



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**İTERNAL DEJENERASYONLU TEMPOROMANDİBULAR
EKLEM HASTALARINDA SİTOKİN POLİMORFİZMİ**

Timur SONGÜR

**AĞIZ, DİŞ-ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Reha Ş. KİŞNİŞÇİ**

2012-ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İTERNAL DEJENERASYONLU TEMPOROMANDİBULAR
EKLEM HASTALARINDA SİTOKİN POLİMORFİZMİ**

Timur SONGÜR

**AĞIZ, DIŞ-ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Reha Ş. KIŞNIŞÇI**

Bu tez, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Projeleri tarafından
2009/342 proje numarası ile desteklenmiştir.

2012-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: // 2012

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Raportör

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay Sayfası	i
İçindekiler	ii
Önsöz	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Şekiller	vii
Çizelgeler	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Temporomandibuler Eklem Düzensizlikleri	1
1.1.1. İnternal Düzensizlik	3
1.1.1.1 İnternal Düzensizliğin Etyolojisi	4
1.1.1.2. TME Düzensizliklerinde Enzimatik Doku Yıkım Mekanizması	5
1.1.1.3. Temporomandibuler Eklem İnternal Düzensizliklerinde Tedavi	6
1.2. Sitokinler	10
1.2.1. Proinflamatuvar Sitokinler	11
1.2.1.1. IL-1	11
1.2.1.2. IL-6	13
1.2.1.3. TNF α	14
1.2.2. Antienflamatuvar Sitokinler	15
1.2.2.1. IL-10	15
1.3. Sitokinlerin Genel Özellikleri	16
1.4. Temporomandibuler Eklemde Sitokinler	17
1.5. Hastalıkların Genetik Kökeni	17
1.5.1. Sitokin Gen Polimorfizmi	20
1.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	22
1.7. Restriksiyon Fragmanlarının Uzunluk Polimorfizmi	23

2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Hasta Seçim Kriterleri	25
2.2. Çalışma Grupları	25
2.3. Laboratuvar Aşaması	31
2.3.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklama Koşulları	31
2.3.2. DNA İzolasyonu	31
2.3.3. PCR	32
2.3.3.1. PCR Master Karışımının Hazırlanması	32
2.3.4. Elektroforez	35
2.3.5. PCR Agaroz Jelde Kontrolü	35
2.3.6. RFLP	36
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	40
3. BULGULAR	41
3.1. TNF- α -308 GA ve -238 GA Polimorfizmi Sonuçları	41
3.2. IL1-511 CT Polimorfizmi Sonuçları	43
3.3. IL6-174 GC Polimorfizmi Sonuçları	44
3.4. IL10-1082 GA ve -592 GA Polimorfizmi Sonuçları	46
4. TARTIŞMA	48
5. SONUÇ	55
ÖZET	56
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	58
EK 1	65
EK 2	68
ÖZGEÇMİŞ	69

ÖNSÖZ

İnternal dejenerasyonlu temporomandibular eklem hastalarında sitokin polimorfizminin değerlendirilmesinin amaçlandığı tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan ve yol gösteren, doktora eğitimim süresince desteğini hissettiğim ve yanında eğitim almaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Reha Ş. KIŞNIŞÇI'ye

Araştırmamın mikrobiyolojik değerlendirme kısmını gerçekleştirmemde desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'nden Doç. Dr. Z. Ceren KARAHAN'a

Doktora eğitimim süresince desteğini hissettiğim, bilimsel ve mesleki tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Ayşegül Mine TÜZÜNER-ÖNCÜL'e,

Doktora eğitimim süresince burs vererek gerekli tüm maddi desteği sağlayan TÜBİTAK'a,

Her zaman yanımda olan ve her türlü desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, tezimin hazırlanmasının her aşamasında sabır, anlayış ve özveriyle hep yanımda olan eşim Efsun SONGÜR'e tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

<	Küçüktür
>	Büyüktür
A	Adenin nükleotidi
A'	Dominant gen
a	Resesif gen
ASA	American Society Anesthesiologists
bç	Baz çifti
C	Sitozin nükleotidi
dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EIA	Enzymed immunoassay
ELİSA	Enzymed linked immunosorbent assay
G	Guanin nükleotidi
gr	Gram
ID	İnternal düzensizlik
IL	İnterlökin
IL-1	İnterlökin-1
IL-10	İnterlökin-10
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IV	İntravenöz
MHC	Major histokompatibilite
µl	Mikrolitre
ml	Mililitre

MR	Manyetik rezonans
OA	Osteoartrit
PCR	Polimerize zincir reaksiyonu
RA	Romatoid artrit
RFLP	Restriksiyon Enzimi Uzunluk Polimorfizmi
RIA	Radioimmunoassay
RNA	Ribonükleik asit
sn	Saniye
T	Timin nükleotidi
TGF- β	Transforming growth factor
Th	T hepler
Th-1	Proinflamatuvar T- helper
Th-2	Anti-inflamatuar T-helper
TME	Temporomandibular eklem
TNF- α	Tümör nekroz faktör
TNP	Tek nükleotid polimorfizmi
VNTR	Variable number tandem repeat

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	IL-1 gen ailesi	12
Şekil 1.2.	IL-1 β 'nın sistemik etkileri	13
Şekil 2.1.	Kulak önü sayısının boyanması	27
Şekil 2.2.	Rehber noktaların işaretlenmesi	27
Şekil 2.3.	Cilt izolasyonu	28
Şekil 2.4.	İntraartiküler lokal anestezi uygulanması	29
Şekil 2.5.	Artroskopi sırasında kullanılan aletler	29
Şekil 2.6.	Eklem içinin ringer laktat ile lavajı	30
Şekil 2.7.	Eklem boşluğuna hyaluronik asit enjeksiyonu	30
Şekil 2.8.	a) Isıtıcı blok cihazı, b) Mikrosantrifüj cihazı, c) Vorteks cihazı	32
Şekil 2.9.	Yatay elektroforez sistem ve güç kaynağı	35
Şekil 2.10.	Görüntüleme cihazı	37
Şekil 2.11.	TNF- α -308 G/A polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	37
Şekil 2.12.	TNF- α -238 G/A polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	38
Şekil 2.13.	IL-6 -174 G/C polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	38
Şekil 2.14.	IL-10 -1082 G/A polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	39
Şekil 2.15.	IL-10 -592 C/A polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	39
Şekil 2.16.	IL-1 -511 C/T polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü	40

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	TME internal düzensizliklerinin sınıflaması	4
Çizelge 2.1.	PCR karışımları	32
Çizelge 2.2.	Forward ve reverse primer dizileri ve PCR reaksiyon şartları	34
Çizelge 2.3.	PCR ürün boyları, kesim enzimleri ve kesim fragmanları	36
Çizelge 3.1.	TNF- α -308 G/A polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	41
Çizelge 3.2.	TNF- α -238 G/A polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	42
Çizelge 3.3.	TNF- α -308 G/A polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	42
Çizelge 3.4.	TNF- α -238 G/A polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	43
Çizelge 3.5.	IL6 -174 G/C polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	43
Çizelge 3.6.	IL6 -174 G/C polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	44
Çizelge 3.7.	IL10 -1082 G/A polimorfizmi fenotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	44
Çizelge 3.8.	IL10 -592 G/A polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	45
Çizelge 3.9.	IL10 -1082 G/A polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	45
Çizelge 3.10.	IL-10 -592 C/A polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarında dağılımı	46
Çizelge 3.11.	IL-1 -511C/T polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı	46
Çizelge 3.12.	IL-1 -511C/T polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarında dağılımı	47

1. GİRİŞ

1.1. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri

Temporomandibular eklem (TME), insan vücudunun en karmaşık eklemi olup, çiğneme kasları, baş ve boyun çevresi kaslar, ligamentler, diş, yanak, dudak ve tükürük bezlerinden oluşan stomatognatik sistemin bir parçasıdır (Fredriksson ve ark., 2006).

TME düzensizlikleri ağrı, ağız açmada kısıtlılık, eklem sesleri ile belirgin fonksiyon kaybına neden olan, hastanın yaşam kalitesini düşüren, toplumda sık rastlanılan bir rahatsızlıktır. Temporomandibular eklem ile ilgili şikayetler kondil ile disk arasındaki normal anatomik ilişkinin bozulduğu iç yapı düzensizliği ya da TME kasları ve çevresindeki yapıları ifade eden dış yapı düzensizliği ile ilgilidir (Fredriksson ve ark., 2006).

TME düzensizlikleri, toplumun büyük bir kısmını ilgilendiren, çalışan modern toplumlarda stres faktörleri nedeniyle yüksek insidansa sahip olan ve günümüz toplumunda bireylerde hayat konforunu etkileyerek iş gücü kaybına kadar uzanan sonuçları nedeniyle önemini koruyan bir rahatsızlıktır. Bu düzensizliklerin insidansı ile ilgili spesifik veriler bulunmamasına rağmen son on yılda spesifik patoloji ve tedavi ile ilgili birçok bilgi edinilmiştir (Adachi ve ark., 2001; Fredriksson ve ark., 2006).

TME düzensizlikleri terimi TME'nin gerçek patolojilerini ve çiğneme kaslarına ait hastalıkları içermektedir. Günümüzde musküler hastalıklarla TME'nin gerçek patolojik değişikliklerini içeren hastalıkların ayrımı kolayca yapılabilmektedir. Bu hastalıkların tedavisinde karşılaşılan zorluklar hastalığın doğru teşhis edilememesinden kaynaklanmaktadır (Adachi ve ark., 2001).

Okeson'a göre TME düzensizliklerinin sınıflandırılması

1. Çiğneme Kası Rahatsızlıkları
 - a) Reaksiyonel kas kasılması
 - b) Lokal kas ağrısı
 - c) Miyofasiyal ağrı
 - d) Miyospazm
 - e) Miyozit

2. Temporomandibular eklem düzensizlikleri
 - a) Kondil-disk bütünlüğünün bozulması
 - i. Redüksiyonlu disk deplasmanı
 - ii. Redüksiyonsuz dik deplasmanı
 - b) Eklem yüzeylerinin yapısal bozukluğu
 - Şekil sapmaları
 - i. Disk
 - ii. Kondil
 - iii. Fossa
 - Adezyonlar
 - i. Kondil-disk adezyonu
 - ii. Disk-fossa adezyonu
 - Sublüksasyon
 - Spontan dislokasyon
 - c) Temporomandibular eklemin iltihapsal rahatsızlıkları
 - Sinovit
 - Kapsülit
 - Retrodiskit
 - Artrit
 - i. Osteoartrit
 - ii. Osteoartroz
 - iii. Poliartrit
 - İlgili yapıların iltihapsal rahatsızlıkları

- i. Temporal tendonit
 - ii. Stylomandibular ligamanın iltihabı
3. Kronik mandibular hipomobilité
- a) Ankiloz
 - Fibröz
 - Kemiksel
 - b) Kas kasılması
 - Miyostatik
 - Koronoid engellemesi
4. Büyüme bozuklukları
- a) Konjenital ve gelişimsel kemik bozuklukları
 - i. Agenezi
 - Hipoplazi
 - Neoplazi
 - b) Konjenital ve gelişimsel kas bozuklukları
 - i. Hipotrofi
 - ii. Hipertrofi
 - iii. Neoplazi

1.1.1. İnternal Düzensizlik (İD)

İnternal düzensizlik terimi ilk kez 1978 yılında Wilkes tarafından kullanılmıştır ve TME düzensizliklerinin en sık karşılaşılan formudur (Adachi ve ark., 2001).

Mandibular kondil, artiküler eminens ve artiküler disk arasındaki anormal ilişkiden kaynaklanan bu düzensizlik, ilerleyici anterior disk deplasmanı ile karakterlidir. Disk deplasmanı, diski kondile bağlayan ligamentlerin zarar görmesi ve lateral pterygoid kasın çekmesiyle meydana gelir. Disk deplasmanı sonucunda normalde vasküler ve innerve olan retrodiskal pad, avasküler ve fibrotik hal alır. Genellikle beraberinde

kapsülit de görülür ve ağrıya neden olur. Bulguları arasında subjektif olarak algılanan takılma veya kilitlenme hissi, preauriküler ağrı, klik sesi, baş ağrısı, kulak ağrısı, tinnitus ve boyunda ağrı ayrıca eklem sesleri, normal çene hareketlerinde deviasyonla da birlikte görülebilen engellenme yer almaktadır (Stegenga, 1996). TME internal düzensizliklerinin en yeni ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan sınıflaması Wilkes tarafından yapılmıştır (Wilkes, 1989).

Çizelge 1.1. TME internal düzensizliklerinin sınıflaması (Wilkes, 1989).

Dönem	Özellikleri
I erken	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ağrı veya çene hareketlerinde kısıtlanma yok. 2. Çiğneme sırasında veya sonrasında resiprokal klik 3. Görüntüleme de diskin hafif anterior deplasmanı
II erken/ara	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resiprokal klik sesi, periodik kilitlenme 2. Hafif veya orta şiddette ağrı, eklemde hassasiyet 3. Görüntüleme de diskin pozisyonunda değişiklik
III ara	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sık sık ağrı oluşması, eklemde hassasiyet 2. Zaman zaman oluşan ve devam eden kilitlenme 3. Çene hareketlerinde kısıtlanma 4. Diskin pozisyonunda değişiklik, görüntüleme de diskte deformasyon.
IV ara/geç	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kronik ağrı, zaman zaman şiddetli ağrı oluşması 2. Çene hareketlerinde kısıtlanma 3. Diskin pozisyonunda ve şeklinde değişiklik 4. Sert dokuda değişiklikler 5. Görüntüleme de kondilin şeklinde değişiklik 6. Çok sayıda adezyon
V geç	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zaman zaman ağrı oluşması 2. Çene hareketlerinin kronik şekilde kısıtlanması 3. Krepitasyon 4. Diskin anteriora deplasmanı, morfolojisinde değişiklik, perforasyon 5. Anatomik olarak büyük deformasyon

1.1.1.1. Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizliğinin Etiyolojisi

Travma, aşırı fonksiyonel yüklenme, dejeneratif eklem değişiklikleri ve oklüzal problemler (özellikle distal deflektif temaslar) TME internal düzensizliğinin patogeneğinde önemli rol oynayan faktörlerdir. İnternal düzensizliğin etiyojisinin travma ile ilgili olduğu rapor edilmektedir. Bir defalık veya uzun süreli akut veya

kronik travmanın posterior disk ataçmanlarının gerilmesine veya elastik liflerin yırtılmasına yol açabildiği ve bunun da fonksiyondaki diskin anteriora yer değiştirmesine neden olabileceği belirtilmiştir (Mercuri, 1982; Juniper, 1984).

Akut makrotravma; trafik kazası, spor yaralanmaları, endotrakeal entübasyon, servikal traksiyon ve dental veya cerrahi uygulamalar esnasında ağızın aşırı zorlanması olarak sıralanmaktadır (Schwartz, 1984; Eriksson, 1992; Laskin, 1994). Akut travmanın, internal düzensizliğin etiolojisinde başlatıcı faktör olarak %39-%43 arasında etkili olduğu bulunmuştur (Harkins, 1985; Westling ve ark., 1990, Pullinger, 1991).

Aşırı fonksiyonel yüklenme internal düzensizliğin bir diğer nedenidir. Dişlerini sıkma, gıcırdatma veya tırnak, kalem ısırma gibi parafonksiyonel alışkanlıklar uzun süreli kronik mikrotravmalardır. Bu parafonksiyonel alışkanlıkların, eklem yıkama özelliğini değiştirdiği, disk ile kondil arasında sürtünme oluşturarak dejeneratif değişikliklerine ve aşamalı disk yer değiştirmesine yol açabileceği ileri sürülmektedir (Dolwick, 1983; Westling ve ark., 1990).

1.1.1.2. Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizliklerinde Enzimatik Doku Yıkım Mekanizması

Temporomandibular eklem, ekstraselüler matriks moleküllerinin kompleks yapılanmasından oluşmaktadır. Kollagenler, kıkırdak proteoglikanları ve glikoproteinler TME'nin artiküler yapısında bulunmaktadır. Kartilajenöz matriksin kaybı özel ekstraselüler matriks hücrelerinin harabiyeti ile ilişkilidir. Yıkım mekanizması enzimatik olmayan olaylarla ilgili olduğu kadar, spesifik enzimlerle de ilişkili olabilmektedir. Temporal kemiğin, mandibular kondilin artiküler yüzeyinin fibrokartilajında bulunan ve artiküler diskin fonksiyonunda görev alan kollagenler dokuların formunu korur ve dokuların gerilme kuvvetine 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 kollegenolitik 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).

1.1.1.3. Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizliklerinde Tedavi

TME düzensizliklerinin ilk aşama tedavisi cerrahi olmayan tedavileri kapsamaktadır. Bunlar; hasta eğitimi, diyetin düzenlenmesi, fizik tedavi, farmakolojik tedavi, okluzal splint ve eklem içine sodyum hyaluronat enjeksiyonu tedavisi gibi uygulamaları içermektedir. İkinci aşama tedavi seçenekleri ise cerrahi yöntemleri (artrosentez, artroskopi ve eklem cerrahisi) içermektedir (Marbach, 1996; Karan ve Aksoy, 2004).

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

Medikal tedavi olarak TME rahatsızlığı olan hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kas gevşeticiler, kortikosteroidler, antidepresanlar kullanılmaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar küçük dozlarda bile gösterdikleri analjezik etkilerin ve inflamasyonu gidermelerinden dolayı sıklıkla tercih edilirler. Kas gevşeticiler kas tonusunu azaltırlar ama motor fonksiyonlarda bozukluk yapmazlar. En fazla gevşemeyi sağlayan benzodiazepin grubudur (Marbach, 1996; Karan ve Aksoy, 2004).

Konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda, eklem içi kortikosteroid uygulamasının ağrı ve semptomlarda, kısa ve uzun dönemde etkili olduğu bildirilmiş ve kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir (Kopp ve ark., 1985; Kopp ve ark., 1987). Bunun yanında kortikosteroidlerin, eklem kıkırdağı ve kondil üzerinde yıkıma neden olması veya mevcut eklem hastalığının ilerlemesi gibi yan etkilerinin bulunmasından dolayı uygulamanın oldukça dikkatli yapılması ve sadece gerekli hallerde kullanılması önerilmektedir (Sarnat ve Laskin, 1980; Kaplan ve Assael, 1991; Dionne, 1997).

Oklüzal splint genellikle sert akrilikten yapılan, bir arktaki dişlerin oklüzal ve insizal yüzeylerini kaplarken karşıt arktaki dişlerle teması sağlayan, takılıp çıkarılabilen bir apereydir. Oklüzal splintlerin değişik kullanım alanları vardır. Bunlardan biri daha stabil veya fonksiyonel eklem pozisyonu sağlamaktır. Optimum oklüzyon durumunun sağlanması ise nöromusküler kompleksin refleks aktivitesini yeniden organize ederek anormal kas aktivitesini azaltmasıyla olmaktadır. Aynı zamanda yıkım ve aşınmaya neden olabilecek anormal kuvvetlerden dişlerin ve destek dokuların korunmasını da sağlar (Okeson, 1998).

Oklüzal splint tedavisi sonucunda en belirgin düzelme çiğneme kaslarındaki miyalji ve kaslardaki asimetrik kas hiperaktivitesindeki düzelme üzerinedir. Tedaviyi etkileyen en önemli faktörler ise uygun aperey seçimi, apereyin yapımı ve uygulanması ile hastanın uyumudur (Kurita ve ark., 2000).

TME düzensizlikleri için genel olarak kesinleşmiş bir cerrahi prosedür bulunmamaktadır. Bununla birlikte TME düzensizlik tedavisi için cerrahi girişim en son tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Artroskopik cerrahi ve TME artrosentezi eklem içi düzensizlikler ve disfonksiyon tedavisi için kullanılan yöntemlerdir (Goldstein, 1999).

Sodyum hyaluronat, eklem yapılarının korunmasında ve kayganlaştırılmasında önemli bir rol alırken, artiküler diskin beslenmesi ve makromoleküller arasındaki ilişkilerin düzenlenmesinde de aldığı görevler nedeniyle önemli eklem yapıları arasında yer almaktadır. Çeşitli nedenlere bağlı olarak bu sıvının azalması ekleme disfonksiyonlara neden olabilmekte ve bu gibi durumlarda enjeksiyon yöntemiyle kaybolan sinoviyal sıvının tamiri gerekebilmektedir. Bu yöntem, sıklıkla uygulanan ve başarılı bir tedavi yöntemidir (Bertolami ve ark., 1993; Alpaslan ve Alpaslan, 2001).

Doksanlı yılların başlarından itibaren çenenin akut olarak kilitlemesini içeren ara dönem TME internal düzensizliklerinin tedavisi amacıyla 'TME artrosentezi' olarak adlandırılan ve cerrahi teknikler arasında en az invaziv olan üst eklem boşluğunun yıkanması tekniği ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Nitzan ve ark.,1990; Dimitroulis ve ark., 1995; Nitzan ve ark.,1997). Artrosentez ile eklemdaki negatif basınç ortadan kalkarken ve adezyonların çıkarılmasıyla diskin fossa tavanından ayrılmasına izin verilerek kondilin kayması sağlanır. Böylece ağız açıklığı normal değerlere ulaşır (Murakami, 1987).

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

Artroskopi kelimesi gözetlemek anlamı taşımaktadır. İki Yunan kelimesinin birleşmesinden oluşmaktadır. 'Arthros' kelimesi eklem, 'scopien' kelimesi ise gözetle-

mek anlamına gelmektedir. Artroskopi iyi sınırlanmış ve genişleme özelliğine sahip eklem boşluğunun görüntülenmesidir. TME, omuz eklemi, diz eklemi gibi eklem boşluklarını incelemek için kullanılır (Mc Cain,1996).

TME artroskopisi minimal invaziv cerrahi girişimdir ve TME düzensizliklerinin teşhis ve tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. TME cerrahisi ile karşılaştırıldığında daha az travmatiktir ve komplikasyonu çok daha azdır. TME artroskopisi güvenilir ve efektif bir işlem olup, mandibular hareketlerdeki kısıltmaları azaltmakta, TME’de oluşan ağrıyı azaltmakta ve ortadan kaldırmaktadır (Dimitroulis ve ark., 1995; Nitzan ve ark.,1997).

Artroskopi ile intraartiküler dokuların gözlemlenerek hastalıkların teşhisi ve tedavisi kolaylaşmıştır. Artroskopinin TME düzensizliklerinde tedavi edici unsur olarak kullanılmasından itibaren TME patolojisi hakkında elde edilen bilgiler artmıştır. Geçmiş yıllarda yürütülen çalışmalar sonucunda, TME artroskopisi ve sinoviyal sıvının biyokimyasal incelenmesi, patogenez ve tedavi açısından önemli değişikliklere neden olmuştur (Dimitroulis ve ark., 1995; Nitzan ve ark.,1997).

Proinflamatuvar sitokinler, romatoid artrit (RA) ve osteoartritteki (OA) eklem yıkımında ve inflamasyonda görülen önemli ajanlardır. İnterlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-10 (IL-10) gibi sinoviyal sıvıda bulunan proinflamatuvar sitokinlerin sinovitis ve eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerin patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Schinmei ve ark., 1989).

Proinflamatuvar sitokinler, proteinaz açığa çıkmasını sağlarken, matriks yıkıcı enzimler ve inflamatuvar medyatörlerin açığa çıkmasını da uyararak eklemlerde inflamasyonu, kartilaj ve kemik yıkımını da tetikler. Osteoklastik kemik yıkımında ve TME bozukluklarının patogeneziinde bu sitokinlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Schinmei ve ark., 1989).

1.2. Sitokinler

Sitokinler; lenfositler, monositler, iltihabi hücreler ve endotelial hücreler gibi immün sistem hücreleri arasındaki etkileşmeleri düzenleyerek aktivitelerini yönlendiren polipeptid yapısında kısa etkili ve çözünür moleküllerdir (Gillis ve ark., 1998). Sitokinlerin büyük bir çoğunluğu immün hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını stimüle eder (Gillis ve ark., 1998). Sitokinler birçok hücre tarafından üretilmekle birlikte, sıklıkla yardımcı T lenfositler (Th) ve makrofajlar tarafından üretilmektedir (Takahashi ve ark., 1998). Bu mediyatörler salındığı hücelere göre iki gruba ayrılır:

- **Lenfosit kaynaklı sitokinler (lenfokin);** IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-15, TGF- β (transforming growth factor- β).
- **Makrofaj/monosit kaynaklı sitokinler (monokin);** IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α (Gillis ve ark., 1998).

Sitokinler birlikte sinerjik ya da antagonist etki gösterebilirler. Kısa yaşam süreleri, plazma konsantrasyonlarının düşük olması ve birçok sitokinin birçok hücreden salınıyor olması, izolasyonlarını ve karakterlerinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (Gillis ve ark., 1998).

Sitokin sekresyonu, bakteriyel ürünler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel yaralanmalar ve çeşitli inflamatuvar olaylarla uyarılabilir. Genellikle çok düşük konsantrasyonlarda, çok kısa zamanda, çok kısa uzaklıklara etki ederler. Sıklıkla spesifik membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Bu membran reseptörleri, ikinci haberciler (genellikle tirozin kinaz) aracılığıyla hücreye sinyal gönderir ve membran reseptörlerinin davranışlarını değiştirirler. Sitokinlere cevap, membran reseptörlerinin ekspresyonunun artmasına ya da azalmasına neden olur; aynı zamanda da efektör moleküllerin proliferasyonunu ve sekresyonunu da etkiler (Takahashi ve ark., 1998; Alstergen ve ark., 2003).

İnflamasyon durumunda en önemli rol oynayan sitokinler, interlökinler (IL) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)'dır (Takahashi ve ark., 1998; Alstergen ve ark., 2003).

1.2.1. Proinflamatuvar Sitokinler

IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler, proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık yanıtının ortaya çıkmasında rol alırlar (Tuğlu ve Kara, 2003).

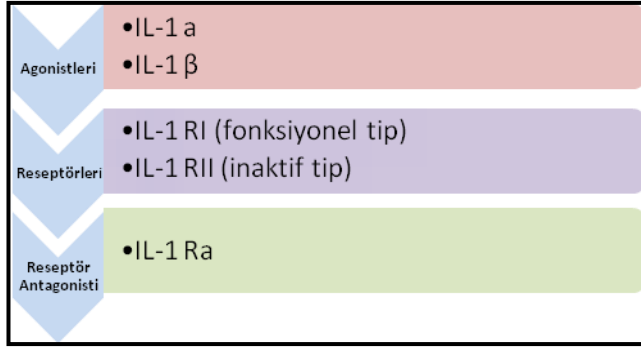
Hedef dokular; dokunun mikro ortamındaki çeşitli sitokinlerin değişken konsantrasyonlarına bağlı olarak farklı etkilenebilir (Kaneyama ve ark., 2002).

İnflamasyon yapan enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, tümoral-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 olur. Proinflamatuvar sitokinlerin, sinovitis, kemik ve kartilaj dejenerasyonunda önemli rolleri olduğu rapor edilmiştir (Shafer ve ark., 1994; Fu ve ark., 1995; Kubota ve ark., 1997; Kubota ve ark., 1998; Sander ve ark., 1998; Takahashi ve ark., 1998; Alstergen ve ark., 2003).

Proinflamatuvar sitokinlerin kemik rezorpsiyonu ve formasyonu üzerine düzenleyici rol oynadıkları, IL-1, TNF- α ve IL-6'nın osteoklastik kemik rezorpsiyonunu arttırdığı, diğer sitokinlerin ise kemik formasyonunu stimüle ettikleri gösterilmiştir (Shafer ve ark., 1994; Fu ve ark., 1995; Alstergen ve ark., 2003).

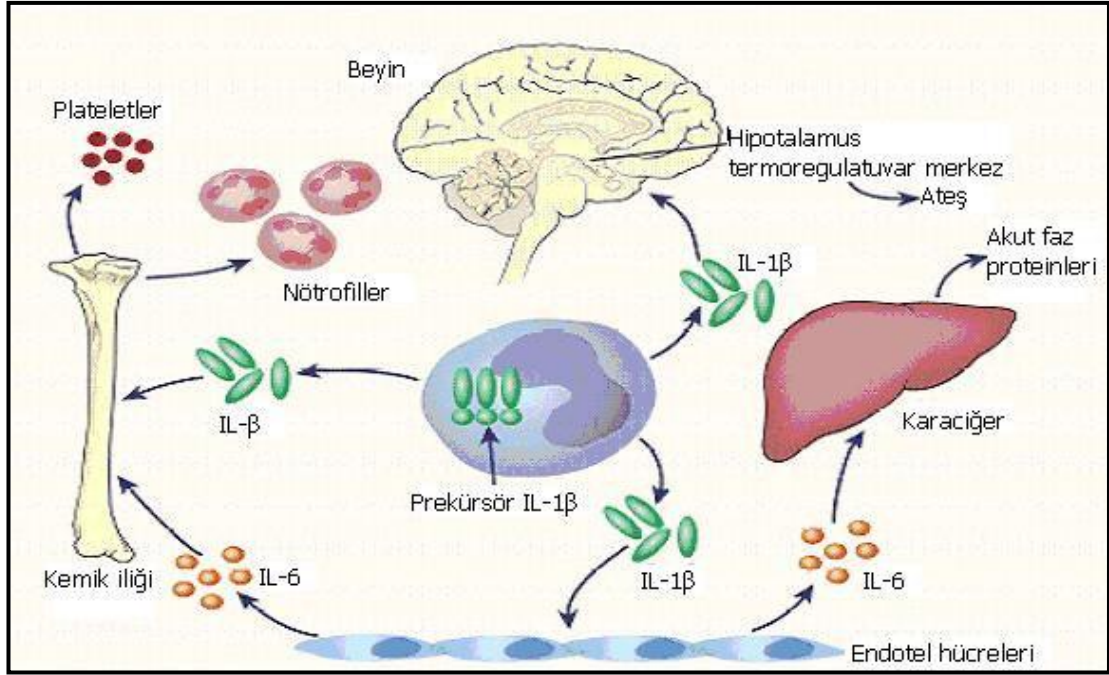
1.2.1.1. İnterlökin 1

Bakterilere karşı inflamatuvar yanıtın başlamasında ve güçlenmesinde önemli görevi olan bir sitokindir. IL-1 gen ailesi iki agonist, iki reseptör ve bir spesifik reseptör antagonistinden (Şekil 1.1) oluşur (Santilla ve ark., 1998; Dinarello, 1996).



Şekil 1.1. IL-1 gen ailesi.

IL-1 α ve IL-1 β , proinflatuvar immün yanıtın major uyarıcılarıdır. Makrofaj ve nötrofil aktivasyonu, vasküler dilatasyon, ateş ve potent inflamatuvar yanıtı neden olan reaksiyonu başlatırlar. IL-1'in bağış seviyeleri inflamatuvar yanıtın geçici mi yoksa uzun süreli mi olacağını belirlemektedir (Dinarello, 1996; Machado ve ark., 2003; Witkin ve ark., 2002). Aktif IL-1, monositler ve makrofajlar da dâhil olmak üzere birçok hücreden salınarak dolaşıma katılır. Hipotalamustaki ısı merkezini etkileyerek beyinde prostoglandin-E'nin artmasına ve ateşe neden olur. Periferde ise endoteldeki IL-1 reseptörlerini etkileyerek ras oluşmasına ve IL-6 üretimine yol açar. Dolaşıma katılan IL-6 ise karacigerden akut faz reaktanlarının salınmasını sağlar. IL-1 β kemik iliğini de etkiler, granülosit öncüllerinin ve matür nötrofillerin mobilizasyonu artırarak periferik nötrofiliye neden olur. IL-1 β 'nın IL-6 üretimini artırması trombositoz, eritropoietine verilen yanıtı azaltması ise anemiye neden olur (Dinarello, 2005). IL-1 β 'nın sistemik etkileri Şekil 1.2'de görülmektedir.



Şekil 1.2. IL-1 β 'nın sistemik etkileri.

IL-1 sentezi, TNF- α , interferon- α (IFN- α), IFN- β , IFN- γ gibi diğer sitokinler, bakteriyel endotoksinler, virüsler, mitojenler ve antijenlerle birlikte artış gösterir (Kunkel ve Chensue, 1985).

IL-1 gen ailesi üyelerinde gözlenen polimorfizmler, IL-1 düzeylerini ve fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (Dinarello, 1996; Hamajima ve ark., 2001).

Lokal olarak dokudaki IL-1 ve IL-1 Ra arasındaki denge, birçok hastalığa yatkınlık kazanılmasında ve hastalığın ciddiyetini belirlemede önemli rol oynar. IL-1 miktarının fazlalığı durumunda inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar tetiklenebilmekte; eklemler, akciğerler, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi etkilenmektedir (Arend, 2002).

1.2.1.2. İnterlökin 6

IL-6 genellikle lokal olarak üretilen ve geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahip olan pleiotropik bir sitokindir (Naka ve ark., 2002; Xing ve ark., 1998; Ali ve ark., 2000;

Lee ve ark., 1998). En önemli etkisi, diğer sitokinlere immün hücrelerin cevaplarını arttırmaktır (Kashimoto ve ark., 1992).

Makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, aktive olmuş Th hücreleri, B-lenfositler, monositler, keratinositler ve çeşitli tümör hücreleri gibi lenfoid ve non-lenfoid hücreler tarafından üretilmekte (Naka ve ark., 2002; Okada ve ark., 1988); endotoksemi, endotoksik akciğer hasarı, travma ve akut enfeksiyonlar gibi homeostazisin bozulduğu hemen her durumda dolaşıma salınmaktadır (Xing ve ark., 1998; Kashimoto ve ark., 1992).

IL-6, T-hücrelerinin sitotoksik T-hücrelerine (Tc) farklılaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, IL-1, IL-6 ve TNF- α ile sinerjik etki göstererek T-hücre aktivasyonu da dahil olmak üzere birçok immünolojik süreçte rol almaktadır (Lee ve ark., 1998; Kishimoto ve ark., 1995; Ceuppens ve ark., 1988). Karaciğerde akut faz cevabının primer uyarılarından. B-hücrelerinin ve onların son ürünü olan immünglobulinlerin farklılaşmasını arttırmakta; IL-1, IL-2 ve TNF- α 'ya zıt olarak sitokin ekspresyonunu azaltmamaktadır (Kuboto ve ark., 1998; Nishimura ve ark., 2002).

Sandler ve ark. (1998), internal düzensizliği olan TME'li hastaların sinoviyal sıvısında IL-6 konsantrasyonları ile artroskopik akut sinovitis arasında ilişki bulmuş ve bu nedenle sinoviyal sıvıdaki IL-6 konsantrasyonunun internal düzensizliği ve osteoaritri olan TME'lerde sinovitis göstergesi olarak kullanılabileceğini rapor etmiştir (Shafer ve ark., 1994; Kuboto ve ark., 1998; Nishimura ve ark., 2002).

1.2.1.3. Tümör Nekroz Faktörü- α

TNF- α ilk kez farelerde tümörleri nekrotize edebilen makrofaj türevli faktör olarak tanımlanmıştır. Membrana bağlı 233 aminoasitten oluşan bir prekürsör protein olarak sentezlenir ve TNF- α dönüştürücü enzim ile 157 aminoasitten oluşan çözünür formu meydana gelir. Çözünür molekül, TNF-R1 ve TNF-R2 reseptörlerine bağlanarak

etkisini gösterir (Empl ve ark., 2001; Hajeer ve Hutchinson, 2001; Ruuls ve Sedgwick, 1999).

TNF- α , aktive monositler, makrofajlar ve daha az olarak aktive T hücreler, B hücreler, mast hücreleri, fibroblast, keratinositler, Kupfer hücreleri, düz kas hücreleri, sinoviyal örtü hücreleri ve bazofiller gibi birçok hücre tipinden salgılanmaktadır. Buna ek olarak beyinde (glial hücrelerde) ve kalpte (kardiyak myositlerde) lokal olarak TNF- α üretilir (Ruuls ve Sedgwick, 1999).

Normal konsantrasyonlarda TNF- α 'nın doku yenilenmesi ve onarımı, inflamasyon, sitotoksik reaksiyonlar ve anti-tümoral immunité gibi etkileri vardır. Ayrıca TNF- α 'nın serumda yüksek seviyede olması; akut şok gelişimi ve doku hasarı, katabolik hormon salınımı, gastrointestinal nekroz, akut renal tübüler nekroz, adrenal hemoraji ve ateş oluşumuna neden olmaktadır (Papadakis ve Targan, 2000).

İnflamasyon indüksiyonundaki önemli rolü nedeniyle TNF- α 'nın; romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, astım, Crohn hastalığı gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda potansiyel zararları olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle TNF- α inhibisyonunun, Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisine yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (Fernandez-Botran ve Sun Xichun Crespo, 2002; Papadakis ve Targan, 2000).

1.2.2. Anti-inflamatuvar Sitokinler

1.2.2.1. İnterlökin 10

IL-10 ilk defa 1991 yılında sitokin sentez inhibitörü olarak tanımlanmıştır (Vieira ve ark., 1991).

IL-10, hücre aracılı ve sitotoksik inflamatuvar cevabı azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir (Baştürk ve ark., 2005). Buna ilave olarak IL-10, antijene karşı T hücrelerinin proliferasyonunu, monosit/makrofaj ve nötrofillerin proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1, IL-6) üretimini inhibe eder. IL-10'un, makrofajların reaktif oksijen türleri üretimini ve aynı zamanda antimikrobiyal aktivitelerini baskılayıcı etkisi de vardır (Foey ve ark., 2002; Franchimont ve ark., 1999; Hanada ve Yoshimura, 2002). Yapılan çalışmalarda, IL-10'un inflamatuvar cevaba karşı koruyucu etkisi olduğu ve enfeksiyona duyarlılığı da arttırdığı bildirilmiştir (Leigh ve ark., 2002).

1.3. Sitokinlerin Genetik Özellikleri

Th-1 (proinflamatuvar) ve Th-2 (antiinflamatuvar) hücreler tarafından üretilen sitokinler, enfeksiyonların, otoimmün ve malign hastalıkların patolojisine etki etmektedir. Yapılan çalışmalarda sitokin düzeylerinin bireysel farklılıklar gösterdiği ortaya konmuş, bu farklılık genlerin düzenleyici bölgelerindeki allelik polimorfizmlerle açıklanmıştır. İnsan hastalıklarında rasyonel sitokin gen polimorfizm çalışmaları; insan hastalıkları patolojisi ve etiyolojisinin anlaşılması, muhtemel belirteçlerin klinik olarak hastalığın ortaya çıkışı ve şiddetine ve tedaviye yanıt/yanıtsızlığa etkilerinin tanımlanması, hastalıkların tedavisi için yeni hedeflerin belirlenmesi ve hastalıkların önlenmesi için yeni stratejilerin belirlenmesi gibi alanlarda yoğunlaşmıştır (Papadakis ve Targan, 2000).

Sitokin gen polimorfizmleri ile insanlarda hastalık gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar iki başlıkta ele alınabilir:

1. *İn vitro* gen ekspresyon çalışmaları
2. *İn vivo* gen çalışmaları

Sitokinlerle hastalık ilişkilerini net dökümanete etmek aslında zordur çünkü ikili bir karşıt çalışma vardır. Tek tek ele alındığında bir hastalığa eğilim belirlenemeyebilir.

Sitokin genotiplerinin özgül kombinasyonları ise hastalığa yatkınlık ya da klinik seyri etkileyebilir. Bugüne kadar birden çok sayıda sitokin gen polimorfizminin hastalığa kombine etkisini araştıran az sayıda çalışma bildirilmiştir (Papadakis ve Targan, 2000).

1.4. Temporomandibular Eklemden Sitokinler

İnternal düzensizliklerde disk yer değiştirmesinin hastalığın etkeni olduğunu destekleyen klinik belirtiler mevcuttur. Fakat son dönemlerdeki görüşler disk pozisyonunun TME ağrı ve disfonksiyonunda primer faktör olmadığı yönündedir. Eklem basıncındaki değişiklikler ve biyokimyasal maddelerin çeşitliliği, eklem sesi ve fonksiyonel problemlere neden olabilmektedir (Kaneyama ve ark., 2002).

Çoğunlukla inflamatuvar stimulusa neden olan proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-8'dir. Bu sitokinler internal düzensizliği ve osteoartriti olan TME'lerde de belirlenmiştir (Nouri ve ark., 1984; Hopkins ve ark., 1988; Verburg, 1993; Kaneyama ve ark., 2002; Nishimura ve ark., 2002; Whiteside, 1994; Dinarello, 1991; Arend ve ark., 1990).

Daha önce yapılmış çalışmalarda, proinflamatuvar sitokin konsantrasyonları TME bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bu durum TME patogenezindeki proinflamatuvar sitokin ağının immünolojik olarak aktive edildiğini göstermiştir (Kubota ve ark., 1997; Suzuki ve ark., 1999).

1.5. Hastalıkların Genetik Kökeni

Genetik, kalıtım ve değişim ile ilgilenen bilim dalıdır (Başaran, 2003). Genetik biliminin amacı; canlı organizmanın kuruluş ve işleyişini sağlayan kalıtsal faktörlerin nitelik ve çalışma düzenlerini ortaya koymak, çevrenin kalıtsal maddeye etkisini incelemek, genlerin kendi aralarındaki, gerekse çevre ile ilişkilerini araştırmak, türler

arasındaki aykırılığın temelini bulmak ve aynı türün bireyleri arasındaki farkların nedenlerini ortaya koymaktır (Başaran, 2003).

Kalıtım; kalıtsal niteliklerin kuşaktan kuşağa aktarılmasıdır (Başaran, 2003).

Genetik bilgi, DNA üzerinde şifrelenmiştir. Genetik bilgi (genetik şifre), DNA üzerinde bulunan ve proteini oluşturacak aminoasit dizisinin kodlanmasında kullanılan üçlü nükleotid dizisidir. Yan yana bulunan bu üç baz, bir aminoasidin kodunu oluşturur. (Alberts ve ark., 2002; Watson, 2003).

Gen; kalıtımın temel birimi olup, organizmanın fenotipi üzerine bir veya daha fazla spesifik etkiye sahip, genom veya kromozomdaki özel bir loküse yerleşen, herediter bir ünedir. Gen, özel bir polipeptid zincirinin aminoasit sırasını şifreleyen DNA kesimidir (Başaran, 2003). Genlerin büyük bir bölümü, bir veya birkaç kodlanmayan bölgeye bölünür. Genleri bölen bu ara dizilere intron denir (Akar, 1999). Loküs; kromozom veya genomik DNA'nın bir gendeki fiziksel konumudur (Nares, 2003). Genom ise; haploid (normal bir gamet tarafından taşınan kromozom sayısı) gamet tarafından taşınan genlerin tümüdür. Genom, her organizma için tüm kromozom setinden oluşmaktadır. Genomun temel görevi, her kromozomun DNA dizisini (sekans) belirlemektir (Nares, 2003).

Kromozom; lineer zincirde genetik bilgiyi taşıyan çekirdek yapısıdır. Aynı genetik lokusu taşıyan kromozomlar homologdur. (Başaran, 2003). İnsanda baskın (dominant) ve çekinik (resesif) olmak üzere iki tip kalıtım vardır. Bunlardan fenotipte kendi etkisini belli eden gene dominant (A), etkisi gizli kalana resesif (a) adı verilir. Dominant karakter, heterozigot kişide beliren karakterdir, yani kişi gen çiftinden sadece birini dışa vurur. Resesif karakterin dışa vurumu için ise, kişide ilgili gen çiftinin ikisinin birden bulunması gerekir. Eğer böyle loküslerinde bir karakter üzerine tamamen aynı şekilde etki eden genler bulunursa bunlara identik genler (AA, aa gibi) denir. Homolog kromozomların karşılıklı loküslerindeki identik genlere (AA veya aa) sahip olan zigotlara veya böyle zigotlardan meydana gelen

fertilere homozigot, allel genlere (Aa) sahip olan zigotlara veya böyle zigotlardan oluşan fertlere de heterozigot denir (Nares, 2003).

Allel; özdeş kromozomların özel bir loküsünde oturmuş olan herhangi bir genin seçenekli biçimlerinden biridir. Allellerin, mutasyondan kaynaklandığı düşünülmekte olup, DNA zincirinden farklılaşan söz konusu genin, olası alternatif birkaç formundan biridir. Genellikle tek bir ürünün fonksiyonunu etkiler (Başaran, 2003).

Aynı gende çok sayıda değişimin meydana gelmesine çoklu allel (multiple allel) denir. Çoklu allellerin varlığı, mutant allellerin arasında heterozigot oluşumuna imkan sağlar (Başaran, 2003; Nares, 2003).

Bir loküste çoklu allellerin olması durumuna *genetik polimorfizm* adı verilir (Akın, 2003). Polimorfizm; aynı loküsteki genlerle oluşturulan, fakat birbirlerinden kesinlikle ayrılabilen iki ya da daha çok seçenekli fenotipin aynı toplumda ve hemen hemen aynı sıklıkta birlikte bulunması durumudur. (Başaran, 2003). Genetik polimorfizmde, aynı loküsteki herhangi iki genin, toplumda çok sayıda kişi arasında farklılık gösteren ve bir arada bulunan birçok fenotipi görülür (Nares, 2003; Başaran, 2003). Eğer toplumun %2 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu gen polimorfiktir (Akın, 2003).

Polimorfizmler, “hastalığa yol açmayan, fakat hastalık için yatkınlık yaratabilen DNA değişikliği” olarak da tanımlanabilmektedir. Bir sonraki jenerasyona basit Mendel kuralları ile aktarılırlar. Tek nükleotid polimorfizmi (TNP); DNA dizisinde bir nükleotid çiftinde değişikliğin olmasıdır. (Nares, 2003). TNP, insan genomunda kişiden kişiye değişen, her 100-1000 baz çiftindeki tek baz çifti bölgesinin silinmesi, eklenmesi veya yer değiştirmesi sonucu oluşurlar. TNP insanda en sık görülen sekans farklılığıdır ve popülasyonda %1’in üzerinde görülmektedir. Mutasyonların çoğu TNP şeklindedir (Lercher ve Hurst, 2002).

TNP üzerinde çalışılmasının nedeni insan genomunda çoğu genetik belirleyici tipinin TNP olmasından kaynaklanmaktadır. İnsan genomu 3×10^9 baz çifti (3 milyon kilobaz) içermektedir. İnsan DNA'sının sadece %3-5'i protein kodlamaktadır. Bu yüzden TNP'lerin çoğu protein kodlayan sekansların dışında olmaktadır. Bazı genler için toplumda tek tip nükleotid sekansı mevcuttur ve her kromozom çiftinde aynı dizilim söz konusudur. Bu genler non-polimorfik genlerdir. Bazı genlerin ise toplumda sabit sıklıkta görülen değişik formları mevcuttur. Bu genler polimorfik genlerdir ve her varyantına allel denilmektedir. Polimorfik genlerde, bireyin kromozom çiftinde aynı allel (homozigot) veya 2 farklı allel (heterozigot) bulunur. İnsanda en sık polimorfizm gösteren genler major histokompatibilite kompleks (MHC) genleridir. MHC sınıf I ve II genlerinin 400'ün üzerinde alleli mevcuttur (Cantor ve ark., 2005).

1.5.1. Sitokin Gen Polimorfizmi

Sitokinlerin uygun olmayan aktivasyonu, hastalığa neden olmaktadır (Cotran ve ark., 1999; Graves, 2003).

Sitokin polimorfizmi sitokin sekresyon seviyesini etkileyebilmektedir. Ayrıca sitokinlerde ve sitokin ekspresyonunu düzenleyen faktörlerdeki allelik gen varyasyonu, bireyler arasında sitokin cevabında fenotipik farklılıklar oluşturabilmektedir (Cotran ve ark., 1999; Graves, 2003).

Temel olarak immün sistem ikiye ayrılır; doğal ve kazanılmış immün sistem. IL-1 ve TNF- α doğal immün yanıt ile ilişkilidir (Graves ve ark., 2000). IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra genlerindeki TNP ve VNTR (variable number tandem repeat) polimorfizmleri kronik inflamatuvar hastalıklarla, otoimmün hastalıklarla ve gastrik kanserle ilişkili bulunmuştur (Tseng ve ark., 2002). VNTR polimorfizmleri, iki restriksiyon enzimi kesim noktası arasında bulunan, birbiri ardına rastgele gelen (tandem), tekrarlayan (repeat), sayısı farklı (variable) DNA dizileridir (Akar, 1999; s.:232).

IL-1 β geninde dört TNP belirlenmiştir: -31C/T (promotor), **-511C/T** (promotor), -1470G/C(promotor) ve +3954C/T (ekzon 5) polimorfizmleridir. IL-1 -511C/T polimorfizmi en sık karşılaşılan IL-1 gen polimorfizmidir. Yapılan çalışmalarda homozigot T alleli olan bireylerde serum IL-1 düzeyinin arttığı ve homozigot C alleli olan ve C/T alleleline sahip olan bireylerde serum IL-1 düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Di Giovine ve ark., 1992; Pociot ve ark., 1992).

IL-6 geninin promotor bölgesinde, -174. pozisyonda yer alan guaninin sitozine dönüştüğü tek baz değişikliği ile karakterize **IL-6 -174 G/C** polimorfizmi en sık tanımlanan IL-6 gen polimorfizmidir. Yapılan çalışmalarda homozigot C alleli olan bireylerde serum IL-6 düzeyinin arttığı ve homozigot G alleli olan ve G/C alleleline sahip olan bireylerde serum IL-6 düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Watanabe ve ark., 2005).

IL-10 promotor bölgesindeki genetik polimorfizmler IL-10 seviyesini değiştirmektedir (Stern, 2000; Turner ve ark., 1997; Crawley ve ark., 1999). IL-10 gen promotor bölgede birçok polimorfik sekans gösterilmiştir. Transkripsiyon başlama noktasına göre **-1082**, **-819** ve **-592** pozisyonundaki üç noktadaki polimorfizm IL-10 yapımını etkilemektedir (Crawley ve ark., 1999; Turner ve ark., 1997; Berglundh ve ark., 2003; Perrey ve ark., 1998). IL-10 -1082 G, -819 C, -592 C allelleri **artmış** IL-10 yapımına, IL-10 -1082 A, -819 T, -592 T allelleri ise **düşük** IL-10 yapımına yol açmaktadır (Turner ve ark., 1997).

TNF- α -308 ve -238 noktalarındaki dizi değişikliği beyaz ırkta en sık görülen polimorfizmlerdir. İnsan TNF- α **-308 G/A** polimorfizminde, promotor bölgesinde transkripsiyonun başladığı bölgeden 308 nükleotid önde olan G nükleotidi, A nükleotidi ile yer değiştirmektedir. Nadir görülen A alleli genin transkripsiyonunu ve TNF- α üretimini artırmaktadır (Kroeger ve ark., 1997; Abraham ve Kroeger, 1999; Abraham ve ark., 1993). A alleli taşıyıcılarının birçok kronik metabolik, dejeneratif, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalığa yatkın olabileceği düşünülmektedir (Cuenca ve ark., 2001).

TNF- α polimorfizmleri ile Alzheimer hastalığı, şizofreni, Parkinson hastalığı, astım, atopi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, organ nakilleri, “greft versus host” reaksiyonu, metabolik hastalıklar, siroz, ankilozan spondilit, Behçet gibi otoimmün hastalıklar, multipl myelom, septik şok vb birçok hastalık arasındaki ilişki incelenmiş, hastalığa yatkınlığı arttırdığı ve/veya hastalığın seyrini değiştirdiği gösterilmiştir (Kroeger ve ark., 1997; Abraham ve Kroeger, 1999; Abraham ve ark., 1993).

1.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction; PCR)

Labaratuvar ortamında spesifik DNA dizilerinin; primer denilen sentetik oligonükleotid diziler yardımıyla çoğaltılması işlemidir. 1985 yılında Kary Mullis tarafından ilk kez bilim dünyasına sunulan PCR, modern bilime önemli katkılar sağlamıştır. Temel olarak mekanizma, yüksek sıcaklıkta DNA replikasyonu *in vitro* ortamda tekrarlanması sonucu DNA'nın çoğaltılmasıdır. PCR yönteminde temel bileşenler; hedef DNA, hedef DNA'nın dizilerini tamamlayan tek zincirli oligonükleotidler (primerler), 4-deoksiribonükleotid trifosfatlar (dNTPler) ve ısıya dayanıklı DNA polimerazdır (Siqueira ve Roças, 2003; McPherson ve Moller, 2000).

Tipik bir PCR, üç basamakta gerçekleşir:

1. Denatürasyon: DNA molekülünün çift zincirli yapısı yüksek sıcaklık yardımıyla birbirinden ayrılır. Çoğunlukla 94°C - 97°C arasında 15-60 sn süresince uygulanır.
2. Annealing (Bağlanma): Denatürasyonu takiben daha düşük sıcaklıklarda oligonükleotid primerler, ayrılmış olan tek zincirli DNA üzerinde kendi eşlenikleri olan bölgelere bağlanırlar. Bu olay çoğunlukla 47°C-60°C arasında 30-60 saniyede gerçekleşir.
3. Elongasyon (Uzama): PCR işleminin son aşamasında sıcaklık 72°C'ye kadar artırılarak DNA polimeraz enziminin tamamlayıcı DNA zincirini uzatması

sağlanır. Süre, kullanılan polimerazın cinsine ve amplifiye edilecek DNA'nın uzunluğuna göre 30sn ile 3dk arasında değişir (Akar, 1999).

Biyolojik ve tıbbi araştırmaların gelişimine PCR'in etkisi oldukça fazladır. Yöntem, gen ve genom çalışmalarında önemli bir artışa neden olmuştur. PCR kullanarak herhangi bir organizmadan herhangi bir geni izole etmek ve çoğaltmak mümkündür. (Siqueira ve Roças, 2003; McPherson ve Moller, 2000)

1.7. Restriksiyon Fragmanlarının Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphisms; RFLP)

Bir DNA dizi değişikliği, restriksiyon enzimlerinin kesim yaptığı bir yerde oluşup bu kesim yerini bozabilir veya başka bir yerde yeni bir kesim yeri meydana getirebilmektedir. DNA polimorfizmleri, nükleotid dizisi farklılığı ile tanımlanabildiklerinden bu polimorfizmi, restriksiyon enzimleri ile elde edilen DNA fragmanlarının boyutundaki farklılıklardan saptamak genellikle daha uygun olmaktadır. Bu yolla gözlenen farklılığa restriksiyon fragmanlarının uzunluk polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphisms; RFLP) denilmektedir (Kaneyama ve ark., 2002).

Bugüne kadar sitokinlerin klinik durum ve görüntü karakteristiği arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar az sayıda TME düzensizliği olan hastayı içermektedir. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda TME'de internal düzensizlik vakalarında sitokinlerin; sinovitin derecesi ve artiküler kartilajın dejenerasyonu ile olan ilişkileri *sinoviyal sıvı*dan alınan örneklerle incelenmiştir. Bununla birlikte, sinoviyal sıvının analizinin klinik durum ve görüntü karakteristiklerini aydınlatıp aydınlatmayacağı ise tartışmalıdır (Kaneyama ve ark., 2002).

Tüm bu verilere dayanarak; **sitokin polimorfizmlerinin**, TME düzensizlikleri üzerine olan etkisini bildiren herhangi bir çalışma yapılmaması ve ayrıca günümüzde

sitokin çalışmalarının artık gen düzeyinde yapılması nedeniyle, bu çalışmadaki amacımız; temporomandibular eklemden internal düzensizlik bulunan hastalarda; **TNF- α -308G/A, TNF- α -238 G/A, IL-1 allelleri, IL-6 -174G/C, IL-10 -592C/A ve IL-10 -1082G/A** polimorfizmlerinin incelenerek, inflamasyon ve dejenerasyona olan yatkınlığın polimorfizm varlığına bağlı olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez projesi hazırlandıktan sonra Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alınarak çalışmaya başlanmıştır (Karar tarihi: 21.07.2009; Karar sayısı: 143). Çalışma için gerekli olan bütçe Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Destekleme birimi tarafından sağlanmıştır (Karar tarihi:21.12.2009; Karar sayısı: 342).

2.1. Hasta Seçim Kriterleri

Ağrı, eklem sesleri, ağız açmada kısıtlanma gibi şikayetler ile Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi kliniğine başvuran hastalar klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan klinik muayene esnasında Ek 1'de gösterilmiş olan formlar kullanılarak anamnezleri alındı. Kemiksel değişikliklerin görüntülenmesi için klasik panoramik radyograflar ve disk pozisyonunun tespiti için manyetik rezonans (MR) görüntüleme tekniklerinden yararlandı. Tüm klinik ve radyografik değerlendirmeler eşliğinde bireylere TME düzensizliği teşhisi kondu. Herhangi bir sistemik problemi bulunmayan, son 6 ay içerisinde herhangi bir ilaç tedavisi görmemiş ve TME düzensizlik teşhisi konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara araştırmanın amacı ve içeriği anlatıldı. Hastalar tedavi ile ilgili komplikasyonlar, kullanılacak materyaller konusunda bilgilendirildi ve gönüllü olarak çalışmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı (Ek 2).

2.2. Çalışma Grupları

Kadın erkek ayrımı gözetmeksizin toplam 100 erişkin bireyin dahil olduğu çalışmamız 2 gruptan oluşmaktadır;

1. Grup (Deney grubu): Artroskopik olarak redüksiyonlu ve redüksiyonsuz TME disk deplasmanı tanısı konulmuş ve ASA I grubu sağlıklı, herhangi bir genetik rahatsızlığı ve herhangi bir sendromu bulunmayan toplam 50 adet hastadan oluşmaktadır.

Operasyon Tekniği

TME artroskopi operasyonları sedasyon altında gerçekleştirildi. Sedasyon işlemleri Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uygulandı. Hastalara sedasyon altında intravenöz (i.v) kas gevşetici ajanlar uygulandıktan sonra TME muayene edildi. Palpasyon ile A.temporalis superficialis'in ciltteki nabızı; lateral-medial protrüviz hareketler ile kondil başı hareketlerinin hissedilmesi, temporal kemiğin zigomatik prosesi, glenoid kavitenin maksimum konkavitesi, artiküler eminens, klik ve ses, anterior yumuşak doku çukuru hissedilmeye çalışıldı.

Hastaların kulak önü (preauriküler) sahası traş edildikten sonra, %10 polivinilpirolidon iyot (Polyod, 1000ml, Drog-san, TÜRKİYE) ile boyandı (Şekil 2.1). Holmlund-Helsing'in tarif ettiği tragus-canthus hattı çizildikten sonra TME başını ve glenoid fossanın lokalizasyonu gösterecek şekilde rehber noktalar işaretlendi (Şekil 2.2). Kulak enfeksiyonunu önlemek ve kulak zarını korumak için antibiyotik emdirilmiş tampon dış kulak yoluna konuldu. Cerrahi şeffaf izolasyon örtüsü kullanılarak cilt çevre ortamdan izole edildi (Şekil 2.3).



Şekil 2.1. Kulak önü sahasının boyanması.



Şekil 2.2. Rehber noktaların işaretlenmesi.



Şekil 2.3. Cilt izolasyonu.

Eklem kapsülü ekspansiyonu için 2-3 ml bupivacaine (Marcain®) intraartiküler olarak verildi (Şekil 2.4). Artroskopi esnasında sinoviyal vaskülarizasyonu gözlemleyebilmek için adrenalin içermeyen lokal anestezi kullanılmadı. Tragokantal çizgi üzerinde, tragus orta noktasından itibaren 1 cm uzaklıktaki cilt noktasına artroskopik obtüratör ile glenoid fossa tabanı (arcus zygomaticus) hissedilerek kapsülün içine girildi. 2,4 mm Karl-Stroz Hopkins II artroskobu görüntüleme amacıyla kullanıldı (Şekil 2.5). İntrartiküler lavaj için Ringer Laktat solüsyonu kullanıldı. Eklem içine artroskop ile girdikten sonra artiküler eminens, kondil başı, retrodiskal lamina ve artiküler disk TME artroskopik rehber noktaları olarak kabul edilerek oryantasyon sağlandı ve eksplorasyon yapıldı. McCain'in tarif ettiği çift trokar yöntemine göre triangulasyon uygulandı (Şekil 2.6). İşlem bittikten sonra eklem boşluğuna hyaluronik asit (Orthovisc 30 mg/2ml, Biomeks İthal İlaç ve Tıbbi Malzeme San.) enjeksiyonu yapıldı (Şekil 2.7). Subkütan katmanda biriken ringer laktat manuel basınç ile drene edildi. Hasta derlenme odasında alındıktan sonra kompres amaçlı elastik bandaj yapıldı. Antibiyotik (Duocid 375mg tb, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, Türkiye) intraoperatif bir doz ve postoperatif 5 gün boyunca sabah / akşam günde 2 doz şeklinde uygulandı. Operasyon bitiminde ve postoperatif ilk hafta boyunca analjezik ve antiinflamatuvar (Apranax-Fort, Roche Müstehzarları, Türkiye) sabah / akşam günde 2 doz şeklinde uygulandı.



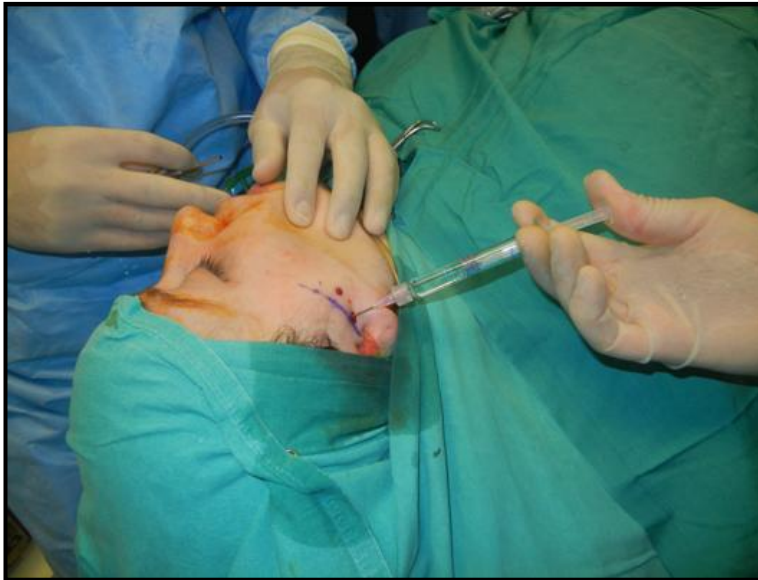
Şekil 2.4. İntraartiküler lokal anestezi uygulanması.



Şekil 2.5. Artroskopisi sırasında kullanılan aletler.



Şekil 2.6. Eklem için ringer laktat ile lavajı.



Şekil 2.7. Eklem boşluğuna hyaluronik asit enjeksiyonu.

2. Grup (Kontrol grubu): TME düzensizliği bulunmayan, ASA I grubu sağlıklı, herhangi bir genetik rahatsızlığı ve herhangi bir sendromu bulunmayan toplam 50 adet, gönüllü erişkin bireyden oluşmaktadır.

İnternal düzensizlik gösteren TME hastalarında, sitokinin sistemik hastalıktan bağımsız olarak etkinliğini görebilmek amacıyla çalışmaya dahil edilecek hastalarda sistemik olarak sağlıklı olmasının gerekliliği nedeni ile dikkatli bir muayene yapılp

anamnez alınmıştır. Ayrıca laboratuvar işlemlerinin tekrar edilmemesi için gerekli bütün önlemler alınmıştır.

Deney ve kontrol grubunun DNA izolasyonu ve sitokin gen polimorfizm çalışmaları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Mikrobiyoloji Tanı ve Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

2.3. Laboratuvar Aşamaları

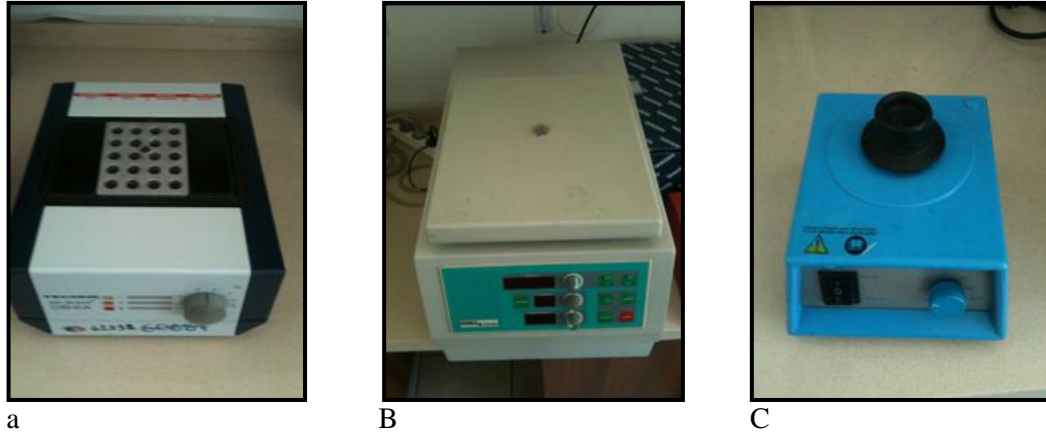
2.3.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklama Koşulları

Çalışmaya katılan her bireyden, yetkili hemşireler tarafından 3ml'lik periferik venöz kan (koldan) alınarak antikoagülan olarak 0,5 M etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ihtiva eden vakumlu tüpler içerisine boşaltıldı. Alınan kan örnekleri, DNA ekstraksiyonuna başlanana kadar +4°C'de saklandı.

2.3.2. DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubundan, EDTA içeren tüplere alınan 3 ml venöz kan örneğinden 200 µl kan örneği alınarak mikro-spin izolasyon yöntemi ile Ultra Clean Microbial DNA Isolation Kit (MoBio laboratories, U.S.A.) kullanılarak genomik DNA (gDNA) elde edildi.

Bu işlemde kullanılan malzemeler: Isıtıcı blok (Techne İNGİLTERE), mikrosantrifüj (Hermle, ALMANYA), vorteks (Type 16700 Mixer-Maxi-Mix), otomatik pipet takımı (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. a) Isıtıcı blok cihazı, b) Mikrosantrifüj cihazı, c) Vorteks cihazı.

2.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

2.3.3.1. PCR Analizi

PCR karışımları 50 μ l toplam hacim içerisinde Çizelge 2.1’de verildiği şekliyle hazırlandı. Ekstrakte edilen DNA örneklerinin 3 μ l’si reaksiyon karışımı içerisinde şablon olarak kullanıldı (Çizelge 2.1). Bütün reaksiyonlarda 750mM Tris-HCl (pH 8.8), 200mM (NH₄)₂SO₄ ve %0,1 Tween 20 içeren 1X PCR tamponu kullanılmıştır. Tüm PCR işlemleri Techne TC 412 (Techne, İNGİLTERE) cihazında, Çizelge 2.1’de tanımlanan reaksiyon şartlarında gerçekleştirildi.

Çizelge 2.1. PCR karışımları.

	dNTP	MgCl ₂	Primerler	TaqPol	DMSO
TNF- α -308G/A	Herbiri 200 μ mol	1,5 mM	30 μ mol	1 U	-
TNF- α -238G/A	Herbiri 200 μ mol	1,5 mM	30 μ mol	1 U	-
IL-6 -174G/C	Herbiri 200 μ mol	2 mM	30 μ mol	1 U	-
IL-10-1082G/A	Herbiri 200 μ mol	1,5 mM	30 μ mol	1 U	-
IL-10 -592 G/A	Herbiri 200 μ mol	2 mM	30 μ mol	1 U	%4
IL-1 -511 C/T	Herbiri 200 μ mol	2 mM	30 μ mol	1 U	-

TNF- α -308G/A, TNF- α -238G/A, IL-6 -174G/C, IL-10 -1082 A/G, IL-10 -592 G/A ve IL-1 -511C/T polimorfizminin tespiti için 'forward' ve 'reverse' primer dizileri ve PCR reaksiyon şartları Çizelge 2.2'de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Primer dizileri ve PCR reaksiyon şartları

Polimorfizm	Primerler	Reaksiyon şartları	Ürün (bp)	Kaynak
TNF- α -308G/A	F:5' AAT GGA AAT AGG TTT TGA GGG TCA T 3'	94°C'de 5dk ilk denatürasyon; 94°C'de 30sn denatürasyon, 55°C'de 30sn bağlanma ve 72°C 30 sn uzama (35 döngü); 72°C'de 7 dk son uzama	194	Brown ve ark., 1998
	R:5'TCT CGG TTT CTT CTC CAT CGC 3'			
TNF- α -238G/A	F: 5'-ATC TGG AGG AAG CGG TAG TG-3'	94°C'de 3dk ilkdenatürasyon, 94°C'de 45sn denatürasyon, 59 C'de 45sn bağlanma ve 70°C'de 1dk (35 döngü) 72°C'de 5dk son uzama	152	Day ve ark., 1998
	R: 5'-AGA AGA CCC CCC TCG GAA CC-3'			
IL-6 -174G/C	F:5'-CAG AAG AAC TCA GAT GAC TG-3'	94°C'de 3dk ilk denatürasyon, 95°C'de 30sn denatürasyon, 60°C'de 1dk bağlanma (2 döngü), 72°C'de 1dk, 95°C'de 30sn 57°C'de 1dk 72°C'de 1dk (2 döngü), 95°C'de 30sn 54°C'de 1dk 72°C'de 1dk (25 döngü) ve 72°C'de 5 dk son uzama	431	Klein ve ark., 2001
	R: 5'-GTG GGG CTG ATT GGA AAC C-3'			
IL-10 -1082 G/A	F:5'-TCT GAA GAA GTC CTG ATG TC-3'	94°C'de 3dk ilk denatürasyon, 94°C'de 1dk denatürasyon, 58°C'de 1dk bağlanma, 72°C'de 1dk uzama (30 döngü), 72°C'de 5 son uzama	190	Karhukorpi ve ark., 2001
	R: 5'-CTC TTA CCT ATC CCT ACT TCC-3'			
IL-10 -592 G/A	F:5'-GAC TCC AGC CAC AGA AGC TTA-3'	94°C'de 6dk ilk denatürasyon, 94°C'de 1dk denatürasyon, 57°C'de 1dk bağlanma, 72°C'de 1dk uzama (28 döngü) 72°C'de 5 dk son uzama	412	Karhukorpi ve ark., 2001
	R: 5'-ATA TCC TCA AAG TTC CCA AGC-3'			
IL-1 -511 C/T	F: 5'-TGG CAT TGA TCT GGT TCA ATC-3'	94°C'de 6dk ilk denatürasyon, 94°C'de 1dk denatürasyon, 57°C'de 1dk bağlanma, 72°C'de 1dk uzama (28 döngü) 72°C'de 5 dk son uzama	304	Cheng ve ark., 2010
	R: 5'-GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT-3'			

2.3.4. Agaroz Jel Elektroforezi

Tris Borik Asit EDTA (TBE, pH 8.3) tamponunun hazırlanması.

0.089 M Tris-base

0.089 M borik asit

0.002 M EDTA

2.3.5. PCR Ürünlerinin Agaroz Jelde Kontrolü

1 gr agaroz 100 ml TBE solüsyonuna eklenerek %1'lik agaroz jeller hazırlandı. 1mg/ml ethidyumbromür solüsyonundan 7 µl ilave edilerek jeller boyandı. Yatay elektroforez sistemi (ThermoEC, Midicell, Amerika) ve güç kaynağı (EC250-90 Thermo, Amerika) (Şekil 2.9) kullanılarak PCR ürünleri 100 voltta 1 saat yürütüldükten sonra görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat Imaging System, Fransa) incelendi ve fotoğrafı çekildi.



Şekil 2.9. Yatay elektroforez sistem ve güç kaynağı.

2.3.6. RFLP Analizi

TNF- α -308G/A, TNF- α -238G/A, IL-6-174G/C, IL-10 -592 C/A, IL-10 -1082G/A ve IL-1 -511C/T tek nükleotid polimorfizmleri, PCR ile amplifiye edilen gen bölgelerinin 10 μ restriksiyon endonükleazı ile kesilmesi ile değerlendirildi (Çizelge 2.3).

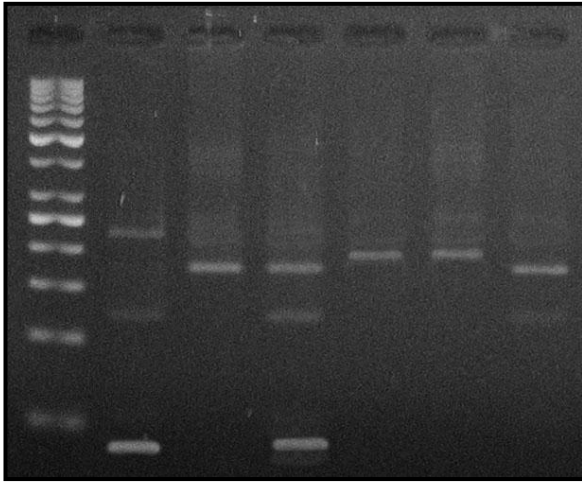
Çizelge 2.3. PCR ürün boyları, kesim enzimleri ve kesim fragmanları.

Polimorfizm	PCR ürünü (bç)	Enzim	Kesim fragmanları (bç)	
TNF- α -308G/A	194 bç	<i>BspHI</i>	GG GA AA	194 194-169-25 169-25
TNF- α -238G/A	152 bç	<i>MspI</i>	GG GA AA	133-19 152-133-19 152
IL-6 -174G/C	431 bç	<i>HinIII</i>	GG GC CC	229-173 229-173-122 229-122
IL-10 -1082G/A	139 bç	<i>RsaI</i>	GG GA AA	106-33 139-106-33 139
IL-10 -592G/A	412 bç	<i>MnII</i>	GG GA AA	236-176 412-236-176 412
IL-1 -511C/T	304 bç	<i>AvaI</i>	CC CT TT	190-114 304-190-114 304

Enzim ile kesilen PCR ürünü %3 agaroz jelde 100V'da üç saat yürütülerek görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat Imaging System, FRANSA) (Şekil 2.10) incelendi ve fotoğrafı çekildi (Şekil 2.11).

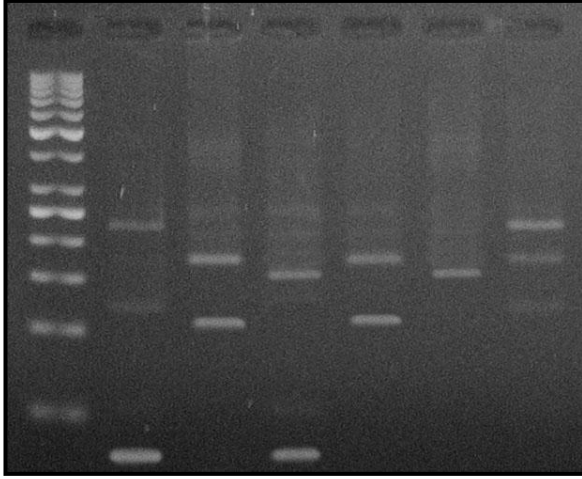


Şekil 2.10. Görüntüleme cihazı.



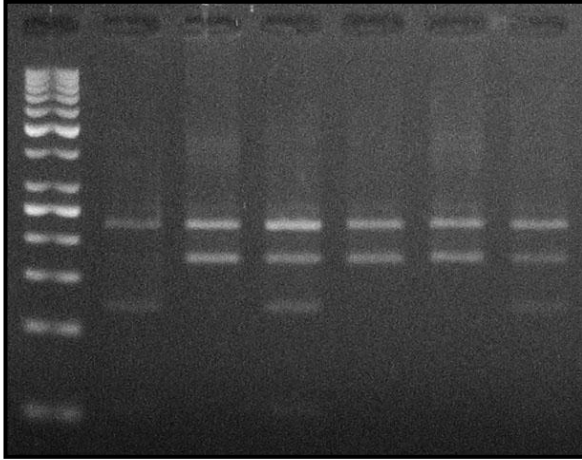
Şekil 2.11. TNF- α -308 G/A polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü.

TNF- α -238 G/A polimorfizminin tespiti için 10U MspI restriksiyon enzimi ile 37°C'de 1 gece bekletilerek kesildi. Enzim ile kesilen PCR ürünü %4 agaroz jelde yürütülerek görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat İmaging System Fransa) incelendi ve fotoğrafı çekildi (Şekil 2.12).



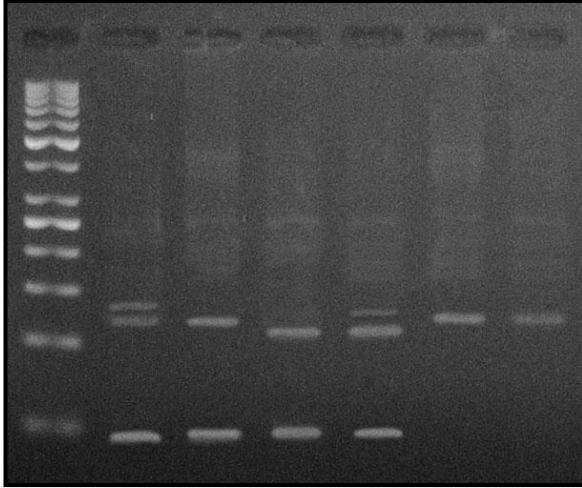
Şekil 2.12. TNF- α -238 G/A polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü.

IL-6 -174 G/C polimorfizm tespiti için 10U Hin1III restriksiyon enzimi ile 37°C'de 1 gece bekletilerek kesildi. Enzim ile kesilen PCR ürünü %3 agaroz jelde yürütülerek görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat İmaging System) incelendi ve fotoğrafı çekildi (Şekil 2.13).



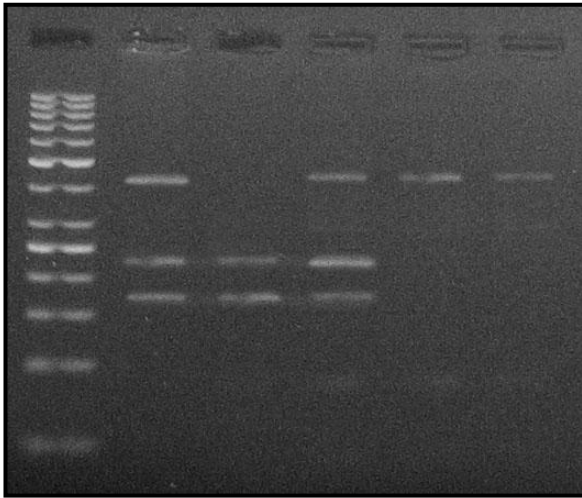
Şekil 2.13. IL-6 -174 G/C polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü.

IL-10 -1082 G/A, 10U MnlI restriksiyon enzimi ile 37°C de 1 gece bekletilerek kesildi. Enzim ile kesilen PCR ürünü %3 agaroz jelde yürütülerek görüntüleme sisteminde incelendi ve fotoğrafı çekildi (Şekil 2.14).



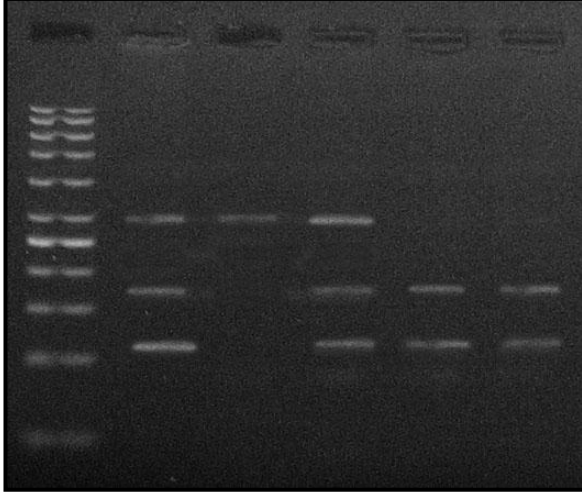
Şekil 2.14. IL-10 -1082 G/A polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü.

IL-10 -592 C/A 10U RsaI restriksiyon enzimi ile 37°C’de 1 gece bekletilerek kesildi. Enzim ile kesilen PCR ürünü %3 agaroz jelde yürütülerek görüntüleme sisteminde(Vilber Lourmat İmaging System) incelendi ve fotoğrafı çekildi (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. IL-10 -592 C/A polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü.

IL-1 -511 C/T 10U AvaI restriksiyon enzimi ile 37°C’de 1 gece bekletilerek kesildi. Enzim ile kesilen PCR ürünü %3 agaroz jelde yürütülerek görüntüleme sisteminde (Vilber Lourmat İmaging System) incelendi ve fotoğrafı çekildi (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. IL-1 -511 C/T polimorfizmi PCR ürününün agaroz jel elektroforezi görüntüsü.

2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızdan elde edilen verilerin analizi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda "Statistical Package for the Social Sciences" yazılımı (SPSS 11.5 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.) kullanılarak yapılmıştır.

Kontrol ve deney gruplarında sitokin polimorfizmlerinin dağılımının karşılaştırılması, Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile, bütün polimorfizmlerin toplu olarak değerlendirilmesi ve allellerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U ve Wilcoxon W testleri ile yapıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen sitokin gen polimorfizminde farklı genotiplerin görülme sıklığına ait sonuçlar Çizelge 3.1; 3.2; 3.3; 3.4' de gösterilmektedir.

Deney ve kontrol gruplarında görülen sitokin polimorfizmlerinde genotip sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

3.1. TNF- α -308 G/A ve TNF- α -238 G/A Polimorfizmi Sonuçları

TNF- α -308 G/A polimorfizmi için; kontrol grubunda yer alan hastalardan %4,1'i A alleli taşıyıcısı iken deney grubundaki hastaların %16'sı A alleli taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Bu durum her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olmuştur ($p=0.002$) (Çizelge 3.1).

TNF- α -238 G/A polimorfizmi için; kontrol grubunda yer alan hastalardan %55,1'i A alleli taşıyıcısı iken deney grubunda %42'si A alleli taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Fakat bu durum her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.1. TNF- α -308 G/A polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı.

Polimorfizm	Kontrol grubu (n=49)	Deney grubu (n=50)	p değeri
TNF-α -308			0,002
GG	47 (%95,9)	42 (%84,0)	
GA	2 (%4,1)	7 (%14,0)	
AA	0	1 (%2,0)	

Çizelge 3.2. TNF- α -238 G/A polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı.

Polimorfizm	Kontrol grubu (n=49)	Deney grubu (n=50)	p değeri
TNF-α -238			0,132
GG	22 (%44,9)	29 (%58)	
GA	27 (%55,1)	14 (%28)	
AA	0 (%0)	7 (%14)	

Çizelge 3.3. TNF- α -308 G/A polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarında dağılımı.

			Grup		p değeri	Odds oranı (95%CI)
			Kontrol	Deney		
TNF-α -308G/A	G	Sayı	96	91	0,033	4,75 (0,99-22,56)
		%	51,3%	48,7%		
	A	Sayı	2	9		
		%	18,2%	81,8%		

TNF- α -308 G/A polimorfizmi için; kontrol grubunda yer alan hastalardan %2'si A alleli taşıyıcısı ve %98'i G alleli taşıyıcısı iken, deney grubunda yer alan hastaların %9'unun A alleli taşıyıcısı ve %91'inin de G alleli taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Bu durum A alleli ve G alleli taşıyıcılığı bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmuştur (p=0.033) (Çizelge 3.3).

TNF- α -238 G/A polimorfizmi için; kontrol grubunda yer alan hastalardan %72,4'ü G alleli taşıyıcısı ve %27,6'sı A alleli taşıyıcısı iken deney grubunda yer alan hastaların %72'si G alleli taşıyıcısı ve %28'i A alleli taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Bu durum her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. TNF- α -238 G/A polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarında dağılımı.

			Grup		p değeri	Odds oranı (95%CI)
			Kontrol	Deney		
TNF- α -238G/A	G	Sayı	71	72	0,944	1,023 (0,55-1,91)
		%	35,9%	36,4%		
	A	Sayı	27	28		
		%	13,6%	14,1%		

3.2. IL-6 -174 G/C Polimorfizmi Sonuçları

IL-6 -174 G/C polimorfizmi deney grubunda (%30,0) kontrol grubuna (%24,5) oranla sayısal olarak daha yüksek olmasına rağmen IL-6 -174. pozisyondaki polimorfizm genotip dağılımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. IL-6 -174 G/C polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı.

IL-6 -174 Polimorfizmi	Kontrol grubu (n=49)	Deney grubu (n=50)	p değeri
CC	0 (%0)	1 (%2,0)	0,484
GC	12 (%24,5)	15 (%30,0)	
GG	37 (%75,5)	34 (%68,0)	

IL-6 -174 G/C polimorfizmi için; kontrol grubunda yer alan bireylerden %87,8'i G alleli taşıyıcısı iken deney grubunda yer alan hastalardan %83'ü G alleli taşıyıcısıdır. Kontrol grubunda yer alan bireylerden %12,2'si C alleli taşıyıcısı iken deney grubunda yer alan hastaların %17'si C alleli taşıyıcısıdır. Her iki grup arasında G ve C alleli taşıyıcılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. IL-6 -174 G/C polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarında dağılımı.

			Grup		p değeri	Odds oranı (95%CI)
			Kontrol	Deney		
IL-6 -174G/C	G	Sayı	86	83	0,344	1,47 (0,66-3,26)
		%	43,4%	41,9%		
	C	Sayı	12	17		
		%	6,1%	8,6%		

3.3. IL-10 -1082 G/A ve -592 C/A Polimorfizm Sonuçları

IL-10 -1082 G/A polimorfizmi için; A alleli taşıyıcılığı deney grubunda (%36,0) kontrol grubuna (%28,5) göre daha fazla olsa da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. IL-10 -1082 G/A polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı.

IL-10 -1082 Polimorfizmi	Kontrol grubu (n=49)	Deney grubu (n=50)	p değeri
GG	35 (%71,4)	32 (%64,0)	0,720
GA	13 (%26,5)	17 (%34,0)	
AA	1 (%2,0)	1 (%2,0)	

IL-10 -592 C/A polimorfizminde CA heterozigot mutant genotip sıklığı kontrol grubunda %81,6 ve deney grubunda ise %76,0'dır. IL-10-592 polimorfizminde CA heterozigot mutant genotipi diğer genotiplere oranla daha fazla iken IL-10 -592 A alleli taşıyıcılığı bakımından deney grubu (%82,0) ve kontrol grubu (%85,7) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. IL-10 -592 C/A polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı.

IL-10 -592 Polimorfizmi	Kontrol grubu (n=49)	Deney grubu (n=50)	p değeri
CC	7 (%14,3)	9 (%18,0)	0,782
CA	40 (%81,6)	38 (%76,0)	
AA	2 (%4,1)	3 (%6,0)	

IL-10 -1082 G/A polimorfizmi için, kontrol grubunda yer alan bireylerin %84,7'si G alleli taşıyıcısı ve %15,3'ü A alleli taşıyıcısı iken deney grubunda yer alan hastalıklı bireylerin %81'i G alleli taşıyıcısı ve %19'u da A alleli taşıyıcısıdır. Her iki grup arasında G ve A alleli taşıyıcılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. IL-10 -1082 G/A polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarında dağılımı.

			Grup		p değeri	Odds oranı (95%CI)
			Kontrol	Deney		
IL-10 -1082 G/A	G	Sayı	83	81	0,491	1,30 (0,62-2,73)
		%	41,9%	40,9%		
	A	Sayı	15	19		
		%	7,6%	9,6%		

IL-10 -592 C/A polimorfizmi için; kontrol grubunda yer alan bireylerin %55,1'i C alleli taşıyıcısı ve %44,9'u A alleli taşıyıcısı iken deney grubunda yer alan hastalıklı bireylerin %56'sı C alleli taşıyıcısı ve %44'ü de A alleli taşıyıcısıdır. Her iki grup arasında C ve A alleli taşıyıcılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10. IL-10 -592 C/A polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarında dağılımı

			Grup		p değeri	Odds oranı (95%CI)
			Kontrol	Deney		
IL-10 -592 C/A	C	Sayı	54	56	0,899	0,96 (0,55-1,67)
		%	27,3%	28,3%		
	A	Sayı	44	44		
		%	22,2%	22,2%		

3.4. IL-1 -511 C/T Polimorfizmi Sonuçları

IL-1 -511 C/T polimorfizmi deney grubunda (%36,0) kontrol grubuna (%22,4) oranla sayısal olarak daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. IL-1-511 C/T polimorfizmi genotiplerinin kontrol ve deney gruplarına göre dağılımı.

IL-1 -511 C/T Polimorfizmi	Kontrol grubu (n=49)	Deney grubu (n=50)	p değeri
CC	38 (%77,6)	32 (%64,0)	0,139
CT	11 (%22,4)	18 (%36,0)	
TT	0	0	

IL-1 -511 C/T polimorfizmi için, kontrol grubunda yer alan bireylerin %86,7'si C alleli taşıyıcısı ve %13,3'ü T alleli taşıyıcısı iken deney grubunda yer alan hastalıklı bireylerin %82'si C alleli taşıyıcısı ve %18'i de T alleli taşıyıcısıdır. Her iki grup arasında C ve T alleli taşıyıcılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. IL-1 -511 C/T polimorfizmine ait allellerin kontrol ve deney gruplarında dağılımı.

			Grup		p değeri	Odds oranı (95%CI)
			Kontrol	Deney		
IL-1 -511 C/T	C	Sayı	85	82	0,359	1,43 (0,66-3,12)
		%	42,9%	41,4%		
	T	Sayı	13	18		
		%	6,6%	9,1%		

Bütün polimorfizmler toplu olarak değerlendirildiğinde riskli genotip ve allel bakımından deney ve kontrol grupları arasında Mann Whitney U ve Wilcoxon W testleri ile anlamlı fark görülmemiştir ($p= 0.974$; $Z=0.030$).

4. TARTIŞMA

Temporomandibular eklem düzensizlikleri klinik olarak çiğneme sistemindeki ağrı ve fonksiyon bozukluklarıyla karakterize olarak görülmektedir. Çiğneme kaslarında, temporomandibular eklemden ve eklemlerle ilişkili olan sert ve yumuşak dokularda ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık, ağız açma-kapamada deviasyon veya defleksiyon ve temporomandibular eklemden ses gelmesi sıkça görülen semptomlar arasında yer almaktadır (Kuttila ve ark., 1998).

Temporomandibular eklemden ağrı ve disfonksiyonun sınıflaması, teşhis ve tedavisi; TME disk pozisyonu ve şekli temel alınarak planlanmaktadır. Disk yer değiştirmesinin, disfonksiyonun beraberinde olup olmadığı ya da düzensizliğin bir sonucu ya da nedeni olarak görülmesi ise halen tartışmaya açık bir konudur. Artroskopik çalışmalar TME ağrısının altındaki nedenleri sinoviyum, kapsül veya retrodiskal dokulardaki *inflamasyona* bağlı olduğunu göstermektedir (Quinn ve Bazan, 1990).

TME'nin en sık görülen patolojisi olan *internal düzensizlik*'in yer aldığı birçok olguda sinovit ve kartilaj yüzeyinde dejeneratif değişiklikler meydana gelmektedir. Genellikle proinflamatuvar sitokinler, sitokin reseptörleri ve sitokin reseptör antagonistlerinin bu hastaların sinoviyal doku ya da sıvılarındaki varlığı bu duruma eşlik etmektedir (Ando ve ark., 2006; Arend, 2002; Avidan ve ark., 2002).

Sitokinler konusundaki çalışmalar son 15 yılda büyük gelişmeler göstermiştir. Sitokinlerin etkileri ve işlevleri hakkındaki bilgiler sürekli yenilenerek, her geçen gün farklı bir boyut kazanmaktadır (Kaneyama ve ark., 2002). Sitokinler, küçük molekül yapıları suda çözünebilen veya membrana bağlı olabilen protein ya da glikoprotein yapıları ve bir hücreden diğerine bilgi aktaran moleküllerdir. Yapılan çalışmalar çok sayıda hastalığın patogenezi veya tedavisinde sitokinlerin rolü bulunduğunu ortaya koymaktadır. Yaşam için vazgeçilmez olan ve organizmanın

immün sistemini düzenleyen sitokinlerin vücuttaki düzeyleri, yaşlanmaya bağlı olarak azalmaktadır (Kaneyama ve ark., 2002).

Sitokinlerin kontrol dışı veya aşırı üretimi ile de çok sayıda klinik rahatsızlığa neden olduğu konusunda deliller giderek artmaktadır. Bu rahatsızlıklara, sitokinlerin sentezi, sekresyonu ve katabolizması gibi aşamalarda olabilecek etkiler sebep olabilmektedir. Son yıllarda, sitokinlerin kodlandığı bölgelerdeki konservatif mutasyonlar ve regülatuar bölgedeki nükleotid değişikliklerinin sitokin üretimindeki bireysel farklılıkların nedeni olabileceği (Barker ve Roopenian, 2002; Battino ve ark., 2002) ve bu genetik polimorfizmlerin hem *in-vivo* hem *in-vitro* koşullarda sitokinlerin salınımını etkilediği gösterilmiştir (Bazrafshani ve ark., 2002). Sitokin üretimini ve sekresyonunu etkileyen sitokin gen polimorfizmleri ile infeksiyon hastalıkları, alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve malign hastalıklar arasında, hastalığın oluşum aşamasında, seyrinde ve tedaviye yanıtlarında ilişki olduğu bildirilmiştir. Sitokin polimorfizmleri inflamasyon ve anti-inflamasyon mekanizmaları arasındaki dengeyi bozmakta ve belirli hastalıklara yatkınlığı arttırabilmekte ve hastalığın seyrini değiştirebilmektedir (Bazrafshani ve ark., 2003).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda; TME internal düzensizliğinin etyopatogenezinde sitokin varlığının etkili olup olmadığı incelenmiş ve TME düzensizliği bulunan hastalarda, sinoviyal sıvıda TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir. Bu durum da sitokinlerin TME düzensizliklerinin patogenezinde rol aldığını desteklemiştir (Fonseca, 2000; Schinmei ve ark., 1989; Kaneyama ve ark., 2002). Ayrıca bu medyatörlerin hastalığın derecesini etkilediği de gösterilmiştir. Bununla birlikte TME'nin direkt olarak görüntülenmesiyle internal düzensizliğe inflamasyonun da eşlik ettiği görülmüş ve bu durum da proinflamatuvar sitokinlerin internal düzensizliklerdeki rolünü kuvvetlendirmiştir (Okeson, 1998; Güler, 2003; Güler, 2005).

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda TME düzensizliği görülen hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin varlığı sadece *sinoviyal sıvı*dan alınan örneklerde gösterilmektedir. Bununla birlikte bugüne kadar yapılan çalışmalarda, sadece bazı

sistemik hastalıkların (astım, hipertansiyon, tip II diabet, sistemik skleroz, mide ve akciğer kanserleri) sitokin polimorfizmi ile ilişkileri değerlendirilirken sitokin polimorfizminin TME düzensizlikleri üzerine olan etkisini bildiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır (Juszczynski ve ark., 2002; Addas-Carvalho ve ark., 2006).

Bu bilgilere dayanarak yapılan bu çalışmada; klinik ve radyografik olarak TME internal düzensizliği teşhisi konulan ve TME internal düzensizliği bulunmayan sistemik olarak sağlıklı bireylerde **TNF- α -308G/A, TNF- α -238 G/A, IL-1 -511C/T, IL-6 -174G/C, IL-10 -1082G/A, IL-10 -592C/A, IL-1 allelleri**, polimorfizmlerinin varlığı ve sıklığı belirlenerek inflamasyon ve dejenerasyona olan yatkınlığın polimorfizm varlığına bağlı olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Sitokin gen polimorfizmleri birçok kronik hastalıkta çalışılmıştır ve sitokin üretimi kişiler arasında farklılık göstermektedir. Günümüzde ise sitokinlerin araştırılması gen düzeyinde yürütülmektedir. Genetik temeli olduğu düşünülen hastalıkların sayısı ise hergün artmaktadır. Bu nedenle DNA'yı, kromozomları ve onların kodladığı genlerin yapısını ve fonksiyonlarını bilmek önemlidir. Bu bilgiler ile hastalıkların genlerini belirlemek, tedavilerini planlamak ve hastalıkları tedavi etmek mümkün olmaktadır (Xing ve ark., 1998).

DNA kalıtımın kimyasal temelidir. İçinde hücrelerin yaşaması, büyümesi, diferansiyasyonu ve replikasyonu için gerekli bilgiyi içerir. Hem uyumluluğu hem de değişkenliği sağlayan DNA'dır. İnsan genomunun çok polimorfik ve DNA dizisindeki sapmaların çoğunluğunun benign olduğu düşünülürken, DNA dizisindeki değişiklikler genetik hastalıklara yol açabilmektedir. Çok az sayıda genin rolünü bilmemize rağmen insan genomunun fiziksel ve moleküler yapısını ve fonksiyonunu ortaya koymak için büyük çaba gösterilmektedir. **İnsan DNA'sında en sık görülen sekans farklılığı tek nükleotid polimorfizmi (TNP) dir** (Bazrafshani ve ark., 2003).

TNF- α , insan hastalıklarının birçoğunun patogeneğinde gösterilmiş olan bir potent immunomediyatör ve proinflamatuvar sitokindir. Bugün üzerinde en çok çalışılan

sitokin olan insan TNF- α geninde birçok polimorfizm gösterilmiştir. TNF- α -308 G/A polimorfizminde, promoter bölgesinde transkripsiyonun başladığı bölgeden 308 nükleotid önde olan guanin (G) nükleotidi, adenin (A) nükleotidi ile yer değiştirmektedir. Nadir görülen A alleli, genin transkripsiyonunu ve TNF- α üretimini arttırmaktadır (Kroeger ve ark., 1997; Wilson ve ark., 1997). A alleli taşıyıcılarının birçok kronik metabolik, dejeneratif, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalığa yatkın olabileceği düşünülmektedir (Cuenca ve ark., 2001). TNF- α polimorfizmi ile birçok hastalık arasındaki ilişki (Alzheimer, şizofreni, Parkinson, astım, atopi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, organ nakilleri, greft versus host reaksiyonu, metabolik hastalıklar, siroz, ankilozan spondilit, Behçet gibi otoimmün hastalıklar, multiple myelom, septik şok) incelenmiş, hastalığa yatkınlığı arttırdığı ve/veya hastalığın seyriyi değiştirdiği gösterilmiştir. Fakat bazı araştırmacılar, bu bölgedeki polimorfizmlerin aslında sessiz olduğunu ve belirli HLA alleleri (HLA-A1, B8, DR3) ile birlikte olduklarında fonksiyonda değişikliğe yol açtığını savunmaktadırlar (Wilson ve ark., 1997).

Ankilozan spondilitisli hastalarda yapılan bir çalışmada TNF- α -308 genotiplerinin sıklığında bir farklılık saptanamazken, periodontitisli hastalarda yapılan bir çalışmada TNF- α -308 G/A gen polimorfizmlerinin sıklığında da bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında TNF- α -308 genotiplerinin sıklığında yine bir farklılık saptanamazken -238 genotipinde anlamlı farklılık saptanmıştır (Lee ve Song, 2009; Moreira ve ark., 2009, Hu ve ark., 2009).

TNF- α miktarının TME internal düzensizliklerinin varlığında artmış olması sebebiyle genetik olarak TNF- α üretiminin fazla olmasının, internal düzensizlik gösteren TME düzensizliği gelişiminde rol oynayabileceği hipotezi ile başlanan çalışmamızda; kontrol grubunda yer alan bireylerden %2'si A alleli taşıyıcısı iken deney grubunda yer alan hastaların %9'u A alleli taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Bu durumun her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olması, TNF- α -308A taşıyıcılığının TME internal düzensizliği için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

TNF- α gen polimorfizmlerinin bir diğeri ise -238 pozisyonundaki G'nin A'ya değişimi sonucu oluşan polimorfizmdir. Genin bu bölgesinden kaynaklanan polimorfizmler promotör fonksiyonu ve transkripsiyonunu etkilerler (Wilson ve ark., 1997). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda yer alan bireylerden %27,6'sı A alleli taşıyıcısı iken deney grubundaki hastaların %28'i A alleli taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Bu durum her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır. Aynı zamanda, AA genotipi deney grubunda %14 iken kontrol grubunda bu genotipe rastlanmamıştır. Bu bulgular, TNF- α -238A taşıyıcılığının (GA ve AA genotipi) TME internal düzensizliği için bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.

İnterlökin-6, IL-6 geni tarafından eksprese edilen proinflamatuvar bir sitokindir. Doğal ve adaptif immünitede, inflamasyonda, vücut savunmasında, doku onarımında, glukoz ve yağ metabolizmasında yer almaktadır (Heinrich ve ark., 2003). IL-6 seviyesinin düzenlenmesi üzerinde IL-6 eksprese eden gende belirlenmiş olan polimorfizmlerin etkili olduğu düşünölmektedir. IL-6 geninin promotör bölgelerindeki -174, -572. ve -597, nükleotidlerde tek nükleotit polimorfizmlerin varlığı tespit edilmiştir (Ferrari ve ark., 2003). *In vitro* IL-6 -174 CC genotipi IL-6 promotör aktivitesini ve *in vivo* IL-6 seviyesini düşürmektedir (Pascual ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda ise -174. pozisyonundaki polimorfizm gerek genotip dağılımlı gerekse allel frekansı açısından her iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir.

Anti-inflamatuvar bir sitokin olan *İnterlökin 10 (IL-10)* ise; TNF- α gibi proinflamatuvar medyatörlerin etkisini baskılayarak hasarın ilerlemesine engel olmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıtta TNF- α ve IL-10 birbirine zıt yönde çalışır. TNF- α 'nın lokal ve sistemik inflamatuvar cevapların gücü, etkinliği ve süresini belirleyen geniş proinflamatuvar aktiviteleri vardır. IL-10 ise hüморal immün cevabın harekete geçirilmesinin yanında inflamatuvar reaksiyonların sınırlandırılması ve sonlandırılmasında görev yapmaktadır. TNF- α , IL-10 üretimini

indükleyerek kendi sentezini inhibe etmektedir. IL-10, immün yanıtı düzenleyici etkisinin yanında B hücreleri ve otoreaktif B hücrelerinin çoğalmasına da neden olmaktadır (Eskdale ve ark., 1997).

Tip I diyabetik hastalarda otoreaktif B hücreleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve IL-10 üretimi ile bu hücrelerin artışı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular otoimmün hastalıklardan Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematoz ve Sjörger sendromu ile de tutarlılık göstermektedir (Berglundh ve ark., 2003).

IL-10 seviyesi, genin promotor bölgesindeki polimorfizmlerden etkilenmektedir. Beyaz ırkta tanımlanmış 3 tane tek nükleotid değişimi polimorfizmi vardır. Bunlar; -1082 (G/A), -819 (C/T) ve -592 (C/A)'de lokalizedir. Bu polimorfizmler IL-10 üretimi ile bağlantılıdır (Stern, 2000; Turner ve ark., 1997; Berglundh ve ark., 2003; Perrey ve ark., 1998; Crawley ve ark., 1999).

IL-10 -1082 G artmış IL-10 yapımına, IL-10 -1082 A alleli ise IL-10 seviyesinde azalmaya ve inflamasyonun daha ağır seyretmesine yol açmaktadır (Turner ve ark., 1997). Bu bilgilere paralel olarak bizim çalışmamızda da IL-10 -1082 polimorfizminde A alleli taşıyıcılığı (GA ve AA genotipi) kontrol grubunda %28,5 iken deney grubunda %36,0'dır. Bununla birlikte deney grubunda A alleli taşıyıcılığındaki artış her iki grup arasında anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır.

Akraba olmayan ve sağlam gönüllülerde, -819 T allelini taşıyanlarda, homozigot -819 C allelini taşıyanlara göre daha yüksek IL-10 düzeyi gösterilmiştir. Buna karşın, düşük IL-10 ekspresyonu, -819 C ve -592 C alleli ile bağlantılı bulunmuştur ve -1082A/ -819C/ -592C haplotipini taşıyanlarda IL-10 üretiminin düşük olabileceği bildirilmiştir (Ma ve ark., 2005). Diğer bir çalışmada ise -592 C allelinin *in vitro* ortamda yüksek IL-10 üretimi ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (Edwards-Smith ve ark., 1999). Polimorfizm varlığının IL-10 üretimi ile ilişkili olduğu bilgisine kıyasla bizim çalışmamızda, *IL-10 -592 polimorfizminde* CA heterozigot mutant genotip sıklığı diğer genotiplere oranla daha fazla iken IL-10 -592 A alleli taşıyıcılığı

deney grubunda (%82,0) kontrol grubuna (%85,7) göre sayısal olarak daha azdır. Fakat bu durum her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır.

IL-1 - α ve *- β* , proinflatuvar immün yanıtın major uyarıcılarıdır. Birçok hücrenin yüzeyinde bulunan aynı IL-1 reseptörüne bağlanırlar. Makrofaj, nötrofil aktivasyonu, vasküler dilatasyon, ateş ve potent inflamatuvar yanıtı neden olan reaksiyonu başlatırlar (Witkin ve ark., 2002; Machado ve ark., 2003). IL1 üyelerinin bilinen ya da bilinmeyen polimorfizmleri IL-1 fonksiyonlarını etkileyebilir (Hamajima ve ark., 2001).

IL-1- β 'da **-511**, -31, +3954 baz çiftlerinde **C/T** bazlarına göre değişen 3 tane 2 alleli polimorfizm bildirilmiştir. Bu polimorfizmler IL-1 miktarını etkilemektedir (Furuta ve ark., 2002; Machado ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda ise IL-1 -511 C/T polimorfizmi, deney grubunda (%36,0) kontrol grubuna (%22,4) oranla sayısal olarak daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır.

TME düzensizliklerinde olduğu gibi multifaktöriyel etiyojolojiye sahip hastalıklarda bir allel veya polimorfizmin hastalık üzerinde etkisinin görülmesi için bir başka çevresel veya genetik faktör varlığına ihtiyaç duyulabilmektedir. Ayrıca sitokin gen polimorfizmlerinin, genotip ve haplotiplerin dağılımında çarpıcı etnik farklılıklar vardır (Ma ve ark., 2005). Bazı polimorfizmlerin sadece belirli popülasyonlarda bulunurken (Lei ve ark., 2003) bazılarının ise farklı allel sıklıkları göstermesi genetik polimorfizm ve hastalık arasındaki bağlantı üzerinde açıkça gizleyici bir etkiye neden olabilmektedir (Ma ve ark., 2005). Bu durum da seçtiğimiz çalışma grubunda hastalık ve incelenen polimorfizmler açısından fark bulamayışımızı kısmen açıklamaktadır.

5. SONUÇ

İnflamasyon, TME'nin düzensizliklerinde altta yatan temel mekanizma olmamasına rağmen immün cevap kişinin genetik yapısına göre bazı hastalarda normalden çok daha şiddetli olabilmekte ve TME'de hasarı arttırabilmektedir. Sitokinler bağışıklık sisteminde rol alan önemli kimyasal proteinlerdir ve hücreler arası etkileşimi sağlarlar. İnflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasında çok hassas bir denge vardır. Sitokin polimorfizmleri, inflamasyon ve anti-inflamasyon mekanizmaları arasındaki dengeyi bozmakta ve belirli hastalıklara yatkınlığı arttırabilmekte ve hastalığın seyrini değiştirebilmektedir.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada kontrol ve deney gruplarında sitokin polimorfizminin sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemesi nedeniyle, TME internal düzensizliklerinde inflamasyon ve dejenerasyona olan yatkınlığın sitokin polimorfizmine bağlı olmadığı sonucuna varılabilmesine rağmen; bu çalışmaların daha büyük hasta gruplarında yapılmasının ve buna benzer araştırmaların sayısının artmasının, TME düzensizliklerinin teşhis ve tedavisindeki başarı oranlarını büyük oranda arttıracığına, ayrıca bu konuda ileri dönemde yapılacak çalışmaların gelecekte sitokin polimorfizmlerine göre tedavi yaklaşımlarının planlanmasını sağlayabileceği gibi bireylerin gen polimorfizm profillerinin belirlenerek yaşamın başında var olan risk faktörlerinin saptanıp kişiye özel tedavi protokollerinin geliştirilebileceğine inanmaktayız.

ÖZET

İnternal Dejenerasyonlu Temporomandibular Eklem Hastalarında Sitokin Polimorfizmi

Bu çalışmada, Temporomandibular eklemden (TME) internal düzensizlik bulunan hastalarda; TNF- α -308 G/A, TNF- α -238 G/A, IL-1 allelleri, IL-6 -174 G/C, IL-10 -592 C/A, IL-10 -1082 G/A polimorfizmlerinin gen düzeyinde incelenerek, inflamasyon ve dejenerasyona olan yatkınlığın polimorfizm varlığına bağlı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda TME düzensizlik teşhisi konulan 50 adet ve son 6 ay içerisinde herhangi bir ilaç tedavisi görmemiş ve TME düzensizlik teşhisi konulmayan 50 adet sağlıklı, gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Sitokin polimorfizminin değerlendirilebilmesi amacıyla deney ve kontrol gruplarında yer alan bireylerden 3ml venöz kan örneği alındı.

Mikrobiyolojik değerlendirmeler sonrasında sitokin gen polimorfizmlerinde farklı genotiplerin görülmesine rağmen bu durum deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü ($p < 0,005$).

Bu çalışmanın mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre kontrol ve deney gruplarında sitokin polimorfizminin sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemesi, TME internal düzensizliklerinde inflamasyon ve dejenerasyona olan yatkınlığın sitokin polimorfizmine bağlı olmadığını, proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasında yer alan hassas dengenin daha iyi anlaşılabilmesi için daha büyük hasta gruplarında çalışılmasının gerekliliğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: İnternal düzensizlik, PCR, Sitokin, Sitokin polimorfizmi, TME düzensizlikleri

SUMMARY

Cytokine Polymorphism in Temporomandibular Joint Disorders With Internal Derangement

The purpose of this study was to assess the susceptibility to inflammation and degeneration whether or not due to the TNF- α -308G/A, TNF- α -238 G/A, IL-1 alleleri, IL-6 -174G/C, IL-10 -592C/A, IL-10 -1082G/A polymorphisms in patients with Temporomandibular joint disorders (TJD).

Fifty (50) patients diagnosed with TMJ disorder and 50 healthy voluteers without any medication within the last 6 months were included in this study after clinical and radiological examinations. In order to assess the cytokine polymorphisms, 3 mL venous blood sample was taken from patients of the experimental and control groups.

After the microbiological assessments, despite the presence of different genotypes in cytokine gene polymorphisms, no statistically significant difference was observed between the experimental and control groups.

These results showed that the susceptibility of inflammation and degeneration in TMJ disorders with internal derangement does not depend on cytokine polymorphisms and there is necessity of including larger group of patients for a beter understanding of delicate balance with proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Key words: Cytokine, Cytokine polymorphism, Internal derangement, PCR, TMJ disorders

KAYNAKLAR

- ABRAHAM, L.J., KROEGER, K.,M. (1999). Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol.*, **66**: 562-568.
- ADACHI, K., FUJISHIRO, H., KATSUBE, T., YUKI, M., ONO, M., KAWAMURA, A., RUMI, M.A., WATANABE, M., KINOSHITA, Y. (2001). Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.*, **16**: 1191-1197.
- ADDAS-CARVALHO, M., SALLES, T.S., SAAD, S.T. (2006). The association of cytokine gene polymorphisms with febrile non-hemolytic transfusion reaction in multitransfused patients. *Transfus Med.*, **16**: 184-91.
- AKAR, N. (1999). Klinik moleküler patolojiye giriş. Antıp A.Ş. 2. Baskı. Ankara.
- AKIN, H. (2003). Tıp terimleri sözlüğü (Tıbbi genetik terimleri sözlüğü). Sendrom III. 1.
- ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WALTER, P. (2002). Molecular biology of the cell. 4. Edition. Garland Science. Chapter 4. DNA and chromosomes.
- ALI, C. et al. (2000). Ischemia induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab.*, **20**: 956-966.
- ALPASLAN, C., ALPASLAN, G., GÜNER, B. (2000). Erken donem temporomandibuler internal düzensizliklerinde farklı tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. *G.Ü. Dishek. Fak. Derg.*, **17**: 7-12.
- ALSTERGREN, P., BENAVENTE, C., KOPP, S. (2003). Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, and interleukin-1 soluble receptor 2 in temporomandibular joint synovial fluid from patients with chronic polyarthritides. *J Oral Maxillofac Surg.*, **61**: 1171-1178.
- ANDO, T., EL-OMAR, E.M., GOTO, Y., NOBATA, K., WATANABE, O., MAEDA, O., ISHIGURO, K., MINAMI, M., HAMAJIMA, N., GOTO, H. (2006). Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy. *Gut.* **55**: 158-64.
- AREND, W.P. (2002). The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev.*, **13**: 323-40.
- AREND, W.P., DAYER, J.M. (1990). Cytokines and cytokine inhibitor or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **33**: 305-315.
- AVIDAN, B., SONNENBERG, A., SCHNELL, T.G., CHEJFEC, G., METZ, A., SONTAG, S.J. (2002). Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* **97**: 1930-1936.
- BABACAN, F. (1996). Enfeksiyon Hastalıklarının İmmünoserolojisi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 7. Baskı s.: 98-99.
- BARKER, P.J., ROOPENIAN, D.C. (2002). Genetic susceptibility to chronic periodontal disease. *Microbes Infect.*, **4**: 1157-1167.
- BASTÜRK, B., EVKE, E., TUNALI, A., KARAKUS, S. (2005). Interleukin-10 and Interferon-gamma cytokine gene polymorphisms may be risk factors for chronic myelogenous leukemia. *Turk J Haematol.*, **22**: 191-196.
- BAŞARAN, N. (2003). Tıbbi Genetik Ders Kitabı, 9. Baskı., s.: 30-45.

- BATTINO, M., FERREIRO, M.S., GALLARDO, I., NEWMAN, H.N., BULLON, P. (2002). The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol.*, **29**: 189-194.
- BAZRAFSHANI, M.R., HAJEER, A.H., OLLIER, W.E., THORNHILL, M.H. (2002). IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun.*, **3**: 302-305.
- BAZRAFSHANI, M.R., HAJEER, A.H., OLLIER, W.E., THORNHILL, M.H. (2003). Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.*, **9**: 287-291.
- BERGLUNDH, T., DONATI, M., HAHN-ZORIC M., HANSON, L.A., PADYUKOV, L. (2003). Association of the -1087 IL-10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J Clin Periodontol.*, **30**: 249-254.
- BERTOLAMI, C.N., GAY, T., CLARK, G.T., RENDELL, J., SHETTY, V., LIU C., SWANN, D.A. (1993). Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: A randomized, double, blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.*, **51**: 232-242.
- BROWN, K., LUDDINGTON, R., BAGLIN, T. (1998). A common polymorphism in the tumour necrosis factor-alpha gene associated with high TNF levels is not a risk factor for venous thromboembolism. *Br J Haematol.*, **101**: 480-482.
- CANTOR, M.J., NICKERSON, P., BERNSTEIN, C.N. (2005). The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory disease. *Am J Gastroenterol.*, **100**: 1134-42.
- CEUPPENS, J. et al. (1988). Human T cell activation with phytohemagglutinin. The function of IL-6 as an accessory signal. *J Immunol.*, **141**: 3868-3874.
- CHENG, H.H., CHANG, C.S., WANG, H.J., WANG, W.C. (2010). Interleukin 1 β and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.*, **25**: 1443-1451
- COLIGAN, J.E., KRUISBEEK, A.M., MARGULIES, D.H., SHEVACH, E.M., STROBER, W. (1994). Antibody Detection and Preparation. In: *Current Protocols in Immunology*. Vol 1., Chapter: 2.1.1-2.1.4.
- COTRAN, R.S., ROBBINS, S.L., KUMAR, V. (1999.) *Robbins Basic Pathology*. W.B. Saunders Company; 7. Edition.
- CRAWLEY, E., KAY, R., SILLIBOURNE, J., PATEL, P., HUTCHINSON, I., WOO, P. (1999). Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **42**: 1101-1108.
- CUENCA, J., PEREZ, C.A., AGUIRRE, A.J., SCHIATTINO, I., AGUILLON, J.C. (2001). Genetic polymorphism at position -308 in the promoter region of the tumor necrosis factor (TNF): implications of its allelic distribution on susceptibility or resistance to diseases in Chilean population. *Biol Res.*, **34**: 237-41.
- DeBONT, L., STEGENGA, B. (1993). Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, **22**: 71- 74.
- DIMITROULIS, G., DOLWICK, M.F., MARTINEZ, A. (1995). Temporomandibular joint arthrocentesis and lavage for the treatment of closed lock: a follow-up study. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, **33**: 23-26.
- DINARELLO, C.A. (1991). Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.*, **77**: 1627-1652.
- DINARELLO, C.A. (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.*, **87**: 2095-147.
- DINARELLO, C.A. (2005). Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med.*, **2**: 1355-1359.
- DIONNE, R.A. (1997). Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, **83**: 134-142.

- Di GIOVINE, F.S., TAKHSH, E., BLAKEMORE, A.I., DUFF, G.W. (1992). Single base polymorphism at -511 in the human interleukin 1 β gene. *Hum Mol Genet.* **1**: 450-455.
- DOLWICK, M.F., KATZBERG, R.W., HELMS, C.A. (1983). Internal derangement of temporomandibular joint: Fact or friction. *J Prosthet Dent.*, **49**: 415- 419.
- DOWSETT, S.A., ARCHILA, L., FOROUD, T., KOLLER, D., ECKERT, G.J., KOWOLIK, M.J. (2002). The effect of shared genetic and environmental factors on periodontal disease parameters in untreated adult siblings in Guatemala. *J. Periodontol.*, **73**: 1160-1168.
- EDWARDS-SMITH, C.J., JONSSON, J.R., PURDIE, D.M., BANSAL, A., SHORTHOUSE, C., POWELL, E.E. (1999). Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Hepatology.* **30**: 526-530.
- EMPL, M., RENAUD, S., ERNE, B., FUHR, P., STRAUBE, A., SCHAEREN-WIEMERS, N., STECK, A.J. (2001). TNF-alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. *Neurology.*, **56**: 1371-1377.
- ERIKSSON, L., WESTESSON, P.I., MACHER, D., HICKS, D., TALLENTS, R.H. (1992). Creation of disk displacement in human temporomandibular joint autopsy specimens. *J Oral Maxillofac Surg.*, **50**: 869- 873.
- ESKDALE, J., KUBE, D., TESCH, H, GALLAGHER G (1997). Mapping of the human IL-10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics*, **46**: 120-128.
- FERNANDEZ-BOTRAN, R., SUN, X., CRESPO, F.A. (2002). Soluble cytokine receptors in biological therapy. *Exp Opin Biol Ther.*, **2**: 585-605.
- FERRARI, S.L., AHN-LUONG, L., GARNERO, P., HUMPHRIES, S.E., GREENSPAN, S.L. (2003). Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.*, **88**: 255-259.
- FOEY, A., GREEN, P., FOXWELL, B., FELDMANN, M., BRENNAN, F. (2002). Cytokine-stimulated Tcell induce macrophage IL-10 Production dependent on phosphatidylinositol 3-kinase and p70S6K: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.*, **4**: 64-70.
- FONSECA, A. (2000). Temporomandibular joint disorders, Oral and Maxillofacial Surgery. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania. 5. Edition.
- FRANCHIMONT, D., MARTENS, H., HAGELSTEIN, M.T., LOUIS, E, DEWE, W., CHROUSOS, G.P., BELAICHE, J., GEENEN, V. (1999). Tumor necrosis Factor decreases, and Interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: Potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Met.*, **84**: 2834-2839.
- FREDRIKSSON, L., ALSTERGREN, P., KOPP, S. (2006). Tumor necrosis factor-alpha in temporomandibular joint synovial fluid predicts treatment effects on pain by intra-articular glucocorticoid treatment. *Mediators Inflamm.*, **6**: 594-600.
- FU, K., MA, X., ZHANG, Z. (1995). Tumor necrosis factor in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg.*, **53**: 424-426.
- FURUTA, T., EL-OMAR, E.M., XIAO, F., SHIRAI, N., TAKASHIMA, M., SUGIMURA, H. (2002). Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology.* 123:92-105.
- GOLDSTEIN, B.H. (1999). Temporomandibular disorders a review of current understanding. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, **88**: 379-385.
- GRAVES, D.T., COCHRAN, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumour necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J. Periodotol.*, **74**: 391-401.
- GÜLER, N., UÇKAN, S., IMIRZALIOĞLU, P., AÇIKGÖZOĞLU, S. (2005). Temporomandibular internal derangement: relationship between joint pain and Mr grading of effusion and total protein concentration in joint fluid. *Dentomaxillofac Radiol.*, **34**: 175- 181.

- GÜLER, N., YATMAZ, P.I., ATAÖĞLU, H., EMLİK, D., UÇKAN, S. (2003). Temporomandibular internal derangement: correlation of MRI findings with clinical symptoms of pain and joint sounds in patient with bruxing behaviour. *Dentomaxillofac Radiol.*, **32**: 304- 310.
- HAJEER, A.H., HUTCHINSON, I.V. (2001). Influence of TNF Gene polymorphisms on TNF production and disease. *Hum Immunol.*, **62**: 1191-1199.
- HAMAJIMA, N., MATSUO, K., SAITO, T., TAJIMA, K., OKUMA, K., YAMAO, K., TOMINAGA, S. (2001). Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and Helicobacter pylori infection. *Jpn J Cancer Res.*, **92**: 383-389.
- HANADA, T., YOSHIMURA, A. (2002). Regulation of cytokine signalling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.*, **13**: 413-421.
- HARKINS, S.J., MARTENEY, J.L. (1985). Entrensic trauma: a significant pretpicipating factor in temporomandibular joint dysfunction. *J Prosthet Dent.*, **54**: 271- 272
- HEINRICH, P.C., BEHRMANN, I., HAAN, S., HERMANNNS, H.M., MÜLLER-NEWEN, G., SCHAPER, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J.*, **374**: 1-20.
- HOPKINS, S.J., HUMPHREYS, M., JAYSON, M.I.V. (1988). Cytokines in synovial fluid, the presence of biologically active and immunoreactive il- 1. *Clin Exp Immunol.*, **73**: 422-427.
- HU, Z.W., LUO, H.B., XU, Y.M., GUO, J.W., DENG, X.L., TONG, Y.W. (2009). Tumor necrosis factor--alpha gene promoter polymorphisms in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver diseases. *Acta Gastroenterol Belg.*, **72**: 215-221.
- JUNIPER, Z. (1984). Temporomandibular joint dysfunction: A theory based upon electromyographic studies of lateral pterygoid muscle. *Br J Oral Surg.*, **22**: 1-8.
- JUSZCZYNSKI, P., WOSZCZEK, G., BOROWIEC, M., KOWALSKI, M., ROBAK, T., BILINSKI, P., SALLES, G., WARZOCZA, K. (2002). Comparison study for genotyping of a single-nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor promoter gene. *Diagn Mol Pathol.*, **11**: 228-233.
- KANEYAMA, K., SEGAMI, N., NISHIMURA, M., SUZUKI, T., SATO, J. (2002). Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, **40**: 418-423.
- KAPLAN, A.S., ASSEAL, L.A. (1991). Temporomandibular disorders – Diagnosis and treatments, 1 st Ed., WB Saunders Comp, Philadelphia.
- KARAN, A., AKSOY, C. (2004). Temporomandibular Eklem Rehabilitasyonu. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N, ed. Tibbi Rehabilitasyon, Istanbul: Nobel Kitabevi s: 1061-1079.
- KASHIMOTO, T., AKIRA, S. TALGA, T. (1992). Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science.*, **258**: 593-597.
- KISHIMOTO, T., ve ark. (1995). Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood.*, **86**: 1243-1254.
- KLEIN, W., TROMM, A., GRIGA, T., FRICKE H., FOLVACZNY, C., HOCKE, M. ve ark.. (2001). The polymorphism at position -174 of the IL-6 gene is not associated with inflamatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, **13**: 45-47.
- KOPP, S., CARLLSON, G.E., HARALDSON, T., WENNEBERG, B. (1987). Long-term effect of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint arthritis. *J Oral Maxillofac Surg.*, **45**: 929-935.
- KOPP, S., WENNEBERG, B., HARALDSON, T., CARLLSON, G.E. (1985). The short-term effect of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg.*, **43**: 429-435
- KROEGER, K.M., CARVILLE, KS., ABRAHAM, L.J. (1997). The -308 tumor necrosis factor polymorphism effects transcription. *Mol Immunol.*, **34**: 391–399.

- KUBOTA, E., IMAMURA, H., KUBOTA, T. (1997). Interleukin-1 β and stromelysin activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.*, **55**: 20-24.
- KUBOTA, E., KUBOTA, T., MATSOMOTO, J. (1998). Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *J Oral Maxillofac Surg.*, **56**: 192-198.
- KUNKEL, S.L., CHENSUE, S.W. (1985). Arachidonic acid metabolites regulate interleukin-1 production. *Biochem Biophys Res Commun.*, **128**: 892-897.
- KURITA, H., IKEDA, K., KURASHINA, K. (2000). Evaluation of the effect of a stabilization splint on occlusal force in patients with masticatory muscle disorders. *Journal of Oral Rehabilitation.*, **27**: 79-82.
- KUTTLA, M., NIEMI, P.M., KUTTLA, S., ALANEN, P., LE BELL, Y. (1998). TMD treatment need in relation to age, gender, stress, and diagnostic subgroup. *J Orofac Pain.*, **12**: 67-74.
- LASKIN, D.M. (1994). Etiology and pathogenesis of internal derangements of the temporomandibular joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.*, **6**: 217-222.
- LEE, Y., ve ark. (1998). Human interleukin 6 gene is activated by hepatitis B virus-X protein in human hepatoma cells. *Clin Cancer Res.*, **4**: 1711-1717.
- LEE, Y.H., SONG, G.G. (2009). Lack of association of TNF- α promoter polymorphisms with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatology.*, **31**: 238-243.
- LEI, S.F., DENG, F.Y., LIU, X.H., HUANG, Q.R., QIN, Y., ZHOU, Q. (2003). Polymorphisms of four bone mineral density candidate genes in Chinese populations and comparison with other populations of different ethnicity. *J Bone Miner Metab.*, **21**: 34-42.
- LEIGH, J.E., STEELE, C., WORMLEY, F., FIDEL, P.L. (2002). Salivary cytokine profiles in the immunocompetent individual with Candida-associated denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol.*, **17**: 311-314.
- LERCHER, M.J., HURST, L.D. (2002). Human SNP variability and mutation rate are higher in regions of high recombination. *Trends in Genetics.*, **18**: 337-340.
- MA, S.L., TANG, N.L., LAM, L.C., CHIU, H.F. (2005). The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.*, **26**: 1005-1010.
- MACHADO, J.C., FIGUEIREDO, C., CANEDO, P., PHAROAH, P., CARVALHO, R., NABAIS, S., CASTRO, ALVES, C., CAMPOS, M.L., VAN DOORN, L.J., CALDAS, C., SERUCA, R., CARNEIRO, F., SOBRINHO-SIMÕES, M. (2003). A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology.*, **125**: 364-371.
- MARBACH, J.J. (1996). Temporomandibular pain and dysfunction syndrome. *History, Physical Examination, and treatment. Rheumatic Disease Clinics of North America.* **22**; s: 477-498.
- McCAIN, J.P. (1996). Principles and Practice of Temporomandibular Joint Arthroscopy. Mosby, 5. Edition.
- McPHERSON, M.J., MOLLER, S.G. (2000). The Basics. New York: Cromwell Press; sayfa: 1-45.
- MERCURI, L.G., CAMPBELL, R.L., SHAMASKIN, R.G. (1982). Intra-articular meniscus dysfunction surgery. *Oral Surg.*, **54**: 613-621.
- MOREIRA, P.R., COSTA, J.E., GOMEZ, R.S., GOLLOB, K.J., DUTRA, W.O. (2009). TNF- α and IL10 Gene Polymorphisms are not Associated with Periodontitis in Brazilians. *Open Dent J.*, **7**: 184-190.
- MURAKAMI, K.I., MATSUKA, M., IIZUKA, T., ONO, T. (1987). Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by manipulation after pumping and hydraulic pressure to the upper joint cavity of the temporomandibular joint. *J Craniomandib Pract.*, **5**: 17-24.

- NAKA, T., NISHIMOTO, N., KISHIMOTO, T. (2002). The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res.*, **4**: 233-242.
- NARES, S. (2003). The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontology.*, **32**: 36-49.
- NISHIMURA, M., SEGAMI, N., KANEYAMA, K., SUZUKI, T., MIYAMARU, M. (2002). Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, **40**: 68-71.
- NITZAN, D.W., DOLWICK, M.F., HEFT, M.W. (1990). Arthroscopic lavage and lysis of the temporomandibular joint: A change in perspective. *J Oral Maxillofac Surg.*, **48**: 798-801.
- NITZAN, D.W., SAMSON, B., BETTER, H. (1997). Long-term outcome of arthrocentesis for sudden-onset, persistent, severe closed lock of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.*, **55**: 151-157.
- NOURI, A.M.E., PANAYI, G.S., GOODMAN, S.M. (1984). Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. *Clin Exp Immunol.*, **55**: 295-302.
- OHNISHI, M. (1975). Arthroscopy of the temporomandibular joint. *J Stomatol.*, **42**: 207-211.
- OKADA, M., NOURI, A.M.E., PANAYI, G.S., GOODMAN, S.M. (1998). BSF-2/IL-6 functions as killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol.*, **141**: 1543-1549.
- OKESON, J.P. (1998). Management of temporomandibular disorders and occlusion. 4th Edition, Mosby-Year Book Inc., St Louis.
- PAPADAKIS, K.A., TARGAN, S.R. (2000). The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.*, **6**: 303-313.
- PASCUAL, M., NIETO, A., MATARÁN, L., Balsa, A., PASCUAL-SALCEDO, D., MARTÍN, J. (2000). IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Genes Immun.*, **1**: 338-340.
- PERREY, C., PRAVICA, V., SINNOTT, P.J., HUTCHINSON, I.V. (1998). Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor beta-1 and tumour necrosis factor-alpha genes: a technical report. *Transpl Immunol.*, **6**: 193-197.
- POCIOT, F., MOLVIG, J., WOGENSEN, L., WORSAAE, H., NERUP, J. (1992). ATaq 1 polymorphism in the human interleukin-1 β secretion in vitro. *Eur. J. Clin Invest.*, **22**: 682-689.
- PULLINGER, A.G., SELIGMAN, D.A. (1991). Trauma history in diagnostic groups of temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, **71**: 529-534.
- QUINN, J.H., BAZAN, N.G. (1990). Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg.*, **48**: 968-972.
- RUULS, S.R., SEDGWICK, D. (1999). Unlinking tumor necrosis factor biology from the major histocompatibility complex: Lessons from human genetics and animal models. *Am J Hum Genet.*, **65**: 294-301.
- SANDLER, N.A., BUCKLEY, M.J., CILLO, J.E. (1998). Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg.*, **56**: 534-543.
- SANTILLA, S., SAVINAINEN, K., HURME, M. (1998). Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1 β production in vitro. *Scand J Immunol.*, **47**: 195-198.
- SARNAT, B.G., LASKIN, D.M. (1980). The temporomandibular joint, a biological basis for clinical practice, 3. Edition. Charles Thomas Pub., Springfield.
- SCHINMEI, M., MASUDA, K., KIKUCHU, T. (1989). The role of cytokines in chondrocyte mediated cartilage degradation. *J Rheumatol.*, **18**: 27-32.

- SCHWARTZ, H.C., KENDLING, R.W. (1984). Internal derangements of temporomandibular joint: Description of clinical symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, **58**: 24- 29.
- SHAFER, D.M., ASAAEL, L., WHITE, L.B. (1994). Tumor necrosis factor as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joint with internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg.*, **52**: 786-791.
- SIQUEIRA, J.F., ROÇAS, I.N. (2003). PCR methodology as a valuable tool for identification of endodontic pathogens. *J Dent.*, **31**: 333-339.
- STEGENGA, B. (1996). Temporomandibular joint degenerative diseases: clinical diagnosis: Stegenga B; deBont LGM: Management of Temporomandibular joint degenerative diseases: Biologic basis and treatment outcome. 5. Edition. Birkhauser Verlag, Basel, s:13-25.
- STERN, D.L. (2000). The problem of variation. *Nature.*, **408**: 529–31.
- SUZUKI, T., SEGAMI, N., KANEYAMA, K., NISHIMURA, M., NOJIMA, T. (1999). Specific expression of interleukin-1 β in temporomandibular joints with internal derangement: correlation with clinical findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, **88**: 413-417.
- TUĞLU, C., KARA, S.H. (2003). Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* s: 142-150.
- TURNER, D.M., WILLIAMS, D.M., SANKARAN, D., LAZARUS, M., SINNOT, P.J., HUTCHINSON, I. (1997). An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *European Journal of Immunogenetics.*, **24**: 1–8.
- VERBURG, C.A., HART, M.H.L., AARDEN, L.A., SWAAK, A.J.G. (1993). Interleukin-8 (IL-8) in synovial fluid of rheumatoid and nonrheumatoid joint effusions. *Clin Rheumatol.*, **32**: 494-499.
- VIEIRA, P., WAAL-MALEFTY, R., DANG, M.N., JOHNSON, K.E., KASTELEIN, R., FIORENTINO, D.F., DEVRIES, J.E., RONCAROLO, M.G., MOSMANN, T.R., MOORE, K.W. (1991). Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: Homology Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc Natl Acad Sci.*, **88**: 1172-1176.
- WATANABE, E., HIRASAVA, H., ODA, S., ve ark. (2005). Extremely high interleukin-6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor and interleukin-1 related gene polymorphisms. *Crit Care Med.*, **33**: 89-97.
- WATSON, J.D. (2003). DNA-The secret of life. 3. Edition. Random House Inc. New York. Chapter 3., s.:28-40.
- WESTLING, L., CARRISON, G.E., HELKIMO, M. (1990). Background factors in craniomandibular disorders with special reference to general joint hypermobility, parafunction and trauma. *J Craniomandibular Disord Facial Oral Pain.*, **4**: 89- 98.
- WHITESIDE, T.L. (1994). Cytokine measurement and interpretation of cytokine assays in human disease. *J Clin Immunol.*, **14**: 327-329.
- WILKES, C.H. (1978). Arthrography of temporomandibular joint in patients with TMJ pain dysfunction syndrome. *Minn Med.*, **61**: 645- 652.
- WILKES, C.H. (1989). Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, **115**: 469-77.
- WILSON, A.G., SYMONS, J.A., MCDOWELL, T.L., MCDEVITT, H.O., DUFF, G.W. (1997). Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **94**: 3195-3199.
- WITKIN, S.S., GERBER, S., LEDGER, W.J. (2002). Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease. *Clin Infect Dis.*, **34**: 204-209.
- XING, Z., WITKIN, S.S., GERBER, S., LEDGER, W.J. (1998). IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest.*, **101**: 311-320.

Ek 1. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM MUAYENE FORMU

Hasta No:

Ad-Soyad:

Cinsiyet:

Yaş:

Meslek:

Adres:

Telefon:

Şu andaki şikayet:

Şikayetin hikayesi:

Medikal anamnez:

1. Mevcut bir hastalığınız var mı?
2. Şu anda kullandığınız bir ilaç var mı?
3. Daha önce herhangi bir rahatsızlık nedeni ile doktora görüldünüz mü?
4. Çene ekleminizde ağrı var mı? Varsa ne zamandır var?
5. Size göre ekleminizde ağrıya yol açabilecek herhangi bir olay başınıza geldi mi?
 - a) Kaza/Travma:
 - b) Diş tedavisi:
 - c) Cerrahi işlem:
 - d) Stres:
 - e) Diğer:
6. Ağrı devamlı mı? Yoksa ara sıra mı olmakta?
7. Ağrı problemi hayatınızda kısıtlamalara yol açıyor mu?
8. En fazla günün hangi saatinde ağrı duymaktasınız?
9. Ağızınızı açıp kapatırken çene ekleminizde herhangi bir sesin geldiğini duydunuz mu?
10. Ağızınızı açmada zorlanıyor musunuz?
11. Dişlerinizi gıcırdatıyor musunuz?
12. Baş ağrısı şikayetiniz oluyor mu?
13. Kulak ağrınız oluyor mu?
14. Duymada azalma var mı?
15. Kulak çınlaması oluyor mu?
16. Baş dönmesi var mı?
17. Eklem şikayetiniz için dah önce herhangi bir doktora başvurduunuz mu?
18. Eğer başvurduysanız ne tip bir tedavi önerildi?
 - a) İlaç:
 - b) Fizik tedavi:
 - c) Dişlerde aşınma:
 - d) Splint:
 - e) Cerrahi tedavi:
 - f) Eklem içi iğne tedavisi:

19. Eklem şikayetleriniz hayatınızı ne ölçüde etkilemektedir?

- 0:** etkilemiyor
- 25:** çok az
- 50:** orta
- 75:** çok fazla
- 100:** tamamen etkiliyor

MUAYENE BULGULARI:

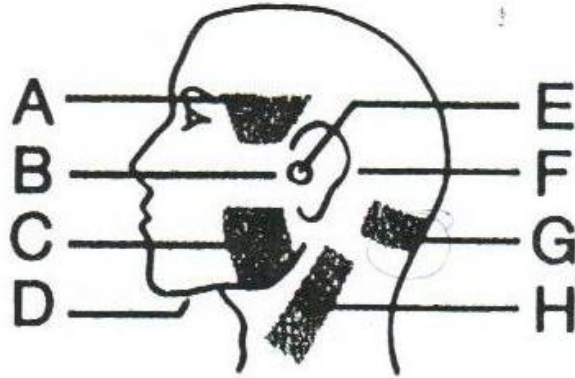
- Palpasyon:
- TME Lateral Palpasyon:
- TME Posterior Palpasyon:
- Masseter Kas (Hassasiyet):
- Temporal Kas (Hassasiyet):
- Medial Pterygoid Kas (Hassasiyet):

- **Eklem Sesleri:**
 - a) Klinking
 - b) Krakman

- **Hareketler**
 - a) Max. Ağız Açıklığı (mm):
 - b) Sola Lateral Hareket (mm):
 - c) Sağa Lateral Hareket (mm):
 - d) Protruziv Hareket (mm):

- **İntraoral muayene**
 - a) Oklüzyon (Angle Sınıflaması):
 - b) Klinik Dentofasiyal Özellikler:

KLİNİK ÖN TANI:



- 0:** Hiç ağrı yok
- 1:** Hafif ağrı var
- 2:** Orta derecede ağrı var
- 3:** Şiddetli ağrı var

Görüntüleme Tetkikleri:

Laboratuar Tetkikleri

TANI:

ÖNERİLEN TEDAVİ:

TAKİPLER:

Ek 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

Temporomandibular eklem (TME) hastalıkları, toplumun büyük bir kısmını ilgilendiren, günümüz toplumunda bireylerde hayat konforunu etkileyerek iş gücü kaybına kadar uzanan sonuçları nedeniyle önemini koruyan bir rahatsızlıktır. TME hastalıklarının oluşmasına sebep olan faktörlerden biri olan sitokin, vücudun savunma mekanizmasında akut enflamasyon ve ağrı oluşmasında etkili olduğu ve böylece hastalığın derecesini arttırdığı düşünülmektedir.

Bu araştırmada sitokin polimorfizminin, TME hastalıkları üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı değerlendirilecektir. Bu amaçla herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan; TME rahatsızlığı olan hastalardan ve sağlıklı bireylerden sabah aç karnına, venöz kan (koldan) alınacaktır. TME rahatsızlığı olan bireylere rutin eklem tedavisi (splint, NSAİ, kas gevşetici) uygulanacaktır. Araştırma sırasında alınacak kan, bireylerde sağlık açısından risk teşkil etmemektedir. Bireylerin araştırmaya katılmayı reddetme hakkı vardır. Bu araştırmaya katıldığı için bireylere bedel ödenmeyecek ve bireyler de ücret talebinde bulunamayacaktır.

Bu araştırma sonucunda elde edilen bilgiler eğitim ve bilimsel araştırmalarda kullanılacaktır. TME hastalıkları ve sitokin polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bu araştırma ile doğrulandığı takdirde, bu hastaların sitokin azaltıcı ilaçlardan fayda göreceği düşünülmektedir.

Araştırma Dt. Timur SONGÜR tarafından şahsıma sözlü ve yazılı olarak açıklanmıştır. Bu araştırmaya, kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı, imzası, adresi, telefon numarası:

Açıklamayı yapan araştırmacının adı, imzası:

ÖZGEÇMİŞ

I. BİREYSEL BİLGİLER

Adı : Timur
Soyadı : SONGÜR
Doğum Yeri ve Tarihi : Almanya, 31.01.1983
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Evli
İletişim Adresi : Arama Sokak 49/3 Aydınlıkevler/Ankara
Telefon : 0505 336 58 75
e-mail : timursongur@gmail.com

II. EĞİTİM

2006 - : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara
2000-2005 : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara
1993-2000 : N.K.V. Beypazarı Anadolu Lisesi
1992-1993 : Beypazarı İlköğretim Okulu
1988-1992 : Karaköy Köyü İlkokulu

Yabancı Dil: İngilizce, Almanca

III. ÜNVANLARI

2005 Diş Hekimi

IV. MESLEKİ DENEYİM

2007- : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Araştırma görevlisi
2006-2007 : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Doktora öğrencisi

V. ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği (ACBİD)

Association of Oral and Cranial Maxillofacial Surgery (AO CMF)

VI. BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

Ulusal Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

1. **SONGÜR T., DEDE U., ÖNCÜL A.M., KİŞNİŞCİ. R.** (2008). “Horizontal Alveolar Distraksiyon Osteogenezi ve Dental İmplant Uygulaması: Bir Vaka Raporu” *Ankara Üniversitesi Diş Hek Fak Derg.*

Bilimsel Toplantılarda Takdim Edilen ve Bildiri Kitabında Basılan Poster ve

Sunumlar:

1. **ONCUL AMT., DEDE U., SONGUR T., KİSNİSCİ R.** (2007). “Primary Functional Reconstruction of Cleft Lip: An Audit On 52 Cases” 1. ACBİD, Mayıs 2007, Antalya
2. **ONCUL AMT., UNGOR C., SONGUR T., KİSNİSCİ R.** (2007). “MRSA Infection and Mandibular Osteomyelitis: A case Report.” 1. ACBİD, Mayıs 2007, Antalya
3. **SONGUR T., DEDE U., ONCUL AMT., KİSNİSCİ R.** (2008). “Alveolar Crest Widening by Distraction Osteogenesis: A Case Report” 2. ACBİD, Mayıs 2008, Antalya
4. **DEDE U., SONGUR T., ONCUL AMT., KİSNİSCİ R.** (2008). “Utilizin RF Energy to Eliminate Adhesions in Temporomandibular Joints With Internal Derangement” 2. ACBİD, Mayıs 2008, Antalya
5. **DEDE U., CİMEN E., SONGUR T., ONCUL AMT., KİSNİSCİ R.** (2009). “Reconstruction of the Athropic Maxillas” 3. ACBİD, Nisan 2009, Antalya
6. **UNGOR C., SONGUR T., KURT H., İÇTEN O.** (2009). “Marginal Bone Loss at Implants: A 2 Year Retrospective Study With Nucleoss Implants” 3. ACBİD, Nisan 2009, Antalya

7. **SONGUR T.**, DEDE U., CIMEN E., ONCUL AMT., KISNISI R. (2009).
“Limited Mouth Opening Due to Coronoid Hyperplasia: Report Of Case.” 3.
ACBİD, Nisan 2009, Antalya
8. COBANOGULLARI N., **SONGUR T.**, DADAKOGLU S., ONCUL AMT.,
UNGOR C., KISNISI R. (2010). “Desmoplastic Fibroma of the Mandible:
A Case Report” 4. ACBİD, Mayıs 2010, Antalya
9. KILIC I., **SONGUR T.**, UNGOR C., ICTEN O., ERGUL KC. (2010).
“Dentigerous Cysts Treated With Marsupialization” (2010). 4. ACBİD,
Mayıs 2010, Antalya
10. DADAKOGLU S., **SONGUR T.**, COBANOGULLARI N., ONCUL AMT.,
UNGOR C., CIMEN E., KISNISI R. (2010). “Usin Ankaferd Blood
Stopper During Oral Surgery in a Patient with Goldenhar Syndrome” 4.
ACBİD, Mayıs 2010, Antalya
11. KADIOGLU MN., UNGOR C., **SONGUR T.**, ONCUL AMT. (2010). “Is
Local Infiltration Anesthesia Efficient For Dental Implant Application in
Mandibular Posterior Area” 4. ACBİD, Mayıs 2010, Antalya
12. UNGOR C., **SONGUR T.**, ERGUL KC., DADAKOGLU S. (2010). “Short
Term Effects of Arthrocentesis in The Management of Temporomandibular
Joint Closed Lock” 4. ACBİD, Mayıs 2010, Antalya
13. KADIOGLU MN., **SONGUR T.**, ONCUL AMT., CAMBAZOGLU M.
(2010). “Unusual Variant of Type 3 Dens Invaginatus in A Maxillary Teeth”
9. ACOMS, Kasım 2010, Kuala Lumpur
14. **SONGUR T.**, COBANOGULLARI N., ONCUL AMT., DADAKOGLU S.,
KISNISI R. (2010). ”Marsupialization in Large Odontogenic Cysts” 9.
ACOMS, Kasım 2010, Kuala Lumpur
15. **SONGUR T.**, DADAKOGLU S., DOGAN O., COBANOGULLARI N.,
KISNISI R. (2011). “Desmoplastic Fibroma İn The Mandible: A Case
Report” 5. ACBID International Conference, 25-29 Mayıs, Antalya, (Poster).
16. DADAKOGLU S., **SONGUR T.**, COBANOGULLARI N., UNGOR C.,
KILIC I., KISNISI R. (2011). ”Botulinum Toxin Yype A In The
Management Of Masseter And Temporalis Muscles Hypertrophy”. 5. ACBID
International Conference, 25-29 Mayıs, Antalya, (Poster).

VII. BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ:

III. ITI Türk Kongresi, Mayıs 2006, İstanbul

AÇBİD 1. Bilimsel Toplantısı ve Sempozyumu, Eylül 2006, İstanbul

AÇBİD, 1. International Congress, Mayıs 2007, Antalya

Astra Tech / Türkiye Bilimsel Toplantısı, Haziran 2007, İstanbul

1st International Zimmer&Mutlu Dental Implantology Days, Ekim 2007, Ankara

AÇBİD 2. Bilimsel Toplantısı ve Maksillofasiyal Cerrahi Kursu, Şubat 2008, İstanbul

Temporomandibuler Eklem Düzensizliklerinde Protetik ve Cerrahi Rehabilitasyon, Araştırmalar/Konseptler, Nisan 2008, Ankara

IV. ITI Türk Kongresi, Mayıs 2008, İstanbul

AÇBİD 2. International Congress, Mayıs 2008, Antalya

90. AAOMS Annual Meeting, September 2008, Seattle

AO CMF Course, Şubat 2009, İstanbul

I. International Zimmer&Mutlu Dental Implantology Days, Nisan 2009, Antalya

AÇBİD 3. International Congress, Nisan 2009, Antalya

19. International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Mayıs 2009, Shanghai

SORG Symposium on Surgical Treatment of Functional Temporomandibular Joint Disorders- Open Versus Arthroscopic Surgery, Ekim 2009, Viyana

AÇBİD, 4. International Congress, Mayıs 2010, Antalya

9. ACOMS, Kasım 2010, Kuala Lumpur

AÇBİD, 5. International Congress, Mayıs 2011, Antalya

17. International Biomedical Science & Technology Symposium, Kasım 2011, Ankara

ITI Turkish Section, Aralık 2011, Antalya

AÇBİD, 6. International Congress, Mayıs 2012, Antalya