clark RE, Kabani S, Mehta N. Anatomic basis for disk displacement in temporomandibular joint (TMJ) dysfunction. *Am J Orthodont Dentofac Orthop* 1994;105(3):257–264.
- Woodruff T, Blake DR, Freeman J, Andrews FJ, Salt P, Lunec J. Is chronic synovitis an example of reperfusion injury? *Ann Rheum Dis* 1986;45:608-611.
- Word RJ, Peters TJ. Free radicals. In: Kaplan LA, Pesce AJ editors. *Clinical chemistry*. 3th Edition, St Louis, Mosby Year Book, Inc. 1996;765-777.
- Wright DM, Moffet BC. The postnatal development of the human temporomandibular joint. *Am J Anat* 1974;141: 235-250.
- Xie D, Homandberg GA. Fibronectin fragments bind to and penetrate cartilage tissue resulting in proteinase expression and cartilage damage. *Biochim Biophys Acta* 1993;1182:189–196.
- Yamaguchi A, Tojyo I, Yoshida H, Fujita S. Role of hypoxia and interleukin-1 beta in gene expressions of matrix metalloproteinases in temporomandibular joint disc cells. *Arch Oral Biol* 2005;50(1):81–87.
- Yengin E. *Temporomandibular Rahatsızlıklarda Teşhis ve Tedavi*. İstanbul, Dilek Matbaacılık. 2000; 234-239.

- Yeum KJ, Russell MR, Krinsky IN, Adlini G. Biomarkers of antioxidant capacity in hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Arch Biochem Biophys* 2004;430: 97-103.
- Yilmaz N, Toller M. Clinical correlation of MRI findings of internal derangements of the temporomandibular joints. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(4):317–321.
- Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against active-oxygen toxicity in the blood. *Amer J Obstet Gynecol* 1979;135(3):372-376.
- Zardeneta G, Milam SB, Schmitz JP. Iron-dependent generation of free radicals: plausible mechanisms in the progressive deterioration of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58(3):302–308.
- Zwart De LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicin* 1999;26:202-226.

EKLER

EK 1- Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/1012-1100

31.07.2017

Sayın Doç.Dr.Burcu BAŞ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Temporomandibular eklem bozukluğu olan hastalarda tükrük ve serum oksidatif stres ve inflamasyon markerlarının değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KA EK 2017/245 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 22.06.2017 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Dursun AYGÜN

Prof. Dr. Dursun AYGÜN
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: DİLARA KAZAN

Doğum Yeri: ANTALYA

Doğum Tarihi: 16.09.1988

Bildiği Yabancı Diller: İNGİLİZCE

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): LİSANS (2006-2012)
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Çalıştığı Kurum: ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ
FAKÜLTESİ AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ AD.

E-posta: dilarakzn@gmail.com