

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD UYGULAMASININ  
TEMPOROMANDİBULAR EKLEME ETKİSİNİN  
DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

49129

**Dt. Mustafa ÖZTÜRK**

Tez Yöneticisi  
**Prof.Dr. Şule YÜCETAŞ**

Ankara-1996

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	37
BULGULAR .....	43
TARTIŞMA .....	53
SONUÇ.....	65
ÖZET .....	67
SUMMARY .....	68
KAYNAKLAR .....	69
ÖZGEÇMİŞ .....	79

## GİRİŞ VE AMAÇ

Temporomandibuler eklem (TME) anatomisi ve fizyolojisi yönünden oldukça karmaşık bir yapıdır. Mandibulanın kondiler uzantısı ve temporal kemiğin fossa articularisi arasında yerleşen, menteşe ve öne doğru geçiş(kayma) hareketi yapabilen TME, kapsül, disk, boşluk ve ligamentlerden oluşurken; yapısal olarak da kas, kemik, fibrokartilaj doku, kollagen, bağ dokusu, sinoviyal membran ve sıvısı, damar-sinir paketi gibi dokuları taşımaktadır.

Sağlıklı bir eklemden eklemde eklemde ait yapıların kendi içlerinde ve çevre anatomik yapılar ile bir uyum içinde çalışma yapması beklenir. Bu karmaşığı etkileyen değişik faktörler ise TME hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olur. TME hastalıkları toplumda düşünülenenden çok daha fazladır<sup>1,7,13,14,32,45,47,48, 55,62,69</sup> ve TME patolojilerinin etyolojilerini araştırmaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır<sup>10,13,14,25,35,36,65,68,69</sup>. Kortikosteroidler, sürrenal korteksi tarafından salgılanan steroid yapılı hormonlar ve bunların senteziyle elde edilen aynı yapıdaki analoglarıdır. Bir çok çalışmada steroidlerin eklemiçi uygulanması sonucu ortaya çıkan değişiklikler incelenmiştir<sup>5,20,39,61,65</sup>. Pekçok ayrı çalışmada da steroidler lokal ve sistemik kullanımı ile mukoza hastalıkları tedavi edilmeye, ameliyat sonrası ödem engellenmeye, antienflamatuar etkiden yararlanılmaya çalışılmıştır<sup>6,43,54,63,66</sup>.

Kortikosteroidler ile ilgili çalışmalar bu kadar geniş bir yelpazede dağılmakla birlikte uzun süreli ve yüksek dozda kullanımının kıkırdak yapıdaki

etkileri tam olarak araştırılmamıştır. Organ transplantasyonu yapılan hastalar ilacın yüksek doz ve uzun süreli kullanımına bir örnek oluşturabilir. TME yapıları da kıkırdak yapıyı incelemek için uygun bir materyaldir.

Yukarıda verilen ve kaynaklardan elde edilen bilgilerin ışığı altında bu çalışmanın amacı, sistemik olarak yüksek doz ve uzun süreli kortikosteroid kullanımının TME'in fibrokartilaj dokusu üzerine yapabileceği olası etkiyi deneysel olarak araştırmak, eklem yüzey yapısını tarama (scanning) elektron mikroskobunda incelemek ve böylece kortikosteroid kullanan hastalarda vücuttaki kıkırdak yapı ile ilgili ortaya çıkabilecek komplikasyonlar konusunda literatür bilgilerine katkıda bulunmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### TEMPOROMANDİBULER EKLEM(TME) ANATOMİSİ

Temporomandibuler eklem (TME); üstte önde tuberculum articularis\* , arkada temporal kemiğin fossa articularisi (fossa mandibularis) ve altta processus condylaris arasında yer alan diyartroz grubundan irregüler bir eklemdir<sup>7,15,16,30,32,33,44,45,47,48,55</sup>.

Intrauterin hayatın 7. haftasında mental foramenin oluşacağı bölgede bir kemikleşme bölgesi ortaya çıkar. Kemikleşme ileriye ve geriye doğru n. alveolaris inferior boyunca yayılır ve mandibulanın korpusunu oluşturur. N. alveolaris inferior kanal içinde kalır ve Meckel kartilajı gerileyerek ortadan kalkar<sup>44,62</sup>.

Mandibuler kondil bağımsız bir kıkırdaktan oluşur, sekonder bir kartilajdır. Mandibulanın posterior bölgesinin kemiği ile sarılmıştır. Kondil kartilajı, temporal kemikte eklem yaptığı proksimal sonlanımı dışında tümüyle kemikleşir. Kalan kartilaj kısım eklem kapsülüyle süreklilik içindeki fibröz bir doku ile sarılır. Bu kısım uzun süre bir gelişim yeri olarak hizmet verir. Eklem yüzü doğumda düzdür ve eminentia articularis mevcut değildir. Süt dişlerinin sürmesiyle ortaya çıkar<sup>44,62</sup>.

---

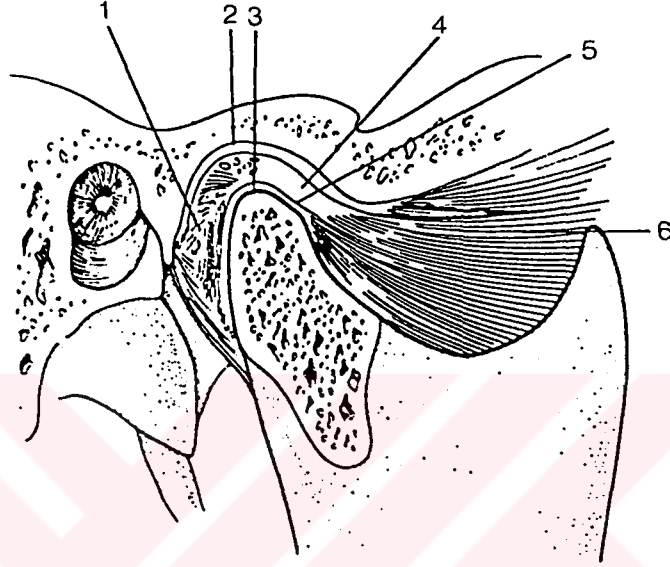
\* Tezde geçen terimlerin yazılışı için 70 numaralı kaynaktan yararlanılmıştır.

Mandibulanın bütün alanlarında büyüme ve remodelizasyon alanları mevcuttur. Bütün bu alanlar fonksiyonel, gelişimsel, biomekanik olaylarla ilişkilidir. Bu alanlar kondilden başka, koronoid proçes, dişleri içeren alveoler kemik, ramusun posterior sınırı, gonial bölge, mental tuberanstir. Hepsi fonksiyonel kemiği oluşturduğundan birbirinden önem olarak farkları yoktur. Ancak kondil bütün bu alanlardan büyüme kartilajına sahip olması ile ayrılır ve bu kartilaj büyüme anında özel fonksiyonlara sahiptir<sup>62</sup>.

Kartilaj yapı birçok fonksiyonel duruma uyum gösterir. Bunlardan biri büyük miktarda basınçlara dayanması ve bu sırada büyümeye devam etmesidir. Yüzey membran gerilimine sahip olan intramembranöz kemik, formasyon alanlarının tersine enkondral büyümede önem taşımaktadır. Yüzey gerilimi taşıdığından ramusun posterior ve superior bölümlerinde kafa kaidesi ile birleşim yapan kondil bölümlerinde enkondral kemik oluşumu görülür. Ramusun diğer alanlarında çiğneme kaslarının periostiumla gerilim ilişkisinden dolayı intramembranöz büyüme gözlenir. Örnek olarak mandibuler boyun basınca direkt olarak maruz kalmadığından kemik büyümesi periosteal ve endosteal aktivite ile oluşur. Kondil büyümesinin yönü vertikal yönde, ramusun ise diğer bölgelerindeki rezorbsiyon ve depozisyonlara bağlı olarak anterior yönde olmaktadır<sup>44,62</sup>.

Anatomik olarak eklem yüzeyleri üstte fossa articularis ve tuberculum articularisden oluşurken, altta ise eklem yüzeyi mandibuler kondilin üst yüzünden oluşur. Hemen hemen küre yapısında olan caput mandibula öyle bir konumdadır ki, uzun eksenini karşı tarafın uzun eksenineyle sagittal düzlemde, foramen

magnumun hemen önünde 160°'lik bir açıyla buluşur. Caput mandibula ve fossa mandibularis, fibrokartilaj yapı gösteren bir örtüyle kaplıdır<sup>15,16,17,30,45,47,48,57,62</sup> (Şekil 1).



Şekil 1: Temporomandibuler eklemin lateral görüntüsü.

1. Bilaminar Zone, 2. Üst Eklem Boşluğu, 3. Kondilin Artiküler Yüzeyi, 4. Artiküler Disk, 5. Alt Eklem Boşluğu, 6. M. Pterygoideus Lateralis<sup>16</sup>

Fossa articularise ait kısımdaki eklem yüzü, yalnızca Glasser yarığının önündeki bölgedir. Fossanın arka yüzü yani processus condylaris ile dış kulak yolu arasında kalan kısım eklem dışındadır. Bu bölge bağ dokusundan meydana gelmiş, aynı zamanda kollagen liflerden zengin bir bölge olup kondilin kapanış sırasında dış kulak yoluna gelerek basınç yapmasını önler. Yani dış kulak yolu ile kondil arasında bir yastık görevi görür. Öndeki tuberculum articularis kısmı eklem boşluğu içine dahil olup, eklem öne kadar hareketini sağlar<sup>15,45,47,48,51</sup>.

Eklem yüzleri temporal kemikte arka bölgede konkav, ön bölgede konveksdir. Mandibular eklem yüzü ise tamamen konveksdir<sup>15,47,48,57,62</sup>.

TME, artiküler disk ile iki kısma ayrılır. Diskin orta bölgesinde caput mandibulanın hareketini kolaylaştıracak bir çukur bulunmaktadır. Temporal kemikle disk arasında kalan bölgeye “Meniscotemporal”, diskle kondil arasında kalan bölgeye ise “Meniscocondiler” bölge denir. Bu her iki bölge sinovyal sıvı ile doludur. Kondil hareketleri esnasında meniscocondiler bölge daha az hareketli olup, meniscotemporal bölge ise daha fazla hareketlidir<sup>57</sup>.

Diskin ön kısmı, aralarına saçılmış kıkırdak hücreleriyle birlikte fibröz bir dokudan oluşmuştur. Her iki yüzeyde konkav, adeta kalın kenarlı bir merceğe benzeyen diskın arka kısmı iki tabakadan oluşur. Fossa mandibularisin arka duvarına tutunan üst kısmı gevşek fibroelastik dokudan, caput mandibula'nın alt kenarına tutunan kısmı ise yoğun ve sağlam fibröz dokudan oluşur. Ortadaki konkav bölge ise en fazla kollagen içeren alandır. TME diski, önde eklem kapsülüne ve m. pterygoideus lateralis çok sıkı olarak sarılmıştır. Diskin hareketi önce kapsüle ve bu kapsül aracılığıyla diske yapışan m. pterygoideus lateralisin fonksiyonuyla ilgilidir. Diskin arka tarafında uzanan elastik bağ dokusu lifleri kendisini fissura petrotympanicaya bağlar. Bu elastik bağ dokusu liflerinin arasını yağ hücreleri ile kan damarları (özellikle ven ağı) doldurur. Buradaki damarların yapısında yer alan kaslar, kan akımını ayarlama özelliği nedeniyle diskın arkasında bulunan bu gözenekli eklem boşluğunu, eklem hareketlerine paralel olarak kanla doldurur veya boşaltırlar. Böylece bu eklem arkası bölgedeki boşluk büyür ve küçülür<sup>15,45,57,62</sup>.

TME'in hemen arkasında meatus acusticus externus ve bunun da altında fossa cranii media bulunur. TME ile glandula parotis çeşitli damar ve sinirler aracılığıyla yakın ilişkidir<sup>15,45,62</sup>.



## **TME KAPSÜLÜ**

Bu kısım her eklemden iki tabakadan oluşur:

1. Membrana fibrosa

2. Membrana synovialis

Eklemin kapsülü, üstte fossa articularis ile tuberculum articularisin ön- iç yan ve dış yan sınırlarında temporal kemiğe yapışır. Altta ramus mandibula'nın arka kenarı ile kondilin collumuna bağlanır. Ayrıca önden diske direkt olarak bağlanmaktadır. Kapsülün eklemin boşluklarına bakan yüzü membrana synovialis ile örtülmüştür. Gevşek ve ince olan eklemin kapsülü, medial ve lateral kısımda kuvvetli ve gergin bir yapıya sahiptir. Lateral kısım, medialden daha kuvvetli olup bir bağ halini almıştır<sup>15,48,62</sup>.

## **EKLEM BAĞLARI**

TME'nin üç bağı vardır;

1. Ligamentum temporomandibulare.

2. Ligamentum sphenomandibulare.

3. Ligamentum stylomandibulare<sup>32</sup>.

**Ligamentum temporomandibulare:**

Üstte temporal kemiğin processus zygomaticusun kökü ile tuberculum articularisin dış yüzünden geniş olarak başlar. Aşağıda collum

mandibulanın dış yan kenarına ve arkasına yapışır. Bağın dış yüzü parotis bezi ile örtülmüştür. Bu ligament, kondilin daha fazla geriye gitmesini önler<sup>48,62</sup>.

### **Ligamentum Sphenomandibulare:**

Eklemin iç yan tarafında bulunur. Yassı, ince bir bant gibidir. M. pterygoideus lateralisle medialis arasındaki bu bağ yukarıda fissura petrotympanica, spina ossis sphenoidalisle aşağıda da lingula mandibulaya tutunur.

Birçok kişide bu yapı ince bir bağ dokusu tabakası olup, ön ve arka sınırları belirsizdir. N. alveolaris inferiorun blok anestezisinde bu bağın önemli bir işlevi vardır<sup>48,62</sup>.

### **Ligamentum Stylomandibulare:**

Processus styloideusun tepesinden angulus mandibulanın arka kenarına, yukarıdan aşağıya ve arkadan öne uzanır. Bu bağ, servikal fasyanın kalınlaşmasıyla oluşmuştur. Ağız kapalı iken gevşektir. Mandibulanın öne hareketi ile gerilir<sup>48,62</sup>.

## ***SİNİRLER***

TME'e N. Mandibularis'ten çıkan dallar gelir:

1. N. Massetericus
2. N. Auriculotemporalis

Membrana synovialis yapan bağ dokusu içinde bulunan damarlara vazomotor; sensitif ve motor lifler gelir. Vazomotor liflerden parasempatik olanları, ganglion oticumdan çıkan postgangliyonik lifler halinde n. auriculotemporalisle

gelirler. Sempatik lifler ise truncus sympathicusu ait ganglion cervicale superiusdan çıkan liflerdir ve arterlerin duvarında gelirler<sup>44,57,62</sup>.

### **DAMARLAR**

Ekleme özgü özel bir arter yoktur. Eklem yapılarının kanlanması, çevrede bulunan arteria maksillarisin, arteria auricularis profunda dalı ve arteria temporalis superficialisin ince dalları ile olur<sup>48,62</sup>.

Eklem bölgesinin venöz kanı, değişik venler aracılığı ile (vv. articularis) vena retromandibularise akıtılır<sup>48,62</sup>.

Vena retromandibularisi diğer pekçok dalın dışında eklem bölgesine gelen arterlerin eşleri olan vv. temporalis superficialis, vv. maksillaris ile ekleme yakın bulunan plexus pterygoideus (venöz) oluşturur. Bu pleksus cerrahi açıdan önem taşır. Bu ağ venlerin yaptığı bir damar ağıdır. Musculus pterygoideus lateralis ile musculus temporalis arasında bulunur. Ayrıca bir bölümü iki pterygoid kas arasındadır. Plexus pterygoideus vena facialis ile ağızlaşır. Ayrıca plexus pterygoideus'un foramen ovale ve foramen lacerum'dan geçen venler aracılığı ile sinus cavernosum ile de ilişkisi vardır<sup>48,62</sup>.

**Eklem bölgesinde bulunan önemli oluşumlar; (Kondil bölgesinde)**

- N. facialis
- A. facialis
- Vena jugularis interna
- Arteria carotis interna
- Musculus pterygoideus lateralis<sup>15,17,45,48,57,62</sup>.

### *TME FİZYOLOJİSİ*

Her iki eklem aynı anda hareket eder. Birinde meydana gelen bir anormal hareket diğerini de etkiler. Çiğneme kaslarının tonusu, eklem stabilitesini sağlar. Bu denge durumu, eklem bölgesinin sensitif sinirlerince sağlanır ve trigeminusun motor liflerine iletilir. Bu motor liflerin faaliyeti sonucunda yüz veya çiğneme kaslarında çeşitli spazmlar ortaya çıkar<sup>44,51,57</sup>.

Çene eklemine faaliyetleri bir pandül hareketine benzer. Pandülün ekseni kondil boynu hizasındadır. Pandülün esas kısmını oluşturan corpus mandibula aşağıya doğru hareket ederken kondilin kısa olan üst kısmı öne doğru bir hareket meydana getirir<sup>48,51,62</sup>.

Açma hareketinde meniscocondiler ve meniscotemporal 2 faz vardır. İlkinde mandibulanın kendi ağırlığı ve hyoid üstü kasların çekmesine bağlı olarak bir miktar açılır. Yalnız bu hareket oldukça azdır. İkincisinde hareket adaleler ve ağırlığın etkisiyle olur. Doğrudan doğruya musculus pterygoideus lateralis'in etkisiyle eklem harekete geçer. Bu hareketin sonucunda, eklem kuvvetli bir fiksasyona uğrar ki, bu fiksasyon bazen dışardan rahatlıkla duyulabilecek bir ses şeklinde meydana gelir. Çiğneme hareketi esnasında lokmanın bulunduğu taraf fossa articularis içinde ve kendi ekseni etrafında rotasyon yaparken, lokmanın olmadığı taraftaki kondil tuberculum articularis üzerinde ve kendi ekseni etrafında rotasyon yapar. Bu nedenle tek taraflı çiğnemelerde, kondilin çiğneme yapılan

taftaki kısmının devamlı fossa içinde kalması ve karşı taraftakinin de tuberculum articularis üzerinde yer alması sonucunda bir eklem bozukluğu meydana gelir<sup>57</sup>.

Ağız iyice açıldığında, daima menteşe (dönme) hareketiyle birlikte, üst kısmın öne doğru yaptığı kayma hareketi vardır. Bu son hareketi yaptıran özellikle musculus pterygoideus lateralistir. Açılma hareketine ilaveten yana hareket ya da çiğneme hareketleri de mevcuttur. Bu, eklemin daha doğrusu eklem yüzeylerinin sağlıklı olabilmesi, alt ve üst çenedeki dişlerin birbirleriyle karşı karşıya gelebilmesine bağlıdır; yani dişlerin yokluğunda (yenidoğan, yaşlılarda) fossa mandibularis daha düz, tuberculum articularis daha küçüktür<sup>48,57</sup>.

### TME Hastalıklarının Sınıflandırılması

TME'in kompleks bir yapıya sahip olmasından dolayı ekleme ait problemlerin sınıflandırılmasında pek çok öneriler olmuştur. Bell<sup>7</sup> tarafından ilk defa sunulan ve Okeson<sup>48</sup>'un ilaveleri ile şekillenen ve hastalıkları benzer klinik bulgularına göre ayıran sınıflandırma aşağıdaki gibidir:

#### 1.Çiğneme kasları ile ilgili bozukluklar

A.Reaksiyonel kas kasılması

B.Miyospazm

C.Miyositis

D.Miyofasiyal trigger nokta ağrısı

## 2.Disk'e ait bozukluklar

### A.Kondil-disk uyum bozuklukları

a.Disk deplasmanları

b.Redüksiyonlu disk dislokasyonları

c.Redüksiyonsuz disk dislokasyonları

### B.Artiküler yüzeylerin yapısal uyumsuzlukları

a.Adhezyonlar

b.Şekil değişiklikleri

C.Subluksasyonlar

D.Spontan dislokasyonlar

## 3.İltihabi bozukluklar

A.Sinovitis veya Kapsülitis

B.Retrodiscitis

C.Dejeneratif eklem hastalıkları

D.Enflamatuar artritler

## 4.Kronik mandibuler hypomobiliteler

A.Kas kasılmaları

B.Kapsüler fibrozis

C.Koronoid engel

D.Ankilozlar

## 5. Gelişim Hastalıkları

A.Hypoplaziler

B.Hyperplaziler

C.Neoplaziler<sup>48</sup>

Artritis; çoğu kez sistemik kaynaklı, belirsiz etiyojilere sahip ve çeşitli şekilleri olan bir hastalıktır. Tüm romatizmal hastalıklardaki patolojik değişiklikler farklı oranlarda immunolojik anomalilerle ve immun kompleks reaksiyonlarla ilgilidir<sup>7,33,44,47,62</sup>.

Temporomandibuler eklem artritleri çoğunlukla lokal ve dejeneratif olup stomatogenetik sistemin bir malformasyonu şeklinde ortaya çıkarlar. Bazen de sistemik etkiler sonucunda da ortaya çıkabilirler<sup>62</sup>.

Artritler Aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler;

1.Enfeksiyöz

2.Travmatik

3.Enflamatuar

A.Romatoid

B.Juvenil Romatoid

C.Ankilozan Spondilit

D.Psoriatik

4.Dejeneratif

5.Metabolik Artritler<sup>62</sup>.

TME'de meydana gelen dejeneratif değişiklikler sistemik etkileşimler sonucunda da görülebirlirler. Bu etkilenmelere gut hastalığı'nı, sarkoidoz'u, Reiter sendromu'nu, ailevi Akdeniz ateşini, lupus eritromatozus'u ve sistemik olarak ilaç kullanımı örnek verebiliriz<sup>32,62</sup>.





## ENDOKRİN SİSTEM

Vücutta çeşitli yapıların düzenli bir şekilde gelişmesi, idamesi , çalışması ve iç ve dış ortamdaki değişmelere uygun cevap vermesi için bu yapıların arasında integrasyonun ve koordinasyonun sağlanması gerekir. Bunu sağlayan esas olarak santral sinir sistemi (S.S.S.), otonom sinir sistemi ve endokrin sistem'dir. Bu üç sistem, vücutta çeşitli fonksiyonlar için varolan hemostazın anatomik temelini oluştururlar. Endokrin sistem ile sinir sistemi arasındaki integrasyonu sağlayan en önemli santral sinir sistemi merkezi hipotalamustur. İç ve dış ortamdaki S.S.S.'ne gelen veya S.S.S. içinde oluşan uyarılar hipotalamusta integre olurlar. Hipotalamustaki sinir hücreleri tarafından salgılanan ve salıverici veya inhibe edici faktörler yada hormonlar denilen hipotalamus hormonları, hipotalamohipofizeal taşıma kanalları (portal sistem ) aracılığıyla ön hipofize ulaşırlar ve orada hormon salgılanmasını düzenlerler. Hipofizin arka lobundan hipotalamik hormonlar gibi nörohormon olan antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin salgılanır. Ön hipofizden salgılanan hormonlar hem periferik endokrin bezleri hem de çeşitli efektör dokuları etkilerler. Bu hormonlara, diğer endokrin bezlerde hipertrofi ve hiperplazi yapmaları ve beze yönelik etki gösterip onların salgılarını arttırmaları nedeniyle trofik hormonlar denir. Arka hipofizden salgılanan hormonlar periferde endokrin bezleri değil, efektör hücreleri etkilerler<sup>29,71,73</sup>.

Endokrin bezler, fizyolojik ve farmakolojik etkinliği olan ve kan dolaşımı ile taşınmak suretiyle salgılandığı yerin uzağındaki belirli hücreleri (hedef hücreleri) etkileyen maddeler salgılayan yapılardır. Hormon adı verilen bu

maddeler, bez hücreleri tarafından çevrelerindeki kapillerlerden geçen kan içine salgılanırlar. Dolaşan kandaki hormonlar, hormona duyarlı olan çeşitli hücrelerde kendilerine özgü reseptörleri aktive etmek suretiyle etki oluştururlar. Hormona duyarlı reseptör içeren ve hormon tarafından etkilenen hücelere o hormonun hedef hücreleri adı verilir. Hedef hüceler sinir sistemi fizyolojisindeki efektör hücelere eş değerdir. Bazı hormonların hedef hüceleri, efektör hüceler değil, sadece diğer endokrin hücelerdir. Bazı hormonlar ise nöronlar tarafından salgılanırlar; bunlara nörohormonlar denir<sup>29,71,73</sup>.

Hormonlar yapılarına ve fizikokimyasal özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar:

- 1.Peptid veya protein hormonlar.
- 2.Steroid hormonlar
- 3.Amino asit hormonlar (katekolaminler ve İyodotironinler)<sup>29,71,73</sup>.

## **KORTİKOSTEROİDLER**

Kortikosteroidler, sürrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı hormonlar ve bunların sentez ile yapılan aynı yapıdaki eşdeşleridir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ya da kortikotropin hipofiz ön lobu tarafından salgılanan ve sürrenal korteksten, kortikosteroid hormonların salgılanmasını kontrol eden hormondur<sup>71,73</sup>.

Kortikosteroidler antienflamatuar, antiallerjik etkileri ve immünosupresyon yapmaları nedeniyle sık kullanılan ilaçlardır. 1940'lardan beri

kullanım alanı mevcut olup, o zamandan bu yana daha etkili ve daha az yan tesirli birçok türevleri yapılmıştır<sup>2,29</sup>.

Sürrenal kortekste çeşitli steroid hormonlar sentez edilir. Kortikosteroidlerden sadece sürrenal kortekste sentez edilenler ve fonksiyonel olarak önemli olanlar glukokortikoidler ve mineralokortikoidlerdir. Doğal glukokortikoidler kortizol(hidrokortizon), kortizon, kortikosteron ve 11-dehidrokortikosterondur. Bunlardan güçlü etkinliği olan ve insanda en fazla salgılanan kortizoldur. Glukokortikoidler glukoz metabolizmasını belirgin şekilde etkiledikleri için bu adı almışlardır<sup>2,40,73</sup>.

### **Glukokortikosteroidler:**

Glukokortikosteroidler adrenal korteksten salgılanan adrenokortikoid steroidlerin antienflamatuar etkili alt grubudur.

Glukokortikosteroidler insan vücudunda birçok biyokimyasal değişikliğe neden olurlar. Bunlara örnek olarak; lipidler üzerinde lipolizis etkisi ve vücut lipid dağılımında değişiklik, protein ve nükleik asitler üzerinde katabolik etki, karbonhidrat metabolizmasını etkileyerek kanda glukoz düzeyinin yükseltilmesi, immün ve enflamatuar cevap, yara iyileşmesi, hematopoezis, damar geçirgenliği, musküler integrite ve santral sinir sisteminin fonksiyonlarındaki değişiklikler sayılabilir<sup>18,29,63</sup>.

Glukokortikosteroidlerin antienflamatuar etkisi ilk kez 1949 yılında Hench ve Kendall tarafından kortizonun romatoid artrit tedavisinde kullanımı ile

ortaya çıkartılmış, bunu izleyen yıllarda kortizon ve diğer sentetik glukokortikosteroidler enflamatuar ve allerjik semptomlar gösteren 50'den fazla hastalığın tedavisinde kullanılmıştır<sup>2,21,27,28,38,40,43</sup>.

Adrenal korteksin "zona fasikülata" katmanından salgılanan primer glukokortikosteroid kortizol (Hidrokortizon)dur. Normal şartlarda, insan vücudu günde 15-30 mg hidrokortizon üretmekte ve günlük salınım, sabah saatlerinde en yüksek düzeyde olacak şekilde ritmik bir değişim göstermektedir. Plazmada bazal kortizol düzeyini normal sınırları 6-23 ug/dl'dir. Bu değer normal bireylerden sabah 8-9 saatleri arasında alınan plazma örneklerinin incelenmesiyle belirlenmiştir. Stres altında adrenal korteksten salgılanan kortizol günde 300 mg'a yükselebilmektedir. Enflamasyonun baskılanabilmesi için uygulanacak eksojen glukokortikosteroid miktarının fizyolojik değerlerin üzerinde (>300 mg hidrokortizon) olması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu nedenle kullanılacak glukokortikosteroidin antienflamatuar etkinliğini bilmek önemlidir. Daha sonraları hidrokortizondan daha yüksek antienflamatuar etki ve daha düşük mineralokortikoid yan etki oluşturan sentetik glukokortikosteroidler geliştirilmiştir. Genelde glukokortikosteroidlerin antienflamatuar etki gücü karşılaştırılırken, bir erişkinde salgılanan ortalama günlük doz olan 20 mg hidrokortizon birim olarak kabul edilmektedir<sup>18,29,73</sup>.

Antienflamatuar etki süresi bakımından kortizon, hidrokortizon, prednizon, prednizolon ve metilprednizolon kısa , triamkinolon orta, betametazon ve deksametazon ise uzun etkili olarak sınıflandırılabilir<sup>43</sup>.

Mineralokortikoid aktivite bakımından hidrokortizon belirgin bir etki oluştururken, prednizon ve prednizolon orta düzeyde, metilprednizolon,

triamkinolon ve deksametazon ise minimal veya yok denecek düzeyde az etki oluşturur<sup>71,73</sup>.

Glukokortikosteroidler en güçlü antiinflamatuvar ilaçlar arasında yer almakta ancak enflamasyonu hangi mekanizma ile inhibe ettikleri tam anlamıyla bilinmemektedir. Bununla birlikte primer mekanizmanın lökosit fonksiyon ve hareketleriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Öne sürülen diğer mekanizmalardan, lökosit ve makrofajların enflamasyon bölgesinde toplanması ve fonksiyonlarının baskılanması, araşidonik asit yapımının inhibisyonu ile prostaglandin sentezinin engellenmesi, lizozomal membranların stabilizasyonu, enflamasyon bölgesinde vazokonstriksiyon ve inflamatuvar süreçteki hümmoral faktörlerin baskılanması sayılabilir<sup>40,43,52,66</sup>.

Günümüzde kullanılmakta olan başlıca glukokortikosteroidler ve etki güçleri tablo 1’de görülmektedir<sup>43</sup>.

**Tablo 1. Glukokortikosteroidlerin Farmakodinamiği**

<i>G.K.S.Deriveleri</i>	<i>Eşdeğer doz (mg)</i>	<i>Antiinflamatuvar potansiyel</i>	<i>Sodyum retansyon potansiyeli</i>	<i>Plazma yarılanma ömrü*dk.</i>	<i>Biolojik yarılanma ömrü** saat</i>
<i>Hidrokortizon</i>	20.00	1.0	2+	90	8-12
<i>Prednizon</i>	5.00	3.5	1+	60-200	18-36
<i>Prednizolon</i>	5.00	4.0	1+	200	18-36
<i>Metilprednizolon</i>	4.00	5.0	0	180-200	18-36
<i>Triamkinolon</i>	4.00	5.0	0	300	18-36
<i>Betametazon</i>	0.60	25.0	0	100-300	36-54
<i>Deksametazon</i>	0.75	30.0	0	100-300	36-54

\* Plazma yarılanma ömrü” ilacın plazmadaki konsantrasyonunun yarıya düşmesi için gerekli süredir.

\*\* “Biolojik yarılanma ömrü” ölçülmüş bir biyolojik aktivitenin, başlangıç değerinin yarıya düşmesi için gerekli süredir.

Glukokortikosteroidlerin antiinflamatuvar özelliği enflamasyonda rolü olan tüm hücreleri etkileyerek oluşur. İmmünolojik çalışmalar sonucu, glukokortikosteroidlerin bağlanacağı reseptörlerin birçok hormonun aksine hücre yüzeyinde yer almadığı belirtilmiş, insan lenfosit, monosit, nötrofil ve eozinofil hücrelerinde “intrastoplazmik glukokortikosteroid reseptörleri” saptanmıştır. Glukokortikosteroidlerin hücre membranını kolaylıkla geçerek stoplazmadaki reseptöre bağlandığı, oluşan kompleksin nükleusa girerek DNA'ya bağlanıp spesifik mRNA molekülünün üretimini sağladığı ve mRNA molekülünün de antiinflamatuvar etkileri oluşturacak özel proteinlerin sentezini yönlendirdiği gösterilmiştir<sup>2,71,73</sup>.

Glukokortikosteroidlerin vazokonstrüktör etkinin yanında endotel hücrelerinin integrasyonunu arttırdığı, bu nedenle kapiller geçirgenliği azalttığı ve intravasküler kompartmandan travmaya uğramış dokuya plazma akışı ve dolayısıyla ödem oluşumunu da engellediği düşünülmektedir<sup>2,55</sup>.

Glukokortikosteroidlerin birçok fizyolojik süreç üzerinde etkili olmasından dolayı potansiyel yan etkileri de fazladır. Allerjik reaksiyonlar dışında, bu yönde etkilerin ortaya çıkması tedavi süresi, kullanılan eksojen glukokortikosteroid'in türü ve plazma düzeyi ile ilişkilidir. Özellikle uzun süreli glukokortikosteroid kullanımına bağlı literatürde birçok yan etki rapor edilmiştir<sup>43,63</sup>. Bunların en önemlisi hipotalamik-pituitar-adrenal (HPA) döngüsünde supresyon ve buna bağlı adrenal atrofidir. Vücut savunma mekanizmasının baskılanması ve enfeksiyonların dirençli karakter kazanması,

hipertansiyon, gastrointestinal ülserlerin perforasyonu, glokom, osteoporoz, miyopati, ruhsal durumdaki değişiklikler, akne, hirsutizm, yara iyileşmesinden gecikme, amenore, hiperglisemi ve allerjik reaksiyonlar, bildirilen diğer yan etkileri arasında yer almaktadır<sup>18,43,56</sup>.

HPA döngüsü, vücudun kortizol düzeyini kontrol etmektedir. Glukokortikosteroidlerin HPA döngüsü üzerindeki etkisi birçok araştırmaya konu olmuştur. Adrenal bezin fonksiyonu, çoğunlukla bezin sentetik adrenokortikotropin hormon (ACTH) ile uyarılması ve buna bağlı plazma kortizol düzeyindeki artışın incelenmesi ile değerlendirilir. Plazmadaki kortizol artışı adrenal bezin uyarılabilme ve ACTH uyarısına karşı fonksiyon görebilme niteliğini ortaya koymaktadır. Pituitar bezin fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla kandaki ACTH düzeyi incelendiği gibi, deksametazon supresyon testi, metirapon testi, insülin hipoglisemi testi, lizin vazopresin testi ve piromen testi de sıklıkla kullanılmaktadır<sup>38</sup>.

Kortikosteroidlerin yüksek doz ve uzun süre kullanımından sonra ortaya çıkan komplikasyonlardan biri osteoporozdur. Glukokortikoidler bağırsaklardan kalsiyum emilimini inhibe ederek, üriner sistemden kalsiyum salınımını artırarak ve paratroid hormon sekresyonunda artışa indirekt olarak sebebiyet vererek osteoporoze neden olurlar. Paratroid hormon seviyesindeki artış osteoklast aktivitesini uyarır ve böylece kemik formasyonunda azalışa ve rezorbsiyonunda artışa neden olur. Kemik hacimlerinde madde kayıplarının olması radyografik değişiklikleri ortaya çıkarır ve bu değişiklikler ilk olarak omurga radyografilerinde bariz olarak gözükür. Kemik korteksinin zayıflığı osteoporozun

derecesini göstermektedir ve bununda en iyi angulus mandibulanın korteksi ile anlaşılacağı bildirilmektedir<sup>38</sup>.

Glukokortikosteroidlerin etkilediği organ ve fizyolojik süreçlerdeki herhangi bir bozukluğun varlığı, bu ilaçların kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Bu kontrendikasyonlar birçok araştırmacı tarafından iki gruba ayrılmaktadır. Aktif, iyileşmiş veya kısmen iyileşmiş tüberküloz, oküler herpes simpleks, primer glakom, akut psikoz ve allerji kesin kontrendikasyon oluştururken divertikül, yeni yapılmış intestinal anastomoz operasyonu, aktif veya latent peptik ülser, Cushing sendromu, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, tromboembolik eğilim veya tromboflebit, osteoporoz, diabetes mellitus, miyastenia gravis, psikotik eğilimler, akut veya kronik enfeksiyonlar ve hamilelik (ilk trimester) düşük kontrendikasyonlar grubunda yer almaktadır<sup>43</sup>.

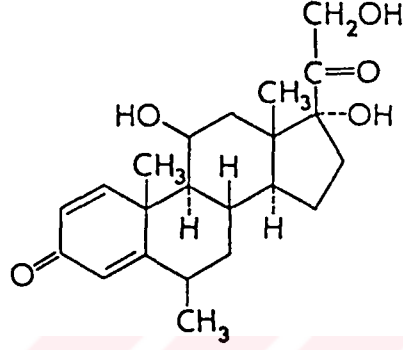
## METİLPREDNİZOLON

Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoiddir. Serbest alkol formu, asetat esteri, hemisüksinat formu ve sodyum süksinat ester formları değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Metilprednizolonun asetat esteri ve serbest alkol formu suda çözünmeyen, beyaz, kokusuz kristal yapıdadır ve alkolde kısmen çözünür. Metilprednizolonun sodyum süksinat esteri ise beyaz, kokusuz, higroskopik ve amorf bir tuz şeklinde olup, su ve alkolde yüksek oranda, asetonda ise düşük oranda çözünür<sup>71,73</sup>.

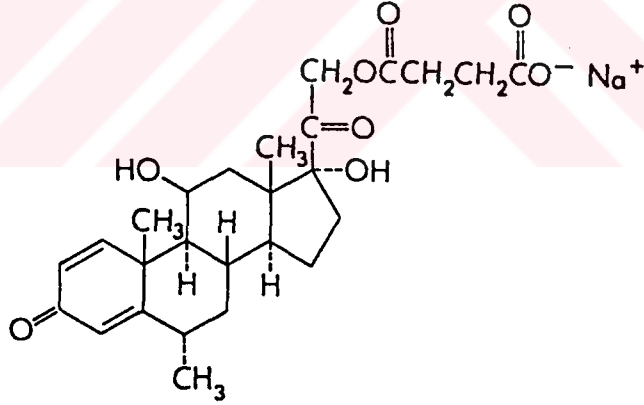
Metilprednizolon sodyum süksinatın kapalı formülü  $C_{26}H_{33}NaO_8$  ve molekül ağırlığı 496.5'dir. Metilprednizolon sodyum süksinatın kimyasal adı,



11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -21-trihidroksi-6 $\alpha$ -metilpregna-1,4-diene-3,20-dione-21-sodyum süksinat tuzudur<sup>71,73</sup>. Metilprednizolon ve sodyum süksinat esterinin açık formülleri şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir<sup>71</sup>.



Şekil 2: Metilprednizolonun Molekül Formülü<sup>71</sup>



Şekil 3: Metilprednizolon Sodyum Süksinatın Molekül Formülü<sup>71</sup>

Metilprednizolonun serbest alkol formu veya ester formları, kortikosteroid tedavisinin endike olduğu tüm durumlarda kullanılmıştır. Ancak metilprednizolon mineralokortikoid özellik taşımadığından, adrenal yetmezlik tedavisi için yeterli olmamaktadır. Metilprednizolon sodyum süksinat, entavenöz ve entramüsküler olarak uygulanabilmekte ve özellikle şok ve anafilaksi gibi acil

durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Metilprednizolon sodyum süksinatın 53 mg'ı 40 mg Metilprednizolona eşdeğerdir<sup>73</sup>.

### **Farmakolojik özellikleri:**

Metilprednizolonun glukokortikoid aktivitesi kortizole oranla 4-5 kat fazladır<sup>43</sup>. Diğer glukokortikoidler gibi metilprednizolon da entrastoplazmik reseptörlere bağlanarak etki gösterir. Steroid-reseptör kompleksi nükleusa girip DNA molekülüne bağlanarak birçok proteinin sentezinden sorumlu olan genlerde değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişim sonucunda lipomodülin gibi bazı proteinlerin sentezi artarken, kollagen ve diğer birçok proteinin sentezi azalmaktadır. Sonuçta glukokortikoidler farklı hücre ve dokuları etkileyerek birçok etki oluştururlar. Bunların arasında enflamatuvar süreçte önemli olanlar aşağıdaki gibi sıralanabilir<sup>71</sup>.

- Kollagen ve diğer yapısal proteinlerin sentezinde azalma,
- Lipomodülin sentezinin artışı sonucunda fosfolipaz A2 enziminin inhibisyonu ve buna bağlı olarak araşidonik asit, prostaglandin ve lökotriyen üretiminin azalması,
- Membran değişiklikleri (ör. mast hücresi degranülasyonunun önlenmesi),
- Lenfoid sistemdeki değişiklikler (dolaşımdaki lenfositlerin azalması),
- Makrofaj kemotaktik cevabının baskılanması,

- Endokrin etkiler; ACTH sekresyonunun azalması, uzun süreli kullanımda adrenal korteks atrofisi, glukoz toleransının azalması ve kan şekerinin yükselmesi<sup>71</sup>.

Değişik çalışmalarda metilprednizolonun astım, sistemik lupus, romatoid artrit, renal transplantasyonda görülen atılım reaksiyonu ile göz ve deride görülen şiddetli enflamatuvar bozuklukların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Metilprednizolon oral yoldan kullanıldığında biyoyararlanımı oldukça yüksektir, ancak oral kullanımın mümkün olmadığı durumlarda veya kısa sürede yüksek kan konsantrasyonun gerektiği durumlarda parenteral formlarına gerek duyulmaktadır<sup>21,22,27,37,49,53</sup>.

#### **Farmakokinetik Özellikleri:**

Metilprednizolon sodyum süksinat vücutta hızla hidrolize olarak metilprednizolona dönüşen bir "prodrug"dur. 1 mg/kg'lık doz için eliminasyon yarı ömrü 2.5 saat kadar uzayabileceği belirtilmiştir. Entavenöz uygulamadan hemen sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılırken entramusküler uygulamadan sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ancak 2 saat sonra erişebilmektedir. Değişik çalışmalarda oral kullanım için en yüksek kan konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli sürenin ortalama 1-2 saat olduğu belirtilmiş, bu yolla alınan metilprednizolonun biyoyararlanımının %80-99 arasında olduğu belirtilmiştir. Plazma klerensinin ise dozdan bağımsız ve ortalama 6.5 ml/dak. kg olduğu rapor edilmiştir<sup>67</sup>.

Metilprednizolonun radyoizotopuyla deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar, ilacın uygulamadan 16 dakika sonra tüm organlara dağıldığını ve beyindeki konsantrasyonunun böbrek ve karaciğer gibi organlara oranla daha düşük olduğunu göstermiştir<sup>59</sup>.

Metilprednizolon plazma proteinlerine %77 oranında bağlanır ancak transkortine (plazmadaki kortikosteroid taşıyıcı protein) bağlanma oranı düşüktür. Metilprednizolon kinetiğinin, karaciğer bozukluğu dışındaki hastalıklardan fazla etkilenmediği, böbrek bozukluğuna bağlı bir birikim meydana getirmediği ve çoğunlukla doz ayarlamasına da gerek duyulmadığı bildirilmiştir<sup>67</sup>.

#### **Metabolizması:**

Metilprednizolon esas olarak karaciğer ve böbrekte metabolize olur ve idrarla atılır. Metilprednizolon sodyum süksinatın hidrolize olarak metilprednizolona dönüşmesi invitro olarak oldukça yavaş (>7 gün), invivo olarak ise; oldukça hızlıdır (4.5 dakika). Yüksek I.V. dozlar verildiğinde ilacın %10'u hidrolize olmamış şekliyle idrarla atılabilir. I.M. ve oral yoldan kullanıldığında ise verilen dozun %2-5'i metabolize olmamış metilprednizolon formunda idrarla atılmaktadır. Radyoizotop ile yapılan çalışmalar ilacın %20'sinin safra ile atıldığını ortaya çıkartmıştır. Metilprednizolon önce karaciğer ve böbrekte bulunan 20-β-hidroksi steroid dehidrojenaz enziminin etkisi ile 20α-hidroksi-6α metilprednizona dönüşür ve daha sonra konjüge edilir. Metilprednizolonun plazmadaki metabolitleri 20β-hidroksi-6α-metilprednizon ve 20β-hidroksi-6α-metilprednizolondur. İdrarda ise glukuronid, sulfat ve serbest formu bulunabilmektedir<sup>59,60,67,71,73</sup>.

### **Endikasyon ve Dozajı:**

Metilprednizolon adrenal yetmezlik dışında, kortikosteroid tedavisinin endike olduğu bütün durumlarda tedavi amacıyla kullanılmıştır. Adrenal yetmezlik durumunda ise mineralokortikoid özelliği olan kortizon gibi glukokortikoidler tercih edilmektedir<sup>71,73</sup>.

Metilprednizolon özellikle yüksek parenteral dozlarda kullanılabilirdiğinden birçok hastalığın tedavisi için tercih edilen glukokortikoid olmuştur<sup>21,27,28,31,37,49,53,54,71</sup>. Literatürde metilprednizolonun kullanım alanı incelendiğinde ilacın aşağıdaki durumlarda oral veya parenteral yolla kullanıldığı gözlenmektedir<sup>38,40</sup>;

- Kollagen doku hastalıkları,
- Lenfoma ve lösemi (Tedavinin bir parçası olarak),
- Ülseratif kolit ve Crohn's hastalığı,
- Nefrotik sendrom,
- Transplant atılım reaksiyonu,
- Bazı endokrin hastalıklar,
- Serebral tümöre bağlı beyin ödemi,
- Allerjik ve otoimmün hastalıklar,
- Ciddi dermatolojik hastalıklar,
- Akut ve kronik enflamatuar göz hastalıkları,
- Multiple skleroz ve travmatik yaralanmalar.

Dozaj ve kullanım yolu klinik durumun ciddiyetine göre seçilmekte, oral tedavide yetişkinlerde genelde 16-96mg/günlük dozun 6 saat arayla, tercihen yemek ile birlikte alınması önerilmektedir. Daha yüksek oral dozların kan tablosunda ciddi bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Kısa sürede yüksek doz glukokortikoid tedavisi gerektiren durumlarda veya oral yol ile ilaç alamayan hastalarda çoğunlukla metilprednizolon sodyum süksinat parenteral olarak kullanılmaktadır. Metilprednizolonun günlük dozu 10 mg ile 2 gr arasında değişebilir. Acil durumlarda genelde 100-250 mg'lık başlangıç dozu gereksinime göre 4 saatte bir tekrarlanabilmektedir. Hayati tehlike söz konusu olduğu durumlarda ise 30 mg/kg'lık dozun 2 gün süreyle 4 veya 6 saatlik aralıklarla kullanıldığı bildirilmiştir. Bunun gibi yüksek I.V. dozlar dolaşıma yönelik yan etkilere neden olmaması bakımından 15 ile 30 dakikalık bir süre içinde uygulanmalı ve ilaç, enfüzyon için %5'lik dekstroz veya %0.9'luk sodyum klorid içinde dilüe edilmelidir. Yüksek doz ile birlikte peptik ülserasyonu önlemek amacıyla profilaktik antiasit kullanımı önerilebilir. Acil durumlar dışında klinik durumun niteliğine bağlı olarak, yetişkinlerde 10-40 mg'lık doz IV olarak 1 dakikadan uzun bir süre içinde enjekte edilmelidir. Çocuklarda günlük doz, 0.5 mg/kg'dan az olmayacak şekilde azaltılabilmektedir<sup>24,67</sup>.

#### **Yan Etkiler:**

Yeterli tedavi edici etkiyi sağlamak amacıyla çoğunlukla yüksek dozda kullanılan kortikosteroidlerin yol açabileceği yan etkiler; metabolizmada glukoneogenesis, yara iyileşmesi ve elektrolit dengesini düzenleyen mekanizmaların

etkilenmesi ve pituitar bezin ön lobundan kortikotrop hormon salınımının engellemesidir<sup>71</sup>.

Elektrolit dengesindeki bozukluk sodyum ve su retansiyonu ile potasyum atılımındaki artışa bağlı oluşmakta olup, kortizon ,deoksikortizon ve hidrokortizon gibi doğal kortikosteroidlerin mineralokortikoid aktivitesiyle ilişkilidir. Metilprednizolon gibi sentetik glukokortikoidlerde bu etkinin çok az veya yok denecek düzeyde düşük olduğu belirtilmiştir. Diğer kortikosteroidler gibi metilprednizolon da özellikle uzun süre ve yüksek dozda kullanıldığında birçok yan etkiye neden olabilmektedir<sup>73</sup>. Bunlar;

- Kemiklerde mineral ve matriks kaybına bağlı patolojik fraktürler,
- Çocuklarda büyümenin yavaşlaması,
- Enfeksiyon riskinin artması, mevcut enfeksiyonların dirençli karakter kazanması ve klinik enfeksiyon bulgularının baskılanması,
- Sodyum ve su retansiyonuna bağlı ödem ve hipertansiyon,
- Potasyum kaybına bağlı hipokalemik alkalozis,
- HPA ekseninde supresyon ve buna bağlı adrenal atrofi,
- Peptik ülserlerin alevlenmesi ve perforasyonu,
- Ruhsal durumdaki değişiklikler,
- Entrakranial basınç artışı,
- Glokom, subkapsüller katarakt gibi göze ait komplikasyonlar,
- Entramusküler enjeksiyon yerinde deride veya deri altında atrofi ve steril abse oluşumu ve akut allerjik reaksiyonlardır<sup>73</sup>.

Bu yan etkiler dikkate alınarak en düşük efektif dozun kullanılması ve tedavi süresinin mümkün olduğu kadar kısaltılması önerilmiştir<sup>73</sup>.

#### **Diğer İlaçlar ile Etkileşimi:**

#### **Olumlu Olabilecek Etkileşimler:**

- Glukokortikoidler ve  $\beta$  reseptör agonist ilaçlar astım tedavisi için sinerjik etki oluşturabilirler<sup>71</sup>.

- Metilprednizolonun sisplatine bağlı oluşan bulantı ve kusmayı azaltabileceği bildirilmiştir<sup>71</sup>.

- Makrolid grubu antibiyotiklerden trealendomisın ve eritromisin kortikosteroid metabolizmasını inhibe ettiğinden, metilprednizolonun etkisini artırabilir. Bu kombinasyon astım ve hipereozinofilik sendrom tedavisinde yararlı olabilmektedir<sup>71</sup>.

#### **Olumsuz sayılabilecek etkileşimler:**

Siklosporin'in metilprednizolon ile birlikte kullanılmasının her iki ilacın metabolizmasını inhibe ederek plazma düzeylerinin yükselmesine ve siklosporin toksikasyonuna bağlı konvulsif reaksiyon gelişmesine neden olabileceği rapor edilmiştir<sup>29</sup>.

Amfoterisin ve tiazid grubu diüretiklerle metilprednizolonun birlikte kullanımının idrarla aşırı potasyum kaybına yol açacağı belirtilmiştir<sup>71</sup>.

Rifampisin, Karbamazepin, Fenitoin ve Barbituratlar gibi ilaçların karaciğer mikrozomal enzimlerini endükleyerek kortikosteroid metabolizmasını



hızlandırabileceği ve glukokortikoid ile birlikte alındığında kortikoid etkiyi %50 oranında azaltabileceği belirtilmiştir<sup>73</sup>.

Salisilatlar ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında salisilatların kan konsantrasyonu azalmaktadır. Ayrıca gastrointestinal ülserasyon riskinin artabileceği bildirilmiştir<sup>73</sup>.

Siklofosfamidin metabolik aktivasyonu ve etkinliği kortikosteroid kullanımına bağlı azalabilmektedir<sup>71</sup>.

Östrojenler metilprednizolonun metabolizmasını yavaşlatıp etkisini arttırabilmektedirler<sup>29</sup>.

Kortikosteroid tedavisi diyabetik hastalarda kan şekerini yükseltebileceğinden daha yüksek insülin dozları gerekebilmektedir<sup>73</sup>.

#### *Kontrendikasyonları:*

Aktif veya inaktif tüberküloz bulunması ve gözdeki herpes simpleks enfeksiyonu gibi durumlarda glukokortikoidler kullanılmamalıdır<sup>38</sup>.

Aşağıdaki durumlarda ise nisbi bir kontrendikasyon vardır: virütik ve fungal enfeksiyonlar, çiçek aşısı, gebelik, diabetes mellitus, hipertansiyon, peptik ülser, osteoporoz, psikoz eğilimi, tromboflebit, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği (akut eklem romatizmasına bağlı olan hariç)<sup>38</sup>.

#### **Dişhekimliğinde Kortikosteroidlerin Kullanımı**

Dişhekimliğinde glukokortikosteroid kullanımı ile ilgili ilk raporların 1952 yılında Spies ve arkadaşları, 1953 yılında da Strean ve Hoton tarafından yayınlandığı belirtilmiştir<sup>43</sup>.

Harter<sup>24</sup> farklı glukokortikosteroid preparatların eşit antiinflamatuvar dozda neden olduğu adrenal supresyon süresini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirdiği çalışmada, Betametazonun en uzun (3.25 gün) supresif etkiyi oluşturduğunu ve sırasıyla deksametazonun 2.75, triamkinolonun 2.25, parametazonun ise 2.00 günlük adrenal supresyona neden olduğunu ve en kısa supresif etkinin (1.25-1.5 gün) metilprednizolon, prednizolon ve prednizondan kaynaklandığı sonucuna varmıştır.

Glukokortikosteroid kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkilerin daha çok uzun süreli kullanımla ortaya çıkabileceği, kısa süreli veya tek doz uygulamalarında böyle bir durumun söz konusu olmadığı bildirilmiştir<sup>24</sup>.

Gersema<sup>18</sup>, glukokortikoidlerin alveoloplasti ve gömülü diş cerrahisi gibi oral cerrahi işlemlerde operasyonları takiben oluşan trismus, ödem ve ağrıyı kontrol etmek için kullandığını bildirmiş ve 3 günü aşmayan glukokortikosteroid kullanımının yara iyileşmesine yönelik bir risk oluşturmadığını belirtmiştir. Metilprednizolonun uygun dozunu belirlemek amacıyla 129 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmalarında, gömülü 3. molar cerrahisinde hemen önce I.V. olarak 40 mg ve 125 mg metilprednizolon uygulanan iki grupta, ödem miktarındaki azalma postoperatif 24. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 125 mg metilprednizolon uygulanan grupta ödemin daha etkili biçimde azalmış olmasıyla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Pedersen<sup>54</sup> çift taraflı gömülü 3. molar cerrahisi yapılan 30 hasta üzerinde yaptığı çift kör, karşılıklı ve plasebo kontrollü bir araştırmada masseter

kasına enjekte edilen 4 mg deksametozunun, postoperatif ödem ve trismus %50 ve postoperatif ağrıyı %30 oranında azalttığını ve herhangi bir lokal veya sistemik komplikasyon gözlenmediğini belirtmiştir.

Olstad ve Skjelbred<sup>50</sup> oral yoldan alınan metilprednizolon ve parasetamolun oral cerrahi girişimlerinden sonra oluşan komplikasyonlar üzerindeki etkilerini karşılaştırmış, ağrı kontrolunda iki ilaç arasında önemli bir fark görülmediğini, metilprednizolon grubunda ödemin parasetamol grubuna oranla %29 daha az oluştuğunu ve hastaların operasyonu izleyen birinci ve ikinci günlerde metilprednizolon tedavisini parasetamole oranla üstün bulduklarını belirtmişlerdir.

Schmidt<sup>64</sup> ödem kontrolunda kullanılan metilprednizolonun ideal dozunu belirlemek amacıyla ilacın değişik dozlarını ratlarda düzenlediği bir flep modelinde ödemi ölçmüştür. Araştırmacı bu çalışmanın sonucunda, 1 mg/kg'lık metilprednizolon ile ödem kontrolunda anlamlı bir etki oluşmadığını, 3 mg/kg ve daha yüksek dozlarda ise flep ödeminde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendiğini belirtmiştir. Buna ek olarak 3 mg/kg'dan daha yüksek dozların ödemi önleyici etkiyi arttırmadığına da dikkat çekmiştir.

Sisk ve Bonnington<sup>66</sup> gömülü 3. molar cerrahisi yapılan 60 hastada, 125 mg metilprednizolon, 50 mg flurbiprofen ve plasebonun postoperatif ağrı ödem ve trismus üzerindeki etkilerini karşılaştırmış, ödem kontrolunda metilprednizolon, ağrı kontrolunda ise flurbiprofenin daha üstün etki oluşturduğunu ve trismus açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmediğini rapor etmişlerdir.

Beirne ve Hollander<sup>6</sup> metilprednizolonun ağrı, trismus ve ödem üzerindeki etkilerini gömülü 3. molar çekimi yapılan 31 hastada incelemiş ve metilprednizolonun ödem kontrolünde plaseboya oranla üstün bir etki oluşturduğunu, trismustaki azalmanın ise istatistiksel olarak önemli bulunmadığını bildirmişlerdir.

Schaberg<sup>63</sup> ortognatik cerrahi uyguladığı 30 hasta üzerinde metilprednizolonun postoperatif ödem kontrolündeki etkinliğini araştırmış ve Lefort 1 operasyonu geçiren hastalarda postoperatif 24. ve 72. saatlerde ödemin önemli oranda azaldığını belirtmiştir.

Silbermann ve arkadaşları<sup>65</sup>, glukokortikoidlerin entrapartiküler ve entramüsküler enjeksiyonları sonrası TME'de meydana gelecek değişiklikleri incelemek için çalışma yapmışlar ve artiküler kartilajda bir çok destrüksiyonların olduğunu bildirmişlerdir.

Rohlin ve arkadaşları<sup>58</sup> yüksek doz ve uzun süreli olarak sistemik kortikosteroid uygulanmış ratlarda TME üzerine gelecek etkileri incelemişlerdir. Kortikosteroidlerin artiküler yüzeyde destrüksiyonlara neden olduğunu ve bu şekilde ilaç kullanan hastalarda TME'de oluşabilecek artiküler yüzey bozukluklarına karşı hazır bulunulması gerektiğini bildirmişlerdir.

## **ELEKTRON MİKROSKOBU**

Elektron mikroskopu biyolojik dokuların incelenmesinde olduğu kadar, patolojik tanıya daha da açıklık getirmesi yönünden ve birçok klinik vakada patolojik tanıyı pekiştirmesi açısından tıp alanında etkin bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır<sup>4</sup>.

Elektron mikroskopik incelemenin ışık mikroskobuna üstünlüğü yalnızca yüksek olan çözüm gücünden ileri gelmez. Bunun yanı sıra dokuların ince yapılarının direkt olarak incelenmelerini sağlar<sup>34</sup>.

Doku örneklerinin elektron mikroskoptaki görüntüleri elektron ışınları aracılığıyla elde edilir. Işık ve elektron mikroskoplarının yapıları temelde aynıdır. Ancak ışık mikroskobunda kaynak ışıktır. Mercek sistemi camdan yapılmıştır. Elektron mikroskobunda ise kaynak elektron ışınları yayan metal flaman, mercekler ise manyetik sistemlerdir<sup>4</sup>.

### ***SCANNİNG ELEKTRON MİKROSKOBU(SEM)***

1963 yılında kullanıma giren scanning elektron mikroskop(SEM)lar yüzey analizlerinin 3 boyutlu olarak gösterilmesinde kullanılmaktadır. Görüntüyü oluşturan ince elektron demedi doku yüzeyini aralıklarla tarayarak elektron yaymalarına neden olur. Elektronlar doku yüzeyine çarparak birincil sapmaya uğrarken dokudan ikincil elektronlar yayılırlar; bu arada bir dedektöre alınarak yükseltici aracılığıyla televizyon ekranına yansıtılır. Doku yüzeyinin sayısız noktalarından toplanan elektronlar sonucunda, ışımaya sinyalleriyle ekrandaki 3

boyutlu görüntü meydana gelir. Doku kütesinin yüzeyinde her derinlikteki noktalar arası netleşme görüntünün 3 boyutuyla algılanmasını sağlar. Görüntünün statik ayrıntıları fotoğrafa alınarak incelenir<sup>4,34</sup>.

Scanning elektron mikroskopta elektronlar doku örneğinin içinden geçmeyeceğinden ince kesitler gerektirmez. Doku kütleliği tespit edildikten sonra özel olarak kritik kuruma noktasında suyu alınır. Yüzey kontrastını arttırmak için altın yada platin gibi ağır metal tozlarıyla kaplandıktan sonra incelenmek üzere mikroskoba yerleştirilir. SEM'in noktalar arası çözüm gücü TEMden küçük olup 100 Å° kadardır<sup>4,34</sup>.

SEM doku içi yapıların yüzey ayrıntılarını ortaya koymada yaygın kullanım alanı bulmuştur<sup>4,34</sup>.

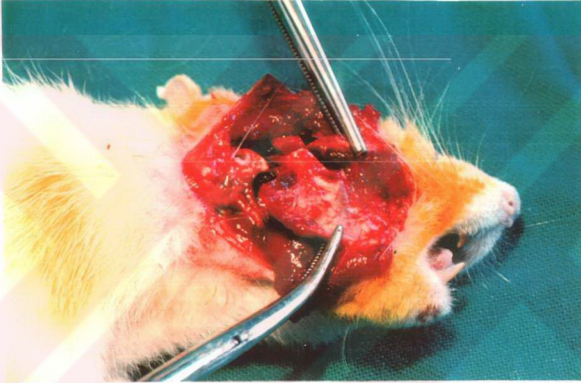
## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın deney aşaması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Hayvan Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Çalışmamızda ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 20 adet vister albino türü rat ve ağırlıkları 400-500 gram arasında değişen albino türü 20 adet kobay kullanıldı. 14 adet rat ve 14 adet kobaya günde 2 defa 10 mg/kg metilprednizolon sodyum süksinat(Prednol-L,20-40-100-250mg Liyofilize toz, Mustafa Nevzat)(Resim 1) entrapertoneal olarak uygulandı. 6 adet rat ve 6 adet kobayada kontrol olarak metilprednizolonla aynı miktarda serum fizyolojik entrapertoneal olarak uygulandı.

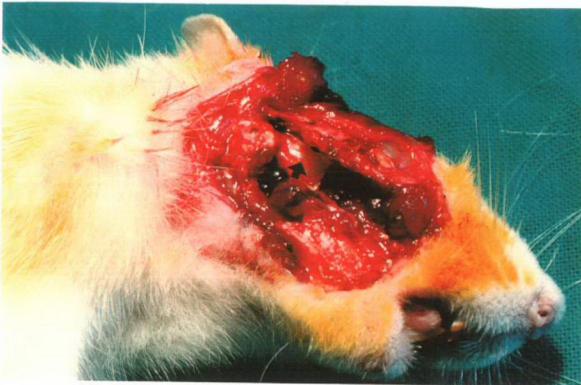


Resim 1: Metilprednizolon sodyum süksinat (Prednol-L).

Deney süresince hayvanlar kombine diyetle beslendi. Deney ve kontrol grubundan tabloda sayıları gösterilen hayvanlar 10., 20., 30., ve 40. günlerde 7.5 mg/kg Xlazinhidroklorür( Rompun, Bayer) ve 88mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar 10mL, 50mg/mL, Parke-Davis)ile öldürülerek, rat(resim 2-3) ve kobayların(resim 4-5) TME komponentlerinden kondiler ve temporal komponentler teşhis edilip çıkartıldı.



**Resim 2:** Ratların kondiler komponenti(Ok).

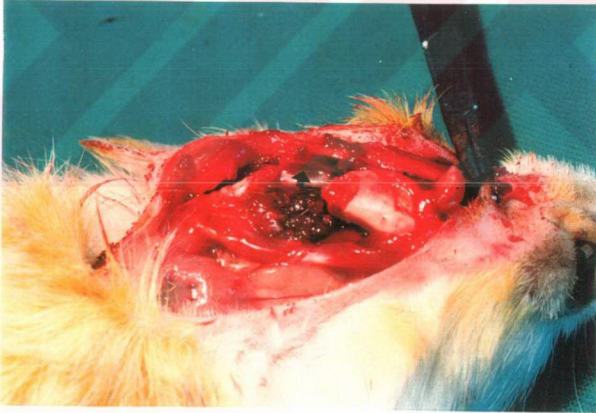


**Resim 3:** Ratların temporal komponenti(Ok).



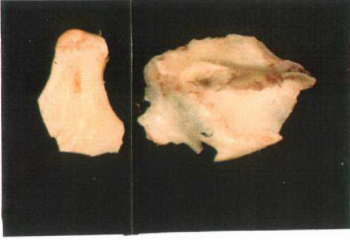


**Resim 4:** Kobayların kondiler komponenti (Ok).

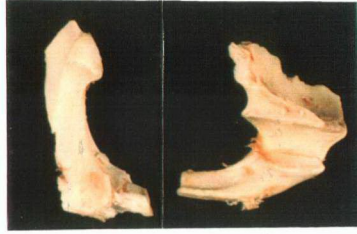


**Resim 5:** Kobayların temporal komponenti (Ok).

Rat(resim 6) ve kobaylardan(resim 7) çıkartılan temporal ve kondiler komponentlerdeki yumuşak dokular temizlenerek, örnekler Gluteraldehit+tampon A+B'de fikse edilerek, +4 C<sup>0</sup> de elektron mikroskopik inceleme yapılmaya kadar saklandı.



**Resim 6:** Ratların kondiler ve temporal komponentlerinin yumuşak dokulardan arındırılmış ve kurutulmuş şekli.



**Resim 7:** Kobayların kondiler ve temporal komponentlerinin yumuşak dokulardan arındırılmış ve kurutulmuş şekli.

**Tablo 2.** Günlere göre öldürülen rat ve kobayların sayısı.

	DENEY	KONTROL	TOPLAM
10.GÜN	2	1	3
20.GÜN	2	1	3
30.GÜN	5	2	7
40.GÜN	5	2	7
TOPLAM	14	6	20

Çalışmamızın elektron mikroskobik inceleme kısmı Türkiye Petrolleri Anonim Ortaklığı Araştırma Merkezi Grup Başkanlığında yapıldı. Elektron mikroskobik inceleme öncesinde örnekler serum fizyolojikle yıkanarak 48 saat süreyle oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra da 2 saat süreyle 60 C°'de etüvide kurutuldu. Kondiler ve temporal komponentler taşıyıcılara yerleştirildikten sonra 40 C° de 4 saat süreyle vakumlu ortamda tekrar kurutuldu. Örneklerin yüzeyi

daha sonra Polaron E5100 Cool Sputter Coater(Serin Saçılımlı Kaplayıcı) içerisinde basınç altında Gold Target (Altın Hedef) kullanılarak 300 Å kalınlıkta altınla kaplandı. Örnekler çeşitli büyütmelerde (X350, X750) 10 KV Acceleration Voltage(Hızlandırıcı Gerilim)'da ve Probe Current(Demet Akımı) 10 nA ( $1 \times 10^{-8}$ ) altında scanning elektron mikroskopta( JEOL JSM-840A SEM) (Resim 8) tarandı. Tarama yapılırken fotoğraflar kondiler ve temporal komponentin aktif fonksiyona katılan kısımları olan anterior kısımlarından çekildi. Fotoğraflar Secondary Elektron Image (SEI)(İkincil Elektron Görüntüsü) modunda alındı. Elde edilen fotoğraflar histolojik olarak değerlendirildi.



**Resim 8:** JEOL JSM-840 A SEM marka Scanning Elektron Mikroskobu

Elde edilen fotoğraflardan çıkartılan sonuçlar Rusanen ve arkadaşlarının<sup>61</sup> yayınlamış oldukları sınıflandırmaya göre değerlendirildi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Artiküler yüzey hasarlarının sınıflandırılması

---

Sınıf 0: Normal kartilaj yapısı.

Sınıf I: Yüzey matriksinin kısmi kaybı ile birlikte kollagen fibrillerinin kısmi olarak açığa çıkması.

Sınıf II: Yüzey matriksinin bariz kaybı ile birlikte kollagen fibrillerin açığa çıkması. Kısmi olarak ayrılmış fibril ve lamellerin eklem yüzeyinde çıkıntı şeklinde gözükmesi.

Sınıf III: Artiküler kartilajda fissur formasyonu ve Sınıf II lezyonların oluşması.

Sınıf IV: Artiküler kartilajın total kaybı ile birlikte kemik matriksinin açığa çıkmasıyla adalar oluşması.

---

## **BULGULAR**

### **Genel Bulgular**

Sistemik olarak kortikosteroid uygulaması yapılan rat ve kobaylarda genellikle uygulamadan sonra kollagen liflerin kalınlıklarının arttığı, kollagen liflerin belirgin olarak lameller oluşturduğu, liflerde kırılگانlıkların olduğu, kollagen liflerin kendi aralarında demetler oluşturduğu ve bu demetlerin de kendi aralarında yan dallarla birbirine bağlandıkları gözlemlendi. Uygulama süresi arttıkça yukarıda sözü edilen patolojilerde belirgin artışlar olduğu izlendi.

Rat ve kobaylarda steroid uygulanan deney gruplarında kondiler komponent ve temporal komponent arasında fark olduğu ve kondiler komponentin olaydan daha fazla etkilendiği saptandı.

Ratların deney grubunun kondiler komponentinde, kollagen lifler daha çok demetler oluştururken fibrilasyon alanları daha az olarak gözlemlendi. 40. gün deney grubunda bozulmuş liflerin daha çok çukurcuklar çevresinde kırık veya halkalar şeklinde dizilmiş olduğu tespit edildi.

Kobayların deney grubunun kondiler komponentinde ise, kollagen liflerde fibrilasyon alanları mevcutken demetlerin ise çok küçük olarak oluşmuş olduğu görüldü. Gözlenen alanlarda da küçük sığ çukurcukların mevcut olduğu

tespit edildi. 40. gün uygulamalarında, kollagen lifler sığ yada derin çukurlar çevresinde yayılan kırık halkamsı lifler halinde görüldü.

Rat ve kobayların deney gruplarının temporal komponentinde kollagen fibrillerin daha çok demetler yaptıkları ve bunun da 40. günde daha bariz olduğu gözlemlendi. Temporal komponentte özellikle 30. günde kollagen fibrillerin 8 şeklinde defektler oluşturduğu izlendi.

Kobayda sistemik kortikosteroid uygulamasını takiben artiküler kartilajda ortaya çıkan etkileşimler rata göre hem temporal hemde kondiler komponentde daha fazla olarak tespit edildi.

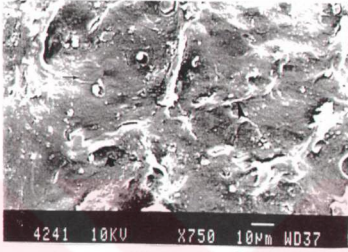
Değerlendirmeler sonucunda artiküler yüzeydeki değişiklikler Rusanen<sup>61</sup>'in yaptığı sınıflandırmaya göre;

Bütün kontrol gruplarında Sınıf 0, her iki türde de deney gruplarının 10. gününde Sınıf I ve deney gruplarının 20., 30., ve 40., günlerinde giderek artan tarzda Sınıf II değişiklikler olarak izlendi.

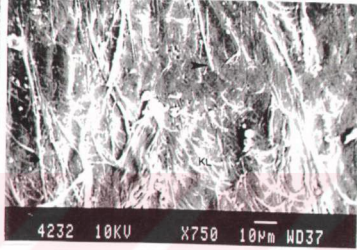
#### *Rat Kondiler Komponenti Bulguları*

10 günlük kontrol grubunda kartilaj dokuda ufak sığ çukurcuklar kalın kısa yada ince lifler görüldü.(Resim 9). Deney grubunda kollagen liflerin arttığı, yer yer düzenli olarak uzun ince demetler oluşturduğu ve bazı bölgelerde de

liflerin kırık olduğu gözlemlendi. Liflerin aşırı artışı nedeniyle çukurcuklar izlenemiyordu.(Resim 10)

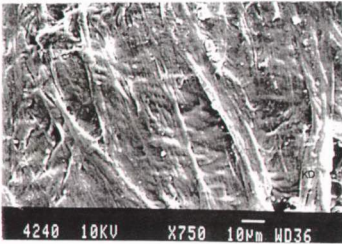


**Resim 9:** Rat kontrol 10. gün kondilin anterior bölgesi. Kartilaj yapıda ufak sığ çukurcuklar (ok) ve kalın kısa (Çift Ok) yada ince lifler (Ok başı) izlenmekte.(X750)

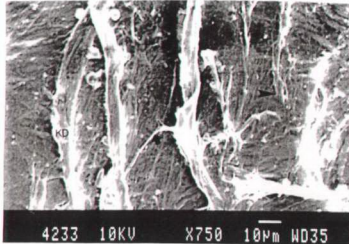


**Resim 10:** Rat deney 10. gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen lifler(KL) aşırı derecede artmış, Kollagen lifler yer yer düzenli (ok)olarak izlenmesine karşın yer yer kırık (Ok başı) olarak izlenmektedir.(X750)

20 günlük kontrol grubunda liflerin oldukça kalın demetler halinde her yöne uzandığı tesbit edildi.(Resim 11) Deney grubunda ise liflerin daha fazla kalın demetler oluşturduğu, yan dallarla birbirine bağlandığı bazı bölgelerde de liflerde kırıklık belirlendi.(Resim 12)

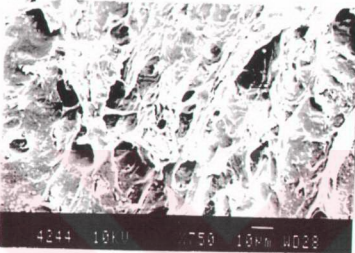


**Resim 11:** Rat kontrol 20. gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen liflerin kalın demetler oluşturması.(KD) (X750)

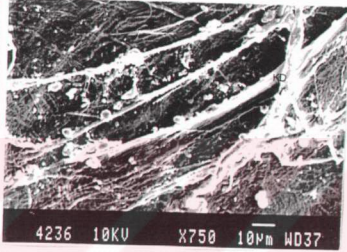


**Resim 12:** Rat deney 20. gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen liflerin(KD) kalın demetler oluşturması ve bu demetlerin birbirine bağlanması(Ok), Kollagen liflerde gözükken kırılmalar(Ok başı).(X750)

30. gün kontrol grubunda çukurcuklar ve her yönde seyreden kollagen lifler izlendi. (Resim 13) Deney grubunda ise bazı bölgelerde birbirine koşut uzanan kollagen demetlerin yanı sıra aşırı derecede dallanmış lif ağı ilgiyi çekti.(Resim 14)

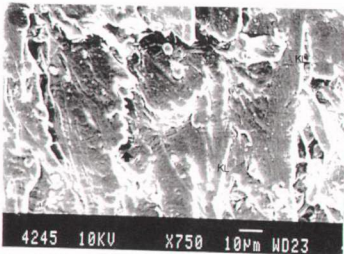


**Resim 13:** Rat kontrol 30. gün kondilin anterior bölgesi. Çukurcuklar (Ok) ve her yönde dağılan kollagen lifler (Çift Ok).(X750)

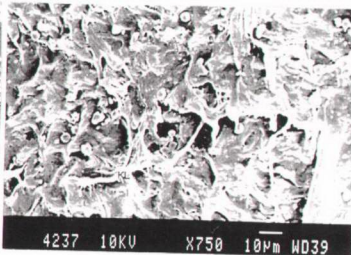


**Resim 14:** Rat deney 30. gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen demetleri(KD) ile birlikte aşırı derecede dallanmış lif ağları (Ok). (X750)

40. gün kontrol grubunda çukurcuklar ve her yöne dağınık kollagen lifler görüldü(Resim 15). Deney grubunda ise kollagen liflerin demet düzeninin bozulmuş olduğu ve kısa yan dallarla birbirine bağlı ağı bir yapı oluşturduğu dikkati çekti. Bozulmuş olan liflerin daha çok çukurlar çevresinde kırık veya halkalar şeklinde dizildiği gözlemlendi (Resim 16).



**Resim 15:** Rat kontrol 40. gün kondilin anterior bölgesi. Çukurcuklar(Ok) ve dağılmış kollagen lifler(KL).(X750)

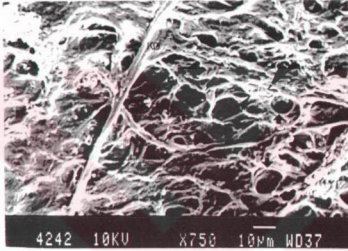


**Resim 16:** Rat deney 40. gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen liflerin(KL) demet düzeninin bozulması ve yan dallarla birbirine bağlanması.(Ok) (X750)

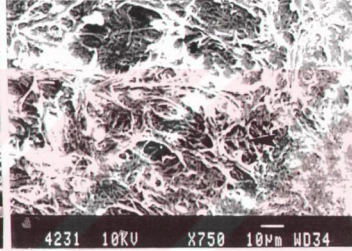


### *Rat Temporal Komponenti Bulguları*

10. gün kontrol grubunda çukurcuklar oldukça düzenli yapıda olup kollagen liflerin demet yapıları ve ağlaşmaları görüldü( Resim 17). Deneysel grupta ise kollagen lif demet yapısının kısmen bozulduğu daha kırık ve ağlaşan bir yapı şeklini aldığı ilginçti(Resim 18).

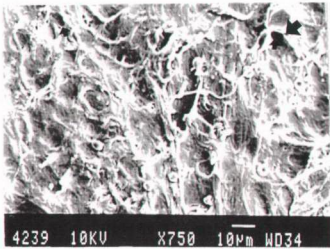


**Resim 17:** Rat kontrol 10.gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Düzenli yapıda çukurcuklar(ok) ile birlikte Kollagen Liflerin demet yapıları (KD) ve ağlaşmaları (Ok başı).(X750)

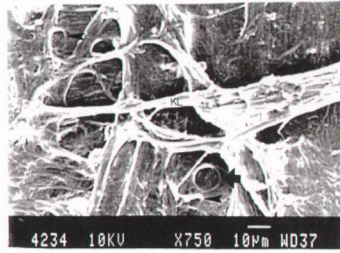


**Resim 18:** Rat deney 10. gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen lif demet yapısının bozulması (Ok başı), kollagen liflerin kırılması(Ok).(X750)

20. gün kontrol(Resim 19) ve deneysel grupta çukurcuklar normal yapıda olup kollagen lifler deneysel grupta biraz daha kalınlaşmış demetler halinde görüldü. Arada tek tek kırık ve halkasal lifler ilgi çekici oldu(Resim 20).

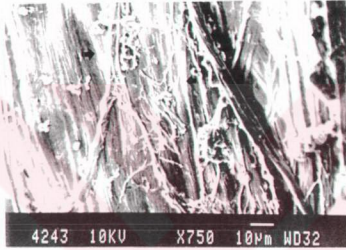


**Resim 19:** Rat kontrol 20. gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Normal yapıda gözükten çukurcuklar(Ok). (X750)

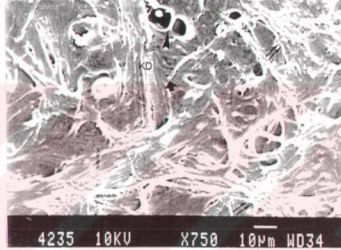


**Resim 20:** Rat deney 20. gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen liflerde(KL) kalınlaşma, halkasal lifler(Ok) ve kırılmalar(Ok başı).(X750)

30. gün kontrol grubunda kollagen lifler birbirine koşt demetler halinde iken(Resim 21) deney grubunda demetlerin düzeninin bozulduğu, her yönde dağılan ağlar yaptıkları ve yer yer de kırık bir yapı sergiledikleri belirlenmişti. Özellikle kollagen fibrillerin çukurcuklar çevresinde 8 şeklinde defektler yaptıkları gözlemlendi.( Resim 22).

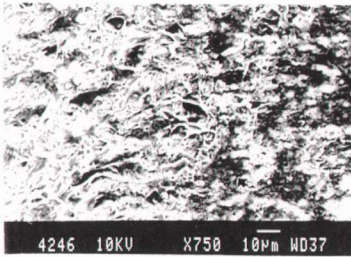


**Resim 21:** Rat kontrol 30.gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen liflerin birbirine koşt demetler oluşturması(Ok). (X750)

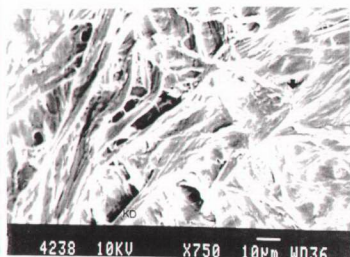


**Resim 22:** Rat deney 30. gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen demetlerin (KD) düzeninin bozulması ve ağlar oluşturması (Çift ok), kollagen liflerde gözükten kırılmalar (ok)ve kollagen fibrillerin çukurlar etrafında gözlenen 8 şekilli defektler (Ok başı).(X750)

40. gün kontrol grubunda kollagen lif ağlaşmaları arası amorf bir materyalle dolu olarak izlendi(Resim 23). Deney grubunda ise kalın kollagen demetlerin yanısıra lif ağlaşmaları dikkat çekici olarak gözüktü. (Resim 24).



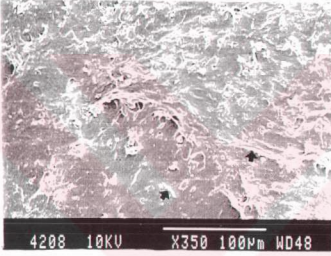
**Resim 23:** Rat kontrol 40.gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen lif ağlaşmaları arasındaki boşluğun amorf materyalle (Ok) dolu olarak izlenmesi.(X750)



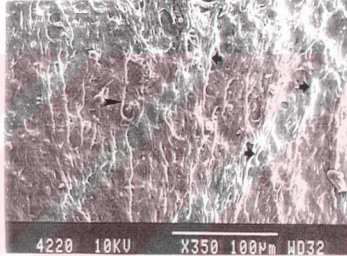
**Resim 24:** Rat deney 40. gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kalın kollagen demetleri (KD) ve lif ağlaşmaları (Ok). (X750)

### *Kobay Kondil Komponenti Bulguları*

10. gün kontrol grubunda kollagen lifler kısa düzensiz bir yapıda gözlenirken(Resim 25), deney grubunda, kollagen liflerin belirgin olarak arttığı ve kanallar çevresinde genelde paralel ince demetler oluşturduğu dikkati çekti (Resim 26).

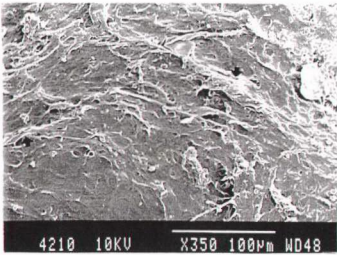


**Resim 25:** Kobay kontrol 10.gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen liflerin kısa düzensiz bir yapıda izlenmesi (Ok).(X350)

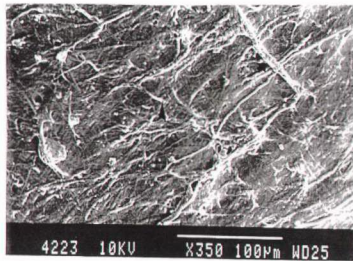


**Resim 26:** Kobay deney 10.gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen liflerde belirgin artış (Ok) ve çukurlar çevresinde paralel ince demetler(Ok başı) oluşması.(X350)

20. gün kontrol grubunda kısa küçük demetler halinde olan kollagen liflerin (Resim 27)deney grubunda kalınlaştığı, yer yer kırık olduğu ve ağlar yaptığı belirginleşmişti (Resim 28).

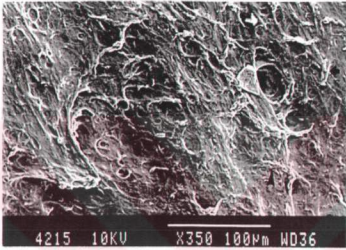


**Resim 27 :** Kobay kontrol 20. gün kondilin anterior bölgesi. Kısa küçük demetler halinde gözükten kollagen lifler(Ok). (X350)

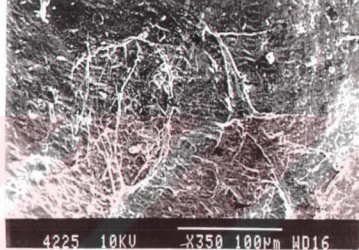


**Resim 28:** Kobay deney 20.gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen liflerin kalınlaştığı (Ok) ve liflerde yer yer kırıklar olduğu (Ok başı) izlenmekte. (X350)

30. gün kontrol grubunda kollagen liflerin kısa olarak uzandığı ve yer yer ince liflerle anastomozlar yaptığı görüldü(Resim 29). Deney grubunda da liflerin oldukça kalınlaştığı ve yer yer kırık olduğu ve ağlaştığı belirginleşmişti (Resim 30).

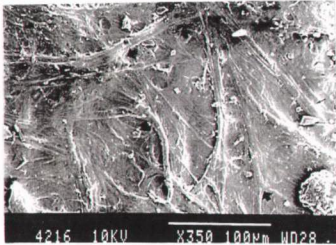


**Resim 29:** Kobay kontrol 30. gün kondilin anterior bölgesi. Kısa kollagen lifler (Ok) ve yer yer ince liflerle anastomozlar yapmış bölgeler (Ok başı). (X350)

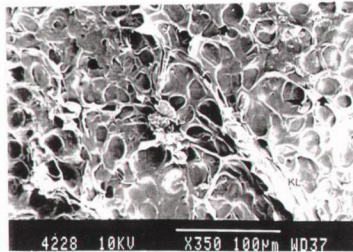


**Resim 30:** Kobay deney 30.gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen liflerin oldukça kalınlaşması(KL) ve kollagen liflerin yer yer kırılması (Ok) ve ağlaşması (Ok başı).(X350)

40. gün kontrol grubunda ince kollagen lif demetlerinin ağlaşmalar yaptığı görülürken(Resim 31), deney grubunda, sığ çukurcuklar çevresinde oldukça yoğun kollagen lif dağılımı dikkat çekici idi. Kollagen lifler sığ yada derin çukurlar çevresinde yayılan kırık halkamsı lifler halinde görüldü(Resim 32).



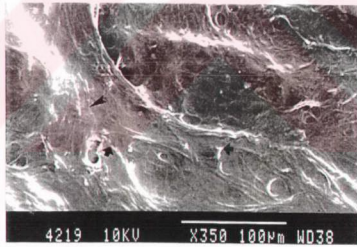
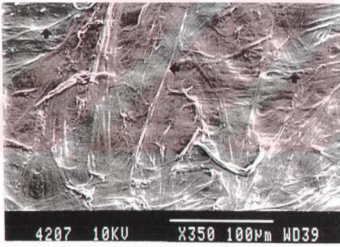
**Resim 31:** Kobay kontrol 40.gün kondilin anterior bölgesi. Kollagen lif demetlerinin ağlaşmalar yapması (Ok).(X350)



**Resim 32:** Kobay deney 40.gün kondilin anterior bölgesi. Çukurcuklar(Ok) çevresinde yoğun kollagen lifler (KL) ve kırık halkamsı lifler (Ok başı) izlenmekte.(X350)

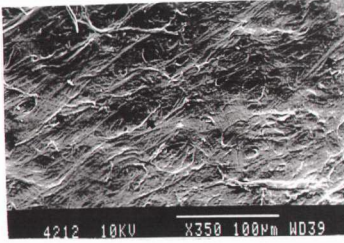
### *Kobay Temporal Komponenti Bulguları*

Temporal kemikte tüm kontrol gruplarında kollagen lifler ince her yöne dağılan ağlaşmalar yaparken 10. gün(Resim 33), 20. gün (Resim 35), 30. gün(Resim 37), 40. gün( Resim 39), deney gruplarında 10. (Resim 34) ve 20. (Resim 36) günlerde kollagen liflerinin kırıklaştığı ve her yönde yayılan ağlaşmalar yaptığı ayırt edildi. 30. (Resim 38) ve 40. (Resim 40) günlerde ise lif kapsamının arttığı, kalın demetlerin her yönde ağlaşmalar yaptığı belirgin olarak görüldü. Özellikle 30. günde kollagen fibrillerin çukurcuklar çevresinde 8 şeklinde defektler yaptıkları gözlemlendi. 40.günde de kollagen fibrillerin daha çok demetler yaptıkları barizdi.

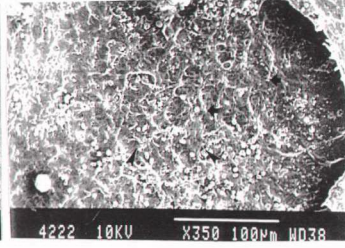


**Resim 33:** Kobay kontrol 10.gün eklemin temporal komponentinin anterior bölgesi. İnce kollagen liflerin her yöne dağılımı gözlenmekte (Ok). (X350)

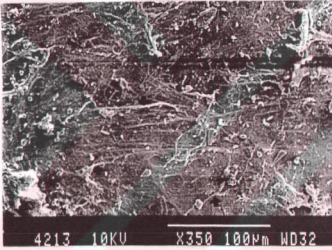
**Resim 34:** Kobay deney 10.gün eklemin temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen liflerde kırıklaşma (Ok) ve her yönde yayılan ağlaşmalar (Ok başı). (X350)



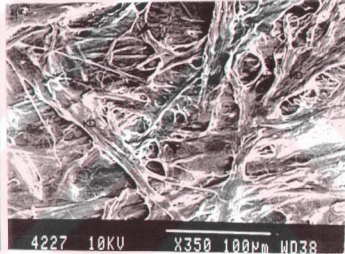
**Resim 35:** Kobay kontrol 20. gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. İnce liflerin her yöne dağılımı(Ok). (X350)



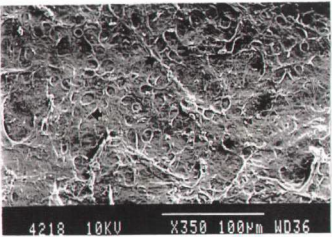
**Resim 36:** Kobay deney 20.gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen liflerde kırıklama (Ok) ve her yönde yayılan ağlaşmalar (Ok başı).(X350)



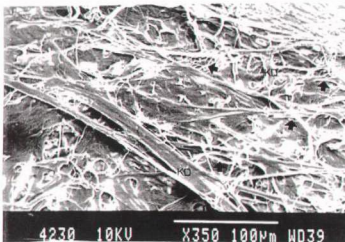
**Resim 37:** Kobay kontrol 30. gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. İnce liflerin her yöne dağılımı(Ok). (X350)



**Resim 38:** Kobay deney 30.gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen lif kapsamının artması ve kalın demetlerin (KD) ağlaşmalar yaptığı izlenmekte (Ok başı). (X350)



**Resim 39:** Kobay kontrol 40.gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. İnce kollagen liflerin her yöne dağılımı gözlenmekte (Ok).(X350)



**Resim 40:** Kobay deney 40.gün eklem temporal komponentinin anterior bölgesi. Kollagen lif kapsamının artması ve kalın demetlerin (KD) ağlaşmalar (Ok) yaptığı izlenmekte.(X350)

## TARTIŞMA

Mandibuler kondilin artiküler kartilaj matriksine ait fibröz komponentlerin yapı ve davranış biçimlerinin bilinmesi TME'in normal fizyolojik ve patolojik değişikliklerinin anlaşılmasında büyük öneme sahiptir. TME ile ilgili bugüne kadar çok sayıda araştırma yapılmış olmakla birlikte dejeneratif değişikliklerin detaylı olarak incelenmesi, artiküler yüzeylerin pürüzlülük derecesi, kollagen fibrillerin dağılımı, kortikosteroidlerin artiküler kartilajın yapısına olan etkisi gibi konularda daha fazla bilgiye gereksinim olduğu değişik otörler tarafından bildirilmektedir<sup>26,11</sup>. Eski tarihli bu çalışmalardan günümüze kadar gelindiğinde, vücudun diğer eklemlerinin yüzey yapısını inceleyen çalışmalar<sup>5,8,11,19,26,39,42,61,72</sup> olmasına rağmen, özellikle son 10 yıl içinde bu konulara açıklık getiren ve doğrudan TME'i bu açılarından inceleyen çalışma olmadığı, bu konuda 1993 yılında Rohlin ve arkadaşlarının<sup>58</sup> yaptığı araştırma ile sınırlı kalındığı izlenmektedir.

TME'in kırıkdağı, embriyolojik olarak diğer eklemlere göre nispeten daha geç ortaya çıkması ve membran kemiğine eşlik etmesi nedeniyle sekonder kırıkdağ olarak sınıflandırılmaktadır. Bu tip kırıkdağlar değişik açılardan uzun-kemiklerin primer eklem kırıkdağlarından morfolojik olarak farklılıklar göstermektedir<sup>10</sup>.

Bu farklılıklar primer ve sekonder kırıkdağların hem fonksiyonel hem de hormonal etkilere farklı cevaplar vereceğini düşündürmektedir. Örnek

olarak primer ve sekonder kırıkdağlar somatotropik hormon ile A, C, D vitaminlerine farklı cevap vermektedirler. Yine primer ve sekonder kırıkdağlar mekanik basınçlara da farklı cevap verirler. Transplantasyon ve organ kültür çalışmaları, mandibuler kırıkdağta kondrogenezis sağlamak için mekanik basınca gerek olduğunu primer eklem kırıkdağlarında böyle bir basınca gerek olmadığını göstermiştir<sup>10</sup>.

Eklem çeşitli etmenler ile etkilendiğini gösteren bu bilgiler uzun süre ve yüksek dozda sistemik kortikosteroid kullanımının da değişikliklerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Kaynak bilgileri birlikte değerlendirildiğinde, sekonder kırıkdağ yapısındaki TME'de fibrokartilaj yapının sistemik kortikosteroid ile etkilene derecesi incelenmeye değer görülmüş ve bu çalışma planlanmıştır.

Deney materyali olarak rat ve kobay seçilmiştir. Ghadially<sup>19</sup> yapılacak çalışmaların yeni elde edilmiş dokularda yapılması gerektiğini dolayısıyla bu incelemelerin hayvanlarda yapılmasının uygun olacağını ayrıca artiküler kartilajın genel yapısı açısından türler arasında farklılık olmadığından hayvansal çalışmaların dezavantaj getirmeyeceğini bildirmiştir. Buna karşın Parillo ve Fauci<sup>52</sup> sıçan, rat ve tavşanın kortikosteroidlere karşı hassas, kobay, maymun ve insanın ise dirençli olduklarını bildirmekte buna bağlı olarak bu değişik türlerde yapılan uygulamalarda farklı sonuçlar alınacağını açıklamaktadır. Nitekim Gibson ve arkadaşları<sup>20</sup> maymunlar üzerinde enteraartiküler steroid uygulaması ile yapısal değişikliklerin saptanmadığını halbu ki tavşanlarda yapılan benzer çalışmalarda ciddi



farklılıklar olduğunu bildirmektedir. Bu çalışmada birbirlerinden farklı olduğu bildirilen bu iki ayrı grup hayvandan birer model seçerek sistemik kortikosteroid uygulamasının değişik türlerde eklem yüzey yapısını etkileyip etkilemediğini aynı çalışma kapsamında araştırmak istedik.

Lundgren ve arkadaşları<sup>37</sup> renal transplantasyonlu hastalarında immun sistemi baskılamak ve rejeksiyonu önlemek amacıyla cyclosporine A, hidrokortizon ve metilprednizolonu kombine olarak uygulamışlardır.

Antienflamatuar etki süresi bakımından kortikosteroidler sınıflandırıldığında kortizon, hidrokortizon, prednizon, prednizolon ve metilprednizolon kısa etkili, triamkinolon orta etkili, betametazon ve deksametazon uzun etkili olarak sınıflandırılmaktadır<sup>43</sup>.

Mineralokortikoid aktivite bakımından hidrokortizon belirgin bir etki oluştururken, prednizon ve prednizolon orta düzeyde, metilprednizolon triamkinolon ve deksametazon ise minimal veya yok denecek düzeyde az etki oluşturur. Mineralokortikoid aktivite yüksek derecede olduğunda elektrolit dengesinde bozukluğa ve dolayısıyla sodyum ve su retansiyonu ile potasyum atılımında artışa neden olmaktadır<sup>71,73</sup>. Metilprednizolon glukokortikoid aktivitesi bakımından kortizolle karşılaştırıldığında kortizole oranla 4-5 kat daha fazla etki göstermektedir<sup>43</sup>.

Roiese ve arkadaşları<sup>59</sup> metilprednizolonun erken ve geç dönemde kompleman sistemi üzerine etkilerini araştırmış ve yüksek dozda uygulanan

metilprednizolonun kompleman sisteminin başlangıç aşamasını aktive ederken sonlanma aşamasını inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Szefler ve arkadaşları<sup>67</sup> yaptıkları çalışmada metilprednizolonun prednizolona kıyasla doku konsantrasyonun daha fazla olduğunu ve vücutta sistemik olarak uygulandığında metilprednizolonun daha uzun süre kaldığını göstermişlerdir.

Steroidler ile yapılan çalışmalara baktığımızda glukokortikoidler içinde enteraartiküler enjeksiyonlarda triamkinolon<sup>65</sup>, ve hidrokortizon<sup>5,39</sup>, sistemik olarak metilprednizolon<sup>6,63,66,67</sup>, prednizolone<sup>67</sup> ve hidrokortizon<sup>26</sup> kullanılmıştır.

Çalışmamızda metilprednizolonun tercih sebebi minimal mineralokortikoid aktivite, minimal adrenal supresif etki ve uzun biyolojik etki göstermesi nedeniyle diğer kortikosteroidlere üstünlük sağlamasındadır<sup>6,63,66</sup>.

Hayvanların deney grubuna günde 20 mg/kg metilprednizolon sodyum süksinat I.V. olarak verilmiştir. Bu doz daha önce deneysel organ transplantasyonu uygulanan ratlara immunosupresif etki için verildiği bildirilen kortikosteroid dozu ile aynıdır<sup>58</sup>. Ancak kobaylarda bu tür bir çalışma yapılmadığından yönlendirici bir miktar saptanamamış ve standardizasyonu sağlamak için aynı doz metilprednizolon uygulanmıştır.

İlaçların sistemik etkilerini araştıran çalışmalarda kobay ve ratlara entavenöz uygulama kulak ve kuyruk altı venlerden yapılmaktadır<sup>3,23</sup>. Ancak

tekrarlayan günlük dozlarda damarların travmatize olması söz konusudur. Bu düşünce ile çalışmada entavenöz uygulama için venöz dolaşımın yoğun olduğu entrapritoneal bölge seçilmiştir.

Bouvier ve Zimny<sup>10</sup> mekanik kuvvetlerin ratların kondiler kırıkdağının yüzey morfolojisi üzerine etkisi isimli makalelerinde ratları yumuşak, sert ve kombine diyetle besleyerek mekanik kuvvetlerin artiküler kartilaj üzerine etkisini incelemişlerdir. Yumuşak diyet gruplarında düzgün poroz olmayan eklem yüzeyi, sert diyet gruplarında daha pürüzlü ve daha poroz eklem yüzeyine sahipken, kombine diyet grubunda ise ikisinin arasında bir görünüm elde etmişlerdir.

Bouvier ve Hylander<sup>9</sup> yavru ratlarda diyet içeriğinin yüz ve kafatasına ait büyüme etkisini incelemişler, sert diyet uygulananlarda kondiler büyüklüğün yumuşak diyet alanlara nazaran daha fazla olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu bilgilerin ışığı altında bu çalışmada rat ve kobaylara standardizasyon açısından kombine diyet uygulanmıştır.

Mankin ve Conger<sup>39</sup> kortikosteroid alımı sonrası gelişen eklem kırıkdağı dejenerasyonunun ciddi bir yan etki olduğuna dikkat çekmişlerdir. Steroidlerin lokal enjeksiyonu sonrası meydana gelen kollagen metabolizmasındaki bozuklukların enjeksiyondan sonraki ilk on saat içinde geliştiğini bildirmişlerdir

Montgomery ve arkadaşları<sup>43</sup> ve Sisk ve arkadaşları<sup>66</sup> glukokortikoid kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkilerin daha çok uzun süreli

kullanıma bağılı olarak ortaya çıkabileceğini ve kısa süreli ve tek doz uygulamalarında böyle bir riskin bulunmadığını bildirmişlerdir. Yine Gersama ve Baker<sup>18</sup> glukokortikoste-roidlerin 3 günü aşan dozlarda yara iyileşmesinde komplikasyon oluşturacağını bildirmişlerdir. Kaynaklarda doğrudan sistemik etkiye bağılı komplikasyon belirme günlerine ait kesin bilgi yoktur. Sadece Rohlin<sup>58</sup>'in çalışmasında hayvanlar 10. ve 38. günlerde değerlendirilmişlerdir. Bu nedenle biz de çalışmamızda sistemik kortikosteroid uygulamasına bağılı komplikasyonların yerleşeceğini düşündüğümüz 10., 20., 30. ve 40. günlerde deneyleri sonlandırmayı düşündük.

1963 yılında kullanıma giren scanning elektron mikroskop(SEM)'u yüzey analizlerinin 3 boyutlu olarak gösterilmesinde kullanılmaktadır. SEM bir çok araştırmacı tarafından artiküler kartilajın<sup>8,9,10,13,14,19,26,35,36,46,61,68,69,72</sup>, kan hücrelerinin, damarsal yapıların ve yumuşak doku yüzeylerinin incelenmesinde<sup>12,17,22,60,31,41</sup> kullanılmıştır. Ayrıca steroidlerin azaltılmış günlük dozlarının( 1-5 mg/kg) bile kondrositlerde, piknotik nüklea ve azalmış endoplazmik retikulumda dejeneratif değişikliklere sebebiyet vereceği elektron mikroskopta incelenebilmektedir<sup>26</sup>.

İmmunosupresyon uygulanan vakalarda detayların ışık mikroskobu yerine elektron mikroskobu ile çok daha net olarak izlendiği bildirilmiştir<sup>22</sup>. Scanning elektron mikroskobu artiküler kartilajın değişik bölgelerindeki kollagen fibrillerinin farklılıklarının anlaşılmasında kullanılabileceği için ışık mikroskobuna karşı bir üstünlük sağlamaktadır<sup>13</sup>. Bu avantajların hepsi göz önünde bulundurulacak çalışmamızda fibröz artiküler yüzeylerin incelenmesinde scanning elektron mikroskobu kullanılmıştır.

Bloebaum ve Wilson<sup>8</sup> yetişkin ratlarda femoral artiküler kartilaj yüzeyinin morfolojisini incelemişlerdir. Yetişkin ratlarda femoral kondilin kuvvet binen bölgelerin artiküler kartilajında normal düzgünlükte olduğunu, kuvvet binmeyen bölgelerinde artiküler kartilajının yüzeyinin düzensizlikler içerdiğini bunların da 8-15 µm arasında olduğunu rapor etmişlerdir.

De Bont ve arkadaşları<sup>13</sup> mandibuler kondilin artiküler kartilajında kollagen fibrillerin diziliş biçimlerini ışık mikroskobu ve scanning elektron mikroskobu ile incelemişlerdir. Scanning elektron mikroskobik incelemelerinde eklem her bölgesinde kollagen fibrillerin yapısının iyi organize olduğunu ve ham pamuk görünümündeki küçük fibrillerin artiküler yüzeyde organizasyonsuz biçimde uzandıklarını göstermişlerdir. Kollagen fibrillerinin dizilişlerinin esasen sagittal düzlemde olduğunu, bunun sebebinin de mandibuler kondilin transvers düzlemde çok sagittal düzlemde hareket etmesinin olduğunu bildirmişlerdir.

Luder ve Schroeder<sup>35</sup> maymunlarda yaptıkları çalışmada düşük büyütmede kondiler eklem yüzeyinin ön kısımları çok az yada az düzgün görülmüştür. Görünen tüm düzensizlikleri yün gibi materyal kümeleri ve bazen de çapı 6-8 µm olan küresel parçacıklar olarak tesbit etmişlerdir. Ön bölgede görünen yüne benzer materyal dışında 15-20 µm uzunluğunda ve 8-12 µm genişliğinde elipsoid veya lens şekilli, düz kabarıklıklar olduğunu ve 80-140 nm kalınlığında fibrillerden oluşan bir ağın kolayca tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Bu araştırmada da TME'in fonksiyon gören kısmı olan ve literatürlerde normal olarak artiküler kartilaj matrisinin daha çok belirginlik gösterdiği bildirilen anterior kısımlarından incelemeler yapılmıştır.

Clarke<sup>11</sup> insan artiküler yüzeylerinin konturlarını incelediği retrospektif çalışmasında eklem yüzeylerinde tesbit edilen çukurcukların altta büzülmüş olarak duran kondrositlerin olası yansımalarının artifaktları olabileceğini, doku hazırlanması sırasında meydana gelebilecek teknik aksaklıkların eklem yüzeylerini etkileyebileceğini dolayısıyla bunların örneklerin hazırlanması esnasında göz önünde bulundurulmasını bildirmiştir.

Ghadially ve arkadaşları<sup>19</sup> 1984 yılında yaptıkları çalışmada kemiğe yapışık olarak incelenen kıkırdak yapıları ile kemikten ayrılmış şekilde incelenen kıkırdak yapıları arasında farklılık olduğunu dolayısıyla yapılan çalışmalarda kıkırdak dokusunda minimal bir travma ile çalışılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da kondiler ve temporal komponentleri çıkardıktan sonra materyalleri scanning elektron mikroskopik inceleme için hazırlarken komponentlerin fibrokartilaj dokusunun zarar görmemesi için minimal travma altında çalışılmıştır.

Silbermann ve arkadaşları<sup>65</sup> maymunlarda 1 hafta süreyle günde 20 mg triamkinolonun enteraartiküler ve entramusküler enjeksiyonları sonrasında TME'de meydana gelebilecek değişiklikler üzerine deneysel bir çalışma yapmışlar ve artiküler kartilajda birçok destrüksiyonların olduğunu ve artiküler kartilajın altında bulunan kemiğin lameller yapısında enteraartiküler enjeksiyondan etkilendiğini bildirmişlerdir.

Moshurcak ve Ghadially<sup>46</sup> süperfisyal kartilaj değişikliklerini; yüzeysel soyulmalar, fibrilasyon ve/ veya yüzeysel soyulmalar, süperfisyal alanın

dairesele defektleri şekilde bildirmiştir. Tavşan, kedi, maymun ve insan artiküler kartilajlarında yaptıkları scanning elektron mikroskobik incelemede artiküler yüzeyde meydana gelebilecek defektlerin, yüzeyde yerleşmiş fibrillerin bölünmesiyle ve kartilaj yüzeyinde sarkık parçalar ve iplikçikler şeklinde oluşabileceğini bildirmiştir.

Behrens ve arkadaşları<sup>5</sup> glukokortikoidlerin entraartikuler enjeksiyonu ile ilgili çalışmalarında tavşanlarda hidrokortizonun diz artiküler yüzeyinde meydana getirdiği değişiklikleri incelemiştir. Lokal etkiler olarak fibrilasyon alanlarını, fissur ve kist formasyonunu göstermişlerdir. Sonuç olarak da glukokortikoid enjeksiyonunun yapılması planlanan hastalarda yan etkilerinde göz önünde bulundurulması gerektiğini savunmuşlardır.

Higuchi ve arkadaşları<sup>26</sup> hidrokortizonun sistemik olarak uygulanması sonrası tavşan kalça eklemine meydana gelen dejeneratif değişiklikleri elektron mikroskobu ile incelemişler ve uygulamanın eklemlerin artiküler kartilajının yüzeyel, orta ve derin bölgelerindeki patolojik bulguları gözlemlemişlerdir. .

Bizim çalışmamızda da sistemik kortikosteroid uygulaması yapılan rat ve kobaylarda, kortikosteroidlerin lokal uygulamalarının ilk evrelerinde görülen dejeneratif değişikliklere benzer bulgular elde edilmiştir. Kartilaj değişikliklerinde fibrilasyon alanları ve özellikle 40. günlerde bozulan liflerin çukurcuklar çevresinde halkalar şeklinde birleşerek dairesele defektler yaptığı bariz olarak görülmüştür.

Rusanen ve arkadaşlarının<sup>61</sup> lokal steroid etkisini araştırdıkları çalışmalarında artiküler dejenerasyon, aynı çalışmacıların sınıflandırmasına gore Sınıf III bu çalışmada ise ağırlıklı olarak Sınıf II ıkmıştır. Bu farklılık buyok bir olasılıkla ilacın verilif şekline, yani diğer çalışmada uygulandığı gibi tekrarlayan lokal enjeksiyonların kıkırdağın yapısını olumsuz etkilemesine bağlı olabilir.

De Bont ve arkadaşları<sup>14</sup> 1985 yılında yaptıkları osteoartritlik eklem yuzeyinde scanning elektron mikroskobu incelemelerinde; eklem yuzeyinde değişik boyutlarda fibril ve fiberler bazı örneklerde de eklem yuzeyinin yaygın sinovyal debris ile örtülü olduğunu tesbit etmişlerdir. Normal görünen kollagen lifleri arasında veya üzerine 1-2  $\mu\text{m}$  çaplı dev, kıvrımlı fiberler gözlemlenmişlerdir. Bu çalışmada ratların temporal komponentinin kontrol grubunun 40. gününde kollagen lif ağlaşmalarının arasındaki bölgede amorf bir madde tesbit edilmiştir. Bu amorf maddenin komponentlerin hazırlanması esnasında yabancı bir madde ile temas suretiyle bulaştığı düşünülmüştür.

Akerman ve arkadaşları<sup>1</sup> insanlarda yaptıkları otopsi çalışmalarında bilateral olarak TME'de meydana gelen dejeneratif değişiklikleri ve deviasyonları incelemişlerdir ve dejeneratif değişikliklerin % 32 kondilde, %30 diskte, %38 temporal komponente olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada disk incelenmediği için bulguları belli yüzdelerde karşılaştırma şansı yoktur, ancak değişiklikler ağırlıklı olarak kondiler komponentten yanadır.



Rohlin ve arkadaşları<sup>58</sup> yüksek doz ve uzun süreli kortikosteroid uygulanmasına bağlı olarak kondilin artiküler yüzeye ait mikrografilerinde düzgün yüzey elde edildiğini ve bazı kondillerde de dalgalanmaların belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Normal ve steroid uygulanmış ratların kondillerinde dairesel defektler ve /veya yaygın fibrilasyon alanları tesbit edilmiş ve bu değişikliklerin şiddeti 38. günde, 10. gün ve kontrol grubundan farklı olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular bu yönü ile Rohlin'in çalışmasını tam olarak desteklemektedir. Gerçekten hem rat hem de kobay deney gruplarında 10.günden itibaren fibrilasyon alanlarında ve dairesel defektlerde belirgin bir artış olmuştur ve bu kontrol grubu ile farklılık arzetmektedir. Ancak Rohlin ve arkadaşlarının<sup>58</sup> çalışmasında kondilin yüzey yapısı ile temporal komponent karşılaştırıldığında temporal komponentin yüzeyinin daha pürüzlü olduğunu izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda Rohlin ve arkadaşlarının<sup>58</sup> artiküler yüzeye ait bulgularına paralel değişiklikler bulunmasına rağmen TME'in her iki deney grubunda da kondiler komponenti, temporal komponente göre sistemik kortikosteroid uygulamasından daha fazla etkilenmiş olarak bulunmuştur. Bunun sebebi kondilin diskten ayrılarak incelenmesi olabilir. Nitekim Rohlin ve arkadaşları<sup>58</sup> kondili diskle birlikte incelemişler ve ayrılarak incelenen durumlarda kondilin aleyhine bariz farklılıklar olabileceğini açıklamışlardır.

Kobay ve rat deney grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında kobaylarda meydana gelen değişiklikler daha fazladır. Bu bulgu enteraartiküler uygulama ile kobay, maymun ve insanı steroidlere karşı dirençli, sıçan, rat ve

tavşanı ise hassas olarak gösteren<sup>52</sup> bilgilerle tam uyumlu değildir. Ancak türleri gruplandıran çalışmalar kobay ve insanı aynı grupta değerlendirmesi açısından dikkate değerdir. Her ne kadar deneysel çalışma sonuçları insanlara tam olarak uygulanamasa da türler arasında elde edilebilen benzer sonuçlar doğrultusunda uzun süreli ve yüksek dozda kortikosteroid uygulamasının insan TME fibrokartilaj yapısında değişiklik yapabileceği ve incelenmesi gerektiği konusunu ortaya çıkartmaktadır.

## SONUÇLAR

Bu deneysel çalışmadan elde edilen bulgular doğrultusunda aşağıdaki orijinal sonuçları sıralayabiliriz:

1-Sistemik olarak uzun süreli ve yüksek dozda kortikosteroid uygulaması hem rat hemde kobaylarda artiküler yüzeyde kollagen liflerin kalınlık, dağılım ve bağlantılarında farklılıklar yapmaktadır.

2-Rat ve kobaylarda kortikosteroid kullanımı hem kondiler komponenti hem de temporal komponenti kontrol gruplarına göre daha fazla etkilemektedir.

3-Rat ve kobay deney gruplarında kondiler komponent temporal komponente göre daha fazla etkilenmektedir.

4-Rat ve kobaylar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında kobaylarda artiküler kartilaj hem kondiler hemde temporal komponent açısından daha fazla etkilenmektedir.

5-Deney gruplarında patolojik değişiklikler uygulama süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Diğer çalışmaları destekleyen sonuçlar:

1-Artiküler yüzeye ait patolojilerin değerlendirilmesinde scanning elektron mikroskobu diğer tanı yöntemlerine göre üstünlük gösterir.

2-Artiküler yüzeye ait incelemeler yapılmak istendiğinde, incelemelerin eklem komponentlerinin aktif fonksiyon gören kısmı olan komponentlerin anterior kısımlarından yapılması gerekir.

3-Kortikosteroidlerin sistemik etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalarda metilprednizolon tercih edilebilir bir ilaçtır.

4-TME'de artiküler yüzeye ait incelemeler yapılmak istendiğinde TME'i etkileyebilecek lokal faktörlerinde göz önünde bulundurulması gerekir.

5-Sistemik uygulama ile karşılaştırıldığında kortikosteroidlerin lokal olarak uygulanması eklemin kartilaj yapısını daha fazla bozabilir.

## ÖZET

Bu araştırmada sistemik olarak uygulanan yüksek doz ve uzun süreli kortikosteroidlerin TME'in kondiler ve temporal komponentinin artiküler yüzeyine yaptığı değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamızda ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 20 adet vister albino türü rat ve ağırlıkları 400-500 gram arasında değişen 20 adet albino türü kobay kullanılmıştır. 14'er adet rat ve kobaya günde iki defa 10 mg/kg metilprednizolon sodyum süksinat entraperitoneal olarak uygulanmıştır ve 6'şar adet rat ve kobaya kontrol olarak metilprednizolon sodyum süksinatla aynı miktarda serum fizyolojik entraperitoneal olarak uygulanmıştır. Deney hayvanları 10., 20., 30. ve 40. günlerde öldürölerek temporal ve kondiler komponentinin artiküler yüzeyleri scanning elektron mikroskopunda çeşitli büyötmelerde incelenmiştir.

Sonuçta sistemik olarak uzun süre ve yüksek dozda kortikosteroid uygulamasının, her iki deney grubunda da artiküler yüzeyde kollagen liflerin kalınlık, dağılım ve bağlantılarında değişiklikler yaptığı, kondiler komponentin temporal komponente göre ve kobayların ratlara göre daha fazla etkilendiği, patolojik değişikliklerin ilacın uygulama süresi ile arttığı ve uygulamanın değişik türlerde farklı sonuçlar verdiği kanısına varılmıştır.

## SUMMARY

The aim of this study is to evaluate the effects of systemic high-dose and long-term use of corticosteroids on articular surfaces of condylar and temporal components of temporomandibular joint.

20 vister albino rats about 200-250 gr. and 20 albino guinea pig about 400-500 gr. were used in this study. 10 mgr/kg methylprednesolone sodium succinate was given to 14 rats and guinea pigs two times a day intraperitoneally and the same dose of saline was injected to 6 rats and guinea pigs as controls. The animals were killed on 10th., 20th., 30th. and 40th. days and the articular surface of temporal and condylar components were examined with scanning electron microscopy at various magnifications.

As a result, it is observed that, systemic long term uses of corticosteroids at high doses can cause changes on thickness, connection and dispersion of collagen fibers on articular surface in both of the test groups. This effect is established to be more on condylar component and on guinea pigs, the pathological differences increasing directly proportional with the application days.

## KAYNAKLAR

1. Akerman, S., Rohlin, M., Kopp, S.: Bilateral degenerative changes and deviation in form of temporomandibular joints, *Acta Odontol. Scand.*, 42:204-214. (1984).
2. Arnold, M., Schrieber, L., Brooks P.: Immunosuppressive Drugs and Corticosteroids in The Treatment of R.A., *Drugs*, 36(3): 335-339. (1988).
3. Baker, H.J., Lindsey, J.R., Weisbroth, S.H.: *The Laboratory Rat Research Applications Vol:II*, Academic Press, Inc., San Diego, New York, Berkeley, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto, 19-22,259-269. (1980).
4. Bancroft, J.D., Stevens, A.: *Theory and Practice of Histological Techniques*, Second Ed., Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne, New York, 467-547. (1982).
5. Behrens, F., Shepard, N., Mitchell, N.: Alteration of rabbit articular cartilage by intra-articular injections of glucocorticoids, *The J. of Bone and Joint Surg.*, 57-A(1): 70-75. (1975).
6. Beirne, O.R., Hollander, B.: The effect of methyprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 61: 134-138. (1986).
7. Bell, W. E.: *Orofacial Pains Classification, Diagnosis, Management*, 4Th. Ed. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, London, Boca Raton, 285-331.(1989).

8. Bloebaum, R.D., Wilson, A.S.: The morphology of the surface of articular cartilage in adults, *J. Anat.*, 131(2):333-346. (1980).
9. Bouvier M., Hylander W.L.: The effects of dietary consistency on gross and histologic morphology in the craniofacial region of young rats, *The American Journal Of Anat.* 170: 117-126. (1984).
10. Bouvier, M., Zimny M.L.: Effects of mechanical loads on surface morphology of the condylar cartilage of the mandible in rats, *Acta anat.*: 129: 293-300. (1987).
11. Clarke, I.C.: Human articular surface contours and related surface depression frequency studies, *Ann. Rheum. Dis.*, 30: 15-23. (1971).
12. Deitemeyer, D., Yunker, R.L., Ashraf, M., Subbiah, M.T.R.: Effect of glucocorticoid administration early in life on aortic prostaglandin synthesis and morphology in atherosclerosis-susceptible pigeons, *Exp. Clin. Endocrinol.* 85(2): 147-154. (1985).
13. De Bont, L.G.M., Boering, G., Havinga, P., Liem, R.S.B.; Spatial arrangement of collagen fibrils in the articular cartilage of the mandibular condyle: A light microscopic and scanning microscopic study, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 42: 306-313. (1984).
14. De Bont, L.G.M., Boering G., Liem, R., Havinga, P.: Osteoarthritis of the temporomandibular joint: A light microscopic and scanning electron microscopic study of the articular cartilage of the mandibular condyle, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 43: 481-488. (1985).



15. Dere, F.: *Anatomi Cilt:II, Okullar Pazarı Kitabevi, Adana, 447-451.*(1989).
16. Fonseca, R.D., Walter, R.V.: *Oral and Maxillofacial Trauma Vol: I, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, 223-278.* (1991).
17. Galili, U., Leizerowitz R., Moreb, J., Gamliel, H., Gurfel, D., Polliack, A.: *Metabolic and ultrastructural aspects of the in vitro lysis of cronic lymphocytic leukemia cells by glucocorticoids, Cancer Research, 42: 1433-1440.* (1982).
18. Gersema, L., Baker, K.: *Use of corticosteroids in oral surgery, J. Oral and Maxillofac. Surg., 50: 270-277.* (1992).
19. Ghadially, F.N., Yong, N.K., Lalonde, J-M.A.: *A transmissions electron microscopic comparison of the articular surface of cartilage processed attached to bone and detached from bone, J. Anat., 135(4): 685-706.* (1982).
20. Gibson, T., Burry, H.C., Poswillo, D., Glass, J.: *Effect of intraarticular corticosteroid injections on primate cartilage, Ann. Rheum. Dis., 36(1): 74-79.* (1977).
21. Gionatta, S.L., Wiess, M.H., Apuzzo, M.L.J., Martin, E.: *High dose glucocorticoids in the management of severe head injury, Neurosurgery, 15(4): 497-501.* (1984).
22. Goldberg, M., Lima, O., Morgan, E., Ayabe, H.A., Luk, S., Fredman, A., Peters, W.J., Cooper, J.D.: *A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplatation, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 85: 821-826.* (1983).

- 23.Hafez, E.S.E.: Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals, Lea and Febiger, Philadelphia, 244-257. (1970).
- 24.Harter, J. G., Hall, A.P., Bayles, T.B.: Physiologic studies with single doses of steroid analogs and the implications for long-term alternate day steroid therapy, Arthritis Rheum, 8:445. (1965).
- 25.Hartman, L.C., Bessette, R.W., Baier, R.E., Meyer, A.E., Wirth, J.: Silicone rubber temporomandibular joint (TMJ) meniscal replacements: Postimplant histopathologic and material evaluation, J. of Biomedical Materials Research, 22: 475-484. (1988) .
- 26.Higuchi, M., Masuda, T., Susuda, K., Ishii, S., Abe, K.:Ultrastructure of the articular cartilage after systemic administration of hydrocortisone in rabbit: An electron microscopic study, Clinical Orthopaedics and Related Research, 152: 296-302. (1980).
- 27.Hogevold, H.E., Aasen, A.O., Kierulf, P., Garred, P., Mollnes, T.E., Reikeras, O.: High doses of corticosteroids in total hip replacement, Acta Chir. Scand., 155: 247-250. (1989).
- 28.Jelinek, G.A., Will, R., Dusci, L.J., Potter, J.M., Black, K.A.: Intravenous regional administration of methylprednisolone in rheumatoid arthritis, Rheumatology Int., 11: 147-150. (1991).
- 29.Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, İkinci bas. Cilt: III, Nüve Matbaası, Ankara, 1901-2039.(1983).
- 30.Keith, A.B.: Surgery of the temporomandibular joint, Blackwell Scientific Publications, London, 169-242. (1988).

31. Kikuta, A., Murakami, T.: Microcirculation of the rat adrenal gland: A scanning electron microscope study of vascular casts, *The American Journal of Anatomy*, 164:19-28. (1982).
32. Kruger, G.O.: Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery, 5th. Ed., The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, London, 413-430.(1979).
33. Laskin, M.D.: Oral and Maxillofac. Surgery, The C.V. Mosby Comp., St. Louis, Toronto, London, 16-17,94-95.(1980).
34. Loretto, M.H.: Electron Beam Analysis of Materials, Chapman and Hall L.T.D., London, New York, 39-151.(1984).
35. Luder, H.U., Schroeder, H.E.: Light and electron microscopic morphology of the temporomandibular joint in growing and mature crab-eating monkeys(*Macaca Fascicularis*): the condylar articular layer, *Anat. Embryol.*: 181:499-511. (1990).
36. Luder, H.U., Schroder, H.E.: Light and electron microscopic morphology of the temporomandibular joint in growing and mature crab-eating monkeys(*Macaca Fascicularis*): the condylar calcified cartilage, *Anat. Embryol.*: 185: 189-199. (1992).
37. Lundgren, G., Albrechtsen, D., Brynner, H., Flatmark, A., Frodin, L., Gabel, H. Husberg, B., Klintmalm, G., Maurer, W., Persson, H., Thorsby, E., Groth, C.G.: Role of blood transfusions and HLA matching in cyclosporine-treated renal transplant recipients: A scandinavian multicenter study, *Transplantation Proceedings*, 18(5): 1248-1255. (1986).

38. Luyk, N.H., Anderson, J., Ward-Booth, R.P.: Corticosteroid therapy and the dental patient, *Br. Dental Journal*, 159: 12-17. (1985).
39. Mankin, H. J., Conger, K.A.: The acute effects of intraarticular hydrocortisone on articular cartilage in rabbits, *J. Bone joint surg.*, 48A:1383-1388.(1966).
40. Mc Mahon, F.G.: Corticosteroids in Clinical Practice, *AFP*, 10(4): 132-137. (1974).
41. McMillan, M.D., Smillie, A.C.: Scanning electron microscopy of dimethylbenzanthracene (DMBA)- treated hamster cheek pouch, *J. Oral pathol. Med.* 25: 14-9. (1996).
42. Meachim, G., Ghadially, F.N., Collins, D.H.: Regressive changes in the superficial layer of human articular cartilage, *Ann. Rheum. Dis.*, 24: 23-30. (1965).
43. Montgomery, M.T., Hogg, J.P., Roberts, D.L., Redding, S.W.: The use of glucocorticoids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery, *J. Oral and Maxillofac. Surg.*, 48: 179-187. (1990).
44. Moore, J.R.: *Surgery of the mouth and jaws*, Blackwell. Scientific. Pub., Oxford, 547-639. (1985).
45. Morgan, D.H., Howe, L.R., Hall, W.P., Wamvas, S.J.: *Diseases of the Temporomandibular Apparatus*, The C.V. Mosby Comp., St. Louis, Toronto, 3-7. (1982).

- 46.Moshurchak, E.M., Ghadially, F.N.: A maturation change detected in the semilunar cartilages with the scanning electron microscope, *J. Anat.*, 126(3): 605-618. (1978).
- 47.Mumford, J.M.: *Orofacial Pain Aetiology, Diagnosis and Treatment*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 275-293. (1982).
- 48.Okeson, J.: *Management of temporomandibular disorders and occlusion*, second ed., The Mosby Comp., St. Louis, 181-378. (1989).
- 49.Olson, J.J., Poor, M.M., Beck, D.W.: Methylprednisolone reduces the bulk flow of water across an in vitro blood-brain barrier, *Brain Research*, 439: 259-265. (1988).
- 50.Olstad, O.A., Skjelbred, P.: Comparison of the analgesic effect of a corticosteroid and paracetamol in patients with pain after oral surgery, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 22: 437-442. (1986).
- 51.Öztürk, G.: *Gnatoloji Teori ve Pratiğ Giriş, Ar basım yayım ve dağıtım A.Ş.*, İstanbul, 6-30. (1982).
- 52.Parillo, J.E., Fauci, A.S.: Mechanism of glucocorticoid action on immune processes, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 19: 179-201. (1979).
- 53.Pearce, J.E., Dujovny, M., HO, K.L., Shrontz, C., Ausman, J.I., Berman, S.K., Diaz, F.G.: Acute inflammation and endothelial injury in vein grafts, *Neurosurgery*, 17(4): 626-634. (1985).
- 54.Pedersen, A., Klausen, B.: Glucocorticosteroids and oral medicine, *Journal of Oral Pathology*, 13:1-15. (1984).

55. Peterson, J.L., Ellis E., Hupp, R.J., Tucker, R.M.: Contemporary Oral and Maxillofac. Surg., The C.V. Mosby Comp., St. Louis, 679-99.(1988).
56. Preuss, L.: Allergic reactions to systemic glucocorticoids: A review, *Annals of Allergy*, 55: 772-775. (1985).
57. Rehman, I., Hiatt, N.: Descriptive Atlas of Surgical Anatomy, Mc Graw-Hill Pub., New York, 36-427. (1965).
58. Rohlin, M., Hallberg, E., Nasström, K., Ostrawska S.: Surface structure of the temporomandibular joint in normal and steroid-treated rats : a scanning electron microscopic study, *Scand. J. Dent. Res.* 101: 145-153. (1993).
59. Roeise, O., Garred, P., Mollnes, T.E., Stadaas, J.O., Aasen, A.O.: Methylprednisolone in high doses gives different effects on the early and the late part of complement, *Eur. Surg. Res.*, 22: 41-49. (1990).
60. Ros, M., Ojeda, J.S., Garcia-Porrero, J.A.: Vascular archtitecture modifications in the steroid-induced polycystic kidney, *Nephron*, 40: 332-340. (1985).
61. Rusanen, M., Grönblad, M., Korkala, O.: Scanning electron microscopical study of the effects of crystalloid and water-soluble glucocorticoids on articular cartilage, *Scand. J. Rheumatology*, 15: 47-51. (1986).
62. Sarnat, B.G., Laskin, D.M.: The Temporomandibular Joint: A Biological basic for clinical practice, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 48-59. (1992).

- 63.Schaberg, S.J., Stuller, C.B., Edwards, S.M.: Effect of methylprednisolone on swelling after orthognathic surgery, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 42: 356-361. (1984).
- 64.Schmidt, J.H., Caffee, H.H.: The efficacy of methylprednisolone in reducing flap edema, *Plastic and Reconstructive Surg.*, 86(6): 1148-1151. (1990).
- 65.Silbermann, M., Moredohovich, D., Toister, Z., Azaria, N.: Mechanisms involved in mandibular condylopathy secondary to intraarticular injections of glucocorticoids, *J. Oral Surg.*, 36: 112-117. (1978).
- 66.Sisk, A.L., Bonnington, G.J.: Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 60: 137-145. (1985).
- 67.Szeffler, S.J., Ebling, W.F., Georgitis, J.W., Jusko, W.J.: Methylprednisolone versus prednisolone pharmacokinetics in relation to dose in adults, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 30: 323-329. (1986).
- 68.Taguchi, N., Nakata, S. Oka, T.: Three-dimensional observation of the temporomandibular joint disk in the rhesus monkey, *J. Oral Surg.*, 38: 11-15. (1980).
- 69.Trumpy, I.G., Lyberg, T.: In vivo deterioration of proplast-teflon temporomandibular joint interpositional implants: A scanning electron microscopic and energy dispersive X-ray analysis, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 51: 624-629. (1993).
- 70.Tuğlacı, P.: İngilizce-Türkçe Tıp Sözlüğü, 6. Bas., ABC Kitabevi A.Ş., İstanbul, Ankara, İzmir. (1990).

71. Wilson, C.O., Gisvold, O., Doerge, R.F.: Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 7th Ed., J.B. Lippincott, Philadelphia, 731-823.(1977).
72. Wilson, N.H.F., Gardner, D.L.: The microscopic structure of fibrous articular surfaces: A review, The Anatomical Record, 209: 143-152. (1984).
73. Witiak, D.T., Miller, D.D., Brueggemeier, R.W.: Cholesterol, Adrenocorticoids, and Sex Hormones, in Foye, W.O.: Principles of Medicinal Chemistry, Lea and Febiger, Philadelphia, 433-480.(1974).



## ÖZGEÇMİŞ

15.05 1965 Sinop, Ayancık'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Konya'da tamamladım. 1984 yılında Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinde yüksek öğrenimime başladım. 1984 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 1989 yılında Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında doktora çalışmalarına başladım. 1993 yılında aynı fakültenin adı geçen anabilim dalında araştırma görevlisi kadrosuna atandım. Halen aynı görevde çalışmaktayım.

Evli ve bir çocuk babasıyım.

## TEŞEKKÜR

Tezimin elektron mikroskopik inceleme kısmının yapıldığı Türkiye Petrolleri Anonim Ortaklığı Araştırma Grup Başkanlığında görevli Sayın Mehmet ARAÇ, Mehmet BÜLBÜL ve değerli personellerine, fotoğrafların değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr.Deniz ERDOĞAN ve Araştırma Görevlisi Dr.Gülten ALAN'a ve çalışmalarında bana desteğini esirgemeyen sayın hocalarım ve sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

# **THE EFFECTS OF SYSTEMIC CORTICOSTEROID ADMINISTRATION ON TEMPOROMANDIBULAR JOINT**

**Mustafa Öztürk**

**Counselor of Thesis: Şule YÜCETAŞ**

**Oral and Maxillofacial Surgery Department.**

**1996, Doctorate Thesis**

## **SUMMARY**

The aim of this study is to evaluate the effects of systemic high-dose and long-term use of corticosteroids on articular surfaces of condylar and temporal components of temporomandibular joint.

200-250 gr. and 20 albino guinea pig about 400-500 gr. were used in this study. 10 mgr/kg methylprednesolone sodium succinate was given to 14 rats and guinea pigs two times a day intraperitoneally and the same dose of saline was injected to 6 rats and guinea pigs as controls. The animals were killed on 10th., 20th., 30th. and 40th. days and the articular surface of temporal and condylar components were examined with scanning electron microscopy at various magnifications.

As a result, it is observed that, systemic long term uses of corticosteroids at high doses can cause changes on thickness, connection and dispersion of collagen fibers on articular surface in both of the test groups. This effect is established to be more on condylar component and on guinea pigs, the pathological differences increasing directly proportional with the application days.

# **SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD UYGULAMASININ TEMPOROMANDİBULAR EKLEME ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

**Mustafa Öztürk**

**Tez Danışmanı: Şule YÜCETAŞ**

**Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı**

**1996, Doktora Tezi**

## **ÖZET**

Bu araştırmada sistemik olarak uygulanan yüksek doz ve uzun süreli kortikosteroidlerin TME'in kondiler ve temporal komponentinin artiküler yüzeyine yaptığı değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamızda ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 20 adet vister albino türü rat ve ağırlıkları 400-500 gram arasında değişen 20 adet albino türü kobay kullanılmıştır. 14'er adet rat ve kobaya günde iki defa 10 mg/kg metilprednizolon sodyum süksinat entrapitoneal olarak uygulanmıştır ve 6'şar adet rat ve kobaya kontrol olarak metilprednizolon sodyum süksinatla aynı miktarda serum fizyolojik entrapitoneal olarak uygulanmıştır. Deney hayvanları 10., 20., 30. ve 40. günlerde öldürülerek temporal ve kondiler komponentinin artiküler yüzeyleri scanning elektron mikroskopunda çeşitli büyütmelelerde incelenmiştir.

Sonuçta sistemik olarak uzun süre ve yüksek dozda kortikosteroid uygulamasının, her iki deney grubunda da artiküler yüzeyde kollagen liflerin kalınlık, dağılım ve bağlantılarında değişiklikler yaptığı, kondiler komponentin temporal komponente göre ve kobayların ratlara göre daha fazla etkilendiği, patolojik değişikliklerin ilacın uygulama süresi ile arttığı ve uygulamanın değişik türlerde farklı sonuçlar verdiği kanısına varılmıştır.