

TC  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE  
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM RAHATSIZLIKLARINDA  
NAPROKSEN SODYUM VE COX-2 İNHİBİTÖRLERİ, LÖKOSİT  
FORMÜLÜ VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ VE KLAMİDYA  
TRAKOMATİS VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

738364

DOKTORA TEZİ

Dt. Serkan POLAT

TC SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE  
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Derviş YILMAZ

Haziran, 2002

## İÇİNDEKİLER

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| İÇİNDEKİLER .....     | i   |
| TABLOLAR DİZİNİ ..... | ii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....  | iii |
| GİRİŞ ve AMAÇ.....    | 1   |
| GENEL BİLGİLER .....  | 3   |
| GEREÇ ve YÖNTEM.....  | 59  |
| BULGULAR .....        | 68  |
| TARTIŞMA .....        | 78  |
| SONUÇ .....           | 103 |
| ÖZET.....             | 105 |
| SUMMARY .....         | 107 |
| KAYNAKLAR .....       | 109 |
| EKLER.....            | 120 |
| ÖZGEÇMİŞ .....        | 127 |
| TEŞEKKÜR.....         | 128 |

## TABLolar DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1.</b> Kùltür/Antijen saptama yöntemleri .....                   | 32 |
| <b>Tablo 2.</b> COX izoformlarının özellikleri .....                      | 36 |
| <b>Tablo 3.</b> NOS tipleri .....   | 46 |
| <b>Tablo 4.</b> Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri.....     | 69 |
| <b>Tablo 5.</b> SCL-90-R sonuçları.....                                   | 70 |
| <b>Tablo 6.</b> Anamnez bulguları. ....                                   | 71 |
| <b>Tablo 7.</b> Ağrı ve fonksiyon dereceleri .....                        | 73 |
| <b>Tablo 8.</b> Kas ağrı ortalamaları. ....                               | 75 |
| <b>Tablo 9.</b> Nitrit ve nitrat değerleri .....                          | 76 |
| <b>Tablo 10.</b> Lökosit sayıları .....                                   | 76 |
| <b>Tablo 11.</b> İlaçlara bağlı oluşan yan etkiler.....                   | 77 |
| <b>Tablo 12.</b> NSAİİ'lerin COX seçiciliğine göre sınıflandırılması..... | 94 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. TME anatomisi.....  | 3  |
| Şekil 2. Mandibular kondil ve artiküler yüzey .....                          | 6  |
| Şekil 3. Artiküler kıkırdığın histolojisi.....                               | 7  |
| Şekil 4. Kıkırdakta bulunan kollajen ve proteoglikanın şematik görünümü..... | 8  |
| Şekil 5. TME ligamentleri.....   | 11 |
| Şekil 6. TME ligamentleri.....   | 13 |
| Şekil 7. TME'nin yardımcı ligamentleri .....                                 | 14 |
| Şekil 8. TME'yi besleyen damarlar .....                                      | 15 |
| Şekil 9. TME'yi innerve eden sinirler. ....                                  | 16 |
| Şekil 10. Disk deplasmanında eklem hareketi. ....                            | 18 |
| Şekil 11. Redüksiyonlu anterior disk deplasmanında TME hareketi.....         | 19 |
| Şekil 12. Redüksiyonsuz anterior disk deplasmanında TME hareketi.....        | 20 |
| Şekil 13. COX-2 inhibitörlerinin etki mekanizmaları.....                     | 38 |
| Şekil 14. Rofekoksibin kimyasal yapısı .....                                 | 39 |
| Şekil 15. Selekoksin kimyasal yapısı.....                                    | 39 |
| Şekil 16. Nitrik oksit oluşum mekanizması. ....                              | 45 |



|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 17.</b> Artrosentez öncesi anestezi uygulaması. ....                    | 62 |
| <b>Şekil 18.</b> Artrosentez uygulaması .....                                    | 63 |
| <b>Şekil 19.</b> Nitrit standart grafiği.....                                    | 65 |
| <b>Şekil 20.</b> Nitrat standart grafiği.....                                    | 66 |
| <b>Şekil 21.</b> LCx cihazı.....   | 66 |
| <b>Şekil 22.</b> Tedavi öncesi ve sonrası ağrı değerleri (VAS).....              | 73 |
| <b>Şekil 23.</b> Tedavi öncesi ve sonrası maksimum ağız açıklıkları .....        | 74 |
| <b>Şekil 24.</b> Tedavi öncesi ve sonrası ağrısız maksimum ağız açıklıkları..... | 74 |

## GİRİŞ ve AMAÇ

İnatçı ağrı ile karakterize olan, cerrahi veya diğer yöntemler ile tedavide sınırlı başarı elde edilen *temporomandibular eklem düzensizliği* (TMD), oral ve maksillofasiyal cerrahlar için bir sorundur ve tedavideki başarı sınırlı kalmaktadır. Bu sınırlı başarının en önemli sebebi TMD'nin patofizyolojisinin yeterince anlaşılabilmesidir.<sup>9</sup>

1980'li yıllara kadar temporomandibular eklem rahatsızlıklarında disk deplasmanının major role sahip olduğu, deplase diskin; ağrıya, mandibular disfonksiyona, dejeneratif eklem hastalığına ve mandibulanın büyüme bozukluklarına yol açtığı düşünülmüştür. 1980'li yıllardan sonra, gelişmiş teşhis yöntemleri ve tedavilerin tanıtılması ile disk pozisyonunun patolojide en önemli rolü oynadığı fikri şüpheyle karşılanmaya başlanmıştır. Klinik gözlemler, otopsi materyalleri, görüntüleme çalışmaları ve cerrahi bulgular, disk pozisyonunun temporomandibular eklem hastalıklarında major role sahip olduğunu desteklemede başarısız olmuştur.<sup>24,93</sup>

Literatürde halen temporomandibular eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığının nedenleri konusunda farklı görüşler vardır.<sup>31,116</sup>

İnternal düzensizliklerin basit bir disk deplasmanı olmadığı, inflamasyonu da kapsadığı ve çeşitli biyokimyasal maddelerin ve henüz

tanımlanamamış muhtemel faktörlerin de rol oynadığı fikri önem kazanmaya başlamıştır. Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının tedavi stratejisinde ağrı ve inflamasyonun azaltılması fikri ön plana çıkmıştır.<sup>31</sup> Bu nedenle araştırmalar antiinflamatuvar ilaçlar ve mediatörler üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır.<sup>81</sup>

Nitrik oksitin (NO) inflamasyon ve kemik metabolizmasında en önemli mediatör olduğu ifade edilmiştir.<sup>28,81</sup> NO, sinir iletimi, vazodilatasyon, sinir fonksiyonu ve immün sistem için önemli bir endojen mediatördür.<sup>5</sup> Temporomandibular eklemdaki kartilaj dejenerasyonu ile NO arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır.<sup>97</sup> Yüksek miktardaki NO'nun inflamatuvar eklem hastalıklarında önemli bir rol oynadığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.<sup>94</sup>

Son yıllarda inflamatuvar artrit etyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için klamidya trakomatis (KT) enfeksiyonu üzerine de çalışmalar yapılmaktadır.<sup>39,40</sup>

Bu çalışmada; temporomandibular eklem hastalıklarında yaygın olarak kullanılan antiinflamatuvarların etkinlikleri ve yan etkilerinin değerlendirilmesinin yanında, eklem sıvısında bulunan nitrat (NO son ürünü) ve lökosit formülünde tedaviye bağlı meydana gelecek değişimlerin incelenmesi ve KT varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

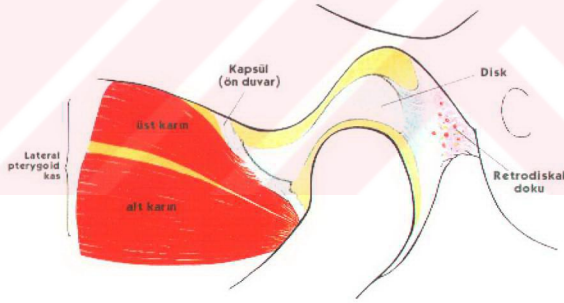
## GENEL BİLGİLER

### TEMPOROMANDİBULAR EKLEM

#### TME ANATOMİSİ

Temporomandibular eklem (TME), tragusun hemen önünde yerleşmiştir.

Temporal kemiğin skuamoz parçasında bulunan glenoid fossa içine yerleşmiş olan mandibular kondil ile bu iki kemiği ayıran artiküler disk, ligament ve kaslardan oluşan kompleks bir yapıdır (Şekil 1).<sup>12,16,77,83</sup>



Şekil 1. TME anatomisi.<sup>85</sup>

Fonksiyonel olarak, TME kompaunt bir eklemdir. Temporal kemiğin ve mandibular kondilin artiküler yüzeyleri ve artiküler diskin üst ve alt yüzeyleri olmak üzere 4 artiküler yüzeyden oluşmuştur. Artiküler disk eklemi iki bölüme

ayırır. Alt bölüm menteşe veya dönme hareketini sağladığı için ginglimoid, üst bölüm kayma hareketini sağladığı için artrodial eklem olarak isimlendirilir. Böylece TME tüm olarak ginglimoartrodial eklem olarak bilinir.<sup>12,16,19,54,77,83</sup>

Fibröz konnektif eklem kapsülünün innervasyonu ve damarlanması zengindir. Kapsülün iç yüzü sinovial sıvı salgılayan sinovial membran ile örtülüdür. Bu nedenden TME sinovial eklem olarak da adlandırılır. Sinovial sıvı, eklem kayganlığını sağlamanın yanında eklem içi yapılarının metabolik ve beslenme ihtiyaçlarını karşılar.<sup>12,16,83</sup>

### ***Kemik Yapılar***

Temporal kemiğin artiküler bölümü üç parçadan oluşur.

1- Glenoid Fossa:

Üç parçanın en büyüğüdür. Artiküler eminens arkasından postglenoid çıkıntıya kadar uzanan konkav bir yapıdır.

2- Artiküler Eminens:

Mediolateral yönde eklem yüzeyi boyunca uzanan yatay kemik tümseğidir. Artiküler eminens TME'nin esas fonksiyon gören bölümü olup genellikle kalın yapıdadır. Artiküler eminens, artiküler tüberkülden farklıdır. Artiküler tüberkül temporal kemiğin zigomatik çıkıntısının kökünde kollateral ligamentlerin yapıştığı noktadır.<sup>83</sup>

### 3- Postglenoid Düzlem:

Artiküler eminensin önündeki düzleşmiş alandır.<sup>83</sup>

İki temporomandibular eklem, sağ ve sol mandibular gövdenin orta hattaki kemik birleşmesi ile birbirine bağlı durumdadır. Bir taraftaki herhangi bir hareket direk olarak diğerini de etkiler. M. massetericus, m. temporalis ve m. pterigoideus kapatma etkisine sahiptirler. Mandibular kapanma hareketi, dişler ile sınırlandırıldığı için, TME dişlerden kuvvetli bir şekilde etkilenir. Bu komponentlerin herhangi birindeki değişim, diğerlerinde uyum sağlama veya sağlayamama yönünde farklılaşmalar ortaya çıkartır. Örneğin diş kaybı veya hatalı yapılmış protezler yoluyla meydana gelen kapanış değişikliği, TME'nin farklı şekillenmesi riskini artırır.<sup>12,16,19</sup> Mandibula kondil yaklaşık mediolateral yönde 15-20 mm genişlikte, anteroposterior yönde 8-10 mm kalınlıktadır (Şekil 2).<sup>16,83</sup>



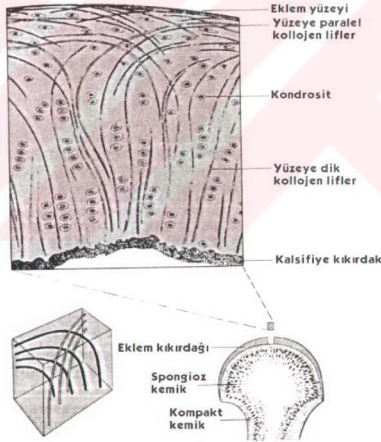
Şekil 2. Mandibular kondil ve artiküler yüzey.<sup>10</sup>

### ***Kıkırdak ve Sinovium***

Sinovial eklemlerin iç yüzeyini döşeyen iki tip doku vardır. Bunlar eklem kıkırdığı ve sinoviumdur. Bu iki yapı ile oluşan ve sinovial sıvı ile dolu olan boşluğa *sinovial kavite* adı verilir.<sup>83</sup>

Temporal kemik ve kondilin artiküler yüzeyleri, bir fibröz bağ doku olan yoğun artiküler fibrokartilaj ile kaplıdır. Bu fibrokartilaj doku, fonksiyonel kuvvetler altında rejenerasyon ve yeniden şekillenme kapasitesine sahiptir. Fibrokartilajın derinliklerinde, özellikle kondilde, kıkırdak veya kemik dokuya dönüşebilen hücrelerin bulunduğu proliferatif bölge vardır. Fonksiyona bağlı oluşan değişimlerin çoğu bu bölgede görülür.<sup>16,83</sup> Fibröz doku, hiyalin kıkırdağa oranla kuvvetleri daha iyi tolere edebilir; yaşlanma ve travmalara daha dayanıklıdır ve iyileşme kapasitesi daha iyidir.<sup>12</sup>

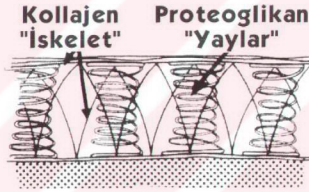
Artiküler kıkırdak; kondrositler, kollajen fibrillerin hücreler arası matriksi, su ve temel madde olarak bilinen fibröz olmayan doldurucu materyalden oluşur. Kondrositler lakuna denilen hollow boşlukları ile çevrelenmişlerdir. Farklı hücre şekilleri ile karakterize olan 3 tabaka şeklinde sıralanmışlardır. Yüzeye yakın bölüm, küçük ve uzun eksenleri yüzeye paralel şekilde düzleşmiş hücreler içerir. Orta bölgedeki hücreler, daha büyük, yuvarlak ve yüzeye dik, silindirik görünümündedirler. Derin bölge en büyük hücreleri içerir. Kemiğe yakın bölümde bir miktar kalsifikasyon meydana gelmiştir. Kıkırdak primer olarak sinovial sıvıdan diffüzyon yolu ile beslenir (Şekil 3).<sup>56,83</sup>



Şekil 3. Artiküler kıkırdığın histolojisi.<sup>56</sup>



Temel madde, plazma, proteinler, glikoz, üre ve kondrositlerin golgi aygıtları tarafından sentezlenen proteoglikan gibi tuzlardan meydana gelir. Proteoglikanlar, kondroidin sülfat ve keratan sülfatın glikozaminoglikan zincirlerine bağlı olan protein çekirdek içeren makromolekülleridir. Proteoglikanlar, besinlerin ve metabolik yıkım ürünlerinin difüzyonunda rol oynarlar. Temel madde, büyük miktarda suyun girişine ve salınmasına izin verir. Bu özelliğin, kırıkdağa, deformasyon ve yüklenme durumlarında karakteristik fonksiyonel esnekliğini verdiği düşünülmektedir (şekil 4).<sup>83</sup>



Şekil 4. Kıkırdakta bulunan kollajen ve proteoglikanın şematik görünümü.<sup>114</sup>

Kapsüler ligament, ince, pürüzsüz, yoğun innervasyona sahip, damarlanması zengin ve epitel içermeyen bir doku olan, sinovial membran ile döşelidir. Sinovial membranı dıştan stratum fibrosum ismi verilmiş olan fibröz bir tabaka sarar. Görünüş itibarıyla bir miktar farklılaşmamış olan sinovial hücreler, hem fagositik hem de salgılama fonksiyonuna sahiptirler. Bu nedenle sinovial membran, sinovial sıvıda bulunan bir glikozaminoglikan olan hiyaluronik asit üretim bölgesi olarak düşünülmektedir. Özellikle artiküler kıkırdak ile yakın

ilişkide olan sinovial hücrelerin, kondrositlere dönüşme kapasitesine sahip oldukları sanılmaktadır. Sinovium, bir yaralanma sonrası hızlı ve tam bir rejenerasyon gösterme kapasitesine sahiptir.<sup>12,83</sup>

Sinovial sıvı, plazmanın filtre edilmiş bir hali olarak düşünülür. Viskoziteden sorumlu olduğu düşünülen hiyaluronik asitin, sinovial sıvıdaki konsantrasyonu yüksektir. Sinovial sıvıda bulunan proteinler, plazma proteinleri ile aynıdır. Ancak, sinovial sıvıdaki protein miktarı toplamda daha düşüktür. Albumin yüzdesi daha fazla iken,  $\alpha$ -2-globulin yüzdesi daha azdır.<sup>83</sup>

Sinovial sıvının fonksiyonları, eklem kayganlaştırılması, parçalanmış debrislerin fagositozu ve artiküler kıkırdağın beslenmesidir.<sup>12,83</sup>

Eklem kayganlaştırılması, sinovial sıvının viskozitesi ve eklem kıkırdağının kendi glikozaminoglikan matriksindeki porlarda bulunan suyun serbest hareketine izin verebilme yeteneği ile ilgili kompleks bir fonksiyondur. Eklem kıkırdağına kuvvet geldiğinde, ilgili bölgede bir deformasyon görülür. Teorik olarak kuvvet uygulanan alanda bulunan suyun, sinovial sıvıya geçtiği düşünülür. Böylece kuvvet uygulanan bölgedeki hiyaluronik asit konsantrasyonu ve sinovial sıvının viskozitesi artar ve eklem yüzeyleri korunur. Kuvvet komşu bölgelere geçiş yaptığında, deformasyon da yer değiştirir. Bu sırada kuvvetten kurtulan bölge, suyu tekrar emerek eski şeklini ve kalınlığını kazanır. Eklem kıkırdağı ve sinovial sıvı arasındaki akımın tam mekanizması bilinmemektedir.

Bununla birlikte, normal fonksiyon gören bir eklem için sürtünme katsayısının, kuru bir ekleme göre 14 kez daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>83</sup>

### ***Artiküler Disk***

Artiküler disk, yoğun fibröz bağ dokudan oluşur; damar ve sinir içermez. Basınca dayanabilecek yapıdadır. Diske lateralden bakıldığında anatomik olarak 3 kısımda incelenebilir.<sup>16,83</sup>

Bunlar anterior bant, merkezi ara bölge ve posterior banttır. Ara bölge en ince bölgedir ve genellikle mandibular kondil ve temporal kemik arasında fonksiyon gören yerdir. Artiküler disk farklı bölümlere ayrılmasına rağmen, gerçekte homojen bir dokudur ve bantlar özel anatomik yapılar içermezler. Disk esnektir ve eklem yüzeylerinin fonksiyonel ihtiyaçlarına adapte olabilir. Artiküler disk, kapsüler ligamente önden, arkadan, medialden ve lateralden yapışmıştır. Lateral pterigoid kasın üst karnının bazı lifleri, diske medialinden tutunurlar. Bu lifler, fonksiyon sırasında diskin mandibular kondilden uzaklaşmasını engellerler.<sup>16,83</sup>

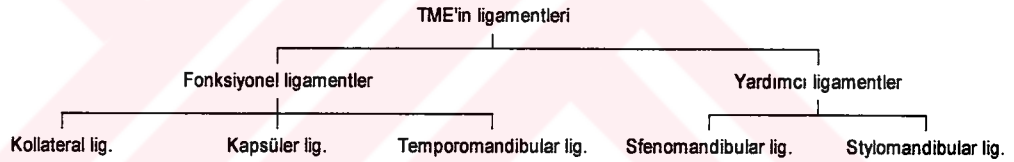
### ***Retrodiskal Doku***

Disk, arka tarafından yüksek derecede damarlanması bulunan, innervasyonu çok iyi olan bir yapı ile birleşir. Bu yapı bilaminer bölge olarak da bilinir ve üst ve alt yüzeyleri sinovial sıvının üretiminde görev alır. Retrodiskal dokunun üst kısmı, elastik lifler içerir ve süperior retrodiskal lamina adını alır. Bu

lifler temporal kemiğin timpanik parçasına bağlıdır ve aşırı kayma hareketi sırasında disk hareketini sınırlama fonksiyonları vardır. Retrodiskal dokunun alt kısmı, inferior retrodiskal lamina adıyla anılır ve esnek olmayan kollajen lifler içerir. Artiküler diski, kondilin artiküler yüzeyinin arka sınırına bağlar. Kondil dönme hareketi yaparken, üzerindeki diskin aşırı dönmesini engellemede görevli olduğu düşünülmektedir.<sup>12,83</sup>

### ***Ligamentler***

Kollajen liflerden oluşan TME ligamentleri, kondilin ve diskin hareketlerini kısıtlar (Şekil 5).<sup>83</sup>

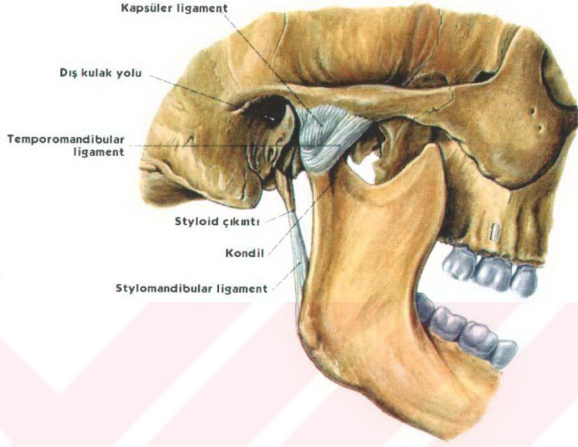


**Şekil 5.** TME ligamentleri.

Kollateral (veya diskal) ligamentler, diski kondilin lateral ve medial kenarlarına bağlar. Diskin kondilden uzaklaşmasını engeller. Böylece disk, kondil kompleksinin düzgün ve eş zamanlı hareketini sağlar. Kollateral ligamentler, kondilin diske göre rotasyonuna izin verirler, ancak kondil kayma hareketi yaptığında diski de beraber hareket ettirirler.<sup>83</sup>

Kapsüler ligament, eklemi tamamen saran ligamenttir. Üstte temporal kemiğin mandibular fossası ve eminensi boyunca, altta kondilin artiküler yüzeyi boyunca uzanır. Kapsüler ligament, eklem boşluklarını ve diski önden, arkadan, medialden ve lateralden sarar. Medialde ve lateralde kollateral ligament ile birleşir. Kapsüler ligamentin fonksiyonu, medial, lateral ve aşağı yönlü kuvvetlere karşı direnç sağlamaktır. Böylece eklem yapılarını bir arada tutar. Eklem aşırı miktarda hareket ettiğinde, hareketi sınırlamak için direnç oluşturur. Kapsüler ligamentin ikinci fonksiyonu, üst ve alt eklem boşluklarında bulunan sinovial sıvıyı korumaktır (Şekil 6).<sup>83</sup>

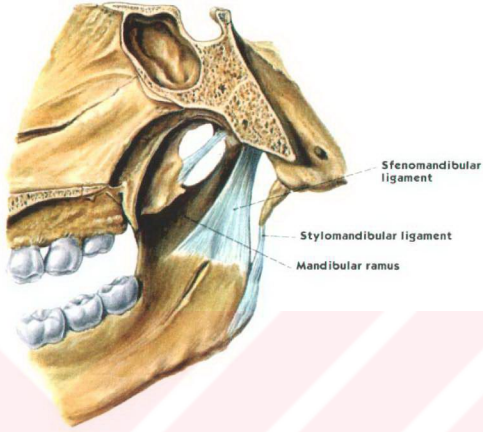
Temporomandibular (lateral) ligamentler, TME'nin lateral kenarında yer alırlar. Temporomandibular ligament, kapsüler ve kollateral ligament gibi medial ve lateral komponentlere sahip değildir. Her bir temporomandibular ligament, farklı fonksiyonlara sahip iki bölümden oluşur. Dış oblik bölüm, zigomatik çıkıntının artiküler tüberkülünün dış yüzünden başlar. Geriye ve aşağı doğru ilerleyerek, kondil boynunun dış arka kenarına yapışır. Kondilin kayma ve dönme hareketlerinde oluşan aşağı doğru kayma miktarını sınırlar. Temporomandibular ligamentin iç yatay bölümünün fonksiyonu, kondilin geriye doğru yaptığı hareketi kısıtlamaktır. Bu kısıtlamanın retrodiskal dokuyu koruyucu etkisi vardır (Şekil 6).<sup>83</sup>



Şekil 6. TME ligamentleri.<sup>10</sup>

Sfenomandibular ligament, sfenoid kemikten başlar, aşağı doğru ilerler ve mandibular lingulada sonlanır. Bu ligament, lateral pterigoid kasın aktivasyonu süresince bir rotasyon noktası olarak görev yapar. Böylece mandibulanın kaymasına yardımcı olur (Şekil 7).<sup>83</sup>

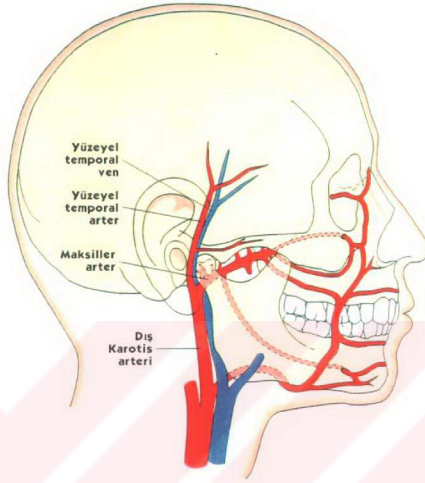
Stylomandibular ligament, styloid çıkıntından başlar, aşağı doğru iner ve mandibulanın angulusunun arka sınırına yapışır. Ayrıca medial pterigoid kasın fasyası ile birleşir. Sfenomandibular ligamente benzer fonksiyona sahiptir. Bir rotasyon noktası olarak görev yapar ve mandibulanın aşırı protrüzyonunu engeller (Şekil 7).<sup>83</sup>



Şekil 7. TME'nin yardımcı ligamentleri.<sup>10</sup>

### ***Beslenme ve İnnervasyon***

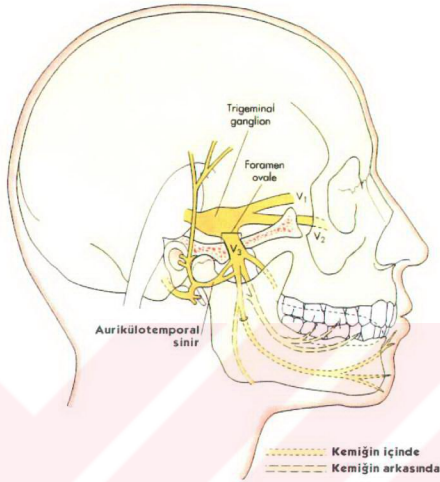
Temporomandibular eklemi besleyen damarlar dış karotis arterinden ayrılırlar. TME primer olarak, arkada yüzeysel temporal ve maksiller arterlerin dallarından, önde ise masseterik arterden beslenir (Şekil 8). Eklemde sinovial sıvı üretiminde de görev alan, retrodiskal dokularla birlikte olan, zengin bir ven pleksusu vardır. Bu venler protrüzyonda dolar, retrüzyonda ise boşalırlar.<sup>16,83</sup>



Şekil 8. TME'yi besleyen damarlar.<sup>85</sup>

Temporomandibular eklem, mandibular sinirin dalları tarafından innerve edilir. Primer innervasyonu, aurikülotemporal sinirin dalları ile olmaktadır. Ayrıca önden masseterik sinir arkadan ise derin temporal sinir innervasyona katkıda bulunurlar (Şekil 9). Eklemdeki sinirlerin, vazomotor ve vazosensör özellikleri de olup sinovial sıvı üretiminde etkin oldukları düşünülmektedir.<sup>16,83</sup>





Şekil 9. TME'yi innerve eden sinirler.<sup>85</sup>

TME, periodontal ligamentler gibi duyuşal reseptörlere sahiptir. Ağrının algılanması, alt çenenin pozisyon ve hareketlerinin kontrol edilmesinde yardımcı olmaktadır. Böylece TME yapısı içindeki bu duyuşal reseptörler, kas, periodontal ligament ve mukoza reseptörleri ile beraber, kişinin alt çene pozisyonunun algılanmasını sağlarlar. Çiğneme hareketleri gibi bir siklusu izleyen hareketlerde ve alt çene hareketlerinin refleks kontrolünde önemli yer tutarlar.<sup>12</sup>

## Çiğneme Kasları

Çiğneme kasları, çeneyi açan ve kapatan kaslar olmak üzere ikiye ayrılır.

Masseter, temporal ve iç pterigoid kaslar çeneyi kapatan kaslardır.

Dış pterigoid kas, çeneyi açan ana kastır. Digastrik, genioid, mylohyoid ve stylohyoid ve infrahyoid kasları da çeneyi açan yardımcı kaslardır.

## TEMPOROMANDİBULAR EKLEM DÜZENSİZLİKLERİ

Çiğneme sisteminin fonksiyonel bozukluklarını tarif etmek için çok çeşitli terimler kullanılmıştır. İlk kez Costen tarafından *Costen Sendromu* olarak isimlendirilen semptomlar daha sonra *temporomandibular eklem bozuklukları*, *temporomandibular eklem disfonksiyon sendromu* ve *myofasiyal ağrı disfonksiyon sendromu* gibi farklı isimlerle tanımlanmıştır.<sup>77</sup>

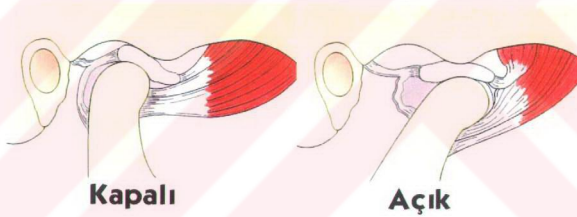
Amerikan Dişhekimleri Birliği (ADA, American Dental Association) bu karışıklığı gidermek için *temporomandibular düzensizlik* (TMD) terimini önermiştir.<sup>77</sup> Çalışmamızda TMD teriminin kullanımı tercih edilmiştir.

Temporomandibular eklem düzensizlikleri; kondil disk uyum bozuklukları, artiküler yüzeylerin yapısal uyumsuzlukları ve eklemde inflamatuvar hastalıkları olarak üç ana bölümde incelenebilir. Kondil disk uyum bozuklukları da kendi arasında 3'e ayrılabilir. Bunlar:<sup>77</sup>

1. Disk deplasmanı,
2. Redüksiyonlu anterior disk dislokasyonu (deplasmanı),
3. Redüksiyonsuz anterior disk dislokasyonu (deplasmanı)dur.

## Disk Deplasmanı

Eğer alt retrodiskal lamina ve kollateral ligament uzarsa, disk üst lateral pterigoid kas tarafından daha önde konumlandırılır. Bu öne çekme sürekli olursa, diskin arka sınırında incelmeye meydana gelir. Kondilin diskin daha arkasında konumlanması, çene açılması sırasında kondilin disk üzerindeki kayma hareketinin anormal olmasına neden olur. Anormal kondil disk hareketinde klik sesi duyulur. Bu ses ya sadece çene açılırken, ya da hem açılırken hem de kapanırken duyulabilir. Bu düzensizlik şeklinde kondil ve disk sürekli temas halinde kalabilmektedir (Şekil 10).<sup>77,106</sup>

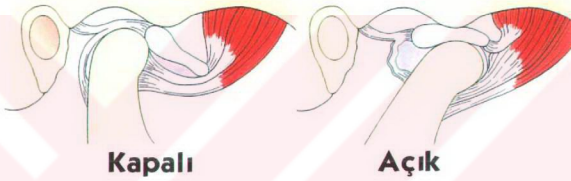


Şekil 10. Disk deplasmanında eklem hareketi.<sup>85</sup>

## Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı

Disk ağız kapalı durumdayken anterior ve anteromedial olarak yer değiştirmiştir. Açılış kliği oluşuncaya kadar disk kondilin önünde yerleşiktir. Bu noktada kondil diskin kalınlaşmış posterior bandının altında ileri ve aşağı hareket eder. Kondiler hareket tamamlanır ve bu anda disk ve kondil normal anatomik

ilişkiye geçer. Kapanma hareketi sırasında kondilin geriye hareketin sonuna yakın hale gelene dek diskle doğru anatomik ilişkidedir. Kapanış kliği oluştuğunda disk anteromedial, kondil ise superoposterior yönde hareket eder, hareket tamamlanır. Kondil posteriorda, diskin posterior gevşek dokularını (bilaminer bölge) veya diskle kapsül arasındaki bileşimi travmatize edip inflamasyona neden olabilir (Şekil 11).<sup>77,106</sup>



Şekil 11. Redüksiyonlu anterior disk deplasmanında TME hareketi.<sup>85</sup>

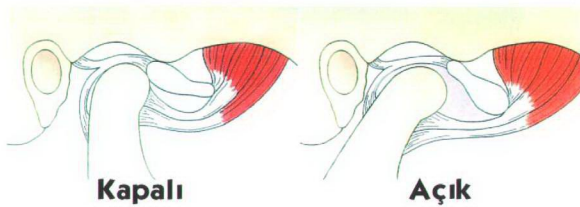
### Redüksiyonsuz Anterior Disk Deplasmanı

İnternal düzensizliğin bu ileri türü kilitleme olarak da bilinir ve tamamen anterior dislokasyon ile sonuçlanabilir. Akut ve kronik olabilir. Geçen zaman ayırt edici bir kriterdir. TMD vakalarının %5'inde anterior dislokasyon mevcuttur. Hasta tam olarak eklem üzerinde ağırlı bir bölgeyi gösterebilir. Açma hareketinde ya ağırlı tarafa doğru deviasyon görülür ya da hasta çenesini karşı tarafa hareket ettiremez. Bir çok hasta kilitleme öncesi çenesinde açılma / kilitleme / ses / açılma dizisinin oluştuğunu ve sonra sesin kaybolduğunu ifade eder. Hastalığın akut döneminde ağız açma sınırı 27 mm olup lateral hareketler ise

yaklaşık 4 mm civarındadır. Etkilenen tarafa doğru deviasyon dikkat çekicidir.<sup>77,106</sup>

Olay kronikleştikçe ağız açıklığı artar, karşı tarafa yan hareket artar. Aynı tarafa deviasyon azalır. Kondilin ileriye hareket mesafesi zamanla artar. Bu dönemde eklem semptomsuz ve hareketler normal gibidir. Fakat posterior bant çok gerilmiştir ve disk öne, mediale sarkmış vaziyette deforme olmuştur. Daha sonra posterior ligamente veya diskte perforasyonlar olur ve bunu hem kondil hem de fossada dejeneratif değişiklikler takip eder. Redüksiyonsuz anterior disk deplasmanında disk ve kondil hiç normal anatomik ilişkiye gelmezler (Şekil 12). Disk bütün zamanlarda kondilin önündedir. Hastalar anormal bir hareketle (S hareketi) ağızlarını açarlar. Bazen hasta el hareketi ile çeneyi kilitlemeden kurtarıp yerine getirir. Akut kilitlemelerde hasta hekim yardımına ihtiyaç duyar.<sup>77,106</sup>

Redüksiyonlu ve redüksiyonsuz anterior disk deplasmanları çok sık görülen patolojilerdir.<sup>77,106</sup>



Şekil 12. Redüksiyonsuz anterior disk deplasmanında TME hareketi.<sup>85</sup>

## Temporomandibular Eklemdede Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı (IASP) Taksonomi Komitesi, ağrıyı, “gerçek veya muhtemel bir doku hasarına bağlı, hoşla gitmeyen emosyonel ve duyuşsal bir deneyim veya doku hasarı olmasa bile böyle bir hasar varmış gibi ifade edilmesi” olarak tanımlamıştır.<sup>103</sup>

Fasiyal ağrıya sahip hastaların, özellikle temporomandibular ağrı ve disfonksiyonla ilişkili olanların değeriendirilmesi ve tedavisi son yıllarda daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır.<sup>101</sup>

TME'den kaynaklanan ağrılar, derin somatik tipte olup bu grubun karakteristik özelliklerini gösterirler. Ayrıca kas-iskelet sistemi ağrılarının da özelliklerini taşırlar. TME ağrıları; fonksiyonel hareketlerle bağlantılıdır. Ağrı bölgesine yapılan manuel veya fonksiyonel palpasyon ile ağrı belirginleşir.<sup>79</sup>

Ağrı, eklem ve ligamentlerin hassas yapılarından kaynaklanabilir. Normal durumda, artiküler disk ve basınca maruz kalan artiküler yüzeyler, innerve edilmediklerinden şiddetli uyarınlara da dahil hiçbir duyuş cevabı alınmaz.<sup>79</sup>

Eklem ağrılarının çoğu, hatalı çene fonksiyonları ve travmaya bağlıdır, olaya inflamasyon da eşlik edebilir. Bu nedenle, artralji sıklıkla, inflamatuvar ağrının klinik özelliklerini gösterir; bu olay lokalizasyona, fonksiyonel hareketlere bağlı özelliklerle birlikte, inflamatuvar eksudaya bağlı olarak da gelişebilir. Eklem

ağrısı, kesintili olarak gerçekleştiği sürece, ağrı eklem bölgesinde ve diffüz karakterde hissedilir. Bununla birlikte eğer eklem ağrısı devamlı hale geçerse, baş ağrıları ve kaslarda spazmlar gibi pek çok sekonder etkiler meydana getirebilir.<sup>79</sup>

Disk kondil ataşmanları, eklem kapsülü ve temporomandibular ligament, proprioseptif fonksiyon için innerve edilmişlerdir. Bundan dolayı, kısmen; basınç, gerilme, baskı burkulma ve hareket gibi biomekanik olaylara yanıt verirler. Eğer bu mekanik etkiler zararlı hale gelirse, ağrı oluşur. Hem proprioseptif, hem de zararlı uyarılara karşı verilen cevap, normal sinir yapısının varlığına bağlıdır. Ligament zararı oldukça, ağrıyla birlikte proprioseptif yanıt da azalır. En kötü olay ise, ligamentlerde bir hasar artışı oldukça, ağrının azalmasıdır. Bu olay, eklem ağrıları konusunda göz önüne alınması gereken bir durumdur. Ayrıca proprioseptif uyarılar, iskelet kas aktivitesiyle yanıtlanır. Kas gerginliği, değişen proprioseptif uyarılara verilen koruyucu amaçlı bir kas yanıtıdır. Bu yanıt, koruyucu tipteki kas ağrısının, eklemi etkileyen zararlı biyokimyasal olaylarla birlikte izlenebildiğini gösterir. Yine, bu yanıtlar da o dokulardaki ligament yapısında normal innervasyon bulunmasına bağlıdır. Akut kas etkileri, proprioseptörlerin normal fonksiyonunu gösterir ve dolayısıyla ligamentlerde daha az hasar oluşur. Fonksiyonel yanlış kullanım ve travmaya bağlı ligament hasarı arttıkça, bu kas etkilerinin görülme ihtimali azalır.<sup>79</sup>

Can sıkıcı, inatçı ağrı ile karakterize olan, cerrahi veya diğer yöntemler ile tedavide sınırlı başarı elde edilen TMD, oral ve maksillofasial cerrahlar için



hala bir sorundur. Bu sınırlı başarının en önemli sebebi TMD'nin patofizyolojisinin yeterince anlaşılabilmesidir.<sup>9</sup>

Temporomandibular ve fasiyal ağrı hastalarının değerlendirilmesinde ortak bir görüş yoktur. Bunun nedenleri, gerçekte patolojik durumun temellerinin ve popülasyonda görülme sıklığının bilinmemesinin yanında, bu hastalar arasında hastalığın farklı tiplerinin ayırt edilmesi için kullanılacak uygun değerlendirme tekniğinin seçilmesi gibi konuların açıklığa kavuşmamasıdır.<sup>31,101,115</sup>

1980'li yıllara kadar, temporomandibular bozukluklarda disk deplasmanının major role sahip olduğu düşünülmektedir. Deplase diskin, ağrıya, mandibular disfonksiyona, dejeneratif eklem hastalığına ve mandibulanın büyüme bozukluklarına yol açtığı söylenmekteydi. Bu dönemden sonra, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve tedavilerin tanıtılması ile disk pozisyonunun patolojide en önemli rolü oynadığı fikri şüpheyle karşılanmaya başlanmıştır. Klinik gözlemler, otopsi materyalleri, görüntüleme çalışmaları ve cerrahi bulgular, disk pozisyonunun temporomandibular eklem hastalıklarında major role sahip olduğunu desteklemede başarısız olmuştur.<sup>24,93</sup>

Otopsi ve görüntüleme çalışmaları, dejeneratif eklem hastalığı (DEH) ile disk deplasmanı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte artroskopik ve histolojik çalışmalar, normal disk-kondil ilişkisi bulunun eklemlerde osteoartritik değişimler olduğunu göstermektedir. Bunlardan yola



çıkarak, disk deplasmanının DEH'in sebebi değil, bir belirtisi olabileceği söylenebilir. Alternatif olarak, DEH disk deplasmanından önce oluştuğu veya birbirinden bağımsız olarak birlikte ortaya çıktıkları da düşünülebilir. Bu yüzden günümüzde, DEH ve disk deplasmanı arasındaki ilişki açık değildir.<sup>24</sup>

TME düzensizliklerinde patolojinin mikroskobik ve hücrese düzeyde olduğu görüşü ağır basmaya başlamıştır.<sup>24</sup>

TME'de, vücutta bulunan diğer eklemlerde meydana gelen artrit aynı görülür. Temporomandibular eklem aritri, palpasyonda eklem hassasiyeti, fonksiyonla artan eklem ağrısı ve krepitasyonla karakterizedir. Bunlar arasından dejeneratif artrit, romatoid artrit ve enfeksiyöz artrit en sık görülen tipleridir.<sup>19,63</sup>

TME'de görülen, artrit türü olarak klasik kitaplarda bahsedilmeyen, ancak, son yıllarda literatürlerde sıkça araştırılan diğer bir artrit türü de reaktif artritir.

### **Reaktif Artrit**

Reaktif artrit (ReA), eskiden vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon sonrası gelişen steril bir eklem inflamasyonu olarak bilinirdi. Reaktif artritte bakteri veya bakteriyel antijenlerin eklem içinde bulunmaması özelliği ile eklem içi bakteriyel antijenlerin saptanabildiği (canlı bakteri değil) enfeksiyon sonrası artritden ayrıldığı düşünülürdü. Günümüzde, ReA hastalarının inflamasyonlu TME'lerinde bakteriyel antijenlerin varlığı farklı gruplar tarafından gösterilmiştir.

Ayrıca, bu hastalığa sahip bireylerin sinoviumunda, bakteriyel yıkım ürünleri ve bakteriyel DNA dahi gösterilmiştir.<sup>26,40,100</sup>

ReA, genç insanlarda daha çok görülen, 16 ve 35 yaş arasında pik yapan bir hastalıktır. ReA, genç erkeklerde görülen akut periferik artrit en sık görülen formudur. Üretrit başlangıcından itibaren 1-3 hafta sonra akut sinovitisin başladığı ifade edilmiştir.<sup>42</sup>

ReA, ürogenital enfeksiyon sonrası gelişir ve buna en çok sebep olan bakteriler KT, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Ureaplasma urealyticum*'dur.<sup>40,45,90,99</sup> ReA artrit neden olan diğer bir grup da enterobakterilerdir. Bunlardan da en çok *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter jejuni* etken olarak karşımıza çıkarlar.<sup>40,90</sup>

1990'ların başında, canlı olabilen fakat kültür yapılması zor olan klamidyanın, ReA hastaların eklemlerinde mevcut olabileceği konusunda bulgular ortaya çıkmaya başlamıştır. Klamidya'ya benzeyen yapılar 1988'de, klamidyal RNA 1992'de ve klamidyal DNA'da 1997 yılında akut reaktif artrit hastalarının eklemlerinde izole edilmiştir. Bu bulguların ne anlama geldiği tam olarak açık değildir; özellikle 1999 yılında semptomsuz eklemlerde de KT saptanmasının ardından soru işaretleri oluşmuştur.<sup>40,42,90,99</sup> Bir kaç vakada bakteriyel izolasyon da pozitif çıkmıştır.<sup>99</sup>

KT ile oluşan reaktif artrit etyolojisi açık değildir.<sup>42</sup> ReA'ya neden olan bakterilerin tamamı, fakültatif veya zorunlu hücre içi parazitlerdir; ancak bu organizmaların biyolojik farklılıkları hastalık patogenezi ile ilgili olabilir.<sup>91</sup>

ReA'nın tüm formlarında, bakteriyel antijenler eklemle ulaşılır. Bakterinin eklem içindeki yerleşimi, genellikle, sinoviumun damarlanmasına, sinovium endotelial hücrelerinin adezyon moleküllerine ve sistemik faktörlere bağlıdır. Mikroorganizmaların eklemle kan yoluyla monosit-makrofajlar aracılığı ile taşındığı tahmin edilmektedir. Klamidya'ya bağlı oluşan ReA'da eklemde bakteri bulunabileceği gösterilmiştir. Canlı bakteri yokluğunda, antijenlerin ne kadar ortamda kaldığı kesin değildir. Otoantijenlerin bir rolü olabileceği de düşünülmektedir.<sup>40,91</sup>

Genetik olarak yatkın olan sağlıklı bir birey, uygun tetikleyici enfeksiyonun ardından reaktif artrite yakalanabilir. Birincil rolün HLA-B27 (Human Leukocytes Antigens) genine ait olduğu açıktır. Ancak HLA-B27-negatif bireyler de bu hastalığa yakalanabilirken, bazı HLA-B27-pozitif bireyler uygun tetikleyici enfeksiyona yakalansalar bile bu hastalığı geçirmeyebilirler.<sup>22,99</sup> Bu yüzden HLA-B27'nin reaktif artrit gelişmesindeki rolü net değildir. Eklemde de, dolaşımdaki enfeksiyöz ajanlar için retikulo endotelial sisteme benzer şekilde öncelikli yaşam alanlarıdır. Bu yüzden genetik faktörler, klamidyanın başlangıç fagositozunu, yayılım şeklini ve onun eklemdeki etkisini etkileyebilir. Tüm bu faktörlerle ilgili araştırmalar devam etmektedir.<sup>42</sup>

Ayrıca HLA-DR4 ile Klamidya'nın neden olduğu ReA arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>91</sup>

İnflamatuar artrit etyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için KT enfeksiyonu üzerinde yapılan çalışmalar yoğunlaşmaya başlamıştır.<sup>39,40</sup>

ReA'da eritrosit sedimentasyon hızı çok artar ve C-reaktif protein (CRP) seviyesi yüksektir. Lökositoz ve normokromik veya normositik anemi görülebilir.<sup>42</sup>

Septik artriti ekarte etmek için sinovial sıvı analizi ve kültür yapılmalıdır. Polimorfonükleer lökosit artışı tipiktir. Protein seviyesi yüksek olabilir, ancak sinovial sıvı ve doku kültürleri negatif olabilir. Üretral ve servikal sürüntüler mikroiimmunofluoresan tekniği ile KT için analiz edilmelidir. Enzim-bağlı immunosorbent assay (ELISA) testi serumda ve sinovial sıvıda antiklamidya antikorlarının saptanmasında kullanışlıdır.<sup>42</sup>

Sinovial sıvıda bulunan lökositler milimetreküpte 200'den daha az sayıdadır ve bunların %25'den azı polimorfonükleer lökositlerdir. Sağlıklı TME'de genellikle 1 ml'den daha az olmak üzere küçük miktarda sinovial sıvı bulunur. Ancak TME rahatsızlıklarında sinovial sıvı miktarında artış gözlenir.<sup>12,83</sup>

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) testi yapılması da düşünülebilir. Çünkü reaktif artrit bazen HIV-pozitif bireylerde görülür.<sup>42</sup>

Reaktif artrit tanısı konduğunda, hedefler, ağrıyı ve inflamasyonu azaltmak ve böylece hastalık doğal gerileme dönemine girinceye dek fonksiyonu artırmaktır. Bu safhada dinlenme ve bazen splintleme ve/veya fizyoterapi tedavi planının parçaları olabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı gerekebilir. Bunun yanında peptik ülser hikayesi olan hastalarda, proton pompa inhibitörlerinin kullanımı da gerekli olabilir. Eklem sepsisi ekarte edildiğinde, eklem aspirasyonu ve eklem içi steroid enjeksiyonu faydalı olabilir. Septik artrit olasılığı varsa, steroid enjeksiyonunun kültür sonuçları gelinceye dek ertelenmesi önerilir. Romatoid artrit aksine, oral prednizolonun faydalı olduğuna dair bulgu yoktur ve rutinde kullanılmaz; buna rağmen intravenöz metilprednizolon şiddetli eklem inflamasyonunda kullanılabilir. Antiinflamatuvarları tolere edemeyen hastalarda, intramusküler steroidler faydalı olabilir.<sup>42</sup>

Klamidyal ReA'da antibiyotiğin rolü tartışmalıdır. Kısa süreli tetrasiklin tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak sonuçların daha iyi olduğuna dair bulgu yoktur.<sup>42</sup>

Mevcut bilgilere göre, 3 aydan daha uzun süre antibiyotik tedavisinin veya parenteral yolun daha etkin olduğu konusunda yeterli delil yoktur.<sup>90</sup>

KT tedavisinde çelişkiler vardır. Ürogenital sistemde yerleşen KT enfeksiyonunun etkili tedavisi yapıldıktan sonra bile ReA meydana gelebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yeterli antibiyotik tedavisine rağmen ReA'lı hastaların sinovial membranlarında KT varlığı gösterilmiştir. Bu yüzden

Klamidya ile oluşun ReA'da antibiyotik tedavisinin bazı faydaları olduğu, ancak durumun tam olarak açıklığa kavuşmadığı görülmektedir.<sup>90</sup>

ReA'nın patogeneğinde, enfeksiyonun rolü tartışılmaz olmasına rağmen, antibakteriyel terapinin değeri net değildir. ReA patogenezi 4 bölüme ayrılabilir:

1. enfeksiyon sonrası inkübasyon süresi,
2. enfeksiyonun klinik bulguları,
3. semptomsuz ara dönem,
4. ReA' dır.

Bu patolojik zincir olaylarının erken döneminde yapılan, antibakteriyel terapinin etkin olduğunu destekleyen çok sayıda çalışma vardır. Bugünkü bilgilerimize göre, hastalar çoğunlukla artrit oluştuktan sonra tıbbi yardım ihtiyacı hissettiklerinden dolayı tedavi için çok geç olmaktadır. Klinik pratikte, eğer hastada o anda aktif enfeksiyon bulguları varsa antibakteriyel ilaçlar kullanılabilir. Ancak bu ReA'yı tedavi etmeye çalışmakla karıştırılmamalıdır.<sup>99</sup>

Klamidya nedeniyle oluşan akut artritlerde uzun dönem antibiyotik tedavisi faydalı görülmektedir. Benzer şekilde, erken tedavi KT enfeksiyonu sonrası artrit gelişimini önlemede faydalı olabilir.<sup>26</sup>

Klamidya ve enterik ReA patofizyolojisinin farklı olabileceği konusunda görüşler güçlenmektedir. Enterik ReA'da antibiyotik etkisiz kalırken, Klamidya ile



oluşan ReA'da işe yarayabilmektedir. Klamidya için en etkili antibiyotiklerin tetrasiklin ve azitromisin gibi makrolitlerin olduğu *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Etkinliği artırmak için, kombinasyon tedavilerinin de kullanılabilceği söylenmiştir. ReA'da uzun dönemli antibiyotik tedavisinin, günlük klinik pratiğinde yeri olmadığı ifade edilmiştir.<sup>90</sup>

Çoğu zaman ReA kendini sınırlayan bir hastalık olsa da, ortalama süresi 3 ile 6 ay arasındadır. Prognoz iyi olmasına karşın, hastaların %20'sine yakınında olay 12 aydan uzun sürer ve kronikleşir.<sup>42,90</sup> Seksüel yolla kazanılan reaktif artrit, prognozunun enterik enfeksiyon sonucu oluşan artritinden daha kötü olduğu düşünülür. Çünkü tekrar enfeksiyon şansı daha yüksektir.<sup>42</sup>

### **Klamidya Trakomatis**

Klamidya, hareketsiz, gram negatif, ökaryotik ve hücre içinde yaşamak zorunda olan bir bakteridir. Çapı 0,2-1,5 µm'dir. Enfekte ettikleri hücrelerin, stoplazmasında tipik bazofilik inklüzyon cisimcikleri oluşturarak ürerler. Metabolik kapasiteleri sınırlıdır. ATP üretme yetenekleri olmadığından, hücre içi ortamlara bağımlıdır. Bu özelliği nedeniyle, önceleri virüs olarak adlandırılmıştır.<sup>20,22,62,109</sup>

Üç klamidya türünden biri olan KT, erkeklerde nongonokokal üretritis ve epididimitis, kadınlarda salpingitis, ektopik gebelik ve tubal faktör kısırlığı ile birlikte olan ürogenital enfeksiyonların en önemli etyolojik ajanıdır. KT'nin 15 serovarı vardır (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L3).<sup>20,22</sup>

Erkeklerde üretrit, epididimit ve prostatit, kadınlarda ise servisit, endometrit ve pelvik yangısal hastalığa sebep olan KT serovarları, D'den K'ya kadar olanlardır.<sup>22</sup>

Kadınlarda en çok etkilenen genital bölge servikstir. Enfeksiyon semptomsuz olabilir ve tedavi edilmezse uterus, fallop kanalları ve yumurtalıklara yayılarak pelvik inflamatuvar hastalığa (PID) neden olabilir. Enfekte anneden doğan bebekte KT enfeksiyonuna bağlı inklüzyon konjunktiviti, nasofaringeal enfeksiyonlar ve pnömoni görülebilir.<sup>20,44</sup>

Erkeklerdeki KT enfeksiyonu da, sıklıkla asemptomatiktir ve tedavi edilmezse epididimit'e neden olabilir.<sup>20</sup> Bu durumda testislerde şişme hassasiyet gibi komplikasyonlar görülebilir.<sup>44</sup>

Klamidya, Amerika'da en sık görülen enfeksiyöz hastalıktır. 1997'de görülme oranı %0.207'dir. Her yıl 4 milyondan fazla yeni enfeksiyon meydana gelmektedir. Adölesan kızların yaklaşık 1/10'unda KT enfeksiyonu mevcuttur.<sup>35,44</sup>

Eklem sıvısında, organizmanın saptanabilmesi için yapılan, standart laboratuvar kültürü ve hatta direk fluoresan (monoklonal) antbody tarama testlerinin (DFA), çoğunlukla negatif sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Bu yüzden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve daha yeni olan bir teknik olan ligaz zincir reaksiyonu (LCR) tarama sistemleri, sinovial materyaldeki klamidya varlığını (Klamidyanın plasmid DNA'sını saptayarak) değerlendirmek amacıyla araştırma laboratuvarlarında tercih edilen yöntemlerdir (Tablo 1).<sup>20,30</sup>



LCR tekniğinin duyarlılığı %94, özgüllüğü ise %99,9'dur.<sup>45</sup>

**Tablo 1.** Kültür/Antijen saptama yöntemleri.<sup>30</sup>

| Teknik    | Duyarlılık*         | Özgüllük**          | Süre         | Yorum   |
|-----------|---------------------|---------------------|--------------|---|
| Kültür    | %70-90              | %100                | 3-7 gün      | Taşınması için özel yöntemler gerekir; teknik gerektirir ve geç sonuç verir |
| DFA       | >%70                | %97-99              | 30-40 dakika | MOMP ya da LPS'yi saptar. Örnek: Micro trak (Syva)                          |
| EIA       | >%70                | %97-99              | 3-4 saat     | LPS'yi saptar. Örnek: Klamidyaczyme (Abbott)                                |
| DNA probu | %93.1 <sup>20</sup> | %97.1 <sup>20</sup> | 2-3 saat     | İlk sonuçlar ümit vericidir.  |

\* %70 duyarlılık tarama için yeterlidir ancak klamidya enfeksiyonunu dışlamaz

\*\* Öngörü değeri prevalansa bağlıdır. Prevalansın %2 olduğu bir toplumda, %80 duyarlılık ve %98 özgüllükte pozitif olarak saptananların ancak yarısı gerçek pozitif olacaktır.

## NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR

İnternal düzensizliklerin, basit bir disk deplasmanı olmadığı, inflamasyonu da kapsadığı ve çeşitli biyokimyasal maddelerin ve henüz tanımlanamamış muhtemel faktörlerin de rol oynadığı fikrinin ağır basmasıyla birlikte, TME rahatsızlıklarının tedavi stratejisinde, ağrı ve inflamasyonun azaltılması fikri önem kazanmaya başlamıştır.<sup>93</sup>

İnflamasyon, çok çeşitli uyarılarla indüklenebilen kompleks bir yanıttır. Mikrobik, fiziksel ve kimyasal ajanlara ve antijenik uyarılara karşı canlı dokunun tepkisi, inflamatuvar reaksiyondur. Uyarılar karşısında, hücrelerden fosfolipaz salınımı olur. Araşidonik asit membrandaki fosfolipidlerde depolanır ve fosfolipaz etkisi ile salınır. Araşidonik asit, biyolojik olarak aktif maddelere dönüşür. Bu

maddelerden çoğu inflamasyonun gelişiminde önemli etkilere sahiptir. Prostaglandin E<sub>2</sub> ve prostasiklin etkili vazodilatörlerdir ve lökotrien D<sub>4</sub> hücrel adezyon, nötrofil kemotaksisi ve degranülasyona sebep olur. Lökotrien C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> ve E<sub>4</sub> damar permeabilitesini artırır. Bu olay devam ederse, doku hasarı gelişir. İnflamasyon eklemde olursa, ağrı, şişlik, sıcaklık ve fonksiyon bozukluğu görülür. Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların hedefi, ağrıyı hafifletmek ve inflamasyonu kontrol altına alarak eklem mobilitesini sağlamaktır.<sup>25,95</sup>

Antiinflamatuvar ilaçların iki ana sınıfı vardır. Bunlardan biri nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), diğeri ise kortikosteroidlerdir. Glukokortikosteroidler, fosfolipazı inhibe eden ve böylece araşidonic asit üretimini önleyen lipokortin salınımını kolaylaştırır. Araşidonic asit üretimini önler, böylece çoğu inflamasyon süreçleri kesintiye uğrar. Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkinliği, NSAİİ'lerden daha fazladır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz yolunu inhibe ederek, araşidonic asitten prostaglandin sentezlenmesini engellerler.<sup>95</sup>

NSAİİ'ler, narkotik olmayan (non-opioid) analjezikler grubuna girerler. NSAİİ'lerin geçmişi, M.Ö. 3500 yıllarına kadar uzanmaktadır. Mısır papirüslerinde eklem ve karın ağrıları için mersin ağacı kabuklarının kullanıldığı belirtilmektedir.<sup>3</sup> NSAİİ, etki mekanizması olarak ilk kez 1971 yılında Vane tarafından prostaglandin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enziminin (COX) inhibisyonu gösterilmiştir.<sup>11,102</sup> Prostaglandin sentez inhibisyonunun dayandığı temellerden biri, inflamasyonda prostaglandin düzeyinin yüksekliği ve bunun

NSAİİ'lerle düşürülebileceğinin gözlemlenmesidir. Prostaglandin E<sub>2</sub> ve prostasiklin ödem teşekkülü, lökosit infiltrasyonunu stimüle ederler ve bradikininin ağrı oluşturuucu etkisini artırır.<sup>102</sup>

Prostaglandin (PG) terimi von Euler tarafından, 1935 yılında insan seminal sıvısında ve genital glandlarında bulunan, düz kasları uyaran ve vazodepressör etkili bir maddeyi tanımlamak üzere kullanıldı. Bir prostat salgısı olarak değerlendirildiğinden, bu isim verilmiştir. 1964 yılında, PG'lerin çoklu doymamış yağ asitlerinden sentez edildiği belirlendi. Araşidonik asitin, insanlarda PG'lerin ana kaynağı olduğu ve hücrel fosfolipidlerde en fazla bulunan yağ asidi olduğu ortaya kondu. Araşidonik asit, bir tetraanoikasittir ve hayvanlarda en çok bulunan doymamış yağ asididir.<sup>14</sup>

Hücre membranının fosfolipid yapısında bulunan araşidonik asit, spesifik uyarılara, kimyasal ve fiziksel non-spesifik uyarılara karşı salınır. Lipooksijenaz ve siklooksijenaz (COX) enzimleriyle, oksijenasyonu yüksek, biyolojik olarak aktif bileşikler oluşur. Sitokrom P450 ile üçüncü bir metabolizma yolu son zamanlarda tanımlanmıştır. Araşidonik asit metabolizması, eritrosit hariç tüm hücrelerde meydana gelir ve oluşan enzimatik ürünler oldukça hücre spesifiktir. Değişik biyolojik özelliklerinden ve inaktif ürünlere hızlı metabolizmalarından dolayı araşidonik asit metabolitleri bir çok fizyolojik olayda ve bronşial astım, inflamasyon ve stabil olmayan koroner arter hastalığı gibi pek çok hastalıkta lokal mediatörler olarak işin içine girerler.<sup>14</sup>

Siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolundan elde edilen tüm ürünlere “eikosanoid” denir. Sadece siklooksijenaz yolundaki ürünler ise “prostanoid” olarak adlandırılırlar.<sup>14</sup>

NSAİİ’lerin diğer bir ortak özellikleri de analjezik etkileridir. Bu etkileri nedeniyle en çok kullanılan ajanlar sınıfında birinciliği almaktadırlar.<sup>102</sup> NSAİİ’ler ve opioidler farmakolojik ağrı tedavisinin temel direkleridir.<sup>65</sup>

Bazı NSAİİ’ler, aspirine nazaran daha az mide rahatsızlığı oluştururlar, yüksek dozlarda tolere edilebilirler ve daha uzun yarılanma ömrüne sahiptirler. Böylece, daha az sıklıkla ilaç alınması ve hasta uyumunun artırılması mümkündür. Diflunisal, naproksen ve naproksen sodyum gibi daha uzun etkili ilaçların kullanımı gastrik irritasyon riskini azaltacaktır.<sup>95</sup>

COX enzimi, araşidonik asitten prostaglandin G (PGG) ve hemen ardından prostaglandin H (PGH) dönüşümünden sorumlu enzimdir. PGH, daha sonra diğer prostaglandinlere dönüşmektedir. PGE<sub>2</sub>’nin, inflamatuvar, hiperaljezik ve ateş oluşturuvcu etkilerinin bulunması, NSAİİ’lerle oluşan antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerini birçok NSAİİ için açıklamaktadır. Ayrıca NSAİİ’lerle oluşan yan etkilerin büyük bir kısmı (gastrik, renal vb.) yine prostaglandin sentez inhibisyonu ile oluşmaktadır.<sup>102</sup>

COX’un iki izoformu tanımlanmıştır. COX-1, mide barsak sisteminde devamlı olarak salınır ve normal mide ve duodenal fizyolojisinde önemli bir rol oynar. COX-2, indüklenebilen formudur ve inflamasyon bölgesinde artış gösterir.

İnflamasyon bölgesinde COX-1 artışı 2-3 kat olurken, COX-2 artışı 20 katın üzerinde olmaktadır. Ayrıca COX-2, böbrek, beyin ve üreme organı gibi çeşitli dokulardan gelen fizyolojik uyarılara yanıtı düzenler (Tablo 2) .<sup>11,48,86,102</sup> COX-2 salınımının ülser iyileşmesinde önemli bir faktör olduğu gözlemi, COX-2 inhibitörlerinin, Helicobacter Pylori enfeksiyonu olan hastalarda daha büyük zarara yol açabileceği düşüncesine öncülük edebilir.<sup>86</sup>

**Tablo 2.** COX izoformlarının özellikleri.<sup>86</sup>

| COX-1: Sürekli  | COX-2: Regülasyonda   |
|---|---|
| <b>Homeostatik Fonksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal mide mukozasının korunması</li> <li>• Platelet fonksiyonu</li> <li>• Böbrek fonksiyonu</li> </ul> | <b>Patolojik Fonksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnflamasyon, ağrı ve ateş</li> <li>• Regüle olmayan proliferasyon</li> </ul><br><b>Fizyolojik Fonksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doku onarımı</li> <li>• Kan akımı</li> <li>• Üreme</li> <li>• Böbrek fonksiyonu</li> </ul> |

Nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) alan hastalarda, mide ve duodenumda ve daha az olarak da ince barsak mukozasında nonspesifik ülserasyon riskinde artma tespit edilmiştir. Bu ülserler, hayatı tehlikeye sokacak komplikasyonlara öncülük edebilirler.<sup>4</sup>

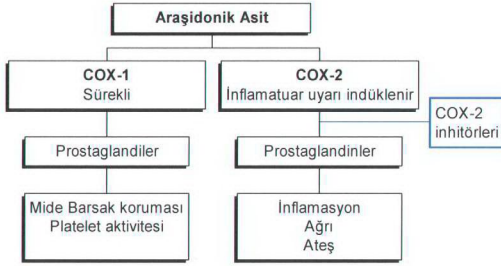
NSAİİ'lerle oluşan yan etkilerin büyük bir çoğunluğu, primer etki mekanizması olarak gösterilen prostaglandin sentez inhibisyonu aracılığıyla

oluşmaktadır. Koruyucu etkiye sahip olan bu prostaglandinler, bikarbonat salınımını artırır. Böylece zedelenmeye karşı yüzeysel epitelin direncini artırarak koruyucu etkilerini gösterirler. Yan etkiler arasında en sık görülenler:<sup>11,102</sup>

- mide-barsak intolerans veya ülserasyonları,
- hepatik toksisite,
- trombosit agregasyonu blokajı,
- uterus motilite inhibisyonu,
- prostaglandin aracılı renal fonksiyon inhibisyonu,
- hipersensitif reaksiyonlardır.

NSAİİ'lerin bu iki izoenzim üzerine olan selektiviteleri aynı değildir ve belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, NSAİİ'lerin iki izoenzime karşı seçicilik derecelerinin incelenmesine ön ayak olmuştur. COX-2'yi inhibe eden ve COX-1'e olumsuz etki etmeyen, dolayısıyla COX-1 inhibisyonuna bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasına izin vermeyen yeni ilaçların geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Seçici olmayan inhibisyonda, COX-1 enziminin inhibisyonuna bağlı yan etkiler ortaya çıkmakta iken, seçici inhibisyonda, inflamasyon yan etkiler oluşmadan baskılanmaktadır (Şekil 13).<sup>11</sup>





Şekil 13. COX-2 inhibitörlerinin etki mekanizmaları.

Son 10 yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, NSAİİ'lerin kullanımının, bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların hayatını hiç de nadir olmayan bir biçimde tehdit eden ciddi gastrointestinal lezyonlara yol açabileceğini göstermektedir. Ülsere bağlı komplikasyonlardan ölen hastaların 1/3'ünde, yakın geçmişte NSAİİ alımı öyküsü olduğu bildirilmektedir.<sup>4,11</sup>

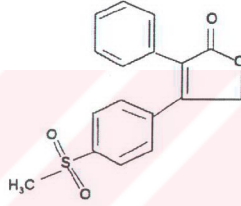
NSAİİ'ler, asit iyonizasyon sabitleri (pKa) ve asit ortamdaki çözünürlük özellikleri nedeniyle mide ve duodenal mukozada direkt etkiyle epitelin zedelenmesine ve yüzeysel peteşiler ve gizli kanamalara veya masif akut kanamalara neden olabilirler.<sup>11</sup>

Yeni nesil siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, her yıl binlerce kişinin ölümüne yol açan bu tür yan etkileri ortadan kaldırabilmek amacıyla geliştirilmişler ve 1998 yılında piyasaya sürülmüşlerdir. Yapılan çalışmalarda naproksen gibi hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe eden NSAİİ'lere nazaran, gastrointestinal sistemde daha az yan etki gösterdiği ortaya konmuştur.<sup>48</sup>

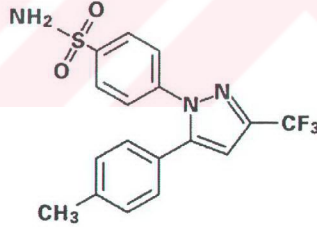
Spesifik COX-2 inhibitörlerin ilk örnekleri, rofekoksib ve selekoksibdir.

### Rofekoksib ve Selekoksisib

Rofekoksibin (Şekil 14) analjezi başlama süresi 30 dakika, selekoksisibin (Şekil 15) ise 1 saattir. Her ikisi için de maksimum analjezik etki yaklaşık 3 saat sonra elde edilir. Her iki etken madde de uzun yarılanma ömrüne sahiptir (11-17 saat).<sup>82</sup>



Şekil 14. Rofekoksibin kimyasal yapısı.



Şekil 15. Selekoksisibin kimyasal yapısı.

### Naproksen Sodyum

Naproksen sodyum, güçlü analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri bulunan bir fenilalkaloik asit olan naproksenin sodyum tuzudur.



Naproksen sodyum, naproksenden daha hızlı emilir ve ağrı kesici etkisini daha hızlı gösterir. Naproksen ve naproksen sodyumun biyoyararlanımları %90'ın üzerinde olup, hızlı emilim ve 1 saat içerisinde pik plazma seviyeleri baş ağrısının hızlı giderilmesinde aranan özelliklerdir. Naproksen sodyum uzun yarı ömürlü (12-15 saat) ilaçlar grubundadır.<sup>6,53,95</sup>

## NİTRİK OKSİT

TME rahatsızlıklarında inflamasyon daha fazla değer kazandıkça, araştırmalar mediatörler üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır. TME'ye ait semptomu bulunmayan kişilerde nitrit pratikte gösterilememiştir. Ancak TMD vakalarında ölçülebilir miktarda nitrit ve nitrat vardır.<sup>8,9</sup> NO'nun inflamasyon ve kemik metabolizmasında en önemli mediatör olduğu ifade edilmiştir.<sup>81</sup> NO sinir iletimi, vazodilatasyon, hücrel adezyon regülasyonu, sinir fonksiyonu ve immün sistem için önemli bir endojen mediatördür.<sup>5,21,28</sup> Takahashi ve arkadaşları,<sup>96</sup> serbest radikal ile ilişkili olan romatoid artrit veya osteoartrit gibi inflamatuvar hastalıklarda, NO'nun rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Kan ve idrar dışındaki vücut sıvılarında (eklem sıvısı gibi) artmış nitrit ve nitrat düzeyinin bölgesel inflamasyonun göstergesi olabileceği ifade edilmiştir.<sup>70</sup>

Nitrik oksit molekülü, beklenmeyen bir gözlem sonucu bulunmuştur. Suny Sağlık Merkezi New York Laboratuvarında 1980'li yılların başında Dr. Robert Furchgott'un iki teknisyeni, aynı maddenin etkileri hakkında tamamen zıt sonuçlara ulaşmışlardır. Bir teknisyen asetilkolinin kan damarını genişlettiğini,

diğer teknisyen ise kontraksiyona uğrattığını bulmuştur. Furchgott bir teknisyenin damar duvarlarındaki endoteli zedeleyerek, diğer teknisyenin ise endotele zarar vermeden çalıştığını fark etmiştir. Böylece asetilkolinin gevşetme etkisi için, endotelin sağlam olması gerektiğini ifade etmiştir. Düz kastan endoteli ayırdıktan sonra, labil faktörün endotelden salındığını göstermiştir ve “endotel kökenli gevşetici faktör” (endothelium-derived relaxing factor – EDRF) olarak isimlendirmiştir.<sup>27,28,32,111</sup>

1980’li yılların sonlarına doğru NO gazı keşfedildi. Önceleri, toksik, ozon tabakasına zararlı, kanserojen, asit yağmuruna sebep olan ve atmosferi kirleten temel gaz olarak bilinen NO’nun, çok çeşitli uyaranlara yanıt olarak gevşeme meydana getiren endotel bağımlı kritik bir sinyal molekülü olduğu anlaşıldı. NO, 1992 yılında Science dergisi tarafından yılın molekülü seçilmiştir.<sup>21,27,28,52,68,96,104,111</sup>

NO, en küçük 10 molekülden biridir ve muhtemelen en eskisidir. Gezegenin soğuması sırasında primitif atmosferde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bir nitrojen ve bir de oksijen atomundan oluşur. NO’nun, molekülü yüksek reaktiviteye sahip, serbest radikal yapan, eşleşmemiş bir elektronu vardır. Bununla beraber NO, diğer serbest radikallerden daha az reaktiftir ve kendisi ile reaksiyona giremez. Küçük boyutuna rağmen, çok sayıda biyolojik reaksiyona katılır ki, bunlar halen tam olarak anlaşılammıştır. Ayrıca çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>15,28,116</sup>

NO, 2 atom içeren ve molekül ağırlığı 30 olan gaz yapısında bir serbest radikaldir. Yağda ve suda çözünebildiği ve küçük olduğu için biyolojik membranlardan çok kolay diffüze olan (saniyede 80 µm hızla), son derece dayanıksız (labil) bir bileşiktir. Çeşitli kaynaklarda, yarı ömrünün 3-50 sn gibi farklı süreler olarak saptanması, oksidasyon yoluyla inaktive olduğu ortamlardaki farklı O<sub>2</sub> dağılımlarıyla ve deney koşullarındaki farklılıklarla açıklanmaktadır. Ancak yarı ömrünün ortalama 4 saniye olduğu kabul edilmektedir. Hemoglobin, metilen mavisi ve süperoksit anyonu ile hızla reaksiyona girebilir. NO'nun konsantrasyonu, üretildiği hücrenin yaklaşık 320 µm uzağında yarıya indiği ifade edilmiştir. NO biyosentezinde ilk aşama, agonistin reseptöre bağlanması ile hücre içinde Ca<sup>++</sup> miktarının artmasıdır. Fizyolojik sınırlardaki bu artış, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin uyarılmasına ve sonuçta bir amino asit olan L-argininden NO ve sitrulin oluşumuna yol açar.<sup>21,28,87,104,111</sup>

Önceleri EDRF'nin araşidonik asit, lipooksijenaz veya sitokrom P-450 (karaciğer ve diğer dokulardaki önemli enzimdir) enzim sistemi ürünü olduğu düşünülmüş, ancak 1986 yılındaki bir konferansta, farmakolojilerin benzerliğine dikkat çekilerek, gerçekte NO veya ona çok yakın bir madde olabileceği söylenmiştir.<sup>32,104</sup> 1987 yılında Palmer/ Moncada ekibi ile Ignarro ve arkadaşlarının eş zamanlı olarak yaptıkları farklı çalışmalarda EDRF ve NO'nun aynı molekül olduğu ortaya konmuştur.<sup>21,28,111</sup>

Son yıllarda NO'nun çok çeşitli biyolojik fonksiyonlarda görev aldığı gösterilmiştir. Bu, NO'nun tüm yaşamsal sistemlerin temel yapıtaşı olduğu düşüncesine ön ayak olmuştur.<sup>8,9,28</sup>

Amerikan Ulusal Dental Araştırmalar Enstitüsünde (NIDR) yapılan araştırmalara göre, insanlar için pek çok faydalı fonksiyona sahip olan NO gazının, artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklara katkısı vardır.<sup>73</sup>

Daha sonra yapılan çalışmalarda da, NO'nun akut ve kronik inflamasyonda önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup>

NIDR bilim adamları, ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, inflamasyonlu eklemlerde anormal derecede yüksek seviyede NO üretildiğini saptamışlardır. Ayrıca, ilaç tedavisi ratlardaki artriti baskılamıştır. Araştırmaların öncüsü olan Dr. Nancy McCartney-Francis'e göre, NO ile ilgili bulgular hem kronik inflamasyona katkısı bulunan, hem de terapötik ajanlar için hedef olan bir faktörü ortaya çıkarmıştır.<sup>73</sup>

NIDR Hücresel İmmünoloji Bölüm şefi olan Wahl, yaptıkları rat çalışmasında, periodontal hastalık, artrit ve AIDS'te hastanın dokularında ve vücut sıvılarında NO miktarının arttığını saptadıklarını ifade etmiştir. Aynı zamanda, NO oluşumunu engelleyen ilaçların, pek çok hastalık tipinin inflamatuvar yönünü hafifletebileceğini belirtmiştir.<sup>73</sup>

Araştırmacılar, artritli ratların dolaşımdaki bağışıklık hücresinde ve inflamasyonlu eklem dokularında NO üretimini artırmış olduğunu göstermişlerdir. Günülik olarak NO inhibitörü verilen ratlara, akut hastalığın gerilediği ve hayvanlarda doku ve kemik yıkımına neden olan kronik hastalık gelişmediği gözlenmiştir.<sup>73</sup>

Sonuçlar NO'nun iki farklı yüzünü ortaya koymaktadır. Bir savunma aracı olarak bağışıklık hücreleri tarafından üretilen NO, yabancı yapıları öldürebilir. İnflamasyon varlığında bağışıklık hücreleri yoğunlaşır ve hep beraber yüksek miktarda NO üretirler. Böyle bir durumda, NO vücudun kendi hücreleri için toksik etki gösterebilir. Bu etki NO üretimini düzenleyen ilaçlarla önlenir.<sup>73</sup>

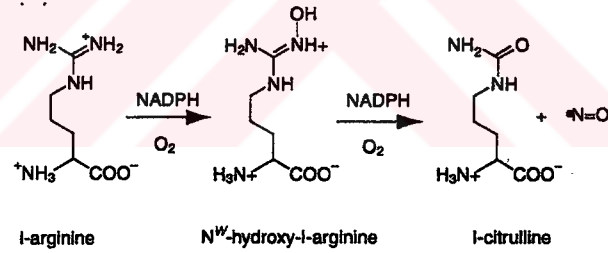
Normalde vücutta bulunan NO seviyesi, kan basıncının düzenlenmesi, sinir hücreleri arasında mesaj iletimi ve fagositozda faydalı etkiler gösterir. Ancak çok fazla NO üretilmesi, septik şok veya yaygın sinir hasarı ile sonuçlanabilir ve kronik inflamasyona katkıda bulunur.<sup>73</sup>

NO'nun ilk bakışta dikkati çeken özelliği, memelilerde biyolojik aracı olarak işlev gören bileşikler arasında en küçük ve en hafif molekül ve şimdiye kadar bilinen tek gaz olmasıdır. Bu açıdan NO'nun, değişik bir grup olan gaz tipi sinyal aktarıcı moleküllerin ilki olma olasılığı yüksektir. Şöyle ki, kolayca ve hızla birçok hücreye ulaşıp, sonra birden yok olabilen, neredeyse her hücrede

sentezlenebilen ve her hücrede efektör sistemi bulunan “evrensel” bir araçtır. Aynı zamanda katı dokulardan geçebilen tek mediatördür.<sup>21,28</sup>

NO, sinir sistemi ve damar kasları arasında bir ara kimyasal mediatördür. NO, damar düz kas hücresindeki cGMP (cyclic guanydyl monophosphate) düzeyini artırarak hücrenin gevşemesini ve sonuçta vazodilatasyonu sağlar. Normal vasküler tonus, endotel kökenli vazodilatörler (NO, prostasiklin vb.) ve vazokonstriktörlerin (endotelin vb.) ortak etkisi ile oluşur. Fizyolojik ortamda, esas belirleyici olan NO etkisindeki vazodilatasyondur.<sup>9,21,28</sup>

L-arginin’in terminal guanidin grubundaki nitrojen atomunun enzimatik oksidasyonu sonucunda, NO oluşmaktadır (Şekil 16).<sup>21,38,104</sup>



Şekil 16. Nitrik oksit oluşum mekanizması.

Biyosentezi sağlayan nitrik oksit sentaz (NOS) ya da diğer adıyla NADPH diaforaz enziminin, organizmada 3 değişik tipi tanımlanmıştır. Bunlar:<sup>15,27,104,111</sup>

**Tip I: nNOS (nöronal Nitrik Oksit Sentaz)**

**TipII: iNOS (indüklenebilen Nitrik Oksit Sentaz)**

**TipIII: eNOS (endotelial Nitrik Oksit Sentaz)**

Xu ve arkadaşlarının<sup>111</sup> 1995 yılında yaptıkları genetik bir analizde NOSII enziminin kromozom yapısına benzeyen iki farklı enzim daha saptanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 3. NOS tipleri.**

| İsim   | Diğer İsim                 | Tip            | Regülasyon                   | Bulunduğu Yer   | İnsan Kromozomu  |
|--------|----------------------------|----------------|------------------------------|---|------------------|
| NOSI   | Nöronal NOS<br>nNos        | Temel          | Ca <sup>2+</sup> /kalmodulin | Beyin, beyincik, diğer nöronal dokular                  | 12q24.1-12q24.31 |
| NOSIII | Endotelial NOS<br>eNOS     | Temel          | Ca <sup>2+</sup> /kalmodulin | Endotel hücreleri                                       | 7q35-7q36        |
| NOSIIA | İndüklenebilir NOS<br>iNOS | İndüklenebilir | Endotoksin sitokinler        | Makrofajlar Nötrofiller<br>Kondrositler<br>Hepatositler | 17q11.2          |
| NOSIIB |                            | Bilinmiyor     |                              | Bilinmiyor  | 17p11.2-17q11.2  |
| NOSIIC |                            | Bilinmiyor     |                              | Bilinmiyor  | 17p11.2-17q11.2  |

NOS enzimi, dioksijenazdır ve L-arginin analogları ile yarışmalı biçimde inhibe olur. Söz konusu L-arginin analoglarının (N-monometil-L-arginin “L-NMA” veya “L-NMMA”, N-nitro-L-arginin “L-NA”, N-nitro-L-arginin metil ester “L-NAME”, N-iminoetil-L-ornitin “L-NIO” gibi) *in vivo* ve *in vitro* etkileri nitelik olarak aynı olmakla birlikte, nicelik olarak farklıdır. Ayrıca emilim, dağılım ve metabolizmaları arasında da çeşitli farklar olduğundan, etki güçleri

değişmektedir. L-NMMA ve L-NAME oral yolla da aktivite göstermektedir.<sup>27,28,104</sup>

Sitokinler tarafından uyarılmış hücrelerde NO sentezini inhibe eden maddeler:<sup>21,27,32</sup>

### 1. İndüksiyonun İnhibitörleri

- Deksametazon ve hidrokortizon
- Sikloheksimid ve aktinomisin D
- İnterlökin-4 ve interlökin-10

### 2. NOS ve kofaktör inhibitörleri

- Karbon monoksit
- Katalaz
- 2,4-diamino-6-hidroksipirimidin

### 3. Substrat İnhibitörleri

- L-NMMA
- L-NAME
- L-kanavanin
- Aminoguanidin
- 7-nitroindazol

NO, sentezlendikten çok kısa bir süre sonra ortamdaki oksijen ile reaksiyona girerek NO<sub>2</sub>'e dönüşür ve çözeltilerdeki şekli ile NO<sub>2</sub>-(nitrit) ve NO<sub>3</sub>-(nitrat) bileşikleri oluşur. Bu bileşikler, damar şeritlerinde ve trombositlerde inaktiftirler.<sup>28,104</sup>



NO'nun, endojen nitrovazodilatör olduğu kabul edilmektedir. Nitrovazodilatörler ortama NO vererek düz kaslarda çözünür GC'yi aktive etmekte ve cGMP düzeyini yükselterek gevşemeyi sağlamaktadırlar.<sup>27,28,104</sup>

NO etkilerini arttıran nedenler şöyle sıralanabilir:<sup>27,104</sup>

- Hipoksi: NO sentezi artar,
- Elektriksel uyarı: NO sentezi artar,
- Kan akımında artış: NO sentezi artar,
- Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi: Süperoksit anyon yoğunluğunu azaltarak NO'nun inaktive olmasını azaltır ve etki süresi uzar,
- Sitokrom C: Hem grubu süperoksit anyonlarını bağlar,
- L-arginin fazlalığı: Sentezlenen NO miktarı artar. Benzer şekilde S-nitroso-asetil-pensilamin (SNAP) veya S-nitroso-glutatyon (GSNO) gibi NO kaynağı bazı maddeler de ortamdaki NO miktarını artırarak çözünür GC'yi aktive ederler,
- cGMP fosfodiesteraz inhibitörleri: cGMP'nin hidrolizini engellerler.

NO etkilerini azaltan nedenler ise şu şekilde sıralanabilir:<sup>27,104</sup>

- Hiperoksi: NO sentezi azalır,
- Süperoksit anyonlarının fazlalığı: NO'nun inaktivasyonu artar,
- Pirogallo: O<sub>2</sub> oluşturan bir bileşiktir. NO sentezini azaltır,

- Demir: NO'yu bağlayarak inaktive eder,
- Hemoglobin: Hem grubu NO'yu bağlar ve inaktive eder,
- Metilen mavisi ve riboflavin: Guanilat siklazı inaktive ederler. Metilen mavisinin aynı zamanda bir NOS inhibitörü olduğu da bildirilmiştir,
- Dithioeitol ve hidrokinon: Kimyasal etkileşimle NO'yu inhibe ederler,
- L-arginin analogları: NOS enzimini inhibe ederek NO sentezini azaltırlar.

Bunların dışında, NOS aktivitesinde kendi kendini düzenleyici bir mekanizmanın söz konusu olabileceği ve NO'nun kendi sentezinde “negatif feedback” inhibisyona yol açtığı ileri sürülmektedir.<sup>104</sup>

Organizmada sentezlenen NO, çeşitli hücre ve dokularda çözünür guanilat siklaz için bir haberci mekanizma olarak çalışmakta, dolayısıyla da çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda biyolojik mediatör rolü oynamaktadır.<sup>104</sup>

İmmün sistem virüs, bakteri, parazit ve tümörlerle savaşırken NO'yu kullanır.<sup>69,111</sup>

Makrofajlarda immünolojik uyarı sonucunda sentezlenen NO, tümör hücreleri ve invaziv mikroorganizmalar için sitostatik veya sitotoksik etkilidir. Makrofajlardan salınan NO, sitotoksik etkisini vücut hücreleri için de gösterebilir.

Sonuçta hücre ölümü ve fonksiyon bozukluğu oluşabilir. Dolayısıyla immünolojik uyarı sonucu oluşan lokal veya sistemik doku hasarından, NO sorumlu tutulmaktadır.<sup>15,37,105</sup>

Nötrofillerde sentezlenen NO'nun fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, bu hücrelerin sitotoksik etki oluşturmalarında rol aldığı düşünülmektedir. Bunun yanında NO'nun nötrofil agregasyonunu inhibe ettiği ve NO donörü olan maddelerin nötrofillerden lizozomal enzim salınımını engellediği söylenirken, buna paralel şekilde NOS enzim inhibitörü L-NMMA'nın nötrofil kemotaksisini bloke ettiği bildirilmektedir.<sup>105</sup>

İmmünolojik uyarı ile indüklenen NOS, glukokortikoidler ile inhibe edilebilir. Glukokortikoidlerin eritem ve ödeme karşı olan etkileri ile endotoksik şok, astım ve romatoid artritteki tedavi edici ve toksik etkileri bu mekanizma ile açıklanabilir. Glukokortikoidler, NOS enzimini inhibe edici etkilerini plazmada düşük yoğunlukta iken gösterirler.<sup>105</sup>

Etkilenmiş eklemdaki aşırı NO üretimi, osteoblast, kondrosit ve makrofajlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Ayrıca, endotel hücrelerinin ve mikro veya makro travmaya maruz kalmış sinirlerin de, NO salgıladıkları bilinmektedir. İnflamasyonlu bölgelerdeki artmış NO, birkaç alternatif mekanizma tarafından üretildiğinden, bunların etkinliklerinin belirlenmesi, temel üretim mekanizmasını inhibe edecek bir ilaç geliştirilmesini mümkün kılabilir. Bununla birlikte, etkilenmiş eklemda primer ağrı yapan mediatör NO değildir.

NO, hücresel ve doku düzeyinde yararlı etkilere sahiptir. Yaygın olarak kullanılan ve NO üretimini inhibe eden analjezik ilaçların kullanımı kontrendike olabilir.<sup>9</sup>

Endojen olarak büyük miktarlarda NO üretiminin, en önemli patofizyolojik sonucu matriks üretiminin inhibisyonu olarak görülmektedir. NO; tavşan, insan ve rat kaynaklı eklem kondrositleri tarafından üretilen aggrecan'ın biyosentezini inhibe eder. Bazı bilinmeyen sebeplerden dolayı, inek kıkırdağında inhibitör bir yanıt belirlenememiştir. Tavşan eklem kondrositlerinden elde edilen verilere bakılarak, NO'nun etki mekanizmasının altında yatan muhtemel mekanizma olarak prolyl hidroksilazın inhibisyonu ile kollajen sentezinin azalması düşünülmektedir. NO'nun, kıkırdağta bir katabolik mediatör olması ihtimaline rağmen, inek, tavşan ve insan çalışmalarından elde edilen ilk veriler bu sonucu destekler yönde değildir. Bunun yerine, NO'nun matriks metalloproteinazların üretimini inhibe etmek yoluyla koruma sağlayabileceği ifade edilmektedir. NO'nun eklem kondrositleri üzerinde diğer etkileri de prostaglandin E<sub>2</sub> üretiminin inhibisyonu, laktat üretiminin stimülasyonu ve apoptozis artışıdır. Endojen olarak üretilen NO'nun, tavşan sinovial fibroblastları tarafından üretilen PGE<sub>2</sub>, matriks metalloproteinazları ve laktat üretimi üzerinde etkisi yoktur.<sup>17</sup>

### **Nitrik Oksitle İnflamasyon ve Bölgesel Hiperterminin İlişkisi**

NO, dokulardan kolayca diffüze olabildiğinden ve onu ortadan kaldıracak etkili enzimatik oksidatif bir süreç bulunmadığından dolayı, NO üretildiği

noktaların ötesine, ekstrasvasküler dokulara serbestçe diffüze olabilir. NO, kan damarlarında hemoglobin tarafından etkisiz hale getirilir ve böylece dolaşımında serbestçe taşınmaz. Ekstrasvasküler dokuda bulunan metalloenzimler veya süperoksit radikalleri gibi maddelerin miktarı, NO seviyesini belirgin olarak etkileyecek düzeyde değildir. Sonuçta, eğer NO belli bir bölgede aşırı miktarda üretilirse, çevredeki ekstrasvasküler dokulardan diffüze olur ve bölgesel kılcal damarlarda vazodilatasyon yapar. Bu da lokal hiperperfüzyon ile sonuçlanır. Eğer etkilenen bölge cilde yakınsa, oluşan bu hiperperfüzyon ciltte ısı artışına sebep olur. Bu mekanizma, ağrılı TMD hastalarının yüzündeki ısı artışını açıklayabilir.<sup>9,28</sup>

TMD ile yakın olarak ilişkili olan romatoid artrit ve osteoartritin artmış lokal NO üretimi ile birlikte olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonlu eklemlerde temel NO kaynağının kondrositler olduğu yakın zamanda gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Romatoid artritli hastalardan alınan organ kültürlerinde, hem sinovial sıvı hem de kıkırdakta NO üretildiği gösterilmiştir. Ayrıca, sağlıklı insan servikal intervertebral disklerinde NO oluşmazken, herni oluştuğunda NO üretildiği gösterilmiştir. Bunun osteositlerin herni ile birlikte olan nekroza veya kemik rezorpsiyonuna yanıtı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>9</sup>

TMD'de görülen inhibe olmuş kemik şekillenmesinin, artmış NO üretimine bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin, osteoblast benzeri hücrelerde iNOS aracılığıyla NO üretimini indüklediği,

NO'nun ise hücrelerin büyümesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Ayrıca temel NOS ile üretilen endotelial NO, osteoklastların büyümesini yavaşlatmaktadır. Etkilenmiş eklemdaki aşırı miktardaki NO'nun, makrofajlara ek olarak osteoblastlar ve kondrositler tarafından üretildiği ve bunun kemik şekillenmesini engellediği düşünülmektedir. Ayrıca, NO üretimini indükleyici olarak bilinen makrofajlar osteoblastları, osteoklastik aktiviteyi artıran maddeleri salgılamaları için aktive ederek kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunurlar. Bununla birlikte, osteoblastlar da pozitif geri besleme olarak "makrofaj koloni stimulating faktör" üretirler. Sonuç olarak, ağrılı TMD ile birlikte olan vazodilatasyonun NO'nun otokatalitik olarak aşırı üretilmesine bağlı olduğu görülmektedir.<sup>9</sup>

İnflamatuvar reaksiyonların çoğunluğunun, polipeptitlerin oluşturduğu çeşitli maddelerin artışıyla beraber meydana geldiği uzun süreden beri bilinmektedir.<sup>9</sup>

Bu maddeler, bradikinin, interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF $\alpha$ ), P maddesi, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), interferon-gamma (IFN $\gamma$ ), "kalsitonin generelated peptit" (CGRP), sinir büyüme faktörü (NGF), serotonin ve histamin gibi maddelerdir. Bir kısmı nöronlar tarafından üretilen bu maddeler, NO üretiminin artışından sorumlu tutulmaktadır. Bu maddelerden bazılarının, vazodilatasyon ve ağrı yanıtı ile sonuçlanan süreçte prekürsör olarak rol aldığı, diğerlerinin ise bir ara mediatör olan NO tarafından regüle edildiği gösterilmiştir.<sup>9,27,28,32</sup>

Değişik çalışmalarda gösterildiği gibi, asetilkolin, bradikinin, trombin, P maddesi, adenin nükleotid, kalsiyum iyonoforu olan A 23187 gibi vazodilatör maddelerin, endotel hücresinde reseptörlerine bağlanmaları veya makrofajların endotoksin ve sitotoksin gibi immünolojik uyarılara maruz kalmaları sonucunda NO sentezlenir. Ayrıca interlökin-1 $\beta$ , tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ve interferon- $\delta$  gibi inflamatuvar mediatörlerin artışı ile sentezlenebilir. Arterlerde, kapillerlerde ve bazı venlerdeki kan akımı artışı da, NO salgılanmasına neden olur. Ayrıca NO bazal koşullarda da sentezlenmekte ve salıverilmektedir. Damarlarda NO'nun sürekli olarak salıverildiği ve bu şekilde dilatör bir tonus sağlandığı kabul edilir.<sup>71,104,111</sup>

Prostaglandinler (özellikle PGE<sub>2</sub>), romatoid hastalıklarla ilişkilidir. PGE<sub>2</sub> ve NO üretimi arasındaki ilişki komplekstir. P maddesi gibi PGE<sub>2</sub> de, sinir kültürlerinde NO veya cGMP üretimini artırmaz; ancak makrofajlar tarafından üretilen iNOS sentezini artıran IFN $\gamma$  ve TNF üretimini artırır. Ayrıca NO, bazı makrofajlarda ferritin yoluna ek olarak diğer bir otokatalitik NO üretim yolu ortaya koyarak, TNF çıkışını artırır. NO, cGMP'nin etkisi yoluyla vazodilatasyona, PGE<sub>2</sub> ve cGRP'nin etkisi yoluyla da hiperemiye neden olmaktadır.<sup>9</sup>

Serotonin (5-hidroksitriptamin), NO'nun etkisinin tersine, düz kas hücresi kontraksiyonunu aktive eden iyi bilinen bir vazokonstriktördür. Eklem

inflamasyonundaki serotonin salınımı, büyük ihtimalle NO salınımının prekürsörü olarak etki etmektedir.<sup>9</sup>

Histamin ve lokal inflamasyon arasındaki ilişki, yıllardır bilinmesine karşın, histamin ve NO arasındaki ilişki son yıllarda çalışılmaya başlanmıştır. Histamin NO-aracılı vazodilatasyonla ilgili görülmemektedir. Ancak histaminin vazodilatör etkisi, pek çok hastada NO tarafından regüle edilmektedir. Çünkü, histaminin bu etkisi spesifik NO inhibitörleri ile inhibe edilebilmektedir.<sup>9</sup>

Burada bahsedilen ve TMD ile ilişkili olduğu gösterilen pek çok inflamatuvar madde lokal enfeksiyon veya apoptozis sonucu artar. Enfeksiyon, yanık veya allogreft reddi ile oluşan inflamasyonda NO seviyesi (genellikle makrofajlar tarafından üretilen) artmıştır, vazodilatasyon veya mikrovasküler permeabilitede (ödem) artış vardır. Psöriatik lezyonlar gibi cilt inflamatuvar dermatozlarında anormal olarak yüksek seviyede iNOS mRNA'sı gözlenmektedir. Bu tür hastalıklarda görülen lokal vazodilatasyon ve hipertermi bu yolla açıklanabilir.<sup>9</sup>

Özet olarak, klasik inflamasyon mediatörlerinin, polipeptitlerin veya modifiye olmuş amino asitlerin büyük çoğunluğunun, ya NOS aktivitesini artıran bir prekürsör ya da artmış NO üretimine bağlı salınan biyokimyasal ajan olarak, NO üretimi ile ilişkisi olduğu konusunda çok sayıda veri mevcuttur. Her durumda, inflamasyonun genellikle artmış lokal NO seviyesi ile birlikte olduğu konusunda fikir birliği vardır.<sup>9</sup>



## PSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

Duygusal olaylar, TMD gibi ağırlı fiziksel durumları başlatmaya veya şiddetlendirmeye katkıda bulunabilen stresli olayları taklit ederek veya kişiyi zayıflatarak oldukça etkili olabilir. Bu yüzden kronik ağırlı varlığında, kaynağın psikolojik olup olmadığı araştırılmalıdır.<sup>16</sup>

### **Ruhsal Belirti Tarama Listesi (SCL-90)**

SCL, "Symptom Distress Check List" kelimelerinin kısaltmasıdır. Derogatis tarafından geliştirilmiştir.<sup>78</sup> SCL-90 formu daha sonraki yıllarda gözden geçirilmiş ve SCL-90-R formu hazırlanmıştır.

SCL-90-R ile psikolojik sıkıntı belirtilerini ölçmek amaçlanmıştır. Kağıt-kalem testi olarak sınıflandırılmaktadır ve grup olarak uygulanabilir. Yetişkinler için hazırlanmıştır. Uygulama sırasında zaman sınırlaması yoktur.<sup>78</sup>

Değişik hasta grupları ve normallerle yapılan çalışmalarda kendini anlatma envanteri olarak kullanılan SCL-90 R, 90 maddeden ve 10 alt testten oluşur. Alt testler şöyledir.<sup>78,80</sup>

- 1. Somatizasyon (SOM):** On iki maddelik bu alt test, vücudun kalp-damar, mide-bağırsak, solunum ve diğer sistemlerdeki fonksiyon bozukluklarıyla ilgili sıkıntıları yansıtır.

2. **Obsesif-Kompulsif (O-C):** On maddelik bu alt test, aynı adla anılan belirtileri yansıtır. Bunlar, bireylerce yaşanılması arzu edilmeyen, ancak sürekli ve karşı konulmaz bir biçimde yaşanan düşüncelerdir.
3. **Kişiler Arası Duyarlılık (INT):** Dokuz maddelik bu alt test, bireyin kendini başkalarıyla karşılaştığında, kişisel yetersizlik ve küçüklük duygularına kapılarak, kişiler arası ilişkilerinde kendini küçük görmesi; bu ilişkilerde zorluk çekmesi, rahatsızlık hissetmesi gibi olumsuz düşünce ve duyguları yansıtır.
4. **Depresyon (DEP):** On üç maddelik bu alt test, genel karamsarlık, durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, ümitsizlik, güdülenme eksikliği, intihar düşünceleri, bilişsel ve somatik belirtileri içeren yaşantı duyumsamalarını yansıtır.
5. **Kaygı (ANX):** On maddelik bu alt test, klinik kaygının içerdiği belirti ve davranışları (rahatsızlık, sinirlilik, gerginlik, yorgunluk) gösterir.
6. **Öfke-Düşmanlık (HOS):** Altı maddelik bu alt test, kızma, huzursuz olma, karşı koyma, düşmanlık, saldırganlık, sinirlilik, öfke hali, küskünlük gibi özellikleri vurgular.
7. **Fobik Anksiyete (PHOB):** Yedi maddelik bu alt test, bireyin belirli bir nesneye veya duruma karşı ısrarlı bir korku tepkisini yansıtır.

8. **Paranoid Düşünce (PAR):** 6 maddelik bu alt test, yansıtıcı düşünceleri, düşmanlık, şüpheli, büyüklük ve merkezîyetçi düşünceleri, bağımsızlığı kaybetme korkusu ve sanrılar gibi düşünceleri yansıtır.
9. **Psikotizm (PSY):** On maddelik bu alt test, içe kapanmayı, kendini yalnızlığa bırakmayı, tek başına sürdürülen hayat stilini yansıtır.
10. **Ek maddeler:** Yedi maddelik bu alt test, uyku bozuklukları, iştah bozuklukları ve suçluluk duyguları ile ilgili belirtileri yansıtır.

SCL-90-R, bireyin kendi kendine yanıtlayabileceği uygulanması kolay bir ölçektir. Ölçeğin kullanımı için özel eğitim gerekmez.<sup>78</sup>

Soru formunun başında bir sayfalık açıklama ve örnek vardır. Her madde için, 'hiç yok', 'biraz', 'orta derecede', 'oldukça fazla' ve 'çok fazla' şıklarından birinin seçilmesi ve işaretlenmesi istenir. 'Hiç yok' seçeneğine puan verilmez. Diğer seçeneklere yukarıdaki sırayla '1, 2, 3, 4' puan verilir. Bireyin her alt test ile ilgili durumu, maddelere verdiği yanıt değerleri (sayısal) toplamının o alt testteki madde sayısına bölünmesi ile belirlenir. Tüm alt testlerden alınan puanların toplanıp 90'a bölünmesi ile de 'genel belirti ortalaması' elde edilir.<sup>78</sup>

Ölçeğin ülkemizdeki Türkçeleştirilmiş formu, ilk kez Gökler tarafından 1978 yılında kullanılmıştır.<sup>78</sup>

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Yerel Etik Kurul'dan gerekli izin alındı. Buna göre tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışma kriterlerini karşılayan TME rahatsızlığı bulunan hastalardan, kliniğimizde kullandığımız anamnez formu (EK 1) kullanılarak ayrıntılı bir anamnez alındı. Tüm hastalar, SCL-90R Semptom Sıralama Listesi (EK 2) kullanılarak psikolojik değerlendirilmeden geçirildi. Her bir alt test puanının yorumlanmasında, 0'dan 1.50'ye kadar olan puanlar '*normal*' kabul edildi. 1.51 – 2.50 arasındakiler '*araz düzeyi yüksek*', 2.51 – 4.00 arasındakiler de '*araz düzeyi çok yüksek*' olarak kabul edildi.<sup>78</sup> Ardından muayene formu (EK 3) ile klinik muayene gerçekleştirildi. Transfaringeal TME radyografileri elde edilerek değerlendirildi. Bu süreç sonucunda redüksiyonlu ve redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı teşhisi konan erkek ve kadın toplam 43 birey çalışmaya dahil edildi.

Naproksen sodyum (Aprol Fort, Bilim İlaç San. ve Tic., İstanbul, Türkiye) 12 saatte bir 550 mg., selekoksib (Celebrex, Pfizer İlaçları AŞ, İstanbul, Türkiye) günde bir kez 200 mg., rofekoksib (Vioxx, Merck Sharp ve Dohme İlaçları AŞ., İstanbul, Türkiye) günde bir kez 25 mg'lık dozların 6 hafta uygulandığı 3 ayrı grubun yanında, ilaç kullanılmayan kontrol grubu (yalnızca ilk

5 gün süreyle naproksen sodyum kullanılmıştır) oluşturuldu.<sup>49,51</sup> Dört gruba da artrosentez yapıldı. Naproksen sodyum grubu 10, diğer gruplar 11 kişiden oluşturuldu.

Aşağıda özellikleri belirtilen bireyler çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Bunlar:

1. Hamile ve emziren kadınlar,
2. Ciddi böbrek ve karaciğer hastalığı olan bireyler,
3. 18 yaşın altındaki bireyler,
4. Eklem bölgesinde kızarıklık, şişlik ve hassasiyet bulunan, enfeksiyöz artrit hikayesi olanlar ve sadece kas-iskelet sistemi rahatsızlığı bulunan bireyler,
5. Etken maddelerden herhangi birisine, diğer NSAİİ'lere veya sulfonamidlere karşı aşırı duyarlılığı bulunan bireyler,
6. Son 6 ay içinde temporomandibular eklemine cerrahi müdahale yapılanlar ve düzenli olarak analjezik-antiinflamatuvar, steroidler veya narkotik ilaçlar kullanan bireyler,
7. Ülser veya mide kanaması olan bireylerdir.

Gruplar, basit rasgele örnekleme yöntemi ile belirlendi. Hastalarda analjezik ve antiinflamatuvar ilaç kullanılmayan 15 günlük bir dönem sağlandı. Ağrı ve disfonksiyondaki azalma, yan etki varlığı ve eklem sıvısında bulunan NO,

lökosit miktarı ve muhtemel KT varlığı, ilaç kullanmaya başlamadan önce ve kullanmaya başladıktan 6 hafta sonra incelendi.

Ağrı derecesi "Visual Analog Scale" (VAS) ile belirlendi.<sup>13,92,113</sup> Disfonksiyon değerlendirmesi için, ağrısız ve maksimum ağız açıklığı, lateral ve protrüviz hareket miktarı ve deviasyon miktarı ölçülerek muayene formuna (Ek 2) kaydedildi. Aynı forma kas palpasyonunda oluşan ağrı derecesi (0: Ağrı yok, 1: Hafif ağrı var, 2: Orta derecede ağrı var, 3: Şiddetli ağrı var) kaydedildi. Kontrol seansında, aynı işlem, kontrol seansları için hazırlamış olduğumuz form (Ek 4) kullanılarak yapıldı. İlaçların yan etkileri, hazırlamış olduğumuz "Yan Etki Değerlendirme Formu" (Ek 5) ile değerlendirildi.

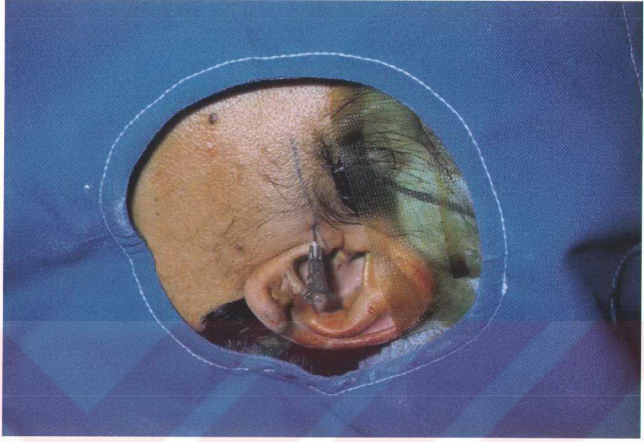
Hastalarımızın tamamı, TME rahatsızlıkları hakkında bilgilendirildi ve gerekli önerilerde bulunuldu. Yine tüm hastalarımıza, günde 4 kez 20 dakika süreyle nemli ısı uygulamaları önerildi.

Artrosentez için, hasta sırtı yerle yaklaşık 45 derece açı yapacak şekilde oturtuldu. Baş, işlem uygulanmayacak olan tarafa döndürüldü. Literatürde<sup>2,64,93</sup> daha önce tanımlanmış olduğu gibi, tragusun ortasından gözün dış kantusuna çizilen çizgi doğrultusunda, tragustan 10 mm önde ve çizgiden 2 mm aşağıdaki nokta giriş noktamız olarak kabul edildi. Hastanın ağzı açtırılıp kapatılarak yapılan palpasyon sonrası kondilin yeri tespit edildi ve gerektiğinde giriş noktamızda ufak modifikasyonlar yapıldı. Giriş noktası işaretlendikten sonra, cerrahi disiplinler altında hazırlanan hastamıza, dental enjektör ile 1 ml Citanest®

Octapressin® (Eczacıbaşı, İlaç San ve Tic A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile lokal infiltratif anestezi yapıldı (Şekil 17). 0.7 mm çapındaki iğne arkadan öne ve aşağıdan yukarıya doğru açıldırılarak ilerletildi ve üst eklem boşluğuna ulaşıldı (Şekil 18). Eklem boşluğuna ulaştığımızı doğrulamak için, hastanın ağzı açtırılıp kapatırılarak, iğnedeki sıvı hareketi gözlemlendi ve enjeksiyon sırasında sıvının rahat akışının hissedilmesine dikkat edildi. 2 ml serum fizyolojik ile 5 kez enjeksiyon ve aspirasyon işlemi yapıldı. Böylece serum fizyolojik ile sinovial sıvının iyice karışması sağlandı.<sup>1,5</sup>



Şekil 17. Artrosentez öncesi anestezi uygulaması.



Şekil 18. Artrosentez uygulaması.

Elde edilen eklem sıvısı, vakumlu, ek madde içermeyen ve steril olan 4 ayrı cam tüpe (Vacukep®, Kepkep®, İstanbul, Türkiye) bölündü. Tüplerden biri 2000 rpm ile 5 dakika santrifüj edildikten sonra, nitrit ve nitrat değerlendirmeleri yapılana kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'da saklandı. Diğer tüp, 15 dakika içinde CBC laboratuvarına ulaştırılarak lökosit formülü elde edildi. Geriye kalan tüpler de kültür ve LCR değerlendirmesi yapılana kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

NO için güvenli bir gösterge olan nitrit ve nitrat ölçümleri, Griess yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.



### **Nitrit ve Nitrat ölçümü**

Elde edilen sıvı, etil alkol ile karıştırılarak (100 µl sıvı + 200 µl etil alkol) proteinlerin denaturasyonu sağlandı. Bu şekilde, +4°C'de 30 dakika beklendikten sonra 14000 devir/dakikada 5 dakika santrifüj edildi.

### **Stok solüsyonlar**

Vanadyum (III) klorid (VCl<sub>3</sub>): Satüre solüsyon (0.8g VCl<sub>3</sub>) 1 M hidroklorik asit (HCL) ile 100 ml'ye tamamlandı.

N-(1-Naphthyl)ethylenediamine dihydrochloride (NEDD): 100 mg NEDD deiyonize su ile 100ml'ye tamamlanarak %0.1'lik solüsyon hazırlandı.

Sulfanilamid (SULF): 2g sülfonilamid %5'lik HCL ile 100ml'ye tamamlanarak %2'lik solüsyon hazırlandı. Tüm solüsyonlar günlük hazırlanarak kullanıldı.

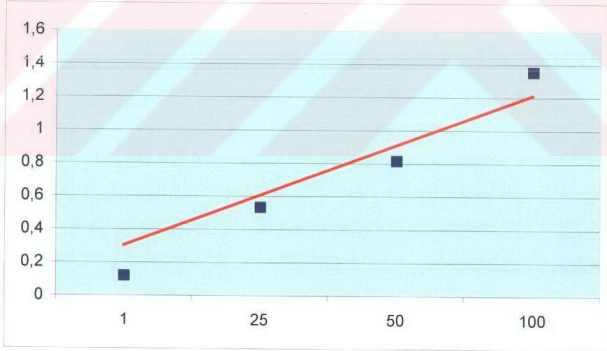
### **Nitrat Analizi**

Çalışma, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. 96 kuyucuk içeren plate kullanıldı. 1 birim deiyonize su, 2 birim etil alkolden oluşan karışımdan 100 µl, 100 µl VCl<sub>3</sub>, 50 µl SULF ve 50 µl NEDD eklenerek kör kuyucuk hazırlandı. Standartlar için 1, 10, 25, 50, 100 µM'lık NaNO<sub>3</sub> solüsyonları hazırlandı. Kör ve standartların hazırlandığı kuyucukların dışındakiler 100 µl numune ile dolduruldu. Ardından kuyucuklara 100 µl VCl<sub>3</sub>, 50 µl SULF ve 50 µl NEDD eklenerek 30 dakika 37°C'de bekletildi.

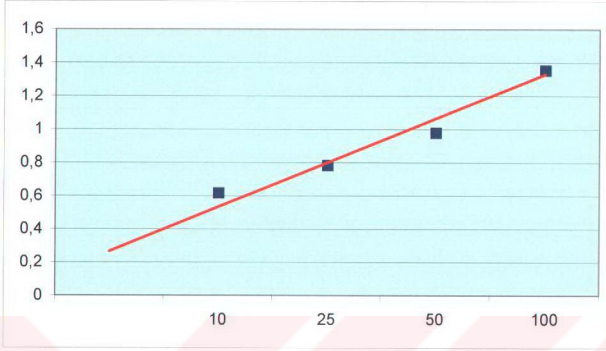
### Nitrit Analizi

İşlemler nitrat analizinde olduğu gibi yapıldı. Kuyucuklar 100 µl numune, kör için 1 birim deiyonize su 2 birim etil alkolden oluşan karışımdan 100 µl ve standartlar için 1, 5, 10, 50, µM'lık NaNO<sub>2</sub> ile dolduruldu. 100 µl numunenin ardından kuyucuklara 50 µl SULF ve 50 µl NEDD eklenerek 15 dakika 37°C de bekletildi.

Hazırlanan plateler, ELISA okuyucusunda (Triturus, Grifols Diagnostic GMBH, Barselona, İspanya) 540 nm dalga boyunda değerlendirildi. Nitrit (Şekil 19) ve nitrat (Şekil 20) değerlendirmeleri için ayrı ayrı grafikler hazırlandı ve bu grafikler üzerinde hesaplamalar yapıldı.



Şekil 19. Nitrit standart grafiği.



Şekil 20. Nitrat standart grafiği.

Lökosit formülü için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında tam kan sayımı cihazı (Gen-S, Beckman Coulter, USA) kullanıldı. KT saptanması için ise, daha önce almış olduğumuz izinle İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında, "Ligase Chain Reaction" (LCR) tekniği ile çalışan, LCx® (Abbott Laboratories, USA) cihazı (Şekil 21) ve kültür ile kontrol grubu içeren bir çalışma yapıldı.



Şekil 21. LCx cihazı.

Kas ağrılarının değerlendirilmesi için, her hastada elde edilen (8 grup kas veya tendon) değerlerin ortalaması alınarak, tedavi öncesi ve sonrası değerler birbiri ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, SPSS (sürüm 10.0) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde, işlem öncesi ve sonrası ölçüm değerlerini karşılaştırırken Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, grupları yaş yönünden karşılaştırırken Kruskal Wallis testi ve gruplar arasında, cins meslek vb farkları incelemek için ManWhitney U testi ve Khi-Kare testi kullanıldı. Tüm testlerde kullanılan güven aralığı %95 olarak belirlendi.

## BULGULAR

Çalışmamıza, naproksen sodyum (Grup 1) grubunda 10 birey (13 eklem), selekoksib (Grup 2) grubunda 11 birey (13 eklem), rofekoksib (Grup 3) grubunda 11 birey (15 eklem) ve kontrol (Grup 4) grubunda 11 birey (16 eklem) olmak üzere, toplam 43 birey (57 eklem) dahil edildi (Tablo 4).

Naproksen sodyum grubundan 2 hasta, kontrol seansına zamanında gelmedikleri, selekoksib grubundan 1 hasta şikayetleri geçtiği için gelmediği, rofekoksib grubundan 1 hasta da kontrol seansının yapılacağı günlerde farklı bir şikayetten dolayı hastaneye yatırılmasından dolayı çalışmadan çıkartıldı.

Gruplar, yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, gelir düzeyi ve eğitim durumu yönünden birbirleri ile karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu (Tablo 4).

**Tablo 4.** Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri.

|                          | Grup 1<br>naproksen<br>sodyum | Grup 2<br>selekoksisib | Grup 3<br>rofekoksib | Grup 4<br>kontrol | Toplam     |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|------------|
| <b>Hasta Sayıları</b>    | 10                            | 11                     | 11                   | 11                | 43         |
| <b>Eklem Sayıları</b>    |                               |                        |                      |                   |            |
| Sağ                      | 4                             | 6                      | 5                    | 2                 | 17         |
| Sol                      | 3                             | 3                      | 2                    | 4                 | 12         |
| İki taraflı              | 3                             | 2                      | 4                    | 5                 | 14         |
| <b>Ortalama yaş (Se)</b> | 27,7±2,04                     | 29,46±4,42             | 33,64±4,87           | 24,09±2,09        | 28,74±1,84 |
| <b>Cinsiyet</b>          |                               |                        |                      |                   |            |
| Kadın                    | 10                            | 10                     | 9                    | 7                 | 36         |
| Erkek                    |                               | 1                      | 2                    | 4                 | 7          |
| <b>Meslek</b>            |                               |                        |                      |                   |            |
| Ev Hanımı veya işsiz     | 8                             | 8                      | 6                    | 5                 | 27         |
| Öğrenci                  | 1                             | 3                      | 2                    | 5                 | 11         |
| Kamu görevlisi           | 1                             |                        | 3                    | 1                 | 5          |
| <b>Medeni durum</b>      |                               |                        |                      |                   |            |
| Evli                     | 6                             | 6                      | 6                    | 4                 | 22         |
| Bekar                    | 4                             | 5                      | 5                    | 7                 | 21         |
| <b>Ekonomik durum</b>    |                               |                        |                      |                   |            |
| Ancak geçiniyor          |                               | 3                      | 1                    | 1                 | 5          |
| Orta düzeyde             | 4                             | 3                      | 5                    | 7                 | 19         |
| İyi düzeyde              | 6                             | 5                      | 5                    | 3                 | 19         |
| <b>Eğitim</b>            |                               |                        |                      |                   |            |
| Okur yazar değil         |                               | 1                      |                      | 1                 | 2          |
| İlköğretim veya lise     | 9                             | 10                     | 9                    | 6                 | 34         |
| Üniversite               | 1                             |                        | 2                    | 4                 | 7          |

Çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan psikolojik tarama testi sonuçları Tablo 5’de verilmiştir.

**Tablo 5.** SCL-90-R sonuçları.

|                          | Grup 1<br>naproksen sodyum | Grup 2<br>selekoksisib | Grup 3<br>rofekoksib | Grup 4<br>kontrol | Toplam |
|--------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|--------|
| <b>Depresyon</b>         |                            |                        |                      |                   |        |
| Sağlıklı                 | 8                          | 8                      | 8                    | 9                 | 33     |
| Araz düzeyi yüksek       | 2                          | 2                      | 3                    | 2                 | 9      |
| Araz düzeyi çok yüksek   |                            | 1                      |                      |                   | 1      |
| <b>Somatizasyon</b>      |                            |                        |                      |                   |        |
| Sağlıklı                 | 7                          | 8                      | 7                    | 8                 | 30     |
| Araz düzeyi yüksek       | 2                          | 2                      | 3                    | 2                 | 9      |
| Araz düzeyi çok yüksek   | 1                          | 1                      | 1                    | 1                 | 4      |
| <b>Anksiyete (Kaygı)</b> |                            |                        |                      |                   |        |
| Sağlıklı                 | 9                          | 9                      | 9                    | 9                 | 36     |
| Araz düzeyi yüksek       | 1                          |                        | 2                    | 2                 | 5      |
| Araz düzeyi çok yüksek   |                            | 2                      |                      |                   | 2      |

Hastalardan elde edilen anamnez bulguları Tablo 6’da verilmiştir.

TME’den elde edilen sıvılarda yapılan değerlendirmede, numunelerin hiçbirinde hemoglobinin 1 mg/ml’yi geçmediği gözlemlendi.

Naproksen sodyum grubunda, aspire edilen ortalama sıvı miktarı 1.79±0.047 ml, selekoksisib grubunda 1.69±0.088 ml, rofekoksib 1.78±0.051 ml ve kontrol grubunda 1.73±0.043 ml olarak tespit edildi.

**Tablo 6.** Anamnez bulguları.

|                                  | Grup 1<br>naproksen sodyum | Grup 2<br>selekoksisib | Grup 3<br>rofekoksib | Grup 4<br>kontrol | Toplam |
|----------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|--------|
| <b>Kilitlenme</b>                |                            |                        |                      |                   |        |
| Var                              | 9                          | 10                     | 5                    | 9                 | 33     |
| Yok                              | 1                          | 1                      | 6                    | 2                 | 10     |
| <b>Boyun ağrısı</b>              |                            |                        |                      |                   |        |
| Var                              | 6                          | 6                      | 6                    | 6                 | 24     |
| Yok                              | 4                          | 5                      | 5                    | 5                 | 19     |
| <b>Diş sıkma alışkanlığı</b>     |                            |                        |                      |                   |        |
| Var                              | 6                          | 6                      | 6                    | 5                 | 23     |
| Yok                              | 4                          | 5                      | 5                    | 6                 | 20     |
| <b>Ağrı için ilaç</b>            |                            |                        |                      |                   |        |
| Kullanıyor                       | 1                          | 8                      | 5                    | 3                 | 17     |
| Kullanmıyor                      | 9                          | 3                      | 6                    | 8                 | 26     |
| <b>Ekleme Sesi</b>               |                            |                        |                      |                   |        |
| Yok                              | 6                          | 6                      | 5                    | 4                 | 21     |
| Klik var                         | 4                          | 5                      | 6                    | 7                 | 22     |
| <b>Travma hikayesi</b>           |                            |                        |                      |                   |        |
| Var                              | 2                          | 1                      | 2                    | 4                 | 9      |
| Yok                              | 8                          | 10                     | 9                    | 7                 | 34     |
| <b>Önceden görülen tedaviler</b> |                            |                        |                      |                   |        |
| Fizik tedavi                     | 1                          |                        |                      |                   | 1      |
| Cerrahi tedavi                   |                            |                        | 1                    |                   | 1      |
| Splint tedavisi                  | 1                          |                        |                      | 2                 | 3      |
| Artrosentez                      | 1                          |                        |                      | 1                 | 2      |
| Diğer tedaviler                  |                            |                        |                      | 1                 | 1      |
| İlaç tedavisi                    | 4                          | 6                      | 3                    | 3                 | 16     |



Naproxen sodyum grubunda, tedavi öncesi ve sonrası VAS skorları ve ağrısız maksimum ağız açıklığı yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer parametreler arasında önemli fark bulunmadı (Tablo 7).

Selekoksisib grubunda, tedavi öncesi ve sonrası ağrısız maksimum ağız açıklığı yönünden fark bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer parametreler karşılaştırıldığında fark bulunmadı (Tablo 7).

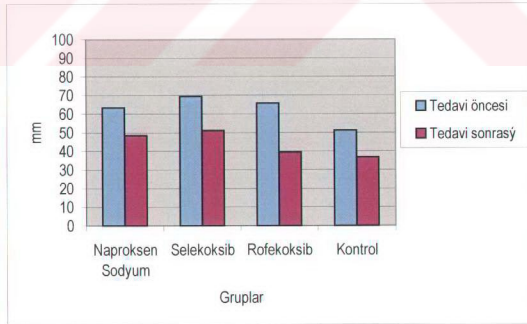
Rofekoksib grubunda, tedavi öncesi ve sonrası VAS skalası, maksimum ağız açıklığı, ağrısız maksimum ağız açıklığı yönünden farklılık önemli bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer parametreler yönünden önemsiz bulundu (Tablo 7).

Kontrol grubunda ise, tedavi öncesi ve sonrası parametreler arasındaki fark önemsizdi (Tablo 7).

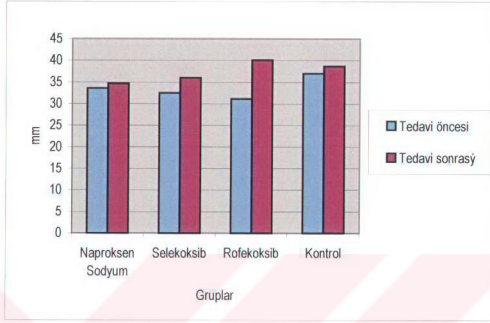
Gruplar, VAS skalası (Şekil 22), maksimum ağız açıklığı (Şekil 23), ağrısız maksimum ağız açıklığı (Şekil 24), sağ lateral, sol lateral, protrüzyon ve deviasyon derecesi yönünden birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7.** Ağrı ve fonksiyon dereceleri.

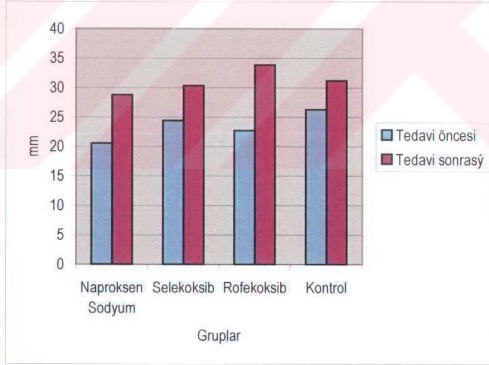
|                                       | Grup 1<br>naproksen sodyum<br>$\bar{X}\pm Se$ | Grup 2<br>selekoksisib<br>$\bar{X}\pm Se$ | Grup 3<br>rofekoksib<br>$\bar{X}\pm Se$ | Grup 4<br>kontrol<br>$\bar{X}\pm Se$ |                |
|---------------------------------------|---|---|---|--------------------------------------|----------------|
| <b>Ağrı skorları</b>                  |   |   |   |                                      |                |
| Tedavi öncesi                         | 69.4 ±4.54                                    | 63.4±4.95                                 | 65.72±7.52                              | 51.09±9.42                           | p=0.560 p>0.05 |
| Tedavi sonrası                        | 51.05±3.48                                    | 48.63±9.64                                | 39.45±8.7                               | 36.72±9.93                           | p=0.420 p>0.05 |
|                                       | <b>p=0.008 p&lt;0.05</b>                      | p=0.075 p>0.05                            | <b>p=0.003 p&lt;0.05</b>                | p=0.110 p>0.05                       |                |
| <b>Maksimum ağız açıklığı</b>         |   |   |   |                                      |                |
| Tedavi öncesi                         | 32.5±3.45                                     | 33.63±2.02                                | 31.09±4.00                              | 36.95±3.59                           | p=0.596 p>0.05 |
| Tedavi sonrası                        | 36.00±2.96                                    | 34.63±1.89                                | 40.09±1.91                              | 38.63±3.66                           | p=0.264 p>0.05 |
|                                       | p=0.085 p>0.05                                | 0=0.229 p>0.05                            | <b>p=0.016 p&lt;0.05</b>                | p=0.528 p>0.05                       |                |
| <b>Ağrısız maksimum ağız açıklığı</b> |   |   |   |                                      |                |
| Tedavi öncesi                         | 24.40±2.82                                    | 20.50±2.03                                | 22.72±2.93                              | 26.27±3.37                           | p=0.499 p>0.05 |
| Tedavi sonrası                        | 30.30±2.44                                    | 28.72±1.76                                | 33.81±2.75                              | 31.22±3.38                           | p=0.473 p>0.05 |
|                                       | <b>p=0.021 p&lt;0.05</b>                      | <b>p=0.004 p&lt;0.05</b>                  | <b>p=0.007 p&lt;0.05</b>                | p=0.168 p>0.05                       |                |



**Şekil 22.** Tedavi öncesi ve sonrası ağrı değerleri (VAS).



Şekil 23. Tedavi öncesi ve sonrası maksimum ağız açıklıkları.



Şekil 24. Tedavi öncesi ve sonrası ağrısız maksimum ağız açıklıkları.

Tedavi öncesi ve sonrası kas ağrı ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu. Gruplar kas ağrısı yönünden kendi aralarında karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Kas ağrı ortalamaları.

|                | Grup 1<br>naproksen<br>sodyum<br>$\bar{X} \pm Se$ | Grup 2<br>selekoksib<br>$\bar{X} \pm Se$ | Grup 3<br>rofekoksib<br>$\bar{X} \pm Se$ | Grup 4<br>kontrol<br>$\bar{X} \pm Se$ |                |
|----------------|---|--|--|---------------------------------------|----------------|
| Tedavi öncesi  | 0.64 $\pm$ 0.17                                   | 0.40 $\pm$ 0.12                          | 0.76 $\pm$ 0.26                          | 0.48 $\pm$ 0.11                       | p=0.523 p>0.05 |
| Tedavi sonrası | 0.56 $\pm$ 0.12                                   | 0.37 $\pm$ 0.13                          | 0.44 $\pm$ 0.24                          | 0.39 $\pm$ 0.15                       | p=0.236 p>0.05 |
|                | p=0.373 p>0.05                                    | p=0.759 p>0.05                           | p=0.086 p>0.05                           | p=0.261 p>0.05                        |                |

TME'den elde edilen sıvıda, gruplar nitrat değerleri yönünden birbirleri ile karşılaştırıldığında; hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası değerlerde naproksen sodyum grubu ile rofekoksib, naproksen sodyum ile kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p < 0.05$ ). Diğer karşılaştırmaların hiçbirinde anlamlı bir değişim bulunmadı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Nitrit ve nitrat değerleri ( $\mu\text{M/L}$ ).

|                  | <b>Grup 1</b><br>naproksen sodyum<br>$\bar{X}\pm\text{Se}$ | <b>Grup 2</b><br>selekoksib<br>$\bar{X}\pm\text{Se}$ | <b>Grup 3</b><br>rofekoksib<br>$\bar{X}\pm\text{Se}$ | <b>Grup 4</b><br>kontrol<br>$\bar{X}\pm\text{Se}$ |                    |
|------------------|--|--|--|---|--------------------|
| Ted. ön. Nitrit  | 5.81 $\pm$ 1.68  | 5.60 $\pm$ 2.22                                      | 3,76 $\pm$ 0.56                                      | 6.15 $\pm$ 2.71                                   | $p=0.988$ $p>0.05$ |
| Ted. son. Nitrit | 4,16 $\pm$ 0.89  | 5.87 $\pm$ 1.72                                      | 1.98 $\pm$ 0.64                                      | 4.67 $\pm$ 1.42                                   | $p=0.440$ $p>0.05$ |
|                  | $p=0.534$ $p>0.05$   | $p=0.753$ $p>0.05$                                   | $p=0.180$ $p>0.05$                                   | $p=0.779$ $p>0.05$                                |                    |
| Ted. ön. Nitrat  | 30.44 $\pm$ 8.13 <sup>a</sup>                              | 41.34 $\pm$ 9.70                                     | 52.13 $\pm$ 7.44 <sup>b</sup>                        | 60.68 $\pm$ 5.76 <sup>c</sup>                     | $p=0.044$ $p<0.05$ |
| Ted. son. Nitrat | 35.96 $\pm$ 8.01 <sup>a</sup>                              | 41.14 $\pm$ 11.08                                    | 69.94 $\pm$ 2.28 <sup>e</sup>                        | 57.78 $\pm$ 5.32 <sup>d</sup>                     | $p=0.017$ $p<0.05$ |
|                  | $p=0.345$ $p>0.05$   | $p=0.484$ $p>0.05$                                   | $p=0.084$ $p>0.05$                                   | $p=0.326$ $p>0.05$                                |                    |

a-b, a-c, d-e, d-f arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ )

Eklemden elde edilen sıvılarda yapılan lökosit değerlendirmesinde, gerek gruplar arasında gerekse tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak önemli bir değişim bulunmadı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Lökosit sayıları ( $/\text{mm}^3$ ).

|                | <b>Grup 1</b><br>naproksen sodyum<br>$\bar{X}\pm\text{Se}$ | <b>Grup 2</b><br>selekoksib<br>$\bar{X}\pm\text{Se}$ | <b>Grup 3</b><br>rofekoksib<br>$\bar{X}\pm\text{Se}$ | <b>Grup 4</b><br>kontrol<br>$\bar{X}\pm\text{Se}$ |                    |
|----------------|--|--|--|---|--------------------|
| Tedavi öncesi  | 162.31 $\pm$ 17.55   | 133.08 $\pm$ 15.66                                   | 182.14 $\pm$ 24.68                                   | 158.33 $\pm$ 28.76                                | $p=0.319$ $p>0.05$ |
| Tedavi sonrası | 169.17 $\pm$ 36.34   | 190.00 $\pm$ 26.18                                   | 260.71 $\pm$ 88.75                                   | 154.38 $\pm$ 27.16                                | $p=0.654$ $p>0.05$ |
|                | $p=0.777$ $p>0.05$   | $p=0.151$ $p>0.05$                                   | $p=0.473$ $p>0.05$                                   | $p=0.435$ $p>0.05$                                |                    |

Gruplarda kullanılan ilaçlara bağlı görülen yan etkiler Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11.** İlaçlara bağlı oluşan yan etkiler.

|                          | Grup 1<br>naproksen sodyum | Grup 2<br>selekoksisib | Grup 3<br>rofekoksib | Grup 4<br>kontrol | Toplam |
|--------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|--------|
| Kas ağrısı               |                            | 1                      |                      |                   | 1      |
| Eklem ağrısı             | 1                          |                        |                      |                   | 1      |
| Baş ağrısı               |                            | 1                      |                      |                   | 1      |
| Karın ağrısı             | 1                          | 2                      |                      | 1                 | 4      |
| Sersemlik                |                            | 2                      | 3                    | 1                 | 6      |
| Mide bulantısı           | 2                          |                        | 1                    | 1                 | 4      |
| Mide yanması             |                            | 1                      |                      |                   | 1      |
| Hazımsızlık ve şişkinlik | 2                          |                        |                      | 1                 | 3      |
| Ateş                     |                            | 1                      |                      |                   | 1      |
| Öksürük                  |                            |                        | 1                    |                   | 1      |
| Farenjit                 | 1                          |                        |                      |                   | 1      |
| Grip benzeri semptomlar  | 2                          | 1                      | 1                    |                   | 4      |
| Döküntü                  |                            |                        | 2                    |                   | 2      |
| Kaşıntı                  | 2                          | 1                      | 2                    |                   | 5      |
| Uykusuzluk               |                            | 1                      |                      |                   | 1      |
| Hipertansiyon            |                            | 1                      |                      |                   | 1      |
| <b>Toplam</b>            | <b>11</b>                  | <b>12</b>              | <b>10</b>            | <b>4</b>          |        |

Sinovial sıvıda, gerek kültür gerekse LCR tekniği ile KT varlığı gösterilemedi.

## TARTIŞMA

Epidemiyolojik çalışmalarda, toplumun yaklaşık %45'inde TMD ile ilgili en az bir *semptom* bulunduğu, yaklaşık %40 ile %60 kadarında ise en az bir *linik bulgu* mevcut olduğu ifade edilmiştir.<sup>77</sup>

Çok yüksek görülme oranına rağmen, TME hastalıklarına fayda sağlayabilecek, bilimsel temellere dayanan ve evrensel olarak kabul görmüş teşhis ve tedavi yöntemi yoktur.<sup>9</sup> Hatta hastalığın isimlendirilmesi bile büyük problem olmuştur.

Costen 1934 yılında kulak ve TME bölgesi merkezli bir grup semptom tanımlamıştır. Kulak ağrısı ve çiğneme sistemi bozuklukları arasında ilişki kuran ilk kişi olduğu için, bu semptom grubuna *Costen Sendromu* adı verilmiştir. Daha sonra *temporomandibular eklem bozuklukları* terimi popüler olmuştur. 1959 yılında Shore *temporomandibular eklem disfonksiyon sendromu* terimini kullanmıştır. Ramfjord ve Ash tarafından *fonksiyonel temporomandibular eklem bozuklukları* terimi önerilmiştir. *Okluzomandibular bozukluk* ve *myoartropati* gibi bazı terimler etyolojik faktörleri ön plana çıkartırken, *ağrı disfonksiyon sendromu*, *myofasiyal ağrı disfonksiyon sendromu* ve *temporomandibular ağrı disfonksiyon sendromu* gibi bazı terimler de ağrı üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>77</sup>

Farklı terimlerin kullanılması, bu alandaki karmaşıklığı artırmaktadır. Farklı branşlarda yapılan araştırmalar, iletişimsizlik ve koordinasyonsuzluk

terminolojide de farklılık getirmektedir. Amerikan Dişhekimleri Birliği (ADA, American Dental Association) bu karışıklığı gidermek için *temporomandibular düzensizlik* (TMD) terimini önermiştir.<sup>77</sup> Bundan dolayı çalışmamızda TMD teriminin kullanımı tercih edilmiştir.

TMD'nin etyolojisi komplekstir ve halen tam olarak çözülememiştir. Maloklüzyondan başka akut travmalar veya diş sıkma ve gıcırdatma gibi kronik-tekrarlayan travmalar muhtemel sebeplerden sayılmaktadır. Psikojenik faktörler de önemlidir. Ancak, bu da sıklıkla travma ve maloklüzyon gibi primer sebep olmaktan çok hastalığa katkıda bulunan bir faktör olarak düşünülür. Maloklüzyon, mandibular travma veya psikojenik hastalığı olan bireylerin çok azında TMD gelişmektedir. TMD için özellikle şüpheli olan hastaları saptamaya yardımcı olabilecek özellikler halen tam olarak bilinmemektedir.<sup>23</sup>

TMD tedavilerinde elde edilen başarı sınırlı kalmaktadır. Bunun en önemli sebebi olarak, patofizyolojinin yeterince anlaşılabilmesi gösterilmektedir.<sup>9</sup> Klinik gözlemler, otopsi materyalleri, gelişmiş görüntüleme çalışmaları ve cerrahi bulgular aracılığıyla, disk pozisyonunun patolojide çok önemli bir yere sahip olmadığı gösterilmiştir.<sup>24,93</sup>

MR görüntüleme yöntemiyle yapılan bir çalışmada, hiçbir semptomu bulunmayan bireylerin % 33'ünde disk deplasmanı gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>59</sup>

Nitzan,<sup>75</sup> eklem diskinin kayma hareketi yapabilmesi için etkili ve sürekli kayganlaştırıcı bir sistem olan fosfolipidler ve hyaluronik asidin var olması



gerektiğini bildirmiştir. Bu sistem kontrolsüz serbest radikallerce bozulabilmektedir. Kayganlaştırıcıların olmadığı eklem yüzeyleri, pürüzsüz, elastik dokulu ve güçlü yüzey enerjisine sahiptir. Bu durumda, disk ve fossa arasında yüksek dereceli bir sürtünme oluşmaktadır. Kuru bir eklemden, sürtünmenin 14 kat arttığı bildirilmiştir. Böyle bir sürtünmenin disk ligamentlerinin gevşemesine ve disk deplasmanına neden olması muhtemeldir.<sup>83</sup> Yukarıda öne çıkartılan düşünceye göre, disk repozisyon tekniklerinin geçerliliği şüphelidir.<sup>75</sup>

Frost ve Kendell,<sup>31</sup> internal düzensizliklerin basit bir disk deplasmanı olmadığı, inflamasyonu da kapsadığı ve çeşitli biyokimyasal maddelerin de rol oynadığı fikrinin önem kazanmaya başladığını ileri sürmüşlerdir. Bu düşünceyle; temporomandibular eklem rahatsızlıklarının tedavi stratejisinde, ağrı ve inflamasyonun azaltılması fikri ön plana çıkmıştır.

TMD, genellikle osteoartritle birlikte ve bu durumda TME'nin yeniden şekillenmesi engellenir. Bunun sebebi olarak NO gösterilmektedir. NO, makrofajlar kadar kondrositler, osteoblastlar ve makrofajlarla aynı progenitör hücrelerden oluşan osteoklastlar tarafından üretilebilir.<sup>8</sup>

Bahsedilen hücrelerin dışında, sinir hücreleri de NO üretimini artıran sitokinleri salabilirler. Eklemden sert ve yumuşak dokularda bulunan sinir lifleri, mikro veya makro travma ile uyarılarak NO üretebilirler. Ayrıca, sürekli periferik nosiseptif uyarının, santral sinir sisteminde değişime sebep olması ve trigeminal

sinirin uç dalları tarafından NO üretiminin artması da farklı bir mekanizma olabilir.<sup>8,9</sup>

NO, eklem içi patofizyolojide önemli bir mediatördür. Hem sinovium, hem de eklem kıkırdağı NO üretim bölgeleridir. Ancak, disk hücrelerinin böyle bir yeteneği olup olmadığı yeterince çalışılmamıştır. Bir çalışmada, insan disk hücrelerinin endotoksin, interlökin-1 veya tümör nekrozis faktöre karşı NO üretmedikleri bulunmuştur. Ne sinoviositler ne de eklem kondrositleri sürekli NO üretmezler. Ancak yüksek miktardaki NO, bazı sitokinlere yanıt olarak iNOS varlığında üretilir. Lapine hücrelerinde yapılan bir çalışmada, sinovial fibroblastların ve eklem kondrositlerinin farklı sitokinlere yanıt olarak, NO üretme yeteneklerinin belirgin derecede farklı olduğu ifade edilmiştir.<sup>17,41,71</sup>

Murrell ve arkadaşlarının<sup>69</sup> 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada, eklem inflamasyonunda NOS aktivitesinin kondrositler tarafından indüklendiği hipotezini destekler sonuçlara ulaşmışlardır. Kondrositlerden salınan NO'nun, kıkırdak yıkımına neden olan; matriks sentezinde azalma, matriks degradasyonunda artma ve prostaglandin sentezinden artış gibi bir olay zincirini başlatılabileceği ifade edilmiştir. L-arginin-nitrik oksit sentez mekanizmasının, romatoid artrit ve osteoartritle birlikte olan yıkıcı değişikliklerin farmakolojik inhibisyonu için yeni bir çözüm sağlayabileceği öne sürülmüştür.

Khatib ve ark<sup>60</sup> tarafından NO donörlerinin, özellikle genç ratların eklem kondrositlerindeki DNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Ancak, lapine disk hücrelerinde yapılan bir çalışmada, arginin uygulaması beklenmeyen ve açıklanamayan bir şekilde kollajen sentezini artırmıştır. Daha az olarak da, kollajen olmayan protein sentezinde (proteoglikan değil) artış gözlenmiştir. NO üretiminin inhibe edilmesi, matriks metalloproteinazlarının üretimini artırırken, prostaglandin E<sub>2</sub> sentezini pek etkilememiştir.<sup>17</sup> Bu çalışmaya göre, NO'nun yararlı etkileri ön plana çıkmaktadır.

Hassan ve arkadaşlarının<sup>37</sup> çalışmasında, NO aracılı glikozaminoglikan ve özellikle kondroidin sülfat degradasyonunun, inflamatuvar doku hasarında önemli bir etken olabileceği düşünülmüştür.

Takahashi ve arkadaşlarının<sup>95</sup> yaptıkları bir çalışmada, temporomandibular eklemdaki kıkırdak dejenerasyonu ile NO arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Yüksek miktardaki NO'nun, inflamatuvar eklem hastalıklarında önemli bir rol oynadığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Yine bu deneylerde NOS inhibitörleri uygulandığında, hastalık aktivitesinde büyük düşüşler olduğu gösterilmiştir.<sup>94,96</sup> Romatoid artrit ve osteoartrit vakalarının, sinovial sıvı ve serumlarında NO'nun stabil bir ürünü olan nitrit konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. NOS inhibitörleri, ratlardaki otoimmün artritini şiddetini azaltmıştır.<sup>71</sup> Ağrılı temporomandibular eklem disfonksiyonunda, sinovial sıvıdaki NO seviyesinde çok önemli miktarda artış olduğu son yıllarda gösterilmiştir.<sup>8,9</sup> TMD vakalarının sinovial sıvılarında yüksek düzeyde olduğu gösterilmiş olan ve inflamasyonun en önemli mediatörü olarak tanımlanan NO'nun, kullanılan NSAİİ'den etkilenip etkilenmediği ve sinovial

sıvıdaki düzeyi ile hastaların şikayetleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmaya literatür taramaları sırasında rastlanmamıştır. Bundan dolayı, bu çalışmanın yapılması amaçlanmıştır.

Kemiğin yeniden şekillenmesinde, osteoklastlar ve osteoblastlar bir arada çalışır. Kemik rezorpsiyonu ile kemik yapımı olayları bir denge içinde birbirini takip eder. İnflamasyonda bu denge bozular. Rezorpsiyon oranı artar ve/veya kemik yapımı azalır. Bunu açıklayabilecek özel bir mekanizma henüz ortaya konamamıştır. Canlı osteoblastların, NO bağımlı apoptozis yoluyla canlılıklarını yitirdikleri bilinen bir gerçektir ve bozulan yapım/yıkım dengesine açıklık getirebilir. Romatoid artrit, ostemyelit, periodontal hastalık, iyileşen kırıklar, cerrahi alanları, başarısız eklem protezleri ve kemikteki kan akımını azaltan tüm patolojik olaylarda olduğu gibi, kemik enfeksiyonu ve inflamasyonu olan bölgede hipoksi meydana gelir. Hipoksi iNOS için güçlü bir indükleyicidir. Bölgesel olarak yükselen sitokin miktarları da osteoblastik iNOS, osteoklastik iNOS ve endotelial eNOS için indükleyicidir. NO konsantrasyonu belirli bir dereceyi geçtiğinde, osteoklast için inhibitör etki gözlenmeye başlanır. IFN $\gamma$  eşsiz bir iNOS indükleme özelliğine sahiptir ve günümüzde kemik hastalıklarının tedavisi için kullanılmaktadır. IFN $\gamma$  etkisini, iNOS'un süperindüksiyonu yoluyla, inflamatuvar sitokin aracılı kemik rezorpsiyonunu engelleyerek gösteriyor olabilir.<sup>38</sup>

Kondrositler tarafından üretilen NO'nun, yaklaşık %50'si dokuda NO<sub>2</sub> (nitrit) olarak birikmektedir.<sup>17</sup> Çalışmamızda nitrat düzeyi nitritten daha yüksek bulunmuştur.

TME sinovial sıvısında denatüre olmuş hemoglobin varlığı gösterilmiştir.<sup>115</sup> Hemoglobin varlığında, nitritin nitrate dönüşmesi ekleme nitratın daha yüksek çıkmasının bir nedeni olabilir.

NO donörlerinin, prostasiklin ve tromboksan A<sub>2</sub> gibi prostanoidlerin üretimini sağlayan COX enzimini aktive ettiği gösterilmiştir.<sup>112</sup>

Amin ve arkadaşlarının<sup>7</sup> çalışmasında aspirin iNOS üretimini azaltırken, indometazinin etkilemediği gösterilmiştir. COX-2 inhibisyonunun NO düzeyini etkilemediği, bunun farklı bir mekanizma ile gerçekleştiği düşünülmüştür. Bu bulgu çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Hamilton ve Warner'in çalışmasında<sup>36</sup> COX (1 veya 2), inhibitörlerinin serum nitrit ve nitrat değerleri üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da COX-2 inhibitörlerinin TME sinovial sıvısındaki nitrit ve nitrat seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir.

COX-2 inhibitörü verdiğimiz TME hastalarının, sinovial sıvılarındaki nitrit ve nitrat değerlerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Aynı şekilde, lökosit sayısında da önemli bir değişim olmamıştır. Bu bulgular, NO seviyesi ve lökosit sayısındaki değişimin yakın ilişkide olduğunu göstermektedir.

TME'deki NO kaynağı, kondrositler de olabilir. Ancak, inflamasyonun kemik dokusunu kapsamadığı durumlarda ekstravasküler NO'nun makrofajlar ve diğer lökositler tarafından üretildiği düşünülmektedir.<sup>8</sup> Çalışmaya dahil ettiğimiz

hastaların hiçbirisinde, kemik yıkımının olmaması ve NO miktarı ile lökosit sayısı arasında yakın ilişki olması lökositlerin NO üretiminde daha etkili olduğu yönünde bir düşünce oluşturmuştur.

Kısaca NO bir serbest radikaldir ve inflamasyonda önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle araştırmamızın, yeni çıkan antiinflamatuvar ilaçlar ve inflamasyonun en önemli mediatörü olarak gösterilen NO üzerinde yapılmasına karar verilmiştir.

NO değerlendirmesinde, depolama şartlarının etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, elde edilen numuneler -20°C'de Eppendorf tüplerinde bekletildikten sonra değerlendirildiğinde, nitrit miktarında belirgin artış olduğu tespit edilmiştir. Cam tüplerde bekletilen numunelerde, nitrit kontaminasyonu tespit edilmemiştir. Bunun sebebi olarak, plastikten gelen nitrit düşünülmüştür ve cam tüplerde saklamanın daha uygun olacağı bildirilmiştir.<sup>57</sup> Çalışmamızda, NO'nun oksijenle reaksiyona girmemesi ve plastikten ekstra nitrit alınmaması için vakumlu ve cam tüpler tercih edilmiştir.

Aghabeigi ve arkadaşlarının<sup>2</sup> çalışmasında, eklemde elde edilen sıvıdaki hemoglobin miktarı 10 mg/ml değerini geçen numuneler çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Çalışmamızda elde edilen numunelerin hiçbirinde, hemoglobin miktarı da 1 mg/ml değerini aşmamıştır.

Nitrit ve nitrat ölçümünde kullanılan metotların, hem taze hem de bekletilmiş vücut sıvıları (plazma, serum, eklem sıvısı vb) için uygun olduğu bildirilmiştir.<sup>70</sup>

Nitrit ve nitrat ölçümü, anlık NO üretimini vermediği için bir dezavantaj olarak görülmektedir. Bir sitokin stimulusundan sonra, ölçülebilir miktarda NO üretimi için 6-12 saatlik bir süre gereklidir. Ayrıca plazmada bulunan nitratın yarılanma ömrü de yaklaşık 1,5 saattir. Bu yüzden, ölçülen nitrat miktarı yakın zamanda üretilmiş olan NO'yu gösterir.<sup>38,70</sup> Çalışmamızda anlık ölçüm yapılmadığı için bu durum bizim için bir dezavantaj teşkil etmemektedir.

NSAİİ'lerin geçmişi MÖ 3500 yılına kadar uzamaktadır. Mısır papirüslerinde, eklem ve karın ağrıları için mersin ağacı kabuklarının kullanıldığı belirtilmektedir. MS 30'da inflamasyon ilk defa tanımlanmış ve bu bulguları yok etmek amacıyla söğüt ağacı yaprakları kullanılmıştır. İlk defa 1828'de söğüt ağacı kabuğundan salisilat kristalleri elde edilmiş, 1838'de ilk defa salisilik asit terimi kullanılmış ve 1860'da da salisilik asit kimyasal olarak sentez edilmiştir. 1898'de aspirin üretilmeye başlanmıştır. NSAİİ terimi ilk olarak 1949'da fenilbutazon için kullanılmıştır.<sup>3</sup>

TMD'de tedavisinde en etkili farmasötiklerden olan NSAİİ'ler, kortikosteroidler, kas gevşeticiler ve antidepresanlar sayılabilir.<sup>106,114</sup> Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, TMD tedavisinde oldukça faydalı olduğu ifade edilmiştir. Naproksen hem antiinflamatuvar hem de analjezik etkisinden

yararlanmak için sıkça kullanılmaktadır.<sup>106</sup> Çalışmada, TMD tedavisinde sıklıkla kullanılan NSAİİ olan naproksen sodyumu referans ilaç olarak kullanarak, diğer ilaçların etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2000 yılında yapılan bir çalışmada, TME internal düzensizliği bulunan insan TME'sinden alınan eklem sıvılarının %75'inde, sinovial dokuların da %94'ünde COX-2 RNA mesajı saptanmıştır. Buna göre, TME ağrılarının tedavisinin selektif COX-2 inhibitörleri ile yapılmasının faydalı olabileceği ifade edilmiştir.<sup>84</sup>

2001 yılında yapılan başka bir çalışmada, sağlıklı ve internal düzensizliği bulunan TME'lerde COX-1 salınımı incelenmiştir. Sonuç olarak, COX-1'in internal düzensizlik bulunan TME'deki endotelial hücreler ve fibroblastlardaki normal homeostazisi devam ettirmeye yarayan önemli bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür.<sup>110</sup> Bu nedenlerden dolayı, bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksib ve selekoksibin TMD'de kullanımı; homeostazisin sağlanması ve inflamasyonun azaltılmasına yol açtığı için çalışmamızda tercih edilmiştir.

Geba ve arkadaşlarının,<sup>33</sup> diz osteoartrisinde asetaminofen, rofekoksib ve selekoksib etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada, 25 mg/gün rofekoksibin, 200 mg/gün selekoksib ve 12.5 mg rofekoksibe oranla daha etkili olduğunu gösterilmiştir.

2000 yılında Avrupa Romatizmayla Mücadele Birliği (EULAR-European United League Against Rheumatism) kongresinde sunulan bir çalışmada,



osteoartrit tedavisinde kullanılan 25mg rofekoksibin 200 mg selekoksibden daha etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>49</sup>

Yukarıdaki çalışmalarda, TME dışındaki eklemlerde meydana gelen osteoartrit vakalarında rofekoksibin selekoksibden daha etkili olduğu gösterilmiştir. TMD vakalarında üzerinde yaptığımız çalışmamızda da gerek ağrıyı azaltma, gerekse fonksiyonu artırmada, rofekoksib, selekoksibden daha etkili bulunmuştur. Ayrıca maksimum ağız açıklığında istatistiksel olarak önemli derecede artış sadece rofekoksib grubunda gözlenmiştir.

McColl<sup>67</sup> tarafından yapılan bir çalışmada diz ve kalça osteoartritinde, selekoksibin (günde iki kez 100 mg veya günde bir kez 200 mg) naproksene (günde iki kez 500 mg) eşit etkiye sahip olduğu ve plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, mide ve barsak üzerindeki yan etkilerin selekoksibde naproksene göre belirgin olarak az olduğu, plaseboya göre ise hafifçe fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda naproksen sodyum grubu ağrıyı belirgin olarak azaltırken, selekoksib grubunda ağrı şiddetinde belirgin bir değişim gözlenmemiştir.

NSAİİ'nin, stabil bir plazma konsantrasyonuna ulaşması için 3-5 yarı ömür geçmesi gerekir. NSAİİ'lerin, sinovial kompartmana giriş ve çıkışları sırasında transferleri yavaş olduğundan, kısa yarı ömürlü ilaçlarda plazma ve sinovial sıvı konsantrasyonlarında farklılıklar meydana gelebilir.<sup>3</sup> Antiinflamatuvar etkinin başlaması için 1-2 hafta, maksimum etkinin ortaya çıkması ise yaklaşık 3

hafta gerektiği bildirilmiştir.<sup>6,106</sup> Bu nedenle, deney gruplarımızda NSAİİ kullanım süresi 6 hafta olarak belirlenmiştir.

NSAİİ kullananlarda, baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, depresyon, konfüzyon, halusinasyon gibi problemlerin ortaya çıktığı görülmektedir. Hafıza kaybı, kavrama güçlüğü, irritabilite, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, kişilik değişiklikleri ve hatta paranoid reaksiyonların da görüldüğü bildirilmektedir. Yaşlı hastalarda, bu yan etkilerin daha fazla olduğu, yüksek doz kullanımında bu yan etkilerin ortaya çıktığı görülmektedir. Araştırmalarda, naproksen kullanımında böyle yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir.<sup>11</sup>

NSAİİ ilaçların, salisilatlarda olduğu gibi glikozaminoglikan sentezini bozduğu ve kıkırdak matriksinin temel maddesi olan proteoglikan kaybını artırdığı, çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. NSAİİ ilaçlar, inflamasyon ile seyreden eklem hastalıklarında, proteoglikan sentezini bozmakta ve ekstrasellüler matriksin rezorpsiyonunu artırmaktadırlar. Ancak çeşitli araştırmalarda NSAİİ ilaçların kıkırdak metabolizması üzerine farklı etkileri olduğu da gösterilmektedir. Örneğin, indometazinin eklem kıkırdağında proteoglikan sentezini bozduğu bilinirken, tiaprofenik asidin kıkırdak üzerine zararlı etkisi olmadığı, kondroprotektif etkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Osteoklast hücrelerinin aktivasyonuna bağlı kemik rezorpsiyonu arttığında, NSAİİ kullanımıyla, prostaglandinlerin dokuda yıkım yapan etkilerinin önlenebileceği de düşünülmektedir.<sup>11</sup> Geleneksel NSAİİ'lerin yara iyileşmesinin pıhtılaşma ve

inflamasyon fazını olumsuz etkiledikleri bilinmektedir.<sup>43,58,72,86</sup> Bu nedenle COX-2 inhibitörlerinin kullanımı en azından pıhtılaşma fazını belirgin olarak etkilemeyeceği için daha başarılı sonuçlar verebilir. Son yıllarda NO salınımı yapan NSAİİ'lerin kullanımı yara iyileşmesinde olumlu sonuçlar vermektedir.<sup>43,72</sup>

NSAİİ'ler, yaşlı hastalarda, ağrı duyarlılığının azalması ve daha önce de bahsedilen gastrointestinal mukoza değişiklikleri sonucu, klinik olarak belirgin olmayan ülser, gizli veya masif kanamalar ortaya çıkarabilmektedir. Bu nedenle yaşlılara gastrointestinal tolerabilitesi en iyi olan, COX-2 selektif etkinliği olan bir NSAİİ seçilmesi önerilmektedir.<sup>11</sup>

Selekoksidde, platelet fonksiyonu ve kanama zamanında değişim olmazken naproksende olmaktadır.<sup>67</sup>

Endoskopi ile yapılan çalışmalarda, hem selekoksid hem de rofekoksib hemen hemen plaseboya eşit miktarda erozyon veya ülser oluşturmuştur. Yapılan insan çalışmalarında, rofekoksib, fekal kan kaybı ve barsak geçirgenliği açısından plaseboya eşdeğer bulunmuştur. Ayrıca, klinik denemeler COX-2 inhibitörleri ile yaygın olarak kullanılan NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkinliklerinin eşdeğer olduğunu göstermiştir. Toplam 15000 hastanın dahil olduğu iki ayrı çalışmada rofekoksib ve selekoksid kullanılan hasta gruplarında, ciddi mide barsak problemlerinde belirgin azalma olduğu ön raporlarda belirtilmiştir.<sup>86</sup>

8000 hastayı kapsayan bir çalışmada, Rofekoksibin Naproksene göre kalp krizi veya diğer kardiovasküler yan etkileri oluşturma riskinin iki kat fazla

olduğu görülmüştür.<sup>34,66</sup> 8000 hasta içeren başka bir çalışmada, selekoksib ve ibuprofen karşılaştırılmış ancak kalp krizi veya diğer kardiovasküler yan etkiler açısından bir fark bulunamamıştır. Ancak, bu çalışmaya önceki çalışmadan farklı olarak, aspirin kullanan kişiler de dahil edilmiştir. Bununla birlikte, toplamda 48000'den fazla sayıda hasta içeren çalışmalar değerlendirildiğinde, yıllık kalp krizi oranı; plasebo kullanan hastalarda %0.52, rofekoksib kullanan hastalarda %0.74, selekoksib kullanan hastalarda %0.8 olarak bulunmuştur.<sup>66</sup>

FDA, kalp krizi, serebrovasküler olaylar, akciğer embolisi ve derin ven trombozları gibi trombotik olayların meydana geldiği vakaları değerlendirmiş ve COX-2 inhibitörleri ile muhtemel bir ilişki olabileceğini bildirmiştir.<sup>82</sup>

NSAİİ'ler, prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi sonucu antinatriüretik etkileri ve vazokonstriksiyona eğilim yaratmaları nedeniyle, hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını yükseltmektedir. Bu risk yaşlı hastalarda daha fazladır. Yapılan araştırmalarda hipertansiyonlu hastaların kan basıncını en çok artıran ilaçların, indometazin ve naproksen olduğu gösterilmektedir.

2000 yılında yapılan bir çalışmada, rofekoksibin, selekoksibe göre daha fazla ödem ve hipertansiyon yaptığı ifade edilmiştir.<sup>50</sup>

2002 yılının Nisan ayında FDA (Gıda ve İlaç Dairesi, Amerika) tarafından Vioxx prospektüslerine "yüksek tansiyon ve kalp krizini yükseltebileceği" uyarısının konulması şartı getirilmiştir. Ayrıca uzun süreli kullanımlarda günlük dozun 25 mg'ı aşmaması önerilmiştir.<sup>46</sup> Çalışmamızın

başlangıcında bu tür bir uyarı mevcut değildi. Buna rağmen ciddi böbrek rahatsızlığı olan bireyler zaten çalışma kapsamı dışında tutulmuştu. Ayrıca gruplarımızın hiçbirisinde hipertansiyon hastası bulunmamaktaydı. Çalışmamızda kullanılan doz da önerildiği gibi günlük 25 mg olarak belirlenmiştir. İlaç kullanımı sonrası sadece selekoksib kullanan 1 hastamızda hipertansiyon şikayeti gözlenmiştir. Bu bulgu ışığında, selekoksibin hipertansiyon yaptığına dair bir kanıya varmak için, hasta sayımızın yetersiz olduğu düşünülmüştür.

NSAİİ'lere bağlı ortaya çıkan gastrointestinal yan etkiler hiç de önemsiz değildir. Her yıl, Amerika'da NSAİİ kullanan hastalardan 107,000'i gastrointestinal yan etkiler nedeniyle hastaneye yatırılmakta ve 16500 ölüm görülmektedir. COX-2 inhibitörleri ile bu sayılar azaltılabilirse, bu tür ilaçlar tıbbi olarak önemli bir ilerleme sayılabilir.<sup>108</sup>

Ancak zaman zaman süper aspirin olarak nitelenen COX-2 inhibitörlerinin böyle olmadığı ifade edilmektedir. Kısa dönemli kullanımlar için bu tür ilaçların seçilmesi gereksiz görülmektedir. Çünkü kısa süreli kullanımlarda gastrointestinal yan etki görülme riski çok düşüktür.<sup>108</sup>

NSAİİ ile ülser oluşma riski olmayan romatoid artrit hastalarında mide kanaması ve perforasyonu riski çok düşüktür (%0.4). Bazı doktorlar daha riskli hastalar için saklanması gerektiğini düşünmektedirler. Dahası, COX-2 inhibitörleri tamamen yan etkisiz ilaçlar değildir. Bir çalışmada 6 aydan uzun süre ilaç kullanımı sonrası, hazımsızlık, bulantı ve kusma yan etkiler açısından

COX-2 inhibitörleri ve geleneksel NSAİİ'ler arasında belirgin fark gözlenmemiştir.<sup>108</sup>

Hasta sayımız kısıtlı olmasına karşın, deney gruplarında birbirlerine benzer oranda yan etki gözlenmiştir. Kontrol grubunda, deney gruplarından belirgin olarak daha az sayıda yan etki meydana gelmiştir.

Rofekoksib ve selekoksibin maliyetinin, naproksen sodyum ve diğer NSAİİ'lere oranla yüksek olması bir dezavantaj teşkil etmektedir. 2002 yılının Nisan ayında elde edilen fiyatlara göre bir aylık tedavi maliyeti; naproksen sodyum için 14,386,000 TL, selekoksib 200 mg için 51,000,000 TL ve rofekoksib 25 mg için 73,930,000 TL'dir.

NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkileri gibi analjezik etkilerini prostaglandin sentez inhibisyonu üzerine bağlamak mümkün olmakla birlikte yine yeterli görülmemektedir. Ayrıca prostaglandinlerin kendileri primer olarak ağrı oluşturmamakta, hiperaljezik etki göstermektedirler. Analjezik etkileri ile ilgili santral mekanizmaların en az periferik mekanizma kadar etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>102</sup>

COX izoenzimleri yönünde yapılan sınıflamada, bazı eksikliklerin bulunması henüz NSAİİ'ler ile prostaglandinler arasındaki ilişkide çözümlenmesi gereken pek çok soru işaretinin olduğunu göstermektedir.<sup>102</sup>

Günümüzde, prostaglandin sentezini direkt etkileyen 9 major kimyasal sınıf bulunmaktadır. Ancak kimyasal olarak yapılan sınıflama COX inhibe edici

etkiyi tam anlamıyla yansıtmamaktadır. Gittikçe benimsenmeye başlayan yeni sınıflama, COX izoenzimlerinin üzerine NSAİİ'lerin seçiciliğine göre yapılmaktadır (Tablo 12).<sup>102</sup>

**Tablo 12.** NSAİİ'lerin COX seçiciliğine göre sınıflandırılması.

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| COX-1 spesifik   | Düşük doz aspirin               |
| COX-1 selektif   | İndometazin, piroksikam vb.     |
| COX nonselektif<br>Her iki enzimi eşit düzeyde etkiler | <b>Naproksen, diklofenak vb</b> |
| COX-2 selektif   | Meloksikam, nimesulid           |
| COX-2 spesifik   | <b>Selekoksib, rofekoksib</b>   |
| COX-3 spesifik?<br>(henüz gösterilemedi)               | Metamizol, parasetamol          |

Naproksen sodyumun, asetaminofen ve plaseboya göre ağrıyı hafifletmede daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, iskelet-kas ağrısı, diş ağrısı, kas krampı ve gerilim tip baş ağrısında naproksen sodyumun aspirinden ve plasebodan daha üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>53</sup>

Bu çalışmada, naproksen sodyum grubunda, ağrıdaki azalma ve maksimum ağrısız ağız açıklığındaki artış önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Selekoksib grubunda, sadece ağrısız maksimum ağız açıklığında önemli ölçüde artış olurken, rofekoksib grubunda, ağrı skorundaki azalma, maksimum ağız açıklığı ve ağrısız maksimum ağız açıklığındaki artış belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubumuzda ise belirgin bir değişim gözlenmemiştir.

Yaygın olan görüŖe göre, TMD inflamatuvar bir hastalık değildir. Genellikle psikolojik faktörler, stres ve osteoartritin eklem ağrısıyla ilişkili olduğu düşünülür. Diğer taraftan internal düzensizlik veya osteoartrit ve immün reaksiyon arasındaki ilişki ön plana çıkartılmaktadır. Çünkü, TME osteoartriti olan hastaların eklem sıvılarında inflamatuvar hücreler gösterilmiştir. TME sıvısı üzerine yapılan immünolojik ve biyokimyasal çalışmalar çok azdır. Çünkü, eklem boşluğu çok küçüktür ve eklem sıvısının aspirasyonu zor bir işlemdir. Ayrıca, eklem sıvısının hacmi de çok küçüktür (ortalama 37 µl). TME sıvısında, IgG ve IgM gösterilmiş olmasına karşın, bunlarla reaksiyona giren antijen saptanamamıştır.<sup>1,97,98</sup>

Eklemi enfekte eden bakteriler sıklıkla kan yolu ile gelirler. Sinovium, damarlı bir dokudur ve bazal membranı yoktur. Bu yüzden, kan yolu ile gelen bakteriler kolayca eklem boşluğuna girebilirler. Artritlik hastalığa sahip eklem, uzak enfeksiyon için daha elverişlidir. Bakteri kaynağı genellikle uzak bir bölge olmasına rağmen, maksiller dişlerden kaynaklanan enfeksiyonun da ekleme yayılabildiği rapor edilmiştir. Bakterinin, pterigoid pleksus aracılığı ile ekleme ulaştığı düşünölmektedir. Bakteriler, travmatik bir yaralanma sonrası da ekleme direk ulaşabilirler.<sup>83</sup>

TME'de KT ve diğer bakterilerin gösterilmiş olması, inflamatuvar yanıt sonrası TME'de gözlenen patolojik değişikliklerin kaynağının bakteri olabileceği fikrini desteklemektedir.<sup>83</sup> KT'nin TME dokularında varlığı gösterilmiş olmasına karşın, sinovial sıvıda değerlendirme yapılmadığı görölmüştür. Bu nedenden



dolayı çalışmamızda TME sinovial sıvısında varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Klamidyalar, ısı ile hızla inaktive olurlar ve 60°C'de 10 dakikada enfektivitelerini kaybederler. Soğuğa dayanıklıdırlar ve enfektivitelerini yıllarca koruyabilirler.<sup>22</sup> Çalışyer'in çalışmasında<sup>22</sup>, KT'ye karşı oluşan antikorların araştırılması için alınan serum, inceleme yapılana kadar -20°C'de saklanmıştır. Bu bulgular ışığında, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz numuneler de anında -20°C'lik derin dondurucuya konarak değerlendirme yapılincaya kadar saklanmıştır.

KT enfeksiyonlarının, cinsel aktivite gösteren erkeklerin %0-11'inde, sağlıklı kadınların ise %0-26'sında görüldüğü bildirilmiştir.<sup>22</sup> Kadınların yaklaşık %75'i, erkeklerin ise %50'si semptomsuz olduğu için, klamidyaya ile enfekte olan kişiler bu enfeksiyonun farkında değildirler ve tedavi arayışına girmezler.<sup>44,109</sup>

İnsanlarda, serumda KT antikoruna tespitine dayalı bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile romatoid artrit grubu arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Reaktif artrit grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazla antikor bulunduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup>

Henry ve arkadaşlarının<sup>37</sup>, TME bilaminer dokusunda KT varlığını gösterdikleri çalışmada, immün boyama ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) değerlendirmeleri bir arada uygulanmıştır. Her iki testte de pozitif olan eklemlerin oranı yaklaşık %40 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, ligaz zincir

reaksiyonu (LCR) tekniği ve kültür değerlendirmeleri bir arada kullanılarak sinovial sıvıdaki KT varlığı araştırılmıştır. Henry ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak vakalarımızın tamamında negatif sonuç çıkmıştır. Bunun sebeplerinden biri olarak, Freise ve arkadaşlarının<sup>30</sup> da ifade ettiği gibi, KT saptanmasında sinovial dokuların duyarlılığının sıvıya nazaran daha yüksek olması gösterilebilir.

Henry ve arkadaşlarının daha sonra yaptıkları bir çalışmada, değerlendirdikleri TME'lerin yaklaşık 2/3'nde yalnızca KT veya Mycoplasma genitalium ve diğer Mycoplasmalarla kombine varlıkları gösterilmiştir.<sup>40</sup>

Henry ve arkadaşlarının<sup>38</sup> 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada, TME'inde internal düzensizlik bulunan bireylerin serumlarında KT antikoru araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda 41 hastadan 14' pozitif çıkmıştır ve istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

Cinsel olarak aktif adölesan bayanların KT enfeksiyonu ve tekrarlayan enfeksiyonlar için en yüksek risk grubu olduğu gösterilmiştir. şehirde yaşayan adölesan bayarlardaki KT enfeksiyonunun insidansı %24'e kadar çıkmaktadır.<sup>40</sup> Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yaş ortalamaları 29 olarak hesaplanmıştır. Ancak çalışmamıza, kullanılan ilaçlardan dolayı 18 yaşın altındaki bireylerin dahil edilmemesinin etkisi düşünüldüğünde bu ortalamanın daha da düşük olacağı hesaba katılmalıdır. Böylece TMD görülme yaşı ve KT görülme yaşları birbirlerine yakın olduğu söylenebilir.

Japonya'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, adölesan çağında TME rahatsızlığı olan erkek ve kadınların oranı sırasıyla %10.1 ve %9.5 olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir. Japon yetişkinler içinde yaklaşık aynı oranlar geçerlidir ve kadın erkek arasında önemli bir fark yoktur.<sup>76</sup> Japonya'da yapılan başka bir çalışmada 20 yaşına kadar olan erkeklerin %3.1'inin, kadınların ise %3.8'inin serumlarında KT antikoru gösterilmiştir.<sup>107</sup> KT'de olduğu gibi TME rahatsızlıklarının da Japon kadın ve erkeklerde görülme oranları birbirine çok yakındır.

KT, TME'yi enfekte eden tek organizma olmayabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada çalışmalarda Mycoplasma genitalium ve diğer Mycoplasma suşları da gösterilmiştir. Başka bir çalışmada redüksiyonsuz disk deplasmanı bulunan eklemlerde Mycoplasma salivarium ve Mycoplasma fermentans'ın varlığı gösterilmiştir. TME'de 2 ürogenital yol organizmasının varlığı, pek çok hastada TME disfonksiyonunun cinsel yolla kazanılan bir enfeksiyonun sonucu olabileceği düşüncesini ortaya atmıştır.<sup>83</sup>

İngiltere'de yapılan çalışmalarda toplumun yaklaşık %60-70'inde TMD ile ilgili en az bir semptomun bulunduğu saptanmıştır. Bu kişilerin de 1/4'ünden azı semptomların farkındadır. Ayrıca toplumun yaklaşık %5'i bir veya daha fazla semptoma sahip olup, tedavi ihtiyacı hissetmektedir. Tedavi ihtiyacı hisseden bireylerin yaklaşık %75-90'ını kadınlar oluşturmaktadır. TMD her yaşta görülebilmeye karşın hastaların çoğu erken erişkinlik dönemindedir.<sup>23,74</sup>

Çalışmamıza kabul edilen hastaların %84 gibi büyük bir bölümünün kadın olması yukarıdaki bulgularla paralellik göstermektedir.

Kadınlarda görülen KT enfeksiyonlarının yaklaşık %75'inin semptomsuz geçmesi ve tedavi ihtiyacı hissedilmemesi, TME rahatsızlığına bağlı semptomların kadınlarda belirgin olarak daha fazla görülmesini açıklayabilir.<sup>83</sup>

1996 yılında Ulusal Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir toplantıda, sıklıkla ifade edilen cinsiyet farklılıklarının nedenini açıklayabilmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği ifade edilmiştir.<sup>65</sup>

Az miktarda da olsa, gastrointestinal ReA formundaki inflamasyonlu eklemlerde canlı mikropların muhtemel varlığı sadece akademik açıdan ilgi çekici değildir. Klinik öneme de sahiptir.<sup>26</sup>

Hücre kültürü yüksek duyarlığa ve özgüllüğe sahiptir. KT tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir.<sup>109</sup> KT yapay besi yeri ortamlarında üretilmez. Tavuk embriyonu sarı kesesinde üretilbilir ve izole edilebilirler. Özellikle fare hücrelerinden hazırlanan doku kültürlerinde üretilbildiği ifade edilmiştir.<sup>22,62</sup> Çalışmamızda kullanılan kültür tekniği ile bakterinin gösterilmesi mümkün olmamıştır.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanılarak yapılan çalışmalarda, KT enfeksiyonu geçirmiş veya Reiter's sendromu olan hastaların inflamasyonlu eklemlerinde Klamidya için spesifik bakteriyel nükleik asitlerin varlığı gösterilmiştir.<sup>26</sup>

Günümüzde KT tespiti için kullanılan en güvenilir ve geçerli yöntem de LCR yöntemidir. Bu yüzden çalışmamızda kültür dışında LCR yöntemi de kullanıldı. Ancak hiçbir vakamızda pozitif sonuç elde edilemedi.

Çalışmada kullanılan, LCx Probe System KT'nin plasmidsiz türlerini saptayamamaktadır.<sup>20</sup> Bunun yanında Ekman ve arkadaşlarının<sup>26</sup> çalışmasında belirtildiği gibi, numunelerin birkaç kez erimesi ve tekrar dondurulması DNA'nın parçalanmasına öncülük ediyor olabilir. Ayrıca üretici firma, LCx cihazının sonuçlarının, örnek miktarının yeterli olmasına ve inhibitörlerin bulunmamasına bağlı olduğunu, negatif bir sonucun enfeksiyon olasılığını tamamen ortadan kaldırmadığını ifade edilmiştir.<sup>20</sup>

Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların eklemlerinde kesin olarak KT DNA'sı yoktur demek doğru olmayacaktır.

TMD'de genellikle rahatsızlığa katkıda bulunduğu düşünülen bir diğer faktör psikolojik durumdur.

Psikolojik faktörlerden biri sayılan somatizasyon bozukluğunda, uzun yıllar süren çok değişik fizik belirtilerle giden bir rahatsızlık söz konusudur. Bu belirtiler arasında ses kısılması, sağırlık, körlük, yutma güçlüğü, felçler, karın ağrıları, bulantı kusma nöbetleri, öğürme ve geğirmeler, karın şişmesi gibi belirtiler oldukça sık görülür. Genel olarak bedenin değişik yerlerinde, kollarda, bacaklarda değişik derecelerde ağrılar; soluk darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı, baş

dönmesi gibi belirtiler görülür.<sup>80,89</sup> Somatizasyonun görülme sıklığının bilinenden daha yaygın olduğu ifade edilmiştir.<sup>55</sup> Çalışmaya dahil ettiğimiz 43 hastanın 13'ünde somatizasyon skoru hastalık düzeyinde çıkmıştır.

Nadiren duygusal bozukluk hikayesi mevcuttur. Sıklıkla sorumlu bir iş ve iyi bir kişiliğe sahiptirler. Önceki fizik tedavi ve NSAİİ ile tedavisi denenmiş ve başarısız olmuştur.<sup>55</sup>

Somatizasyon TMD vakalarında en çok araştırılan faktör olmuştur. Sonuç olarak somatizasyonun artması ağrının kronikleşmesinde önemli bir faktör olarak gösterilmiştir.<sup>16</sup>

Depresyonda, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, güçsüzlük, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içeren bir sendromdur. Üzüntü ve acı duyma biçiminde artma vardır. Kimi hastalarda üzüntü ile birlikte ağır kaygı vardır.<sup>16,80,88,89</sup>

Hafif derecede depresyon olan hastaların ilaç kullanımı ile geçen ağrı semptomları olabileceği bilinmektedir.<sup>55</sup> Depresyonun ağrı eşiğini düşürdüğü ve hastanın ağrıyı tolere etme gücünü azalttığı düşünülmektedir.<sup>88,89</sup> Çalışmaya dahil ettiğimiz 43 hastanın 10'unda depresyon skoru hastalık düzeyinde çıkmıştır.

Kaygı ise korkuya benzer bir duygudur. Kişi sanki bunu kötü bir şey olacakmış gibi içinde nedeni belirsiz bir sıkıntı, bir endişe duygusu olarak algılar. Çok hafif tedirginlik ve gerginlik duygusundan, panik derecesine varan değişik

yoğunlukta olabilir. Ağır derecelerinde kişinin benliği bu ruhsal acı altında ezilir; kimi kez dağılır ve en güçlü fiziksel ağrıların bile bu denli rahatsız edici olmadığı; bir ameliyat ağrısının, bir kanser sancısının yeğ tutulacağı söylenebilir.<sup>16,80</sup>

Kaygı durumunda kan basıncının yükselmesi, kalp atımının hızlanması, kaslarda gerginliğin (tonus) artması, kılların dikleşmesi, göz bebeklerinde genişleme, ağız kuruması ve yüzde solukluk gibi fizyolojik belirtiler görülebilir.<sup>80</sup>

Normal popülasyonla karşılaştırıldığında TMD vakalarında kaygının görülme oranının belirgin olarak fazla olduğu ifade edilmiştir.<sup>16,88</sup> Çalışmamızdaki 43 hastanın 7'sinde depresyon skoru hastalık düzeyinde çıkmıştır.

Naproksen sodyum grubunda yukarıda bahsedilen psikolojik problemlerden en az birisi mevcut olan hasta sayısı 5, selekoksib grubunda 4, rofekoksib grubunda 6 ve kontrol grubunda ise 4 olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, somatizasyon, depresyon ve kaygı açısından değerlendirildiğinde %44'ünde en az bir parametre hastalık düzeyinde çıkmıştır. Bu bulgu, bize TMD vakalarında psikolojik faktörlerin önemini vurgulamıştır. Buna göre, TMD vakaları değerlendirilirken psikolojik tarama yapmanın gerekli olduğu düşünülmektedir.

## SONUÇ

TMD vakalarında; naproksen sodyum ve COX-2 inhibitörleri, lökosit formülü ve NO düzeyleri, psikolojik faktörlerin etkisi ve KT varlığının araştırıldığı çalışmamızın sonuçlarına göre:

1. Temporomandibular eklem düzensizliklerinde kullanılan naproksen sodyum, rofekoksib ve selekoksib'in, ağrıyı azaltmada ve fonksiyonu artırmadaki etkinlikleri kontrol grubuna göre üstündür. Rofekoksibin diğer ilaçlara nazaran daha etkili olduğu söylenebilir. Rofekoksib ve selekoksibin tedavi etkinliği fazla ve yan etkilerin az olması bir avantajken, maliyetlerinin yüksek olması bir dezavantaj teşkil etmektedir.
2. Sadece "pumping manipulation" uygulamasının tedavi edici etkinliği olmadığı gözlenmiştir.
3. Çalışmamızdan elde edilen bulgular naproksen sodyum, rofekoksib ve selekoksibin, nitrik oksit üretimi üzerinde etkili olmadığını ortaya koymaktadır. Bunun lökosit formülü ile de paralellik göstermesi, üretilmiş olan NO'nun lökosit kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmanın prostaglandin analizi ile sürdürülmesi, iyileşmede hangi maddenin daha öne çıktığı konusunda bir bilgi verecektir.



4. Psikolojik faktörler TMD şikayetlerine benzer belirtiler ortaya çıkartabilmekte ve/veya bu şikayetleri şiddetlendirebilmektedir. Bu nedenden dolayı TMD vakalarında SCL 90-R gibi uygulaması kolay bir form kullanılarak yapılacak psikolojik taramanın faydalı olacağı görüşündeyiz.
5. TME sinovial sıvısında KT varlığı gösterilememiştir.



## ÖZET

Temporomandibular eklem düzensizliklerinin (TMD) basit bir disk deplasmanı olmadığı, inflamatuvar mediatörlerin önemli bir etyolojik faktör olduğu fikri ağır basmaya başlamıştır. Bu nedenle temporomandibular eklem için önemli bir mediatör olan NO miktarını ölçmek ve kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların NO düzeyindeki etkilerini değerlendirmek için bu çalışma tasarlandı. Aynı zamanda yeni nesil COX-2 inhibitörlerinin etkinliklerini, lökosit formülünün tedaviye bağlı değişimini, ve etyolojide önemli bir yere sahip olan psikolojik durumu ve klamidya trakomatis varlığını incelemek amaçlandı.

Psikolojik tarama testi olarak SCL-90-R kullanıldı. Eklem sıvısındaki NO değerlendirmesi Griess yöntemine göre yapıldı. KT varlığı için LCR yöntemi ve kültür yöntemi kullanıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası NO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir değişim gözlenmedi. Lökosit sayılarında da aynı şekilde önemli bir değişim gözlenmemiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında, naproksen sodyum ve rofekoksib grubunun ağrı skorlarındaki azalma istatistiksel olarak önemli bulundu. Maksimum ağız açıklığındaki artışlar değerlendirildiğinde sadece rofekoksib grubundaki artış istatistiksel olarak önemliydi. Ağrısız maksimum ağız

açıklığındaki artış, kontrol grubunda istatistiksel olarak önemsizken, rofekoksib, selekoksib ve naproksen sodyum grubunda önemli bulundu.

Sadece “pumping manipulation” uygulamasının tedavi edici etkinliği gözlenmedi.

Temporomandibular eklem düzensizliklerinde kullanılan naproksen sodyum ve rofekoksib, ağrıyı azaltmada ve fonksiyonu artırmadaki etkinlikleri kontrol grubuna göre üstündür. Rofekoksibin diğer ilaçlara nazaran daha etkili olduğu söylenebilir. Rofekoksib ve selekoksibin yan etkilerinin az olması bir avantajken, maliyetlerinin yüksek olması bir dezavantaj teşkil etmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular naproksen sodyum, rofekoksib ve selekoksibin, nitrik oksit üretimi üzerinde etkili olmadığını ortaya koymaktadır. Bunun lökosit formülü ile de paralellik göstermesi, üretilmiş olan NO'nun lökosit kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmanın prostaglandin analizi ile sürdürülmesi, iyileşmede hangi maddenin daha öne çıktığı konusunda bir bilgi verecektir.

Anahtar kelimeler: Temporomandibular eklem, nitrik oksit, klamidya trakomatis

## **SUMMARY**

### **A Research Study on Naproxen Sodium And COX-2 Inhibitors on Temporomandibular Joint Disorders, Formula of Leukocytes, Nitric Oxide Levels and Existence of Chlamydia Trachomatis**

The opinion that, temporomandibular joint disorder (TMD) is not a simple disk displacement, but an important etiological factor of inflammatory mediators, has started to gain weight. Therefore, this mediator for temporomandibular joint and to assess the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used, on the NO levels. At the same time, examination of new generation COX-2 inhibitors' activities, changes in leukocytes formula depending on treatment, the psychological conditions having an important place in etiology and the existence of chlamydia trachomatis (CT), were made subjects that are among the objectives of the study.

In form of psychological scanning test, the SCL-90-R is used. Assessment of NO in joint liquid is done with the Griess method. About the existence of CT, the ligase chain reaction method and culture method are used.

When the NO values for before and after treatment, are compared, there was no statistically significant change observed. In the number of leukocytes too, in the same manner, there was no significant change.

During comparison of the before and after treatment values, decrease in naproxen sodium and rofecoxib group pain scores are determined to be statistically significant. When increases for maximum mouth opening are assessed, only the increases in rofecoxib group were statistically important. Increase in painless maximum mouth opening, was not statistically significant, in the control group, but it is found to be significant in rofecoxib, celecoxib and naproxen sodium group.

It is observed that only the "pumping manipulation" application have treating effect.

Naproxen sodium and rofecoxib, which are used in temporomandibular joint disorders, are superiority effective with respect to reducing of pain and they have increased function, as compared to ones in control group. It can be said that rofecoxib is more effective, in view of other drugs. Rofecoxib and celecoxib, having fewer side effects are providing an advantage, but, due to their high cost, it is bringing in a disadvantage too. Findings based on our studies, made it clear that, naproxen sodium, rofecoxib and celecoxib are not affective in production of nitric oxide. This exhibits a parallelism with leukocyte formula and it is proven that this is a NO production with leukocyte source. Continuation of the study with prostaglandin analysis will provide information on the subject of which matter has a leading role, in having improvement.

Key words: temporomandibular joint, nitric oxide, chlamydia trachomatis

## KAYNAKLAR

1. Adachi, N., Matsumoto, S., Tokuhise, M., Kobayashi, K., Yamada, T.: Antibodies against Mycobacterial Antigens in the Synovial Fluid of Patients with Temporomandibular Disorders. *J Dent Res*, 79(10): 1752-1757, 2000.
2. Aghabeigi, B., Henderson, B., Hopper, C., Harris, M.: Temporomandibular joint synovial fluid analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 31: 15-20, 1993.
3. Akıncı, Sivri, A.: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Sınıflandırılması. In: Gökçe-Kutsal Y: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı, p: 58-68, Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999.
4. Allison, M.C., Howatson, A.G., Torrance, C.J., Lee, F.D., Russell, R.I.: Gastrointestinal Damage Associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*, 327: 749-754, 1992.
5. Alpaslan, C., Bilgihan, A., Alpaslan, G.H., Güner, B., Yis, M.Ö., Erbaş, D.: Effect of arthrocentesis and sodium hyaluronate injection on nitrite, nitrate, and thiobarbituric acid-reactive substance levels in the synovial fluid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89: 686-690, 2000.
6. Amadio, P.Jr., Cummings, D.M., Amadio, P.: Nonsteroid antiinflammatory drugs. *Postgraduate Medicine*, 93: 73-97, 1993.
7. Amin, A.R., Vyas, P., Attur, M., Leszczynska-Piziak, J., Patel, I.R., Weismann, G., Abramson, S.B.: The mode of action of aspirin-like drugs: effect on inducible nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92(17): 7926-7930, 1995.
8. Anbar, M., Grat, B.M.: Role of Nitric Oxide in the Physiopathology of Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 14: 225-254, 1997.
9. Anbar, M., Gratt, B.M.: The Possible Role of Nitric Oxide in the Physiopathology of Pain Associated With Temporomandibular Joint Disorders. *J Oral Maxillofac Surg.*, 56: 872-882, 1998.

10. Arıncı, K.: Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. 1. Cilt. 3. Baskı. Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ, İstanbul, 1990.
11. Atalay, F.: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Yan Etkileri. In: Gökçe-Kutsal Y: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı, p: 58-68, Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999.
12. Bayraktar, G.: TME Anatomisi. In: Ağrı Baş-Boyun ve Orofasiyal Ağrılar, p: 233-243, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
13. Bonica, J.J.: The Management of Pain. 2<sup>nd</sup> edition. Volume 1. LEA&FEBIGER, Philadelphia, London, 1990.
14. Bozdayı, M., Kural, A.: Araşidonik asit metabolizması: Siklooksijenaz yolu-prostaglandinler. Cerrahpaşa Tıp Fak. Der., 24: 351-357, 1993.
15. Brennan, P.A., Downie, L.P., Langdon, J.D., Zaki, G.A.: Emerging role of nitric oxide in cancer. British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 37: 370-373, 1999.
16. Bush, F.M., Dolwick, M.F.: The Temporomandibular Joint and Related Orofacial Disorders. JB Liffincott Company, Philadelphia, 1995.
17. Cao, M., Stefanovic, Racic, M., Georgescu, H.I., Miller, L.A., Evans, C.H.: Generation of nitric oxide by lapine meniscal cells and its effect on matrix metabolism: Stimulation of collagen production by arginine. Journal of Orthopaedic Research, 16 (1): 104, 1998
18. Cillari, E., Milano, S., D'Agostino, P., Di Bella, G., La Rosa, M., Barbera, C., Ferlazzo, V., Cammarata, G., Grimaudo, S., Tolomeo, M., Feo, S.: Modulation of Nitric Oxide Production by Tetracyclines and Chemically Modified Tetracyclines. Adv Dent Res., 12: 126-130, 1998.
19. Clark, G.T.: Diagnosis and Treatment of Painful Temporomandibular Disorders. The Dental Clinics of North America, 31(4): 645-674, 1987.
20. Chlamydia Trachomatis Assay Note Changes Highlighted. Abbott Laboratories, Diagnostics Division, USA, 1996.

21. Çakmakçı, M.: Nitrik Oksit "Toksik molekülden iletişim ve savunmanın vazgeçilmez ana mediyatörüne". Hacettepe Tıp Dergisi, 27(3-4): 79-84, 1996.
22. Çalaşyer, İ.: Romatoid Artrit Etiyolojisinde Human Parvovirus B19, Epstein-Barr Virus ve Klamidya Trachomatis'in Rolünün Araştırılması, T.C. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2000.
23. Dimitroulis, G.: Fortnightly review: Temporomandibular disorders: A clinical update. British Medical Journal, 317 (7152): 190-194, 1998.
24. Dolwick, M.F., Dimitroulis, G.: A re-evaluation of the importance of disc position in temporomandibular disorders. Australian Dental Journal, 41 (3): 184-187, 1996.
25. Düzgün, N.: İnflamatuvar Eklem Hastalıklarında Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Yeri. In: Gökçe-Kutsal Y: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı, p: 138-142, Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999.
26. Ekman, P., Nikkari, S., Putto-Laurila, A., Toivanen, P., Granfors, T.: Detection of Salmonella infantis in Synovial Fluid Cells of a Patient with Reactive Arthritis. J Rheumatol, 26: 2485-1488, 1999.
27. Erbaş, D.: Nitric Oxide in Health. Turk J Med Sci, 27: 501-507, 1997.
28. Evans, C.H., Stefanovic-Racic, M., Lancaster, J.: Nitric Oxide and Its Role in Orthopaedic Disease. Clinical Orthopaedics and Related Research, 312: 275-294, 1995.
29. Fader, K.W., Grummons, D.C., Mijer, R., Christensen, L.V.: Pressurized infusion of sodium hyaluronate for closed lock of the temporomandibular joint part I: A case study. Journal of Craniomandibular Practice, 11 (1): 68-72, 1993.
30. Freise, J., Gérard, H.C., Bunke, T., Whittum-Hudson, J.A., Zeidler, H., Köhler, L., Hudson, A.P., Kuipers, J.G.: Optimised sample DNA preparation for detection of Klamidya trachomatis in sinovial tissue by polymerase chain reaction and ligase chain reaction. Ann. Rheum. Dis., 60: 140-145, 2001.



31. Frost, D.E., Kendell, B.D.: The use of arthrocentesis for treatment of temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg.*, 57: 583-587, 1999.
32. Fukuto, J.M., Chaudhuri, G.: Inhibition of Constitutive and Inducible Nitric Oxide Synthase: Potential Selective Inhibition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 35: 165-194, 1995.
33. Geba, G.P., Weaver, A.L., Polis, A.B., Dixon, M.E., Schnitzer, T.J.: Efficacy of Rofecoxib, Celecoxib, and Acetaminophen in Osteoarthritis of the Knee A Randomized Trial. *JAMA*, 287: 64-71, 2002.
34. Gottlieb, S.: FDA refuses companies' request to drop ulcer warning. *BMJ*, 322: 385, 2001.
35. Gür, A., Midilli, K., Demirci, S.: Enfeksiyon Hastalıkları Tedavisi Cep Kitabı. Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ, İstanbul, 1996.
36. Hamilton, L.C., Warner, T.D.: Interactions between inducible isoforms of nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase in vivo: investigations using the selective inhibitors, 1400 W and celecoxib. *British Journal of Pharmacology*, 125, 335-340, 1998.
37. Hassan, M.S., Mileva, M.M., Dweck, H.S., Rosenfeld, L.: Nitric Oxide Products Degrade Chondroitin Sulfates. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 2(5): 360-365, 1998.
38. Hauschka, P.V., Damoulis, P.D.: Functions of nitric oxide in bone. *Biochem Soc Trans*, 26(1): 39-44, 1998.
39. Henry, C.H., Hudson, A.P., Gerard, H.C., Franco, P.F., Wolford, L.M.: Identification of *Klamidya Trachomatis* in the Human Temporomandibular Joint. *J. Oral Maxillofac Surg*, 57: 683-688, 1999.
40. Henry, C.H., Pitta, M.C., Wolford, L.M.: Frequency of klamidyal antibodies in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med oral Pathol oral Radiol Endod*, 91: 287-292, 2001.
41. Homma, H., Takahashi, T., Seki, H., Ohtani, M., Kondoh, T., Fukuda, M.: Immunohistochemical localization of inducible nitric oxide synthase in

synovial tissue of human temporomandibular joints with internal derangement. Archives of Oral Biology, 46: 93-97, 2001.

42. Hopkinson, N.: Sexually-acquired reactive arthritis. Hospital Medicine, 62(2): 83-85, 2000.
43. <http://www.bentham.org/mrmcl-1/bandarage/bandarag.htm>
44. [http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Fact\\_Sheets/klamidya\\_facts.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Fact_Sheets/klamidya_facts.htm), Klamidya in the United States, 2001.
45. <http://www.chl.govt.nz/chlabs/help/2264hlp.htm>
46. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01145.html>
47. <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=18214&track=NLFAAvioxx8>
48. <http://www.pslgroup.com/dg/194416.htm>, Vioxx (rofecoxib) causes fewer GI events than naproxen in rheumatoid arthritis patients. Doctor's Guide, March 27, 2000.
49. <http://www.pslgroup.com/dg/1D6CFA.htm> 19. EULAR: Vioxx (rofecoxib) reduces night-time osteoarthritis pain better than celecoxib or acetaminophen. Doctor's Guide June 22, 2000.
50. <http://www.pslgroup.com/dg/1D6CFE.htm>, EULAR: Osteorthritis Drug Celebrex (Celecoxib) Less Likely To Cause Increased Blood Pressure Than Vioxx (Rofecoxib). Doctor's Guide June 22, 2000.
51. <http://www.pslgroup.com/dg/F82D6.htm>, FDA Panel recommends vioxx for acute pain, osteoarthritis. Doctors Guide April 20, 1999.
52. Ignarro, L.J.: Nitric Oxide: A Unique Endogenous Signaling Molecule in Vascular Biology. Bioscience Reports, 19(2): 51-71, 1999
53. İnan, L.: Baş ve Yüz Ağrılarında Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Yeri. In: Gökçe-Kutsal Y: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı, p: 115-129, Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999.

54. Israel, H.A.: Current Concepts in the Surgical Management of Temporomandibular Joint Disorders. *J Oral Maxillofac Surg*, 52: 289-294, 1994.
55. Jolly, C.: Somatisation. *BMJ*, 298: 1580, 1989.
56. Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O.: Basic Histology. 7th ed. Appleton & Lange, London, Sydney, Toronto, Mexico, New Delhi, Tokyo, Singapore, Rio de Janeiro, New Jersey, 1992.
57. Kaiser, L., Williams, J.F.: Possible problems in measuring nitric oxide. *JAVMA*, 210 (11): 1584-1586, 1997.
58. Karukonda, S.R.K., Flynn, T.C., Boh, E.E., McBurney, E.I., Russo, G.G., Millikan, L.E.: The effects of drugs on wound healing: part 1. *International Journal of Dermatology*, 39: 250-257, 2000.
59. Katzberg, R.W., Westesson, P., Tallents, R.H., Drake, C.H.: Anatomik Disorders of the Temporomandibular Joint Disc in Asymptomatic Subjects. *J Oral Maxillofac Surg*, 54: 147-153, 1996.
60. Khatib, A.M., Siegfried, G., Quintero, M., Mitrovic, D.R.: The Mechanism of Inhibition of DNA Synthesis in Articular Chondrocytes from Young and Old Rats by Nitric Oxide. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 1(3): 218-225, 1997.
61. Köknel, Ö.: Genel ve Klinik Psikiyatri. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1989.
62. Laçın, S.: Kadın Üst Genital Sistem Enfeksiyonları (Pelvik Enflamatuvar Hastalık). *Hekimler Yayın Birliği*, 2 (3): 67-80, 2001.
63. Laskin, D.M.: Diagnosis of Pathology of the Temporomandibular Joint. Clinical and Imaging Perspectives. *Radiologic Clinics of North America*, 31 (1): 135-147, 1993.
64. Laskin, D.M.: Needle placement for arthrocentesis. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(7): 907, 1998.
65. Management of Temporomandibular Disorders. NIH Technol Statement Online 1996 Apr 29-May 1 [1.10.2001].

66. McKinney, M.: Vioxx, Celebrex – Heart Risks? Reuters Health Information, New York, Aug 21, 2001.
67. McColl, G.J.: Pharmacological therapies for the treatment of osteoarthritis. *MJA*, 175: S108-S111, 2001.
68. Mitka, M.: 1998 Nobel Prize Winners Are Announced: Three Discoverers of Nitric Oxide Activity. *JAMA*, 280 (19): 1648, 1998.
69. Moncada, S., Higgs, E.A.: Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J*, 9: 1319-1330, 1995.
70. Moshage, H.: Nitric Oxide Determinations: Much Ado About NO-Thing? *Clinical Chemistry*, 43(4): 553-556, 1997.
71. Murrell, G.A.C., Dolan, M.M., Jang, D.B., Szabo, C., Warren, R.F., Hannafin, J.A.: Nitric Oxide: an Important Articular Free Radical. *JBJA Journal of Bone and Joint Surgery*, 78-A(2): 265, 1996.
72. Muscará, M.N., McKnight, W., Asfaha, S., Wallace, J.L.: Wound collagen deposition in rats: effects of an NO-NSAID and a selective COX-2 inhibitor. *British Journal of Pharmacology*, 129: 681-686, 2000.
73. Nitric Oxide Linked to Inflammatory Diseases, Says NIDR. *J Am Dent Assoc* 124(7): 20, 1993
74. Nelson, D.A.: Jaws: Diversities of gnathological history and temporomandibular joint enterprise. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67(2): 141, 1999.
75. Nitzan, D.W.: The Process of Lubrication Impairment and Its Involvement in Temporomandibular Joint Disc Displacement: A Theoretical Concept. *J Oral Maxillofac Surg*, 59: 36-45, 2001.
76. Ogura, T., Morinushi, T., Ohno, H., Sumi, K., Hatada, K.: An epidemiological study of TMJ dysfunction syndrome in adolescents. *The Journal of Pedodontics*, 10: 22-35, 1985.
77. Okeson, J.P.: Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 3<sup>rd</sup> ed. Mosby Year Book, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto. 1993.

78. Öner, N.: Türkiye’de Kullanılan Psikolojik Testler: Bir Başvuru Kaynağı. 3. basım. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 1997.
79. Özcan, İ.: Temporomandibuler Eklem Ağrıları. In: Ağrı Baş-Boyun ve Orofasiyal Ağrılar, p: 311-322, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
80. Öztürk, O.: Ruh sağlığı ve Bozuklukları. 7. basım. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1997.
81. Panayi, G.: Nitric oxide in bone and joint disease. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 81(3): 561, 1999.
82. Pasero, C., McCaffery, M.: Selective COX-2 inhibitors. *AJN*, 101 (4): 55-56, 2001
83. Piecuch, J.F., Lieblch, S.E.: Anatomy and Pathology of the Temporomandibular Joint. In: Peterson LJ: Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, p: 1857-1871, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997.
84. Quinn, J.H., Kent, J.N., Moise, A., Lukiw, W.J.: Cyclooxygenase-2 in Synovial Tissue and Fluid of Dysfunctional Temporomandibular Joints With Internal Derangement. *J Oral Maxillofac Surg*, 58: 1229-1232, 2000.
85. Quinn, P.D.: Color Atlas of Temporomandibular Joint Surgery. Mosby, St. Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Minneapolis New York, Philadelphia, Portland, London, Milan, Sydney, Tokyo, Toronto, 1998.
86. Rich, M., Scheiman JM: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Gastropathy at the New Millennium: Mechanisms and Prevention. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30 (3): 167-179, 2000.
87. Rodeberg, D.A., Chaet, M.S., Bass, R.C., Arkovitz, M.C., Garcia, V.F.: Nitric Oxide: An Overview. *Am J Surg*, 170: 292-303, 1995.
88. Rugh, J.D., Davis, S.E.: Temporomandibular Disorders: Psychological and Behavioral Aspects. In: Sarnat BG, Laskin DM: The Temporomandibular Joint: A Biological Basis For Clinical Practice. 4th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1992.
89. Saygılı, R.: Psikiyatri. E.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, İzmir, 1990.

90. Sieper, J., Braun, J.: Treatment of reactive arthritis with antibiotics. *British Journal of Rheumatology*, 37(7): 717-720, 1998.
91. Sieper, J., Kingsley, G.: Recent advances in the pathogenesis of reactive arthritis. *Trends Immunology Today*, 17(4): 160-163, 1996.
92. Sinatra, R.S., Hord, A.H., Ginsberg, B., Preble, L.M.: *Acute Pain Mechanism & Management*. Mosby Year Book, St. Louis, Baltimore, Boston Chicago, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1992.
93. Stegenga, B., de Bont, L.G.M.: *Management of Temporomandibular Joint Degenerative Diseases: Biologic Basis and Treatment Outcome*. Birkhauser Verlag. Basel, Boston, Berlin, 1996.
94. Stichtenoth, D.O., Frolich, J.C.: Nitric oxide and inflammatory joint diseases. *British Journal of Rheumatology*, 37(3): 246-257, 1998.
95. Syrop, S.B.: Nonsurgical Management of Temporomandibular Disorders. In: Peterson LJ: *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*, p: 1905-1931, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997.
96. Takahashi, T., Kondoh, T., Kamei, K., Seki, H., Fukuda, M., Nagai, H., Takano, H., Yamazaki, Y.: Elevated levels of nitric oxide in synovial fluid from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82: 505-509, 1996.
97. Takahashi, T., Kondoh, T., Ohtani, M., Homma, H., Fukuda, M.: Association between arthroscopic diagnosis of temporomandibular joint osteoarthritis and synovial fluid nitric oxide levels. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 88: 129-136, 1999.
98. Takahashi, T., Hirokazu, N., Seki, H., Fukuda, M.: Relationship Between Joint Effusion, Joint Pain, and Protein Levels in Joint Lavage Fluid of Patients With Internal Derangement and Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 57: 1187-1193, 1999.
99. Toivanen, A.: Bacteria-Triggered Reactive Arthritis Implications for Antibacterial Treatment. *Drugs* 61(3): 343-351, 2001.
100. Toivanen, P.: From reactive arthritis to rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* 16: 369-371, 2001.

101. Tucker, M.R.: Evaluation of the Patient with Temporomandibular Joint and Facial Pain. In: Peterson LJ: Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, p: 1873-1904, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997.
102. Tulunay, F.C., Ergün, H.: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Etki Mekanizmaları. In: Gökçe-Kutsal Y: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı, p: 40-57, Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999.
103. Tulunay, M.: Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri. In: Gökçe-Kutsal Y: Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı, p: 40-57, Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999.
104. Tuna, R., Çağlayan, B.: Bir endojen maddenin kısa tanımlanması; Nitrik oksid –I-. Sendrom, (Temmuz): 25-28, 1995.
105. Tuna, R., Çağlayan, B.: Fizyolojik ve patolojik olaylardaki rolü: Nitrik Oksid –II-. Sendrom, (Ağustos): 54-59, 1995.
106. Türker, M., Yüçetaş, Ş.: Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi, Atlas Kitapçılık Ticaret Ltd. Şti. Ankara, 1997.
107. Umenai, T., Sakano, S., Suzuki, H., Mizuta, K., Yanagiya, T., Hiroi, M., Kikuchi, H., Nakamura, H., Miura, H., Hamada, A.: Study on Chlamydia Trachomatis Infection among Students and Pregnant Women in Japan: A Step Toward Developing a Reliable Method for Sexual Behavior Study. Tohoku J Exp Med, 187: 189-192, 1999.
108. Wehrwein, P.: COX-2 Inhibitors Magic Bullets or Merely Mortal? Harvard Health Letter, 25:4, 2000.
109. Yıldız, A.B.: Klamidya Trachomatis Prevalans ve Etkileyen Faktörler, T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi III. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uzmanlık Tezi, 1994.
110. Yoshida, H., Fukumura, Y., Fujita, S., Nishida, M., Iizuka, T.: The distribution of cyclooxygenase-1 in human Temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. Journal of Oral Rehabilitation, 28: 511-516, 2001.

111. Xu, W., Liu, L.: Nitric Oxide: From a mysterious labile factor, to the molecule of the Nobel Prize. Recent progress on nitric oxide research. Cell Res, 8: 251-258, 1998.
112. Yamamoto, T., Bing, R.J.: Nitric Oxide Donors. PSEBM, 225: 200-206, 2000.
113. Yegül, İ.: Ağrı ve Tedavisi, Yapım Matbaacılık, İzmir, 1993.
114. Yengin, E.: Temporomandibular Rahatsızlıklarda Teşhis ve Tedavi. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Yayınları, İstanbul, 2000.
115. Zardeneta, G., Milam, S.B., Schmitz, J.P.: Elution of Proteins by Continuous Temporomandibular Joint Arthrocentesis. J Oral Maxillofac Surg, 55: 709-716, 1997.
116. Zardeneta, G., Milam, S.B., Schmitz, J.P.: Iron-Dependent Geeneration of Free Radicals: Plausible Mechanisms in the Progressive Deterioration of the Temporomandibular Joint. J Oral Maxillofac Surg, 58: 302-308, 2000.



# EKLER

## EK 1

### TME Hastahkları için Anamnez Formu

Tarih: .../.../.....

Ad Soyad: .....

Yaş: ..... Cinsiyet: ..... Meslek: .....

Tel: ..... Adres:.....

Şikayeti:.....

Şikayetin Hikayesi:.....

Ağrının lokalizasyonu (sağ-sol, sınırı belirgin veya yayılan tarzda vb.):.....

Ağrının sıklığı:  Sürekli  Arada sırada  
Ağrının zamanı:  Sabah  Öğle  Akşam  Belirsiz  
Ağrının karakteri:  Spontan  Provake  
 Keskin  Künt  Zonklama tarzında  Diğer.....  
Hareketlerde Ağrı:  Açma-Kapama  Isırma  Esneme

Ağrının derecesi (VAS)

Yok

Orta Derecede

Dayanabileceğiniz  
en şiddetli ağrı

Çenede kilitleme oluyor mu?

Evet

Hayır

Ne zamanlar?.....

Şu şikayetler mevcut mu?

Baş ağrısı

Kulak ağrısı

Boyun ağrısı

Kulak çınlaması

Duyma bozuklukları

Diş sıkma alışkanlığı var mı?

Evet

Hayır

Ağrılı ya da hassas dişi var mı?.....

Uyku Durumu:

Düzenli

Düzensiz

Yüksek Yastıkla

Alçak Yastıkla

Orta yük. yastıkla

Yastıksız

Yatarken Bel veya boyun ağrısı oluyor mu? .....

Ağrı için herhangi bir ilaç kullanıyor mu?.....

Eklem sesleri:

Klinking

Krepitasyon

Travma hikayesi var mı?.....

Şikayetlerde gün içinde azalma oluyor mu?.....

Sürekli tekrarlanan alışkanlıkları var mı?.....

Yemek yediği taraf:

Sağ

Sol

Her ikisi

Bu şikayetten daha önce tedavi gördünüz mü?

İlaç tedavisi

Oklüzal düzenleme

Diğer

Bite splint

Artrosentez

Fizik tedavi

Cerrahi

İsminiz:.....

Tarih:.....

- Bağımlılık derecesinde ısırma, çiğneme alışkanlığınız var mı? (kalem, tütün, sakız, iğne, çivi, çekirdek vb)  
1. Evet 2. Hayır
- Ekonomik durumunuzu nasıl tanımlarsınız?  
1. Kötü 2. Ancak geçiniyorum 3. Orta 4. İyi 5. Çok iyi
- Eğitim Seviyeniz  
1. Okur yazar değil 2. Okur yazar 3. İlkokul 4. Ortaokul 5. Lise 6. Üniversite
- Son zamanlarda sizi sıkıntıya sokan bir olay oldu mu? (evlilik, nişanlılık, ayrılık, doğum, ölüm gibi)  
1. Evet 2. Hayır
- Ailenizde bu tip rahatsızlığı olan birey var mı?  
1. Evet 2. Hayır
- Ne tür filmler seyredersiniz?  
1. Komedi 2. Macera 3. Korku 4. Duygusal

**EK 2****SCL-90-R**

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Meslek:

Medeni Durumu:

Tarih:

Aşağıda zaman zaman herkeste rastlanabilecek problem ve şikayetlerden oluşan bir liste bulacaksınız. Her soruyu dikkatle okuyunuz. Sözü geçen problem veya şikayetlerin, son bir hafta içinde ne ölçüde rahatsız ettiğini göz önünde tutarak, size göre en doğru tek bir sayıyı ( ) ile işaretleyiniz. Eğer yanlış bir cevap verdiğinizi düşünürseniz ilkinin karalayarak doğru cevabı (x) işareti ile belirtiniz. Hiç bir soruyu atlamayınız. Başlangıç örneğini dikkatle okuyunuz, anlamadığınız olursa danışınız.

ÖRNEK: Sırt Ağrısı Hayır, hiç..... : (0)  
Biraz..... : (1)  
Orta derecede ..... : (2)  
Fazla..... : (3)  
Çok fazla ..... : (4)

**SON BİR HAFTA İÇİNDE AŞAĞIDAKİ SORUN VE YAKINMALAR SİZİ NE DERECEDE ETKİLEDİ?**

|  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. Baş ağrıları.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Sinirlilik veya içinizin titrediği hissi .....                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Kafanızda atamadığımız, tekrarlayan, hoş gitmeyen düşünce sözcükler .....     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Baygınlık hissi veya baş dönmesi.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Cinsel ilgi istek ya da hazda azalma.....                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Başkalarını eleştirmeye yatkınlık .....                                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Herhangi birinin düşüncelerini yönetebileceğiniz hissi.....                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Zorluk ve sıkıntılarınızın çoğundan başkalarının sorumlu olduğu duygusu ..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Hafıza zayıflığı, hatırlamada güçlük .....                                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Sakarlık, dikkatsizlik veya ihmallerin sizi rahatsız etmesi .....            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Kolayca sinirlenme ve huzursuz olma.....                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Kalp veya göğüs üzerinde ağrı .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Cadde veya açık alanlarda korku duyma.....                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Enerji, güç azalması, hareket ve düşüncede yavaşlama.....                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Yaşamınıza kendi elinizle son verme düşüncesi .....                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Başkalarının duymadığı seslem işitme .....                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Titreme.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. İnsanların çoğuna güvenilmeyeceği duygusu .....                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. İştahsızlık .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Ağlamaya yatkınlık .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. Karşı cinsle ilişkilerde çekingenlik, becerisizlik, çaresizlik.....          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. Tuzağa düşürülme, kapana kısıtılma duygusu.....                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. Nedensiz ani korkular .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. Kontrol edemeyeceğiniz öfke nöbetleri ve duygusal patlamalar .....           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. Yalnız olarak evden çıkmaktan korku duyma .....                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. Bazı konularda kendini suçlama eğilimi .....                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. Bel ağrıları .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. Herhangi bir işe başlamada ya da sürdürmede zorlanma hissi .....             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 29. Yalnızlık hissi .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 30. Hüzün, iç sıkıntısı .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 31. Gereğinden çok tasalanma ve endişelenme .....                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32. Hiç bir şeye ilgi duymama.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33. Ürkeklik, korku duyma .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34. Duygularınızın kolayca incinebilmesi, alınganlık .....                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 35. Özel ve gizli düşüncelerinizin başkaları tarafından bilindiği hissi .....    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36. Başkalarının sizi anlamadığı ve size ilgisiz olduğu duygusu.....             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 37. Başkalarının size dostça davranmadığı, sizden hoşlanmadığı duygusu.....      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

|  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| 38. Doğru ve eksiksiz olmasını garantilemek için herşeyi çok yavaş yapma gereksinimi.....        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39. Kalbinizin çok hızlı atması veya çarpması.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40. Midede nahoş duygular ya da bulantı.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 41. Başkaları karşısında aşağılık duygusu.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 42. Kas ağrı ve sızıları .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 43. Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu duygusu.....                           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 44. Uykuya dalmakta güçlük çekme.....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 45. Yaptığınız işleri tekrar tekrar kontrol etme zorunluluğu hissetme .....                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 46. Karar vermede güçlük çekme.....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 47. otobüs, minibüs, tren dolmuşla yolculuk etmekten korkma .....                                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 48. Nefes almakta güçlük çekme.....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 49. Nöbetler şeklinde ateş basması veya her tarafınızın buz kesmesi .....                        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 50. Sizi korkuttuğu için belirli yerler, nesnelere, olaylar ve davranışlardan uzak durma .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 51. Zihinde boşluk duygusu .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 52. Bedeninizin çeşitli yerlerinde hissizlik, uyuşma veya karıncalanma .....                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 53. Boğazınızda bir yumru tıkandığı hissi.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 54. Gelecekle ilgili ümitsizlik .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 55. Dikkatinizi toplamada güçlük çekme .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 56. Bedeninizin bazı kısımlarında güçsüzlük.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 57. Gerginlik veya tedirginlik hissi .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 58. Kol ve bacaklarda ağırlık hissi.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 59. Ölüm veya ölmekle ilgili düşünceler.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 60. Aşırı yemek yeme.....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 61. Başkaları size bakarken ve hakkınızda konuşurken huzursuzluk veya rahatsızlık duyma.....     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 62. Aklınıza size ait olmayan düşüncelerin gelmesi.....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 63. Birisine zarar ve acı verme, dövme, yaralama isteğini zorlayıcı biçimde duyma.....           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 64. Sabahları erken uyanma .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 65. Dokunma, sayma, yıkımı gibi davranışları zorunluluk hissederek tekrarlama .....              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 66. Huzursuz, rahatsız uyku veya uykunuzun bölünmesi .....                                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 67. Birşeyleri kırmak veya parçalamak için dayanılmaz istek duyma .....                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 68. Başkalarının paylaşmadığı düşünce, görüş ve inançlarınızın olması.....                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 69. Başkaları ile beraberken konuşma ve davranışlarınıza dikkat etme zorunluluğunu hissetme..... | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 70. Sinema ve alışverişte olduğu gibi kalabalıktan huzursuzluk duyma ve kaçınma.....             | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 71. Herşeyin çok zor ve yorucu olduğu duygusu .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 72. Dehşet ve paniğe kapılma nöbetleri .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 73. Topluluk içinde yiyip içerken huzursuz olma .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 74. Sık sık tartışmalara girme ya da iddialaşma .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 75. Yalnız kaldığınızda sinirlilik veya huzursuzluk hissi .....                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 76. Başarılarınızın başkaları tarafından yeterince takdir edilmediği hissi.....                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 77. İnsanlarla birlikteken bile yalnızlık duyma .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 78. Yerinizde durmayacak ölçüde huzursuzluk hissi .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 79. Değersizlik duyguları .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 80. Başınıza kötü birşey geleceği hissi.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 81. Yüksek sesle bağırma veya birşeyler fırlatma ihtiyacını hissetme.....                        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 82. Topluluk içinde bayılmaktan korkma.....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 83. Eğer fırsat vererseniz insanların sizi kullanacağı duygusu.....                              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 84. Cinsellikle ilgili oldukça rahatsız edici hayal, düşünce duygularınızın olması .....         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 85. Suç ve günahlarınızdan dolayı cezalandırılmanız gerektiği düşüncesi.....                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 86. Dehşet veya korku uyandıran düşünce ve hayaller.....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 87. Bedeninizde ciddi bir bozukluk olduğu düşüncesi .....  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 88. Başka birine karşı gerçek bir yakınlık duymama hissi .....                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 89. Suçluluk duygusu .....   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 90. Aklınızda herhangi bir bozukluk olduğu düşüncesi .....                                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

### EK 3

#### TME Hastalıkları için Muayene Formu

Maksimum ağız açıklığı ..... mm.

Ağırsız maksimum ağız açıklığı ..... mm.

Lateral hareketler Sağ ..... mm. Sol ..... mm.

Protruziv hareket ..... mm.

Açarken deviasyon ..... mm ..... tarafa

Orta hat

Maksilla  Ortada  Sağ  Sol

Mandibula  Ortada  Sağ  Sol

Fasiyal Asimetri:  Var  Yok

Eklem Palpasyonunda ağrı:  Yok  Hafif  Orta  Şiddetli

| Hareket sırasında ağrı | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli |
|------------------------|-----|-------|------|----------|
| Açma-kapama            |     |       |      |          |
| Lateral                |     |       |      |          |
| Protruziv              |     |       |      |          |

#### Kasların muayenesi

|                        | Sağ | Sol |
|------------------------|-----|-----|
| Temporalis             |     |     |
| Temporalisin tendonu   |     |     |
| Masseter               |     |     |
| Sternokleidomastoideus |     |     |
| Splenius Kapitis       |     |     |
| Trapezius              |     |     |
| Pterigoideus lateralis |     |     |
| Pterigoideus medialis  |     |     |

Yok: - Hafif: + Orta: ++ Şiddetli: +++

Kliking:

Krepitasyon:

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| 8 7 6 5 4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 |
| 8 7 6 5 4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 |

Ç: Çürük diş, E: Eksik diş, D: Dolgulu diş, G: Gömülü diş, K: Kök, P: Protez

Oral hijyen, klinik bulgular, radyolojik bulgular vs:

## EK 4

### Kontrol Seansları için Form

Tarih: .../.../.....

Ad Soyad: .....

Yaş: .....

Maksimum ağız açıklığı ..... mm.

Ağrısız maksimum ağız açıklığı ..... mm.

Lateral hareketler Sağ ..... mm. Sol ..... mm.

Protruziv hareket ..... mm.

Açarken deviasyon ..... mm ..... tarafa

Ağrının derecesi (VAS)

Yok

Orta Derecede

Dayanabileceğiniz En  
Şiddetli Ağrı

Eklem Palpasyonunda ağrı:

Yok

Hafif

Orta

Şiddetli

| Hareket sırasında ağrı | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli |
|------------------------|-----|-------|------|----------|
| Açma-kapama            |     |       |      |          |
| Lateral                |     |       |      |          |
| Protruziv              |     |       |      |          |

Kasların muayenesi

|                        | Sağ | Sol |
|------------------------|-----|-----|
| Temporalis             |     |     |
| Temporalisin tendonu   |     |     |
| Masseter               |     |     |
| Sternokleidomastoideus |     |     |
| Splenius Kapitis       |     |     |
| Trapezius              |     |     |
| Pterigoideus lateralis |     |     |
| Pterigoideus medialis  |     |     |

Yok: - Hafif: + Orta: ++ Şiddetli: +++

Kliking:

Krepitasyon:

## EK 5

Ad Soyad:.....

Tarih:.....

### Yan Etki Değerlendirme Formu

|  | <u>Var</u>               | <u>Yok</u>               |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Periferik ağrı .....                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Kas ağrısı .....                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Eklem ağrısı.....                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Baş ağrısı .....                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Karın ağrısı .....                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Sersemlik .....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Mide bulantısı .....                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Mide yanması .....                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Kusma .....                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Diyare .....                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Kabızlık .....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Hazımsızlık ve şişkinlik .....             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Ateş.....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Öksürük .....                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Bronşit .....                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Farenjit.....                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Rinit .....                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Sinüzit.....                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Diğer üst solunum yolu enfeksiyonları..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Grip benzeri semptomlar .....              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Üriner sistem enfeksiyonları.....          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Kaza ile yaralanma .....                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Döküntü .....                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Kaşıntı.....                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Alerjinin şiddetlenmesi.....               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Periferik ödem .....                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Uykusuzluk.....                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Hipertansiyon .....                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Ankara'da doğdum. İlk öğretimimi Kurtuluş İlköğretim Okulu, orta öğretimimi Kurtuluş Orta Okulu, lise öğretimimi ise Abidinpaşa Teknik Lisesi Elektronik Bölümü'nde tamamladım. 1991 yılında Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'ne girerek 1996 yılında mezun oldum. 1997 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. 1998 yılında aynı bölümde açılan doktora programına kayıt yaptırđım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuk sahibiyim.



## TEŞEKKÜR

Tezime yaptıkları değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Deniz ERBAŞ'a ve Sayın Prof. Dr. Ali Ağaç FİDAN'a, istatistiklerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇİNAR'a, emeği geçen tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.

Numune desteklerinden dolayı Pfizer ve Bilim İlaç firmalarına da teşekkürü bir borç bilirim.

