

Pregled literature

Uticaj estrogena na pojavu temporomandibularnih disfunkcija

Nedeljka Ivković¹, Đorđe Božović¹, Dijana Popović-Grubač¹,
Siniša Ristić¹, Branka Davidović¹

¹Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča,
Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Temporomandibularne disfunkcije (TMD) su grupa kliničkih stanja koja su praćena bolom i poremećajem funkcija orofacijalnog sistema. Nastaju kao posljedica narušavanja normalnog funkcionisanja i/ili oštećenja strukture, najčešće, temporomandibularnih zglobova i/ili mastikatornih mišića, glavnih komponenata orofacijalnog sistema. Smatra se da su žene izložene većem riziku od pojave TMD u poređenju sa muškarcima, a razlog za žensku pre-dominaciju još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Uticaj pola i starosne dobi na distribuciju TMD upućuju na moguću vezu između patogeneze TMD i hormonske osovine kod žena sa posebnim osvrtom na uticaj estrogena.

U ovom preglednom radu sagledana je uloga estrogena u patofiziologiji TMD. Prvo je na osnovu epidemioloških istraživanja ukazano na povezanost između nivoa estrogena i učestalosti TMD. Zatim je prikazan uticaj estrogena na morfologiju i funkciju temporomandibularnog zgloba, kao i uticaj estrogena na mehanizme kontrole bola.

Ključne riječi: temporomandibularne disfunkcije, temporomandibularni zglob, estrogen, bol

Uvod

Terminom „temporomandibularne disfunkcije“ (TMD) je obuhvaćena grupa različitih kliničkih stanja koja su praćena bolom i poremećajem funkcija orofacijalnog sistema. TMD nastaju kao posljedica narušavanja normalnog funkcionisanja i/ili oštećenja strukture, najčešće, temporomandibularnih zglobova (TMZ) i/ili mastikatornih mišića, glavnih komponenata orofacijalnog sistema. Kardinalni znaci i simptomi

TMD su: bol u mastikatornim mišićima, preaurikularnoj regiji i/ili u predjelu TMZ koji se pogoršava funkcijama orofacijalnog sistema, zatim palpatorna osjetljivost ovih regiona, ograničena i/ili asimetrična kretnja donje vilice, kao i prisusutvo karakterističnih zvučnih efekata u TMZ u vidu pucketanja ili krepitacija [1-3]. Kako je muskuloskeletni bol kod TMD hroničnog toka, ova bolna stanja su često praćena psihičkim

Adresa autora:
Doc. dr Nedeljka Ivković
Medicinski fakultet Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu
Studentska 5, 73300 Foča
neda.ivkovic@yahoo.com

promjenama, promjenama u ponašanju kao i izmjenjenim socijalnim odnosima, glavnim odrednicama kvaliteta života individue [1-4]. Etiologija TMD je predmet rasprave više od 40 godina. Mišljenje je da je etiologija multifaktorijska, heterogena, kompleksna, često nejasna i nedovoljno proučena. Brojne epidemiološke studije ukazuju da 50-75% osoba u jednoj populaciji ima bar jedan znak disfunkcije tokom života, dok 20-25% ispitanika jedne populacije imaju značajne simptome funkcionalnih poremećaja [1-3].

Smatra se da su žene izložene većem riziku od pojave TMD u poređenju sa muškarcima, razlog za žensku predominaciju još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Tako u opštoj populaciji, TMD su 2-5 puta češće prisutne kod žena nego kod muškaraca, dok je u kliničkoj populaciji ova razlika još i veća [2-8]. Dalje, TMD kao i bol, česti pratilac TMD, se najčešće javljaju nakon puberteta sa najvećom učestalosti u starosnoj dobi od 20-45 godina, vremenski okvir koji odgovara reproduktivnom periodu žene [1,7,8]. Utvrđeno je, kod žena pomenute starosne dobi, da intenzitet bola često varira tokom različitih faza menstrualnog ciklusa [9,10]. Dok najniža prevalenca TMD se uočava kod djece, adolescenata kao i kod žena starije životne dobi kod koji je postmenopauzalno češće prisustvo zglobnih oboljenja ali drugih anatomskih regiona [5-8]. Uticaj pola i starosne dobi na distribuciju ovih bolnih stanja upućuju na moguću vezu između patogeneze TMD i hormonske osovine kod žena sa posebnim osvrtom na efekte estrogena.

Cilj rada je da se sagleda uloga estrogena u patofiziologiji TMD sa tri aspekta. Prvo, da se sa aspekta epidemioloških istraživanja sagleda povezanost nivoa estrogena i incidence TMD. Drugo, da se sagleda uticaj estrogena na morfologiju i funkciju TMZ. Treće, da se sagleda uticaj estrogena na mehanizme kontrole bola.

Epidemiološka istraživanja

Među pokazateljima, koji se odnose na prevalencu TMD i koji ukazuju da reproduktivni hormoni, posebno estrogen, imaju značajnu ulogu u razvoju ovih bolnih stanja su: godine starosti, bol se javlja skoro uvijek nakon puberteta; stopa prevalencije je veća kod žena u odnosu na muškarce; prevalenca je niža kod

žena u postmenopauzalnom periodu u odnosu na žene u reproduktivnom periodu.

Landi i sar. [11] su utvrdili, da je kod žena sa TMD značajno povećana vrijednost serumskog 17- β estradiola u odnosu na kontrolnu grupu, te zaključili da visok nivo serumskog estrogena može doprinijeti napredovanju patofizioloških procesa vezanih za nastanak TMD. Istraživanja Le Resche i sar. [9] sprovedena u kliničkoj populaciji, pokazuju varijacije bola kod žena sa TMD u odnosu na faze menstrualnog ciklusa tokom tri uzastopna ciklusa. Autori su pokazali da je fiziološka fluktuacija estrogena povezana sa varijacijama intenziteta bola koji prati TMD. Bol intenzivniji u periodima niže vrijednost endogenog estrogena (ovulacija i period menstrualnog krvarenja) u odnosu na ostale faze menstrualnog ciklusa kada su vrijednost endogenog estrogena povećane. Zatim, prisutna istraživanja u kojima se pratio intenzitet bola kod TMD tokom menstrualnog ciklusa, ali kod žena koje koriste oralne kontraceptive, pokazala su da u ovoj populaciji žena bol je izražen samo u fazi krvarenja dok je u ostalim fazama prisutan, ali konstantno nižeg intenziteta. Ovakve karakteristike bola, koji prati TMD kod korisnica oralnih kontraceptiva, autori su pripisali efektu egzogenog estrogena iz kontraceptivnih pilula na hipotalamusno-hipofizno-ovarijalnu osovinu. Dalje, u radovima je utvrđeno, da među ženama kod kojih su prisutni znaci i simptomi TMD, je veća procenatualna zastupljenost korisnica oralnih kontraceptiva [12], te da upotreba oralnih kontraceptiva za 20% povećava rizik od pojave TMD u odnosu na grupu ispitanica koje nisu korisnice oralnih kontraceptiva [13].

Nivo estrogena i njegov uticaj na bol koji prati TMD su praćeni i tokom trudnoće kod ispitanica sa TMD [10,14,15]. Rezultati istraživanja su u saglasnosti i pokazuju da intenzitet bola se smanjuje te potpuno bol izostaje u trećem trimestru trudnoće, kada je nivo endogenog estrogena na gornjoj fiziološkoj granici.

Hatch i sar. [13] su ispitali uticaj estrogenske, supstitucione terapije, kod žena u menopauzi, na pojavu TMD. Rezultati su pokazali da upotreba estrogenske, supstitucione terapije za 30% povećava rizik od pojave TMD, zavisno od primjenjene doze u odnosu na žene kontrolne grupe koje nisu koristile supstitucionu terapiju.

Zatim, istraživanja koja su se odnosila na izučavanje gena su ukazala da određeni genski polimorfizam estrogenskih receptora ($ER\alpha$) je povezan sa vremenski ranijom pojavom reumatoidnog artritisa kod žena nego kod muškaraca, zatim da je veći rizik od pojave osteoartritisa TMZ koji je praćen intenzivnijim bolom kod žena u odnosu na muškarce [16].

Estrogen i njegov uticaj na morfologiju i funkciju temporomandibularnog zgloba

Estrogeni imaju ključnu ulogu u razvitku i održavanju normalnih seksualnih i reproduktivnih funkcija. Pored toga, kako kod žena tako i kod muškaraca oni ispoljavaju i veliki broj bioloških efekata na kardiovaskularni, muskuloskeletni, imuni i centralni nervni sistem [17]. Najsnažniji estrogen koji se stvara u ljudskom organizmu je 17β estradiol. Estrogeni svoje efekte ostvaruju posredstvom dva tipa receptora $ER\alpha$ i $ER\beta$. Ovi receptori pripadaju grupi intraćelijskih receptora. Receptorni transdukcionni signal započinje vezivanjem estrogena za estrogenske receptore, nakon čega slijedi ćelijski, specifični transkripcionni odgovor na estrogen. Kako su hormoni modulatori transkripcije, način modulacije gena također zavisi od drugih signalnih puteva koji su aktivni u ćeliji kada je ona izložena dejstvu hormona. $ER\alpha$ i $ER\beta$ su produkti različitih gena koji su lokalizovani na različitim hromozomima [18]. Postoji više varijanti $ER\alpha$ od kojih je jedna lokalizovana na ćelijskoj membrani koja je odgovorna za brze, „negenomske“ estrogenske efekte koji se javljaju u toku nekoliko sekundi ili minuta poslije primjene estradiola. Ovi brzi efekti uključuju aktivaciju enzima kao što su kinaze i fosfataze kao i povećanje jonskih struja kroz ćelijsku membranu [19].

Već 1986. godine, estrogenski receptori su pronađeni u TMZ ženki majmuna [20]. Skorija istraživanja potvrđuju prisustvo estrogenskih receptora α visokog afiniteta u tkivima TMZ: hrskavici, koštanom tkivu, ćelijama artikulacionog diskusa kao i sinovijalne membrane kako kod eksperimentalnih životinja tako i u humanoj populaciji [21,22]. Tako da preovladava mišljenje da razvoj, restitucija i metabolizam u komponentama TMZ kao što su kost, hrskavica i artikulacioni diskus su pod specifičnim estrogenskim uticajem i

nadzorom [23].

Nekoliko studija se bavilo izučavanjem uticaja smanjenja vrijednosti estrogena, idukovane bilateralnom ovariektomijom, na razvoj TMZ [24,25]. Značajne promjene su uočene kod obje vrste eksperimentalnih životinja (zečeva i miševa) kao što su: zadebljanje zglobne hrskavice, smanjenje volumena subhondralne kosti, zaravnjenje kondila kao i pojava osteofita. Naknadno uvođenje estrogena je značajno uticalo na histomorfometrijske parametre ranije registrovane, odnosno registrovane kada je nivo estrogena bio niži [24]. Uloga estrogena u remodelaciji koštanih struktura TMZ se potvrđuje i činjenicom da je češće prisustvo simptoma osteoartritisa TMZ kod žena u odnosu na muškarce [5,6,16]. Mehanizam rasta i remodelacije kosti pomoću estrogena na molekularnom nivou se dijelom objašnjava uticajem estrogena na diferencijaciju osteoblasta u smislu smanjenja ćelijske proliferacije kao i na ekstracelularni matriks [26].

Kada je riječ o uticaju estrogena na tkivo hrskavice u TMZ, studije ukazuju, da je erozija artikulacione hrskavice češća i izraženija nakon primjene estradiola u odnosu na placebo tretirane životinje kontrolne grupe [27]. Dalje, uticaj estrogena na metabolizam u hrskavici je potvrđen i u radu Talwara i sar. [28]. Istraživanja sprovedena na artikulacionim hondrocitima u kulturi ćelija u *in vitro* uslovima, pokazuju da estradiol stimuliše sintezu prostaglandina u hondrocitima. Ova opažanja koja se odnose na efekte estrogena na artikulacionu hrskavicu u *in vivo*, kao i na metabolizam hondrocita u *in vitro* uslovima, ukazuju na moguću ulogu estrogena u patogenezi TMD. Rezultati nedavnih istraživanja pokazuju da se estrogen, zahvaljujući enzimu estrogen sintetaze-aromataze, može stvarati i izvan polnih žlijezda. Za ekstragonadalna mjesta sinteze estrogena se smatraju: masno tkivo, mozak, koža, hrskavica i kost. Bez obzira na malu ukupnu količinu lokalno stvorenog estrogena ne može se zanemariti njegov funkcionalni značaj [29]. Potvrđeno je da kostohondralni hondrociti kod zečeva stvaraju estradiol lokalno [30]. Zatim, Yu i sar. [31] su potvrdili mogućnost sinteze estrogena uz prisustvo aromataze u kondilarnim hondrocitima TMZ kod zečeva. Dalja istraživanja koja će biti usmjerena na utvrđivanje postojanja mogućnost lokalne sinteze estrogena u TMZ humane populacije

svakako da će biti od progresivnog značaja za izučavanja u ovoj naučnoj oblasti, kako sa aspekta jasnijeg sagledavanja i rasvjetljavanja etiologije i patofiziologije nastakna i razvoja TMD tako i sa aspekta uvođenja novih terapijskih pristupa i strategija u liječenju TMD [32].

Pored uticaja estrogena na kost i hrskavicu, smatra se da estrogen ostvaruje i značajne efekte na druge komponente TMZ kao što su sinovijalna membrana, artikulacioni diskus i zglojni ligamenti. Prisustvo estrogenskih receptora u određenim fibroblastima sinovijalne membrane ukazuje da je i sinovijalna membrana tkivo na koje estrogen takođe ostvaruje svoj uticaj [33].

Kolagen i elastin izgrađuju najveći dio artikulacionog diskusa. Međutim, potvrđeno je da sadržaj kolagena u zglobnom diskusu, kod normalnih zečeva, zavisi od pola životinje [34]. Abubaker i sar. [22] su imunohistohemijskom analizom potvrdili da je veća koncentracija estrogenskih receptora u artikulacionom diskusu kod žena sa znacima i simptomima TMD u odnosu na ispitanice bez TMD.

Estrogenski receptori nisu potvrđeni u ligamentima TMZ, ali se uticaj estrogena na ove komponente TMZ može ostvariti indirektno preko uticaja na hormon relaksin koga oslobađa žuto tijelo. Relaksin, stimulisan estrogenom, utiče na širenje pelvičnog pojasa tokom trudnoće. Kako se relaksin smatra važnim faktorom u nastanku generalizovane hiperaktivnosti zglobova, postojanje labavost TMZ, kao važnog faktor u razvoju TMD, se takođe smatra mogućom posljedicom međusobne interakcije estrogena i relaksina [7].

Kada je riječ o uticaju estrogena na mastikatorne mišiće, ekstrakapsularne komponente orofacijalnog sistema, u dostupnoj literaturi su predstavljeni rezultati brojnih eksperimentalnih i kliničkih istraživanja. Aufdemorte i sar. [20] su pokazali da su estrogenski receptori prisutni u mastikatornim mišićima kod ženki majmuna, ali odsutni kod mužjaka. Dalje, mišićna refleksna aktivnost nakon aplikacije glutamata u m. maseter je značajno izraženija kod ženki miševa u odnosu na mužjake. U dijelu rada koji se odnosi ka klinička istraživanja, autori su pokazala da kod žena, glutamat ubrizgan u maseter izaziva bol u kraćem vremenskom periodu, bol je intenzivniji i duže traje u odnosu na mužkarce [35]. Estrogenski receptori pronađeni i u mioblastima skeletne

muskularure ukazuju na uticaj estrogena na rast mišićnih vlakana, njihovu regeneraciju, kao i remodelaciju ekstracelularnog matriksa [36] kao i metabolizam u ćelijama skeletnih mišića [37].

Mehanizmi estrogenske kontrole bola

Postojanje razlike u percepciji bola između ženskog i muškog pola su potvrdila brojna laboratorijska, epidemiološka i klinička istraživanja. Ispitivanja sprovedena na zdravim osobama, gdje su korištene različite vrste stimulusa: pritisak, hemijski iritansi i termički podražaji, pokazale su da prag za bol i tolerancija na bol je generalno niža kod žena u odnosu na mužkarce [38,39]. Moguća su dva mehanizma kojim se objašnjava uloga estrogena u kontroli prenosa bolnih impulsa. Prvi mehanizam se odnosi na uticaj estrogena na nociceptore na lokalnom nivou kao i tokom zapaljenja, dok se drugi mehanizam odnosi na centralnu transmisiju i modulaciju bola [40-42].

Mišljenja su da estrogen utiče na oslobađanje brojnih neuropeptida iz senzitivnih neurona. Puri i sar. [43] su ukazali da estrogenski receptori u neuronima n. trigeminusa utiču na nociceptivni odgovor ostvarujući svoj efekat na neuropeptide galanin i neuropeptid Y. Autori su zaključili da varijacija u sadržaju ovih neuropeptida u neuronima n. trigeminusa tokom fiziološkog menstrualnog ciklusa može djelimično objasniti pojavu naizmjeničnih smjenjivanja bolnih i bezbolnih epizoda usko povezanih za određene faze menstrualnog ciklusa.

Zatim, potvrđeno je da estrogen direktno utiče na monocite i makrofage u komponentama TMZ i mastikatornim mišićima regulišući tokom zapaljenja sintezu i oslobađanje:

- prostaglandina (posebno PGE2 PGE3) modulatora bola na perifernom nivou koji senzibilizuje nociceptore na dejstvo medijatora bola (bradikinina i histamina) [44].
- proinflammatory citokina kao što je interleukin-1 β (IL 1 β), interleukin-6 (IL 6), i faktor tumorske nekroze (TNF α) koji djeluju direktno na nociceptore [45,46] ili indirektno aktivirajući gene za sintezu ciklooksigenaza 2 (enzim važan za sintezu prostaglandina), fosfolipaza (enzim važan za kaskadu aktivacije fosfolipida

ćelijske membrane - arahidonske kiseline [45] i NO sintetaza (enzim važan za sintezu NO) [47].

Indirektni efekat estrogena na bol se ogleda u tome što u mišićima estrogen utiče na oslobađanje azot monoksida (NO) koji vazodilacijom značajno doprinosi zapaljenju i zapaljenskom bolu. NO je ćelijski glasnik koga luči endotel krvnih sudova sa značajnim biološkim ulogama, uključujući zapaljenske procese i centralnu transmisiju bola [47].

Flak i sar. [48] su u *in vitro* uslovima ispitivali estrogenom i zapaljenjem indukovano povećanje ekscitabilnost aferentnih vlakana TMZ. Rezultati ukazuju da estrogen i zapaljenje utiču na ekspresiju i osobine jonskih kanala u neuronima TMZ. Kombinovani, zajednički uticaj estrogena i zapaljenja na frekvenciju, trajanje i intenzitet bola, kod TMD u humanoju populaciji, govore u prilog polne različitosti i specifičnosti.

Prisustvo estrogenskih receptora je potvrđeno i u dijelovima CNS koji imaju značajnu ulogu u transmisiji i modulaciji bolnih impulsa. Studija, koja je prikazala prisustvo estrogenskih receptora, ER α i ER β , u neuronima subnucleus caudalis-a kod pacova, je takođe naglasila da je njihova gustina u strukturi, gdje se ostvaruje proces centralne senzitivacije nociceptivnih impulsa iz mastikatornih mišića i TMZ veća kod ženki nego kod mužjaka [49]. Oba receptora su takođe prisutna u hipotalamusu, nucleus amygdaloideus-u kao i periakveduktalnoj sivoj masi, moždanim strukturama koje učestvuju u procesima odgovornim da realizuje stresne reakcije, straha i bola [40,50]. Prisustvo estrogenskih receptora u periakveduktalnoj sivoj masi ukazuje da estrogeni utiču na aktivnost nishodnih puteva modulacije bola. U prilog tome, pokazano je da ireverzibilna blokada opioidnih receptora u periakveduktalnoj sivoj masi značajnije smanjuje analgetički efekat

morfina kod ženki u odnosu na mužjake, pacove [50]. Arthuri i sar. [51] su u eksperimentalnim ispitivanjima pokazali da je bol koji je uslijedio nakon injekcije formalina u TMZ, manjeg intenziteta kod skotnih ženki pacova (viši nivo estrogena) u odnosu na ženke koje nisu skotne (niži nivo estrogena). U kliničkim istraživanjima, Smith i sar. [41] kao i Zubieta i sar. [42] su pokazali da viši nivo estradiola može da utiče na modulaciju bola aktivacijom mi-opioidnog sistema, dok niži estradiol u stvari deaktivira mi-opioidni sistem i dovodi do pojačavanja bola.

Smatra se da u modulaciji bola učestvuju, kako intraćelijski estrogenski receptori, tako i membranski receptori. Mada je modulatorni efekat estradiola na bol brz efekat [52], mali broj studija o bolu je imao za cilj da napravi distinkciju između membranskih i intraćelijskih estrogenskih receptora uključenih u modulaciju bola.

Zaključak

TMD su najčešća bolna stanja neodontogenog porijekla u orofacijalnom regionu. Danas prevladava mišljenje da su TMD zdravstveni problem žena, jer se češće javljaju kod žena u odnosu na muškarce sa najvećom incidencijom javljanja od 20-40. godine života koji odgovara reproduktivnom periodu žene. Ove činjenice kao i činjenice da se rijetko susreću prije puberteta i kod žena u menopauzi svakako ukazuju na moguću ulogu estrogena kao etiološkog faktora u patogenezi TMD, odnosno da estrogen igra važnu ulogu u postojanju predispozicije za nastanak bolesti TMZ kao i modulaciji njihovog razvoja. Mogućnost sinteze estrogena lokalno u hondrocitima TMZ pokreće brojna pitanja, zahtjeva brojne odgovore, ali svakako predstavlja novi izazov u pristupima liječenja TMD.

Literatura

1. Okeson JP. The classification of orofacial pains. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 2008;20:133-144.
2. Durham J. Temporomandibular disorders (TMD): an overview. *Oral Surgery* 2008;1:60-68.
3. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain-basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil* 2010;37:391-410.
4. Ivković N, Mladenović I, Petković S, Stojić D. TMD chronic pain and masseter silent period in psychiatric patients on antidepressive therapy. *J Oral Rehabil* 2008;35:424-432.

5. Dasilva MCR, Line SRP, Santos MCL, et al. Estrogen receptor- α polymorphisms and predisposition to TMJ disorder. *J Pain* 2009;10:527-533.
6. Kim BS, Kim YK, Yun PY, Lee E, Bae J. The effects of estrogen receptor α polymorphism on the prevalence of symptomatic temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2975-2979.
7. Nekora-Azak A. Temporomandibular disorders in relation to female reproductive hormones: A literature review. *J Prosthet Dent* 2004;91:491-493.
8. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissue Organ* 2001;169(3):187-92.
9. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 2003;106:253-261.
10. Ivković N. Odnos hroničnog bola u temporomandibularnim disfunkcijama i nivoa estrogena kod žena sa različitim estrogenskim statusom. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu, 2009.
11. Landi N, Manfredini D, Lombardi I, Casarosa E, Bosco M. 17-Beta-estradiol and progesterone serum levels in temporomandibular disorder patients. *Minerva Stomatol* 2004;53(11-12):651-60.
12. Dao TTT, Knight K, Ton-That V. Modulation of myofacial pain by reproductive hormones: A preliminary report. *J Prosthet Dent* 1998;79:663-670.
13. Hatch JP, Rugh JD, Sakai S, Saunders MJ. Is the use of exogenous estrogen associated with temporomandibular signs and symptoms? *J Am Dent Assoc* 2001;132:319-326.
14. Ivkovic N, Mladenovic I, Sedlecki K, Stojic D. TMD chronic pain in relation to pregnancy. 13th Congress of the BaSS, Cyprus, 2008, Book of abstracts, 2008;9.
15. Le Resche L, Sherman JJ, Huggins K, et al. Musculoskeletal orofacial pain and other signs and symptoms of temporomandibular disorders during pregnancy: A prospective study *J Orofac Pain* 2005;19:193-201.
16. Kang SC, Lee DG, Choi JH, Kim ST, Kim YK, Ahn HJ. Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:391-394.
17. Clark JH, Schrader WT, O'Malley BW. Mechanism of action of steroid hormones. In: Wilson JD, Foster DW (eds). *Textbook of endocrinology* 8 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992; p. 35-90.
18. Levin ER. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol* 2005;8:1951-1959.
19. Björnström L, Sjöberg M. Estrogen receptor-dependent activation of AP-1 via non-genomic signalling. *Nucl Recept* 2004;1:3-9.
20. Aufdemorte TB, Van Sickels JE, Dolwick MF, et al. Estrogen receptors in temporomandibular joint of the baboon. (*Papio cynocephalus*): an auto radiographic study. *Oral Surg Oral Med Pral Pathol Oral Radiol Endod* 1986;61:307-314.
21. Kusec V, Virdi AS, Prince R, Triffitt JT. Localization of estrogen receptor- α in human and rabbit skeletal tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2421-2428.
22. Abubaker AO, Raslan, Sotereanos GC. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:1096-1100.
23. Wang J, Chao Y, Wan Q, Zhu Z. The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders. *Medical Hypotheses* 2008;71:564-567.
24. Yasuoka T, Nakashima M, Okuda T, Tatematsu N. Effect of estrogen replacement on temporomandibular joint remodeling in ovariectomized rats. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58(2):189-197.
25. Fujita T, Kawata T, Tokimasa C, Kohno S, Kaku M, Tanne K. Breadth of the mandibular condyle affected by disturbances of the sex hormones in ovariectomized and orchietomized mice. *Clin Orthod Res* 2001;4(3):172-176.
26. Robinson JA, Harris SA, Riggs BL, Spelsberg TC. Estrogen regulation of human osteoblastic cell proliferation and differentiation. *Endocrinology* 1997;138(7):2919-2927.
27. Cheng P, Ma X, Xue Y, Li S, Zhang Z. Effects of estradiol on proliferation and metabolism of rabbit mandibular condylar cartilage cells in vitro. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(9):1413-1417.
28. Talwar RM, Wong BS, Svoboda K, Harper R. Effects of estrogen on chondrocyte proliferation and collagen synthesis in skeletally mature articular cartilage. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(4):600-609.
29. Pino AM, Rodríguez JM, Ríos S, et al. Aromatase activity of human mesenchymal stem cells is stimulated by early differentiation, vitamin D and leptin. *J Endocrinol* 2006;191(3):715-725.
30. Sylvia VL, Gay I, Hardin R, Dean DD, Boyan BD, Schwartz Z. Rat costochondral chondrocytes produce 17 beta-estradiol and regulate its production by 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$. *Bone*

- 2002;30(1):57-63.
31. Yu SB, Wang MQ, Zhao W, Cao HT, Liu YL. The effects of age and sex on the expression of aromatase in the rat temporomandibular joint. *J Orofac Pain* 2006;20(2):156-165.
 32. Yu S, Xing X, Liang S, et al. Locally synthesized estrogen plays an important role in the development of TMD. *Medical Hypotheses* 2009;72:720-722.
 33. Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N, Suzuki A, Kawano Y, Maeda T. Synovial membrane in the temporomandibular joint - its morphology, function and development. *Arch Histol Cytol* 2003;66(4):289-306.
 34. Kapila S, Xie Y. Targeted induction of collagenase and stromelysin by relaxin in unprimed and beta-estradiolprimed diarthrodial joint fibrocartilaginous cells but not in synoviocytes. *Lab Invest* 1998;78(8):925-938.
 35. Cairns BE, Hu JW, Arendt-Nielsen L, Sessle BJ, Svensson P. Sex-related differences in human pain perception and rat afferent discharge evoked by injection of glutamate into masseter muscle. *J Neurophysiol* 2001;86: 782-791.
 36. Kahlert S, Grohe C, Karas RH, Lobbert K, Neyses L, Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232(2):373-378.
 37. Barros RP, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(5):1605-1608.
 38. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 2003;101:259-266.
 39. Sarlani E, Garrett P, Grace EG, Greenspan JD. Temporal summation of pain characterized women but not men with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2007;21:309-317.
 40. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007;132(Suppl 1):S3-S12.
 41. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006;26:5777-5785.
 42. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, et al. Mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci* 2002; 22:5100-5107.
 43. Puri V, Cui L, Liverman CS, et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides* 2005;39(4):409-417.
 44. Hedenberg-Magnusson B, Ernberg M, Alstergren P, Kopp S. Pain mediation by prostaglandin E2 and leukotriene B4 in human masseter muscle. *Acta Odontol Scand* 2001;59:348-355.
 45. Schäfers M, Sorkin LS, Sommers C. Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain* 2003;104:579-588.
 46. Hoheisel U, Unger T, Mense S. Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain* 2005;114:158-176.
 47. Rand MJ. Nitrergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:147-169.
 48. Flake NM, Bonebreak DB, Gold MS. Estrogen and inflammation increase the excitability of rat temporomandibular joint afferent neurons. *J Neurophysiol* 2005;93(3):1585-1597.
 49. Bereiter DA, Cioffi JL, Bereiter DF. Oestrogen receptor-immunoreactive neurons in the trigeminal sensory system of male and cycling female rats. *Arch Oral Biol* 2005;50:971-979.
 50. Bernal SA, Morgan MM, Craft RM. PAG mu opioid receptor activation underlies sex differences in morphine antinociception. *Behav Brain Res* 2007;177:126-133.
 51. Arthuri MT, Gamberio GH, Tambeli CH, de Arruda Veiga MC. Peripheral effect of kappa opioid receptor antagonist on nociception evoked by formalin injected in TMJ of pregnant rats. *Life Sci* 2005;76:1177-1188.
 52. Evrard HC, Balthazard J. Rapid regulation of pain by estrogens synthesized in spinal dorsal horn neurons. *J Neurosci* 2004;24:7225-7229.

The influence of estrogen on the incidence of temporomandibular disorders

Nedeljka Ivković¹, Djordje Božović¹, Dijana Popović-Grubač¹, Siniša Ristić¹, Brankica Davidović¹

¹Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Temporomandibular disorders (TMD) are a group of clinical conditions that are accompanied with pain and dysfunction in orofacial system. TMD occur as a result of disturbance of normal functioning and/or damage to structures, often, temporomandibular joints and/or masticatory muscles, the major components of orofacial system.

It is believed that women are at higher risk of developing TMD in comparison with men, the reason for the female predomination has not been fully understood yet. Influence of gender and age on the distribution of TMD suggests a possible link between the pathogenesis of TMD and hormone axis in women with special emphasis on the influence of estrogen.

In the present review the role of estrogen in the pathophysiology of TMD is presented. Based on epidemiological studies the correlation between the estrogens and incidence of TMD was analyzed. In addition, the impact of estrogen on the morphology and function of the temporomandibular joint, as well as on the mechanisms of pain control is presented.

Keywords: temporomandibular disorders, temporomandibular joint, estrogen, pain