

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**TME İÇ DÜZENSİZLİKLERİNDE GLUKOZAMİN
ve KONDROİTİN SÜLFAT KOMBİNASYONU ile
TRAMADOL'ÜN EKLEM SIVISINDAKİ IL-1 β , IL-
6, TNF α VE PGE $_2$ SEVİYELERİNE ETKİSİ**

Dt. İbrahim DAMLAR

DOKTORA TEZİ

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Emin ESEN**

.

**Tez No.....
ADANA-2011**

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**TME İÇ DÜZENSİZLİKLERİNDE GLUKOZAMİN
ve KONDROİTİN SÜLFAT KOMBİNASYONU ile
TRAMADOL'ÜN EKLEM SIVISINDAKİ IL-1 β , IL-
6, TNF α VE PGE $_2$ SEVİYELERİNE ETKİSİ**

Dt. İbrahim DAMLAR

DOKTORA TEZİ

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Emin ESEN**

**Bu proje,
Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
DHF2008D2 nolu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2011

KABUL ve ONAY FORMU

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan **“TME İÇ DÜZENSİZLİKLERİNDE GLUKOZAMİN ve KONDROİTİN SÜLFAT KOMBİNASYONU ile TRAMADOL’ÜN EKLEM SIVISINDAKİ IL-1 β , IL-6, TNF α VE PGE $_2$ SEVİYELERİNE ETKİSİ”** adlı çalışma doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/02/2011

Prof. Dr. Emin ESEN
Çukurova Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Mehmet Kürkçü
Çukurova Üniversitesi

Prof. Dr. Sedat Çetiner
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. M. Cenk Haytaç
Çukurova Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Özgür Erdoğan
Çukurova Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Halil KASAP
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu projenin gerçekleştirilmesinde katkıları olan, kendime örnek aldığım, çalışma hayatım boyunca saygı ve sevgi ile hatırlayacağım değerli danışman hocam Prof. Dr. Emin ESEN başta olmak üzere, Dr. Salih ÇETİNER'e ve Biyokimya Anabilim Dalı merkez laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışmalarımın teknik aşamalarında emeği geçen, ameliyathane hemşireleri Selda EKER, Funda SÜREN ve Aslıhan GÜLGAR'a

Çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet KÜRKÇÜ, Yrd. Doç. Dr. Özgür ERDOĞAN, Öğr. Gör. Dr. M. Emre BENLİDAYI, Öğr. Gör. Dr. Ufuk TATLI, Onur Evren KAHRAMAN başta olmak üzere değerli çalışma arkadaşlarıma,

Okuyup bugünlere gelmemde büyük katkıları olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Tanıdığım günden beri hep moral kaynağım olan sevgili eşim ve oğluma,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Temporomandibuler Eklem	3
2.1.1. Temporomandibuler Eklemi Oluşturan Yapılar	4
2.1.1.1. Kemik Yapılar	4
2.1.1.2. Kıkırdak ve Eklem Sıvısı	4
2.1.1.3. Eklem Diski	5
2.1.1.4. Retrodiskal Doku	5
2.1.1.5. Ligamentler	6
2.1.1.6. Damarsal Destek ve İnervasyon	6
2.1.1.7. Kas Sistemi	6
2.1.1.7.1. Supramandibuler Kas Grubu	6
2.1.1.7.2. İnframandibuler Kas Grubu	7
2.2. Temporomandibuler Eklem Hastalıklarının Sınıflandırılması	7
2.2.1. Artiküler Olmayan Temporomandibuler Eklem Bozuklukları	8
2.2.2. Artiküler Temporomandibuler Eklem Bozuklukları	8
2.2.2.1. Redüksiyonlu Anterior Disk Deplasmanı	10
2.2.2.2. Redüksiyonsuz Anterior Disk Deplasmanı	10
2.2.2.3. Osteoartrit	10
2.3. Temporomandibuler Eklem Hastalıklarının Tedavisi	12
2.3.1. Temporomandibuler Eklem Hastalıklarının Cerrahi Olmayan Tedavileri	12
2.3.2. Temporomandibuler Eklem Hastalıklarının Cerrahi Tedavileri	13
2.3.2.1. Artrosentez	13
2.3.2.2. Artroskopi	14
2.3.2.3. Açık Eklem Cerrahisi	15
2.4 Glukozamin	16
2.5. Kondroitin	16
2.6. Tramadol	17
2.7. İL-1 β	18
2.8. İL-6	19
2.9. TNF- α	20

2.10. PGE2	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Gereç	23
3.2. Yöntem	25
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	62
EK 1. Etik Kurul Onayı	62
EK 2. Bilgilendirme ve Onam Formu	63
ÖZGEÇMİŞ	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Temporomandibuler eklemin dış- yandan görünüşü	4
Şekil 2.2	Sinoviyal eklemlerin osteoartritinde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler	11
Şekil 2.3	Glukozaminin moleküler yapısı	16
Şekil 2.4	Kondroitin'in moleküler yapısı	17
Şekil 2.5	Tramadol'un moleküler yapısı	18
Şekil 2.6	Prostanoik asit	20
Şekil 2.7	Prostaglandinlerin moleküler yapısı	21
Şekil 2.8	PGE ₂ 'nin moleküler yapısı	21
Şekil 3.1	Glukozamin/Kondroitin kombinasyonu	23
Şekil 3.2	Tramadol 50 mg kapsül	24
Şekil 3.3	Lokal anestezi uygulaması	26
Şekil 3.4	21 gauge'lik iğneyle eklem içine giriş	27
Şekil 3.5	Eklem içi 2 ml serum fizyolojik enjeksiyonu	27
Şekil 4.1	İki ilacın maksimum ağız açıklığına (MİO)etkileri	33
Şekil 4.2	İki ilacın alt çene sağ yan hareketlerine etkileri	34
Şekil 4.3	İki ilacın alt çene sol yan hareketlerine etkileri	34
Şekil 4.4	İki ilacın eklem hassasiyetine etkileri	35
Şekil 4.5	İki ilacın sinoviyal sıvıdaki İL-1 β miktarına etkileri	36
Şekil 4.6	İki ilacın sinoviyal sıvıdaki İL-6 miktarına etkileri	37
Şekil 4.7	İki ilacın sinoviyal sıvıdaki TNF- α miktarına etkileri	38
Şekil 4.8	İki ilacın sinoviyal sıvıdaki PGE ₂ miktarına etkileri	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1	Wilkes Sınıflandırması	9
Çizelge 2.2	Kondoh tarafından yeniden düzenlenen Holmlund ve Axelsson’ un puanlama kriterleri	9
Çizelge 4.1	Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması	30
Çizelge 4.2	Her iki gruptaki maksimum ağız açıklığında meydana gelen değişim miktarı	30
Çizelge 4.3	Her iki gruptaki alt çene sağ lateral hareket miktarındaki değişim	31
Çizelge 4.4	Her iki gruptaki alt çene sol lateral hareket miktarındaki değişim	31
Çizelge 4.5	Her iki gruptaki ağrı düzeylerinde (NS) meydana gelen değişim	31
Çizelge 4.6	Her iki gruptaki İL-1 β seviyelerinde (pg/ml) meydana gelen değişim	31
Çizelge 4.7	Her iki gruptaki İL-6 seviyelerinde (pg/ml) meydana gelen değişim	32
Çizelge 4.8	Her iki gruptaki TNF- α seviyelerinde (pg/ml) meydana gelen değişim	32
Çizelge 4.9	Her iki gruptaki PGE2 seviyelerinde (pg/ml) meydana gelen değişim	32
Çizelge 4.10	İki ilacın maksimum ağız açıklığına etkilerinin karşılaştırılması	32
Çizelge 4.11	İki ilacın sağ lateral hareket miktarına etkilerinin karşılaştırılması	33
Çizelge 4.12	İki ilacın sol lateral hareket miktarına etkilerinin karşılaştırılması	33
Çizelge 4.13	İki ilacın ağrı miktarına etkilerinin karşılaştırılması	35
Çizelge 4.14	İki ilacın eklem sıvısındaki İL-1 β miktarına (pg/ml) etkilerinin karşılaştırılması	35
Çizelge 4.15	İki ilacın eklem sıvısındaki İL-6 miktarına (pg/ml) etkilerinin karşılaştırılması	36
Çizelge 4.16	İki ilacın eklem sıvısındaki TNF- α miktarına (pg/ml) etkilerinin karşılaştırılması	37
Çizelge 4.17	İki ilacın eklem sıvısındaki PGE2 miktarına (pg/ml) etkilerinin karşılaştırılması	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

İL-1 β	İnterlökin 1 beta
İL-6	İnterlökin 6
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
PGE ₂	Prostaglandin E 2
İD	İç düzensizlik
MMP	Matiks metalloproteinaz
MİO	Maksimum ağız açıklığı
NS	Nümerik Skala
TENS	Transctaneous electrical nerve stimulation
NSAİ	Non-steroid antienflamatuar ilaçlar
İL-1R	İL-1 Reseptörü
kD	Kilo Dalton

ÖZET

TME İç Düzensizliklerinde Glukozamin ve Kondroitin Sülfat Kombinasyonu ile Tramadol'un Eklem Sıvısındaki İL-1 β , İL-6, TNF α ve PGE $_2$ Seviyelerine Etkisi

Toplumda gün geçtikçe yaygınlaşan temporomandibular eklem şikayetlerinin çözümü için yeni tedavi seçenekleri arayışları devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu ile tramadolün temporomandibuler eklem iç düzensizliklerine etkilerinin klinik ve biyokimyasal olarak incelenmesi ve etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

Tek kör, randomize olarak planlanan bu prospektif çalışmaya MR incelemesinde eklem yüzeylerinde dejenerasyon ve disk deplasmanı saptanan; klinik incelemede ağız açıklığı 35 mm'den az, eklem palpasyonunda hassasiyet ve alt çene hareketleri sırasında ağrı tarif eden Wilkes Sınıf III ve IV hastalar dahil edildi. Hastaların maksimum ağız açıklığı, alt çene hareketleri ve ağrı düzeyi kaydedildi. Her hastadan bilinçli sedasyonla lokal anestezi altında temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısı örneği alındı. Bütün örnekler -40°C donduruldu. Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Bir gruptaki hastalara 2 ay süreyle 1500 mg glukozamin ve 1200 mg kondroitin sülfat kombinasyonu kullanandırıldı. Diğer gruba ise 50 mg tramadol 2x1 reçete edildi. İki ayın sonunda hastaların klinik bulguları kaydedilip, aynı prosedürle tekrar temporomandibuler eklem sıvısı alınıp donduruldu. İlaç kullanımı öncesi ve sonrası sinoviyal sıvıdaki İL-1 β , İL-6, TNF- α ve PGE $_2$ seviyeleri karşılaştırıldı.

Glukozamin/kondroitin kullanan hastalarda alt çene hareketlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken, tramadol grubunda meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Temporomandibuler eklem palpasyonunda hastaların hissettiği ağrı miktarı değerlendirildiğinde, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Temporomandibuler eklem sinoviyal sıvılarındaki İL-1 β ve PGE $_2$ miktarlarında meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı iken; İL-6 ve TNF- α miktarlarında anlamlı azalma saptanmadı.

Temporomandibuler eklem iç düzensizliklerinde klinik şikayetleri ortadan kaldırmak için glukozamin/kondroitin kombinasyonu veya tramadol kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: . TME iç düzensizliği, Glukozamin, Kondroitin sülfat, Tramadol, Sitokinler

ABSTRACT

Effects of Glucosamine and Chondroitine Sulphate Combination and Tramadol on IL-1 β , IL-6, TNF α ve PGE₂ Levels in Synovial Fluid in TMJ Internal Disorders

Temporomandibular joint internal disorders are global common diseases and new treatment modalities are still beeing searched. The aim of this study is to investigate the effects of glocosamine/chondroitine combination and tramadol clinically and biochemically in temporomandibular joint internal derangement.

A single-blind, randomized, prospective clinical study was designed. 30 healthy patients with disk displacement and degenerative changes, maximum inerincisal opening (MIO) less than 35 mm and, pain at palpation of temporomandibular joint were included. Patients' MIO and pain scores at palpation (NS) were recorded. Temporomandibular joint synovial fluid samples were taken under local anaesthesia and conscious sedation from each patient. The samples stored at -40°C. Patients are divided into two groups randomly. 1500 mg glucosamine and 1200 mg chondroitine sulphate were prescribed to one group and tramadol 50 mg to the other one. At the end of two months clinically findings were recorded and synovial fluid samples were taken with the same procedure. IL-1 β , IL-6, TNF- α ve PGE₂ levels of synovial fluid before and after medication were compaired.

The lower jaw movements in the glucosamine/chondroitine group were increased significantly. The change of jaw movements in tramadol group was not statistically significant. The pain scores at palpation of the temporomandibular joint were improved significantly in both groups. A significantly decrease was detected at IL-1 β and PGE₂ levels but not at IL-6 and TNF- α levels.

Keywords: TMJ internal derangements, Glucosamine, Chondroitin sulphate, Tramadol, Cytokines

1.GİRİŞ

Temporomandibular ekleme yönelik şikâyetler toplumda yaygınlaşmaktadır. Bu rahatsızlıkların kas hassasiyeti, kapsül içi rahatsızlıklar veya eklem diski ve kemik dejenerasyonları gibi farklı etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıktığı görülmektedir¹. İnflamatuvar olmayan temporomandibular eklem düzensizlikleri kondromalazi, geçici veya kalıcı disk yer değiştirmesi ve dejeneratif eklem diski düzensizlikleri olarak sınıflandırılabilir. Temporomandibular eklem rahatsızlıkları travma, enfeksiyon, geçirilmiş cerrahi ve yapısal eklem kırıkdağı hasarına bağlı olarak gelişebilir. İnflamatuvar eklem hastalıkları romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi sistemik eklem hastalıklarında primer olarak görülebildiği gibi sinovit, kapsülit ve inflamatuvar olmayan rahatsızlıkların ilerlemesine bağlı sekonder olarak da gelişebilir².

Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının tedavisi amacıyla, etiyolojik faktörle ilintili olarak, birçok cerrahi ve konservatif yöntem uygulanmaktadır³⁻⁸. Bu tedaviler temelde ağrının giderilmesi ve fonksiyonların geri kazandırılmasını amaçlar. Bu nedenle TME rahatsızlıklarının tedavisinde analjezik ilaçların önemi büyüktür.

Eklem yapılarının dejenerasyonu, inflamatuvar olmayan düzensizliklerin inflamatuvar bozukluklara dönüşmesine neden olur. Bu dejeneratif durumlar, eklem boşluklarına iltihabi medyatörlerin salınımına sebep olarak dokulardaki yıkımı ve eklem disfonksiyonunun şiddetini artırır.

Anterior disk deplasmanı ve osteoartrit gibi temporomandibular eklem iç düzensizliklerinde sinoviyal sıvıdaki interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ve prostaglandin E2 (PGE₂) seviyeleri artış görülmektedir. Bir çok araştırmada inflamatuvar eklem rahatsızlıklarında bu medyatörlerin seviyelerinde artış rapor edilmiştir^{9,10,11,12}. Aynı zamanda bu rahatsızlıklarda artiküler dokuların kollajen yapısında dejenerasyon ve proteoglikan miktarında azalma görülmektedir.

Glukozamin ve kondroitin, eklem kırıkdağının yapısında bulunan moleküllerdir. Kondroitin kırıkdağın proteoglikan yapısının bir bölümünü oluşturan bir glikozaminoglikandır. Glukozamin ise proteoglikan ve glikozaminoglikan sentezi için gerekli olan esansiyel bir glikoproteindir. Glukozamin, kırıkdağın katabolik cevabını ve

IL-1 β 'ya bağlı nitrik oksit sentezini inhibe eder. Bu Şekilde eklem dejenerasyonunu   nler^{13,14}. Reginster ve ark. 2001'de yayınladıkları bir çalışmada eksojen glukozaminin kıkırdak yenilenmesine yardımcı olduğunu g stermiřlerdir¹⁵. Kondroitin kıkırdağa elastisite özelliğini verir. Kıkırdağın yıkımına neden olan enzimlerin aktivitesini inhibe eder¹⁶.

Osteoartrit tedavisinde glukozamin ve kondroitin kullanılmaktadır. Bu iki molekülün kombine kullanımlarının eklem ağrılarını gidermede etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır^{10,17,18}. Ancak, temporomandibuler eklem rahatsızlıklarındaki etkinliğini değerlendiren kapsamlı bir araştırma yayımlanmamıştır. Shakland 1998'de yayınladığı vaka serisi raporunda glukozamin ve kondroitinin osteoartrit tedavisinde kullanılabileceğini belirtmiřtir¹⁷. Nguyen ve ark. 2001'de glukozamin HCL ve kondroitin sülfatın temporomandibular eklem şikayetlerini azalttığını ancak daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu rapor eden pilot çalışma yayınlamıřlardır²⁰.

Tramadol santral etkili narkotik bir analjeziktir. Zayıf opioidler grubunda bulunan hem opioid hem non-opioid etki mekanizmasına sahip sentetik bir ilaçtır. İnflamatuvar eklem hastalıklarına (osteoartrit vb.) bağlı ağrı şikayetlerinin giderilmesinde kullanımı  nerilmiştir^{21,22}. Roth 1998'de tramadolün osteoartrit ağrısında etkili ve güvenli olduğunu rapor etmiřtir²³. Literatürde tramadolün temporomandibular eklem şikayetlerindeki kullanımına ilişkin herhangi bir araştırma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu ile tramadolün temporomandibuler eklem i  düzensizliklerine etkilerinin klinik ve biyokimyasal olarak incelenmesi ve etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

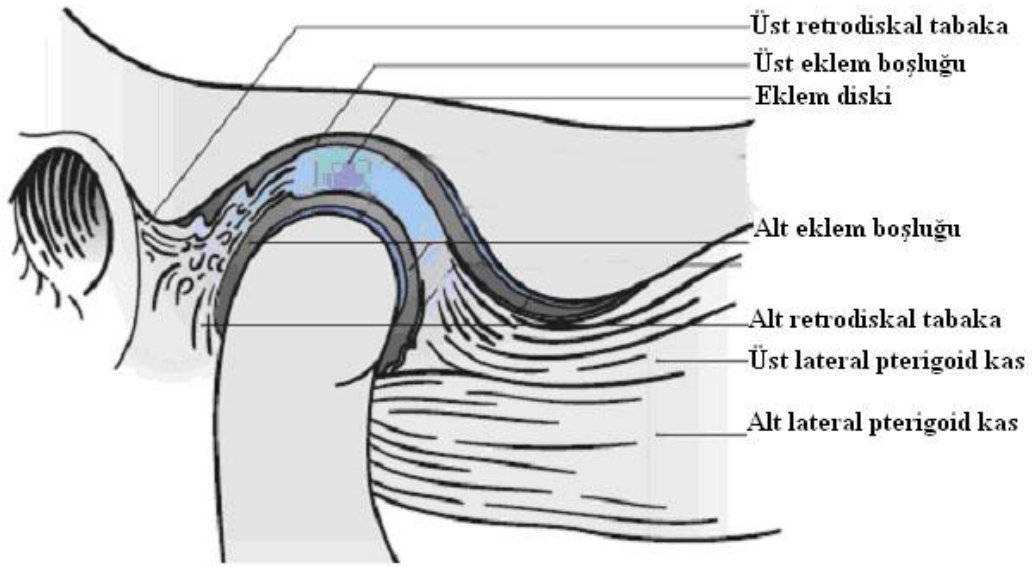
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temporomandibuler Eklem

Temporomandibuler veya kraniomandibuler eklem, mandibula ile kafatası arasındaki eklemdir. Ayrıca özel kalın fibröz bir yapı olan eklem diski, çok sayıda ligament ve kaslardan oluşur^{2,24}. İnsan vücudunun en karmaşık eklemlerinden birisidir²⁵.

Anatomik olarak ‘diartroidal’; yani, bağımsız olarak hareket edebilen iki ayrı kemiğin oluşturduğu bir eklemdir. Aynı zamanda sinovyal bir eklemdir ve iç yüzü eklem sıvısı salgılayan sinovyal membranla kaplıdır².

Temporomandibuler eklem fonksiyonel olarak birleşik bir eklem olup²⁵, 4 eklem yüzeyinden oluşur. Bunlar: temporal kemiğin artiküler yüzü, mandibula kondili, üst ve alt artiküler disk yüzeyleridir. Disk, temporomandibuler eklemi alt ve üst bölme olarak iki kısma ayırır: alt bölme menteşe hareketine veya rotasyona izin verir ve bu yüzden bu kısım için ‘ginglymoid’ terimi kullanılır. Üst bölme ise kayma hareketine izin verir ve bu nedenle bu kısım için ‘arthroidal’ terimi kullanılır. Dolayısıyla, temporomandibular eklem için ‘Ginglymoarthroidal’ terimi de kullanılabilir^{2,26}. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Temporomandibuler eklemin dış- yandan görünüşü ²

2.1.1. Temporomandibuler Eklemi Oluşturan Yapılar

2.1.1.1. Kemik Yapılar

Temporal kemiğin artiküler kısmı üç parçadan oluşur. En büyük parça artiküler (mandibuler) fossadır. Artiküler fossa, eklem çıkıntısının (Artiküler eminens) arka eğiminden, postglenoid çıkıntıya doğru iç bükey bir yapı olarak uzanır. Artiküler fossa bölgesinde temporal kemik oldukça incedir. İkinci parça eklem çıkıntısıdır. Üçüncü parça preglenoid yüzeydir ve eklem çıkıntısının önünde düzleşir. Mandibula U şeklinde bir kemiktir. Mandibulanın kondili temporal kemikle eklem yapar. İki kondilin uzun aksları arasında 145° ile 160° arasında bir açı vardır^{2,3}. Kondilin genişliği 15-20 mm, ön-arka boyutu 8-10 mm' dir. Kondilin medial yüzeyinde belirgin bir çöküntü vardır. Buraya pterigoid fovea denir ve lateral pterigoid kas bu alana yapışır².

2.1.1.2. Kıkırdak ve Eklem Sıvısı

Temporomandibuler eklem de dahil olmak üzere tüm sinovyal eklemlerin iç yüzeyi ve eklem kıkırdığı sinovyumla kaplıdır. Bu boşluğa sinovyal kavite denir ve içi eklem sıvısıyla doludur². Eklem sıvısı plazmanın aşırı süzölmüş hali olarak düşünülebilir²⁶. Sağlıklı bir temporomandibular eklemden sıvı miktarı 2 ml kadardır. Eklem sıvısının görevleri kayganlığı sağlamak, atıkları yok etmek ve eklem kıkırdığını

beslemektir. Hem temporal kemik hem de kondil sıkı artiküler fibrokartilajla kaplıdır. Fibrokartilajın görevi yenilenme ve stres altındayken şekil değişikliği yaratmaktır^{2,25}. Fibrokartilajın özellikle kondile yakın olan kısmında proliferatif hücreler bulunur. Bu hücreler gelen strese göre ya kırıldak ya da kemik dokuya dönüşerek kemiğin yeniden şekillendirilmesinde görev alırlar.²

2.1.1.3. Eklem Diski

Eklem diskisi yoğun fibröz konnektif dokudan oluşur. Kan damarı ve sinir içermez². Basınç karşısında belli ölçüde şekil değiştirebilir.²⁷ Diske lateralden bakıldığında anatomik olarak üç bölgeye ayrılır: Ön bant, orta bölge ve arka bölge^{2,3,25}. Orta bölge en ince olan kısımdır ve genellikle mandibula kondili ile temporal kemik arasında işlev gören alandır². Disk esnektir ve eklem yüzeylerinin fonksiyonel ihtiyaçlarına uyum sağlar. Eklem diskisi mediyal ve lateral diskal ligamentlerle kondilin mediyal ve lateral kutuplarına, önde diskin ön bandıyla glenoid fossanın ön kenarına, kondile ve lateral pterigoid kasın üst karnına, arkada diskin arka bandıyla postglenoid çıkıntıya ve retrodiskal dokuya bağlıdır. Lateral pterigoid kasın üstteki başının bazı lifleri diskin medial yüzüne girer ve fonksiyon boyunca diskisi mandibula kondili üzerinde dengede tutar². Disk, eklem boşluğunu ikiye ayırır: alt eklem boşluğu ve üst eklem boşluğu. Üst eklem boşluğu, glenoid fossa ile disk arasında kalan bölgedir. Yaklaşık olarak 1.2 ml hacme sahiptir³. Eklem diskisi ile kondil başı arasındaki 0.9 ml'lik bölgeye de alt eklem boşluğu adı verilir³.

2.1.1.4. Retrodiskal Doku

Eklem diskisi arkada, çok iyi damar ve sinir içeriği olan bir yapıyla kaynaşır. Burası eklem sıvısının üretimini de içeren iki tabakalı (bilaminar) bölgedir. Retrodiskal dokunun üst yüzü elastik lifler içerir². Burası üst retrodiskal lamina olarak adlandırılır ve aşırı kayma hareketinde disk hareketini sınırlamakta görev alır²⁵. Retrodiskal dokunun alt yüzü alt retrodiskal lamina olarak adlandırılır². Elastik lif içermez, kollajen lif içerir². Rotasyonel hareketlerde diskin kondil üzerinde aşırı rotasyonunu engellemek için fonksiyon gördüğü düşünülmektedir².

2.1.1.5. Ligamentler

Kollateral, teporomandibuler ve kapsüler ligamentler temporomandibular eklemin fonksiyonel, sfenomandibuler ve stilomandibuler ligamentler ise yardımcı ligamentleri olarak sınıflandırılabilir².

Kollateral (diskal) ligament kondilin iç ve dış kutuplarına yapışan küçük yapılardır. Diski kondile bağlar. İç ve dış olmak üzere ikiye ayrılır^{2,25}.

Kapsüler ligament kondil boynundan başlayıp temporal kemiğe yapışır. Eklemi bir arada tutar ve sinoviyal sıvıyı eklem içinde hapseder²⁵.

Temporomandibular ligament ya da lateral ligament temporomandibular eklemin dış yan yüzünde bulunur. İç yatay parça ve dış eğik parça olmak üzere iki bölümden oluşur²⁵.

Sphenomandibular ligament, sfenoid kemikten lingula mandibulaya uzanır. Lateral pterygoid kasın hareketi sırasında bir derece de olsa dönme noktası şeklinde görev alır ve alt çenenin tranlasyon hareketine katkıda bulunur^{2,25}.

Stylomandibuler ligament temporal kemiğin styloid çıkıntısından ramusun arka kenarına uzanır. Alt çenenin öne hareketini sınırlar²⁵.

2.1.1.6. Damarsal Destek ve İnervasyon

Temporomandibular eklem vasküler desteğini birincil olarak arkada süperfisiyal temporal ve maksiller atardamar, önde masseterik atardamarın dallarından alır². Eklemin arka yüzünde, retrodiskal dokuyla bağlantılı zengin bir toplardamar ağı vardır³.

Temporomandibular eklem sinir desteğini ise baskın olarak aurikulotemporal sinirden alır^{2,3}. Önde masseterik sinir, arkada derin temporal sinir de katkı sağlar^{2,3}.

2.1.1.7. Kas Sistemi

Alt çene hareketlerini sağlayan 12 çift kas vardır. Bu kaslar anatomik pozisyonlarına göre supramandibuler ve inframandibuler kas grubu olarak ikiye ayrılır².

2.1.1.7.1. Supramandibuler Kas Grubu

Çiğneme kasları olarak adlandırılan 4 büyük kas bu grupta yer alır. Bunlar: Temporal, masseter, medial pterigoid ve lateral pterigoid kaslardır. Bu kaslar ramus ve kondil başına yapışır ve asıl olarak mandibulayı yukarı kaldırır².

Temporal kas, temporal fossa ve kafatasının lateralinden başlar, zigomatik arkın iç yüzeyinden geçerek koronoid çıkıntı ve ramusun ön kenarına yapışır. Ön parçası çeneyi kapatır. Arka parçası çeneyi geriye çekerek kapatır^{2,25}.

Masseter kas zigomatik arkta başlar, mandibulanın lateraline bağlanır. Alt çeneyi kaldıran en güçlü kıştır².

Medial pterigoid kas, pterigoid fossa ve pterigoid çıkıntının lateral plakasının iç yüzeyinden başlar, aşağıya ve geriye ilerleyerek alt çenenin iç yüzüne yapışır. Asıl işlevi alt çeneyi kaldırmaktır. Ayrıca lateral pterigoid kasla birlikte karşı tarafa doğru rotasyon yaptırır ve aynı tarafta çeneyi öne çeker³.

Lateral pterigoid kas iki parçadan oluşur. Aşağıdaki büyük baş lateral pterigoid plakanın dış yüzünden başlar, kondil boynunda pterigoid foveaya girer. Üstteki baş, büyük sfenoid kanadın infratemporal yüzeyinden başlar, pterigoid foveaya yapışır. Ayrıca kapsüle, diskin medialine ve kondilin iç kutbuna yapışır. Alt başın görevi çeneyi öne çekmek ve ters tarafa açma hareketi yaptırmaktır. Üst başın görevi aynı tarafta çeneyi öne çekmek ve kapatma hareketi yaptırmaktır^{2,3,25}.

2.1.1.7.2. İnframandibuler Kas Grubu

Alt çene gövdesine, simfiz bölgesine ve hyoid kemiğe yapışan kaslar bu grubu oluşturur. Bu kaslar alt çeneyi aşağı çeker. Bu grupta hyoid üstü kaslar ve hyoid altı kaslar olmak üzere toplam 8 kas vardır: Hyoid üstü kaslar: digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stilohyoid kaslar olup hyoid altı kaslar ise sternohyoid, omohyoid, sternothyroid ve thyrohyoid kaslardır².

2.2. Temporomandibuler Eklem Hastalıklarının Sınıflandırılması

Temporomandibuler eklem hastalıkları artiküler ve artiküler olmayan olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir²⁸.

Artiküler olmayan bozukluklar miofasial ağrı ve fonksiyon bozukluğu, kas spazmı ve miositis gibi kas bozukluklarını kapsar². Artiküler bozukluklar sıklıkla iç düzensizlikle (İD) (internal derangement) birlikte görülür². İnflamatuar ve inflamatuar olmayan artropatiler, büyüme bozuklukları ve bağ dokusu bozuklukları artiküler bozukluklar içinde sayılabilir. İnflamatuar olmayan artropatilere örnek olarak osteoartrit, kemik ve kıkırdak bozuklukları sayılabilir. İnflamatuar artropatiler ise

sinovitis, kapsülitis, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psoriatik artrit olarak sınıflandırılabilir².

2.2.1. Artiküler Olmayan Temporomandibuler Eklem Bozuklukları

Artiküler olmayan eklem bozukluklarının çoğu kendini çiğneme kaslarında fonksiyon bozukluğu olarak gösterir. Temporomandibuler eklem bozukluklarının yaklaşık yarısını veya daha fazlasını çiğneme kaslarındaki ağrı oluşturur. Bu gruptaki myofasiyal ağrı ve fonksiyon bozukluğu genellikle masseter ve temporal kasların spazmıyla ilişkilidir. Diş sıkma ve diş gıcırdatma gibi parafonksiyonel alışkanlıkların myofasiyal ağrı ve fonksiyon bozukluğu oluşmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve ayrıca akut kapalı kilitlenmeye de sebep olduğu bulunmuştur².

Fibromyalji sistemik bir durumdur. Myofasiyal ağrı ve fonksiyon bozukluğuna göre daha yaşlı popülasyonda görülür ve benzer şekilde cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilir².

Ender görülen diğer durumlar myotonik distrofi ve myositis ossifikans progressivadır². Myotonik distrofi supramandibuler ve inframandibuler kasların atrofisine ve fibrozisine neden olabilir². Myositis ossifikans progressivada eklem hareketlerinde kısıtlılık, trismus ve ağrı görülebilir²⁹. Temporomandibuler eklem dahil olmak üzere çeşitli eklemlerde ankiloza neden olabilir³⁰.

2.2.2. Artiküler Temporomandibuler Eklem Bozuklukları

İnflamatuar olmayan artiküler bozukluklar, yaygın olarak osteoartrit olmak üzere, idiopatiktir. Osteoartritler, kondromalazilerle, geçici veya kalıcı disk deplasmanlarıyla, kemik ve kırıkta bulunan dejeneratif değişimlerle veya bunların çeşitli kombinasyonlarıyla birlikte görülebilir. İnflamatuar olmayan artiküler bozukluklar travma, enfeksiyon, geçirilmiş bir ameliyat, gut ve psödogut gibi kristal depolama bozuklukları, avasküler nekroz veya disk deplasmanı ve/veya perforasyonu sonrasında oluşan eklem kırıkdağı hasarları sonrasında ikincil olarak oluşmuş olabilir².

Temporomandibuler eklem disk deplasmanları, deplasmanın ve kronikliğin ciddiyeti gibi bazı kriterlerin kullanıldığı geniş çapta kabul gören, Wilkes'in düzenleme sistemiyle sınıflandırılmışlardır³¹. (Çizelge 2.1)

Çizelge 2.1 Wilkes Sınıflandırması³¹

Düzensizlik	Bulgular
Evre I	Erken redükte olan disk deplasmanı
Evre II	Geç redükte olan disk deplasmanı
Evre III	Redükte olmayan disk deplasmanı: Akut/Subakut
Evre IV	Redükte olmayan disk deplasmanı: Kronik
Evre V	Redükte olmayan disk deplasmanı: Osteoartrit ile kronik

Kondoh, Holmlund ve Axelsson'un artroskopik bulgularını yeniden düzenlemiş ve puanlama kriterleri tanımlamıştır³². (Çizelge 2.2)

Çizelge 2.2. Kondoh tarafından yeniden düzenlenen Holmlund ve Axelsson' un puanlama kriterleri³²

<u>Skor</u>	<u>Eklem Yüzey Puanlaması</u>
0	Normal eklem yüzeyi
1	Artiküler eminens ve/veya diskte fibrilasyon
2	Artiküler eminensin subkondral kemiğinin açığa çıkması ve/veya disk perforasyonu
	<u>Sinovyal Tabaka Puanlaması</u>
0	Normal sinovyal tabaka
1	Damarlanma artışı (Hipervaskülerite) ve/veya Kanlanma artışı (Hiperemi)
2	Sinovyal doku artışı (Hiperplazi)
	<u>Fibröz Yapışıklık Puanlaması</u>
0	Yapışıklık yok
1	Bant benzeri kısmi fibröz yapışıklık
2	Çok belirgin ve yaygın fibröz yapışıklık

Enflamatuvar artropatiler birincil olarak, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve enfeksiyon kaynaklı artrit gibi nedenlerle

gelişebilir. İkincil nedenler, sinovitis, kapsülitis, travmatik artrit veya kristal kaynaklı artrit akut enflamasyondur².

2.2.2.1. Redüksiyonlu Anterior Disk Deplasmanı

Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı, klinik olarak mandibular hareket sırasında oluşan resiprokal klik ile karakterize bir düzensizliktir.³³

Posterior banttaki incelmeler veya perforasyonlar, diskin öne ve içe doğru yer değiştirmesine sebep olur. Bu gibi durumlarda disk, superior lateral pyterigoid kas tarafından öne doğru çekilir. Böylece kondil diskin daha posteriorunda konumlanır ve ağız açma sırasında anormal bir ilişki söz konusu olur. Fakat disk kondil tarafından yakalandıktan sonra mandibular hareket normal sınırlarda devam eder³.

2.2.2.2. Redüksiyonsuz Anterior Disk Deplasmanı

Superior retrodiskal laminanın elastikiyeti kaybolduğunda, önde konumlanmış disk ağız açıldığında da normal pozisyonuna dönemez. Disk redükte olmadığı için, kondil diskin üzerine çıkamaz ve disk kondilin önünde sıkışır. Bu hastalarda klik sesi meydana gelmez ve ağız açmada ciddi kısıtlılıklar mevcuttur³.

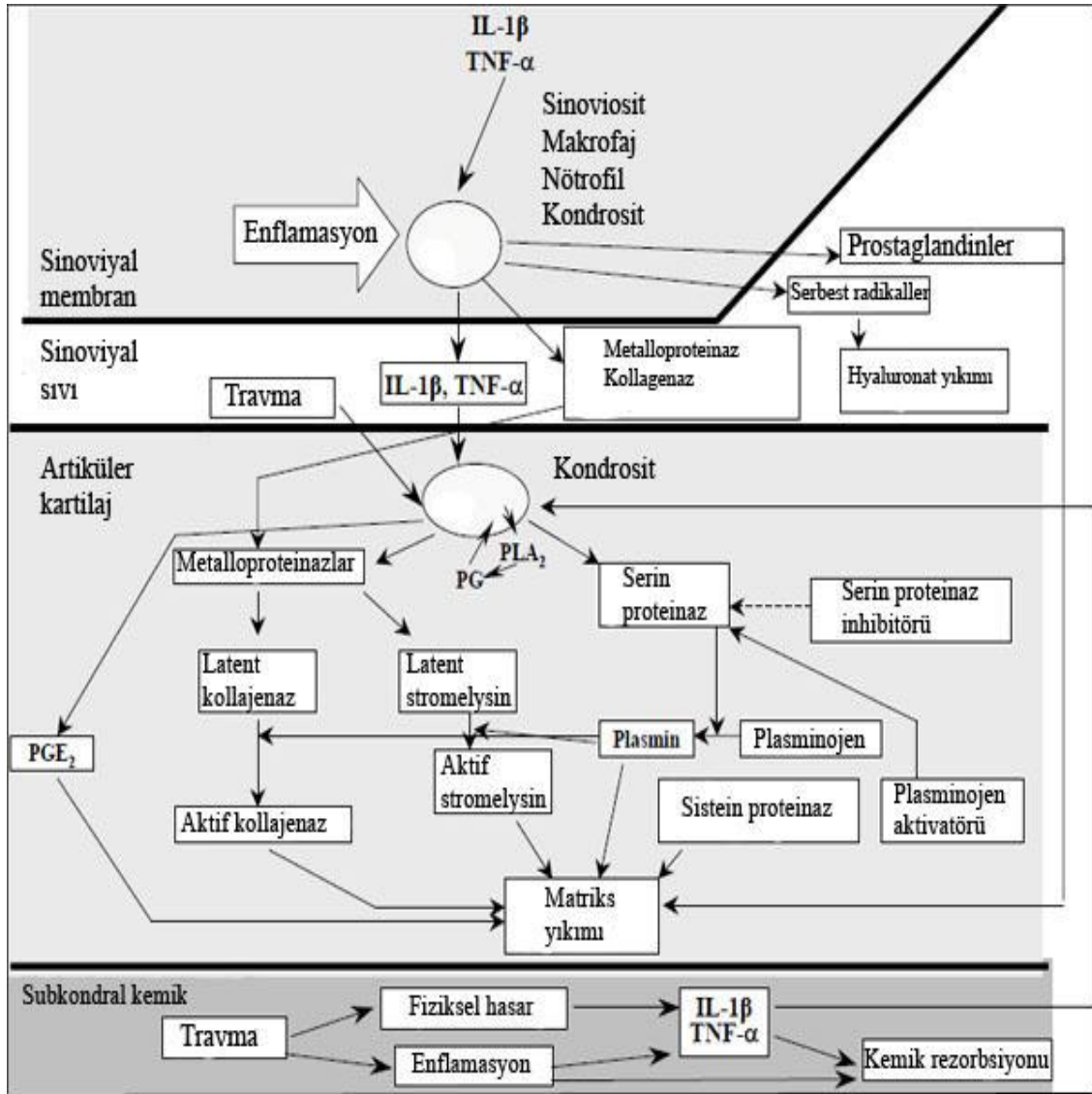
Kapalı kilitli olarak da adlandırılan bu tip hastalarda, mandibular hareket sırasında etkilenen tarafa doğru defleksiyon meydana gelir. Bununla beraber fonksiyon esnasında ağrının oluşma ihtimali yüksektir ama bütün hastalarda ağrı görülmebilir³.

2.2.2.3. Osteoartrit

OA, Amerikan Romatoloji Derneği tarafından, “eklem kıkırdığının bozulmuş yapılması nedeniyle eklem semptomlarına yol açan, ilave olarak eklem kenarlarındaki kemiklerde değişiklikler yaratan durumların heterojen bir grubu” olarak tanımlanmaktadır.³⁴ Primer ve sekonder olmak üzere 2 tipi mevcuttur. Primer tipi genellikle yaşlı bireylerde görülen ve asemptomatik seyreden, semptomatik olsa bile semptomların hafif görüldüğü bir rahatsızlıktır. Sekonder dejeneratif osteoartrit ise genellikle daha genç bireylerde görülen, travma ve kronik bruksizme bağlı ve semptomların daha ağır olarak görüldüğü bir hastalıktır.

OA'deki kondrosit yetersizliği ve/veya apoptozis sonucu ekstraselüler matriksin remodelasyonu ve bölgesel kıkırdak hasarının düzeltilmesi tam anlamıyla

gerçekleşemez. Sinoviyal dokuların aseptik enflamasyonu eş zamanlı olarak sinoviyal sıvıda biyokimyasal değişiklikler meydana gelir.³⁵ IL-1 β , TNF α ve serbest oksijen radikalleri kondrositlerin hasarlanabilme özelliklerini artırır.³⁵ Sinoviyal eklemlerin osteoartritinde meydana gelen enflamatuar ve biyokimyasal değişiklikler Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2: Sinoviyal eklemlerin osteoartritinde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler³⁵

2.3. Temporomandibuler Eklem Hastalıklarının Tedavisi

2.3.1. Temporomandibuler Eklem Hastalıklarının Cerrahi Olmayan Tedavileri

Temporomandibuler eklem düzensizliklerinin cerrahi olmayan tedavi yöntemleri şu ana başlıklar altında toplanabilir;^{2,36}

1. Diyet
2. Fizik tedavi programı
3. Bölgesel enjeksiyonlar
4. Splint tedavisi
5. Farmakolojik ajanlar

Yumuşak diyet, ekleme ve hipertonic kaslara binen yükü azaltır. Hastalara yumuşak gıdaları küçük parçalara bölerek yemeleri öğütlenir. Çok sert yiyecekleri ısırmaktan ve ağızlarını çok açmaktan kaçınmaları önerilir.^{2,36}

Alt çeneye aktif, pasif veya izometrik egzersizler yaptırılması, sıcak uygulaması ve transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) başlıca fizik tedavi uygulamalarıdır. Aktif germe egzersizleri hastanın kendi kas gücüyle yapılır. Pasif egzersizlerde hasta başparmak ve işaret parmağıyla ağzını açmaya çalışır. İzometrik egzersizlerde hasta alt çene hareketi olmaksızın kaslarda kasılma oluşturmaktır. Bu hareketler günde 5-10 defa 5 saniye germe, 5 saniye gevşeme şeklinde toplam 2-3 dakikalık seanslar halinde yapılabilir. Öncesi ve sonrasında ilgili kaslara sıcak uygulama faydalı olacaktır. TENS ve sıcak uygulaması geniş A-delta sinir liflerini uyararak küçük C liflerinden ağrı geçişini azaltır.^{36,37}

Fizik tedavinin faydalı olmadığı, ağrının fazla olduğu durumlarda masseter kasına yapılacak enjeksiyonlarda kas spazmlarının ve ağrının azaldığı gözlenmiştir. Kas içerisine uzun etkili lokal anestezi veya botulinum toksin enjeksiyonu ile hastalarda büyük oranda rahatlama sağlanır.

Okluzal splintler genellikle sert akrilikten yapılan, alt veya üst çenedeki dişlerin okluzal yüzeylerine oturan, karşı dişlerle tam bir okluzyon sağlayan çıkarılabilir araçlardır. Stabilizasyon splinti, öne konumlandırıcı splint, anterior ısırma plağı ve posterior ısırma plağı olarak sınıflandırılabilir.³⁸ Bu plakların parafonksiyona bağlı kas aktivitelerini azaltarak kas ağrısını hafiflettiği düşünülmektedir. Farklı okluzal splint

tiplerinin karşılaştırıldığı makalelerde bu apareylerin temporomandibuler eklem düzensizliklerinin tedavisinde etkili oldukları rapor edilmişse de birbirlerine üstünlükleri tartışmalıdır.^{39,40,41,42}

Analjezik-antienflamatuar ilaçlar, kas gevşeticiler, antidepresanlar, artiküler olmayan temporomandibuler eklem düzensizliklerinde sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlardır.³⁷ İbuprofen, naproksen, diklofenak, piroxicam, selecoxib gibi non-steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİ) ile kortikosteroidler sinovit, kapsülit, ağrılı disk deplasmanı ve osteoartritte analjezik ve antienflamatuar olarak kullanılmıştır.² Antidepresan ilaçların, kas aktivitesini azaltıcı etkileri ile çiğneme kaslarının çok çalışmasını önleyerek bruksizmi engellediği düşünülmektedir.³⁶ Ancak, antidepresan ilaçların yan etkileri arasında bruksizm de rapor edilmiştir.

2.3.2. Temporomandibuler Eklem Hastalıklarının Cerrahi Tedavileri

2.3.2.1. Artrosentez

Temporomandibuler eklem üst boşluğunun 21 gauge'lik iğnelerle oluşturulan giriş ve çıkış yollarından basınçlı serum fizyolojik ile yıkanması işlemi olarak tarif edilebilir.

İlk kez Murakami tarafından tarif edilmesine rağmen⁴³ 1991'de Nitzan'ın üst eklem boşluğunu yıkama tekniğini artrosentez olarak adlandırdığı yayınından sonra, bu minimal invaziv girişim birçok klinisyen tarafından uygulanmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.³³

Artrosentez, medikal tedavi, okluzal splintler ve fizik tedavi gibi cerrahi olmayan yaklaşımlara cevap vermeyen temporomandibuler eklem iç düzensizliklerinde endikedir.⁴⁴ Özellikle redüksiyonlu veya redüksiyonsuz disk deplasmanlarına bağlı alt çene hareket kısıtlılığında etkili bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca hareket kısıtlaması olmayan redüksiyonlu disk deplasmanlarındaki ağrılı semptomların giderilmesinde olumlu sonuçlar alınmaktadır.⁴⁴

Komplikasyonlarının az olması, kolay ve ucuz bir yöntem olması artrosentezi daha invaziv ve pahalı tedavi yöntemlerinden önce uygulanabilecek mükemmel bir seçenek haline getirmektedir.⁴⁴

İnternal düzensizliklerin ve buna bağlı ağrı ve disfonksiyon semptomlarının sadece disk deplasmanına değil, bunun yanında eklem içinde meydana gelen biyokimyasal değişikliklere ve bunun sonucunda artan enflamatuvar medyatörlere de bağlı olduğunun anlaşılmasından sonra eklem lavajı oldukça önem kazanmıştır.⁴⁵⁻⁴⁸

Sembronio ve ark.⁴⁹ artrosentezin akut kapalı kilitlenme hastalarındaki etkinliğini araştırmışlardır. 33 hastada yaptıkları bu çalışmada anteriora deplase diskin geri alınması, ağrının giderilmesi ve fonksiyonun geri kazandırılmasında artrosentezin yeterince etkili bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir.

Literatürde temporomandibuler eklem redüksiyonlu ve redüksiyonsuz anterior disk deplasmanının tedavisinde artrosentezin etkinliğini araştıran çok sayıda yayına rastlamak mümkündür.⁵⁰⁻⁵³

2.3.2.2. Artroskopi

Yunanca “arthros” ve “scopien” sözcüklerinden türemiş olan artroskopi kelimesi, eklemi gözetlemek anlamını taşır.⁵⁴ Kısaca artroskopi, iyi sınırlanmış ve genişleme özelliğine sahip eklem boşluğunun görüntülenmesidir.⁵⁵ Minimal invaziv bir cerrahi girişim olan artroskopi, temporomandibuler eklem hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli yere sahiptir. Açık eklem cerrahisinden daha az travmatik ve daha kısa süreli bir işlemdir.⁵⁴

Medikal tedaviye cevap vermeyen inatçı ağrıların varlığında, cerrahi işlem gerektirecek hastalıkların tanısında ve şüpheli lezyonların biyopsisinde tanısal artroskopiye başvurulabilir.⁵⁵ Dejeneratif eklem hastalıklarında, medikal tedaviye yanıt vermeyen iç düzensizliklerde ve alt çene hareket kısıtlılıklarında artroskopik cerrahi endikedir.⁵⁵

Literatürde temporomandibuler eklem artroskopisini cerrahi⁵⁶⁻⁵⁸ ve cerrahi olmayan⁵⁹⁻⁶⁰ tedavilerle karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır.

Holmlund ve ark.⁶¹ artroskopik lizis ve lavaj uygulamasını açık eklem cerrahisiyle karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki yöntemin de aynı oranda başarılı olduğunu rapor etmişlerdir. Yirmi iki kronik kapalı kilitlenme hastasına diskektomi veya artroskopik cerrahi uygulamışlar ve daha az travmatik olan artroskopinin bu tip hastalarda birinci tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini önermişlerdir.

2.3.2.3. Açık Eklem Cerrahisi

Cerrahi olmayan tedavilere veya basit girişimsel işlemlere yanıt vermeyen temporomandibuler eklem hastalıklarının tedavisinde açık eklem cerrahisine başvurulur. İç düzensizliğin cerrahi tedavisi için yapılabilecek işlemler; diskin yeniden konumlandırılması, perfore olan posterior ataçmanın onarımı, diskin çıkarılması, disk replasmanı, kondilektomi ve kondilotomi olarak sınıflandırılabilir².

Diskini yeniden konumlandırılmasında amaç, diskin yerini değiştirerek posterior ataçmanın normal kondil-disk-fossa ilişkisine dönmesini sağlamaktır. Bu işlem üç yöntemle yapılabilir; yeniden şekillendirilen posterior ataçmanın kendi üzerine katlanarak dış- yan dokuların yaklaştırılması, posterior ataçmandan kama şeklinde tam kalınlık bir parça çıkarılarak dış-yan arka dokuların yaklaştırılması ve retrodiskal dokunun üst tabakasının çıkarılarak posterior ataçmanın uzaklaştırılmasıyla dış- yan arka dokuların yaklaştırılmasıdır².

Diskini yeniden konumlandırılması ve artroplasti işleminde döner aletlerle veya el aletleriyle kondilden ya da eminensten 2- 4 mm kemik uzaklaştırılır. Isı oluşturmamak için el aletleri tercih edilir. Daha sonra disk yeniden konumlandırılır ve kapsül geleneksel yöntemle kapatılır. 1- 3 hafta kadar intermaksiller fiksasyon yapılır veya elastikler takılır.^{2,62}

Nadiren görülen disk perforasyonlarının onarımında tedavi perforasyonun büyüklüğüne göre değişir. 1-3 mm'lik delinmelerde disk bir miktar geriye konumlandırılabilir. Daha büyük perforasyon varlığında diskin bir kısmı çıkarılarak greftlenir².

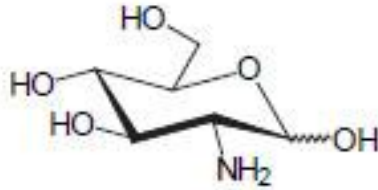
Disk atrofisi, disk deformasyonu veya ciddi dejenerasyon nedeniyle diskin yeniden konumlandırılması mümkün olmayan durumlarda diskin tamamen çıkarılması endikedir². Tamamen çıkarılan diskin yerine kullanılabilecek biyo-materyaller bulunmaktadır.

Düşük kondilektomi veya basit kondilektomi, kondil çıkıntısının tamamen çıkarılması olarak tanımlanan bir yöntemdir². Bu işlem eklem aralığını genişleterek sinir sonlanmaları üzerine gelen basıncı azaltmak için uygulanır. Fakat kondil hareketliliğini azaltması, mandibula deviasyonu ve açık kapanış oluşumuna sebep olması nedeniyle iç düzensizliklerin tedavisi için bu uygulama genel olarak terk edilmiştir².

Kondilotomi kondil boynunda yapılan kemik kesisidir². Bu tekniği bulanlardan biri olan Campbell kondil kırığından sonra temporomandibuler bozukluğun belirtilerinin ortadan kalktığını gözlemlemiştir.⁶³ Bu buluş araştırmacıyı cerrahi olmayan tedaviye dirençli eklem şikayeti olan hastalarda kapalı kondilotomi yapmaya yöneltmiştir. Kondil boyunun hemen altından yapılan osteotomi sonrasında kondil-fossa-disk ilişkisinde bir değişiklik meydana gelir, eklem aralığı artar, lateral pterigoid kas kısılır.

2.4. Glukozamin

Glikozaminoglikanların yapısına katılan monosakkaritlerdendir. Omurgasız deniz canlılarının kabuğunda bulunan kitin maddesinden sentezlenir³⁵. Glukozamin hidroklorür, glukozamin sülfat ve N-asetil glukozamin tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılabilen kimyasal bileşimlerdir (Şekil 2.3). Proteoglikan yıkımını durdurarak kıkırdak hasarının ilerlemesini yavaşlatır.¹⁰



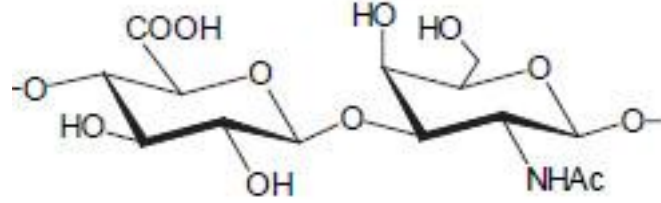
Şekil 2.3: Glukozaminin moleküler yapısı

Kıkırdağın katabolik cevabını inhibe ederek İL-1 β 'ya bağlı nitrik oksit sentezi artışını önler.¹⁰ İn-vitro çalışmalarda glukozaminin matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9) aktivitesini azalttığı gösterilmiş olsa da bu formülün proinflamatuvar medyatörlere etkisini inceleyen in-vivo çalışmalar yeterli değildir.¹⁰

2.5. Kondroitin

Hiyalin kıkırdağın elastikliğinden sorumlu polisakkarittir (Şekil 2.4). Hiyalin kıkırdağın da içinde bulunduğu bağ dokusu hücre dışı matriksinin temel bileşenidir. Sığır, domuz ya da köpekbalığı kıkırdağından sentezlenir. İnsan kondrosit kültürlerinde hücre çevresinde proteoglikan miktarını artırıcı, doza bağımlı olarak da kollajen

yıkımını azaltıcı etkisi saptanmıştır. Osteoartrit tedavisinde önerilen dozu günlük 1200 mg'dır.



Şekil 2.4: Kondroitin'in moleküler yapısı

Mazieres ve ark⁶⁴ kondroitin sülfatın diz artritindeki etkisini incelemişler. 130 hastada yaptıkları çift kör, kontrollü, çok merkezli çalışmada osteoartrite bağlı ağrıyı azaltmada ve eklem fonksiyonlarını artırmada plaseboya üstünlüğünü kanıtlamışlar.

Diz, kalça ve parmak eklemlerindeki şişme, efüzyon ve eklem aralığındaki daralmayı azaltmada plasebodan daha etkili olduğu rapor edilmiştir.^{17,64}

Kondrosit, sinoviyosit ve makrofajlarda hücre çekirdeklerindeki translokasyonunu inhibe ederek İL-1 β ve TNF- α üretimini azaltarak antienflamatuar etki göstermektedir.⁶⁶

2.6. Tramadol

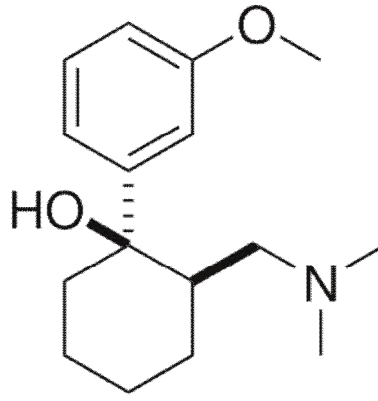
Tramadol hidroklorid (Şekil 2.5) (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)-sikloheksanal HCl molekül yapısına sahip, santral etkili, sentetik bir analjeziktir⁶⁷⁻⁶⁹. Zayıf μ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir.⁶⁷

Almanya'da 1960'lı yılların başında antihistaminik etkili olması amacı ile geliştirilen yeni bir ajan üzerinde çalışmalar yapılırken, bu ajanın santral sinir sistemi etkisinin ve antinosiseptif aktivitesinin fark edilmesi ile keşfedilmiştir. İlk olarak 1977'de ampul formu, 1980'de de oral formu Almanya'da kullanılmaya başlanmıştır.⁶⁷

Tramadol, her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır⁶⁹ [(+/-)tramadol]: (+) tramadol, (-) tramadol. Farmakolojik olarak

aktif olan her iki enantiomer de analjezik etkinliğe sahiptir. (+) tramadol ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etki ve serotonin geri alım inhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol noradrenalinin geri alım inhibisyonuna yol açar.⁶⁸

Burch ve ark.²¹ yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, tramadolün diz osteoartritine bağlı ağrıyı azaltmada plaseboya üstünlüğünü göstermişler. 646 hastanın dahil edildiği bu çift kör deneyde, 12 hafta sonunda tramadolün ağrıyı gidermede plasebodan daha etkili olduğu istatistiksel olarak kanıtlanmıştır.



Şekil 2.5: Tramadol'un moleküler yapısı

2.7. İL-1 β

İL-1 temel olarak monositler, makrofajlar, trombositler, hasar görmüş endotel ve sinoviyal membrandan salınan ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemlerinde etkili olan polipeptid yapıda bir sitokindir. İL-1 akut ve kronik inflamasyonu indükleyen pro-inflamatuvar sitokinlerin prototipi olup prototipik alarm sitokini olarak da adlandırılır. İL-1; İL-1 α ve İL-1 β adı verilen biyolojik açıdan farklı iki alt gruptan oluşur. İL-1 α genelde dolaşımda bulunmayan ve hücre ölümü esnasında hücrelerden salınan inflamatuvar ajan olarak görev yaparken, İL-1 β hücre dışına salınan inflamatuvar ajandır. İL-1'in biyolojik fonksiyonları İL-1 Reseptörü (İL-1R) diye adlandırılan hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak gerçekleşir. Bu reseptörler, T ve B lenfositler, nötrofiller, NK, endotelial hücreler ve makrofajlarda bulunur. Bağlandığı hücrede temel olarak gen ekspresyonunu arttırarak veya baskılayarak diğer sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve proteinlerin sentezini düzenler. İL-6 ve İL-8 salgılanmasıyla

beraber kendisinin salgılanmasına da yol açar. Fibroblastlardan prostoglandin salgılanmasına yol açar.⁷¹⁻⁷⁵

Osteoartritte en temel proinflamatuvar sitokinlerden birisidir. Hyalin kıkırdığa özgü kollajen ve agregan yapımını engeller, MMP sentezini artırır. MMP özel doku inhibitörlerinin sentezini azaltır. Kıkırdak için en yıkıcı medyatör olarak bilinir.⁷⁶

Literatürde İL-1β'nın temporomandibuler eklem iç düzensizliği ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma vardır.⁷⁷⁻⁸¹ Sandler ve ark.⁸² yaptıkları bir çalışmada, proinflamatuvar sitokin miktarını artroskopik bulgularla karşılaştırmışlardır. Hamada ve ark.⁸³ Temporomandibuler eklem artrosentezi yaptıkları 36 kronik kapalı kilitlenme olgularının sinoviyal sıvılarında İL-1β, İL-6 ve TNF-α varlığını göstermişler. Bu çalışmaların tümünde eklem osteoartriti ve kıkırdak dejenerasyonu ile sinoviyal sıvıdaki İL-1β miktarı artışı arasında anlamlı ilişki rapor edilmiştir.

2.8. İL-6

İL-6 ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immünglobulin (Ig) salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kilo dalton (kD) ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenşimal hücreler tarafından sentezlenir.

İL-6'nın başlıca biyolojik etkileri:

B hücrelerinden Ig yapımının uyarılması, T hücre aktivasyonu ve İL-2 yapımının uyarılması, hematopoetik koloni stimülasyonu, hepatosit aktivasyonu (akut faz proteinlerinin sentezi), ateş, prolaktin, büyüme hormonu ve luteinizan hormonun salınmasında stimülatör etki, glukokortikoid sentezinin uyarılması, osteoklast aktivasyonu, keratinosit büyümesinin stimülasyonu, infeksiyonlara karşı nonspesifik direnç sebep olurlar.

Takahashi ve ark. sinoviyal sıvıda fazla miktarda İL-6 üretiminin sinovitle ilişkili olduğunu ve temporomandibuler eklem ağrısına neden olduğunu rapor etmişler.⁸⁰

Fu ve ark. dejeneratif eklem hastalıkları ve disk dislokasyonlarında İL-6'nın sinoviyal sıvıdaki miktarının arttığını; çiğneme kası problemi olan hastalarda ise çok düşük miktarlarda olduğunu bildirmişler.⁸⁴

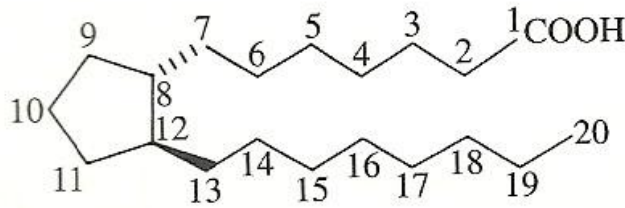
2.9. TNF- α

Aktive olmuş mononükleer fagositler, Naturel Killer (NK), T hücresi ve mast hücreleri TNF- α salgırlar. Diğer hücrelere ekti ederek IL-1, IL-6 ve kendi salgısını artırır. T ve B hücre aktivasyonu yapar. TNF, IL-1 ile birlikte ateş yükselmesine neden olur. TNF, IL-1, IL-6 ile birlikte iltihabi olaylarda akut faz proteinlerinin sentezine sebep olur.⁵⁸⁻⁷³

TNF- α 'nın biyolojik etkileri kendi özel hücre yüzey almaçlarına bağlanmasıyla gerçekleşir.⁶⁰ Bu almaçlar Tümör Nekroz Faktör Reseptörü I ve II (TNFR-I ve TNFR-II) olup sırasıyla 55 kiloDalton (kD) ve 75 kD molekül ağırlığına sahiptir.⁸⁵ TNFR-I ve TNFR-II'nin çözünabilir şekilleri (STNFR-I, STNFR-II) insan serumu ve sinoviyal sıvısında tanımlanmış olup TNF- α 'nın biyolojik etkilerini nötralize ederler.⁸⁵

2.10. PGE₂

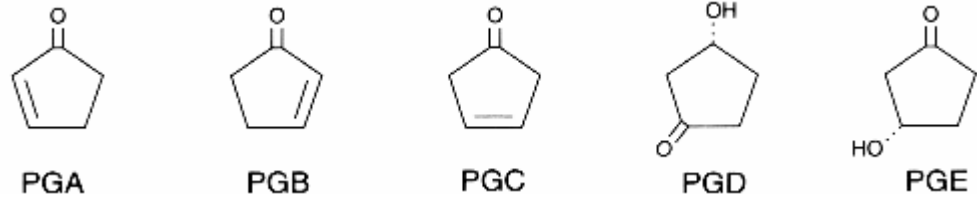
Bütün dokularda bulunan asidik yağlardır. Tüm prostaglandinlerin temel yapısı, 20 karbonlu çoklu doymamış yağlardan oluşan prostanoik asittir (Şekil 2.6)



Şekil 2.6: Prostanoik asit

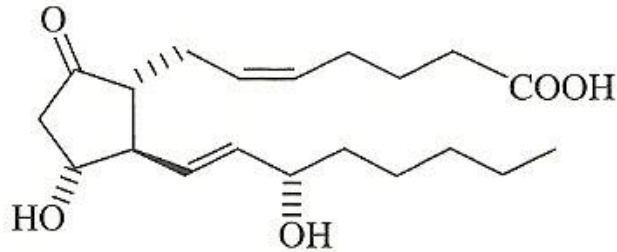
Araşidonik asitten türer ve fosfolipaz A₂ ile asilhidrolazın etkisiyle, hasarlanan dokuların hücre membranından serbestleşir. Araşidonik asitten türeyen çok çeşitli ürünler olmasına rağmen prostaglandinlerin hepsi 5 kollu karbon halkası içerir (Şekil

2.7). A, B, C, D, E, F, G ve I gibi alt grupları vardır. Ağrı oluşumu ile ilişkili olup yaralanma sırasında enflamasyona eşlik ederler.



Şekil 2.7: Prostaglandinlerin moleküler yapısı

Enflamasyon sırasında araşidonik asitten sentezlenen PGE_2 (Şekil 2.8), ilgili afferent sinir uçlarını uyararak ağrıya neden olur. Ağrıdan sorumlu en önemli enflamatuvar medyatördür.



Şekil 2.8: PGE_2 'nin moleküler yapısı

Temporomandibuler eklem iç düzensizliği olan ağrılı olgularda sinoviyal sıvı içerisinde artmış miktarlarda PGE_2 varlığı rapor edilmiştir. Quinn ve ark.⁴⁵ ağrılı ve disfonksiyonlu temporomandibuler eklem hastalarının sinoviyal sıvılarında PGE_2 bulunması gerektiği hipoteziyle bir araştırma düzenlemiş ve bu medyatörün ağrı ve enflamasyonla güçlü bir bağıntısı olduğunu rapor etmişlerdir.

Goto ve ark.⁸⁶ romatoid artritli 25 hastaya uyguladıkları eklem içi sodyum hyaluronate enjeksiyonunun ağrı, fonksiyon kaybı ve sinoviyal sıvıdaki PGE₂ miktarında anlamlı azalma meydana getirdiğini göstermişler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamız TME iç düzensizliği bulunan, yaşları 18 ile 40 arasında değişen ve sağlık yönünden başka sorunu olmayan 30 kadın hastada, 31 eklem üzerinde gerçekleştirilmiştir. TME iç düzensizlik, ağrı, ağız açmada kısıtlılığı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba rasgele dağıtıldı. Çalışmamızda;

- Glukozamin / kondroitin sülfat (LifeTime[®], 1500mg/1200mg, Nutritional Specialties, Inc. California, USA)(Şekil 3.1)



Şekil 3.1: Glukozamin/Kondroitin kombinasyonu

- Tramadol (Contramal[®], 50mg kapsül, ABDİ İBRAHİM)(Şekil 3.2)
- Preoperatif sedasyon amacıyla midazolam (Dormicum[®], 5mg/5ml ampul, ROCHE)
- Lokal anestezi için bupivakain içeren lokal anestezik solüsyon (Marcaine[®] %0,5 flakon, ASTRA ZENECA)

- Eklem sıvısı örneklerinin sulandırılması için izotonik sodyum klorür %0,9 çözeltisi
- Eklem sıvısı örneklerinin saklanabilmesi için 1,5 ml hacimli eppendorf tüpleri (T6524, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany)
- Alınan örneklerin -40°C’de dondurulabilmesi için derin dondurucu



Şekil 3.2: Tramadol 50mg kapsül

- Sinoviyal sıvı İL1- β değerlerinin ölçümü için laboratuvar kiti (DIAsource Immuno Assays S.A.- Rue de l’Industrie, Nivelles-Belgium)
- Sinoviyal sıvı İL6 değerlerinin ölçümü için laboratuvar kiti (DIAsource Immuno Assays S.A.- Rue de l’Industrie, Nivelles-Belgium)
- Sinoviyal sıvı TNF- α değerlerinin ölçümü için laboratuvar kiti (DIAsource Immuno Assays S.A.- Rue de l’Industrie, Nivelles-Belgium)
- Sinoviyal sıvı PGE₂ değerlerinin ölçümü için laboratuvar kiti (DIAsource Immuno Assays S.A.- Rue de l’Industrie, Nivelles-Belgium) kullanıldı.

Hastalardan eklem sıvısı alma operasyonları Ç.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde yapıldı. Radyolojik tetkik amacıyla özel bir radyoloji merkezinde MR görüntüleme yapıldı. Alınan TME sıvısı örnekleri Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Dia Source (DIAsource

Immuno Assays S.A.- Rue de l'Industrie, Nivelles-Belgium) ELİSA kitleriyle analiz edildi.

3.2. Yöntem

Araştırmada kullanılacak ilaçların potansiyel yarar ve zararları konusunda sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilen ve yazılı onayları alınarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların temporomandibuler eklem muayenesi yapıldı. Ağız açıklığında kısıtlanma ve kulak önünde palpasyonda ağrısı olan hastalar aday listesine alındı. Hastalar çift taraflı temporomandibuler eklem MR görüntüleme için özel bir merkeze yönlendirildi. MR incelemesinde anterior disk deplasmanı ve/veya disk dejenerasyonu saptanan, sistemik olarak sağlıklı, çalışmada kullanılacak ilaçlar bakımından herhangi bir kontrendike durumu bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce temporomandibuler eklem şikayetlerine yönelik herhangi bir tedavi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

DENEY UYGULAMASI

30 hastada gerçekleştirilen bu uygulamada glukozamin ve kondroitin sülfat kombinasyonu ile tramadolün temporomandibuler eklem iç düzensizliğindeki etkilerini araştırmak üzere;

- a) Hastaların ağız içi ve ağız dışı muayeneleri yapıldı. T1 ağırlıklı, sagittal düzlemde MR (1.5T GE Signa Excite Echo Speed, General Electric Healthcare, USA) bulguları incelendi. Hastaların maksimum interinsizal mesafesi, alt çene sağ lateral ve sol lateral kayma mesafesi kaydedildi.
- b) Temporomandibuler eklem palpasyonunda 0 ağrı yok, 10 dayanılmaz ağrı olacak şekilde skorlanan ağrı skalasına (Nümerik skala) göre hastaların ağrı derecesi kaydedildi.
- c) Hastalar monitörize edildikten sonra 0,1 mg/kg intravenöz midazolam ile bilinçli sedasyon uygulandı.
- d) Operasyon sahası % 10'luk povidon iyot içeren antiseptik solüsyonla (Poviiodeks, Kimpa Laboratuvarları, Türkiye) dezenfekte edildikten sonra, hastanın yüzü ve kulağı açıkta kalacak şekilde steril örtüyle örtüldü.

- e) Auriculotemporal sinire yönelik lokal anestezi uygulaması için kulak memesinin hemen altından girilerek kanül öne ve yukarı doğru ilerletilip kondil boynunun arkasına⁸⁷ 2 ml % 5'lik bupivakain hidroklorür (Marcaine, AstraZeneca, Türkiye) enjekte edildi. (Şekil 3.3)



Şekil 3.3: Lokal anestezi uygulaması

- f) Temporomandibuler eklem içerisine girmek için superior posterolateral teknik kullanıldı. Bunun için alt çene öne ve aşağıya konumlandırıldı. Böylece tragusun hemen önünde oluşan çöküntü başparmakla palpe edildi. Bu çöküntü; yukarıda glenoid fossa, önde ve aşağıda kondil başının arka yüzü, arkada dış kulak yoluyla sınırlı alanı işaret eder. Göz dış kantusu ile tragusu birleştiren çizgi üzerinde, tragusun 10 mm önünde ve çizginin 2 mm altından girilen 21 gauge'lik iğne yukarı öne ve içe yönlendirilerek artiküler eminensin arka eğimine ulaşıldı². Burası üst eklem boşluğunun arka bölümüdür. 2 ml izotonik %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi enjekte edilip tekrar aspire edildi. (Şekil 3.4 ve 3.5)



Şekil 3.4: 21 gauge'lik iğneyle eklem içine giriş

- g) Enjeksiyon ve aspirasyon işlemi 10 defa tekrarlandı. Böylece en son aspire edilen 2 ml'lik serum fizyolojik içerisinde seyrelmiş sinoviyal sıvı örneği elde edilmiş oldu.



Şekil 3.5: Eklem içi 2 ml serum fizyolojik enjeksiyonu

- h) Sinoviyal sıvı örneği alınırken eklem içerisinde kanama meydana gelen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunun nedeni kanda bulunan proinflatuvar sitokin miktarı ile sinoviyal sıvıdaki sitokin miktarı farklı olması ve ölçümlerde yanılmaya sebep olabilmesidir. İstatistiksel değerlendirmenin doğru yapılabilmesi için çalışmanın başında planlanan örnek sayısına ulaşmak için çalışma dışı bırakılan hastaların yerine ek hastalar çalışmaya dahil edildi.
- i) Alınan sıvı örneği dört eşit hacme bölünerek eppendorf tüplerine aktarıldı. Derin dondurucuda -40°C’de dondurularak saklandı. Bu şekilde farklı kitlerle çalışmak için örneklerin birkaç defa çözülüp dondurulması önlenmiş oldu.
- j) Hastalar rastgele iki gruba ayrılarak bir gruba glukozamin/kondroitin sülfat kombinasyonu (750mg/600mg tablet, günde 1 defa 2 tablet), diğer gruba tramadol (50mg kapsül, günde 2 defa 1 kapsül) reçete edildi. İlaçlar hastalara iki ay kullanıldı.
- k) İki ay sonra yine aynı görüntüleme merkezinde alınan MR grafipler değerlendirilip hastaların klinik durumları kaydedildi.
- l) Aynı prosedürle intravenöz sedasyon ve lokal anesteziyi takiben sinoviyal sıvı örneği alınıp aynı şekilde saklandı.

Bütün hastalardan sinoviyal sıvı alınma işlemi tamamlandıktan sonra örnekler analiz edilmek üzere çözüldü. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Dia Source (DIAsource Immuno Assays S.A.- Rue de l’Industrie, Nivelles-Belgium) ELİSA kitleriyle İL-1 β , İL-6, TNF α ve PGE₂ miktarları ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Öncesi-Sonrası gibi bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında

varsayımların sağlanması durumunda Bağımlı Gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Araştırmamızda yaş ortalaması $28,6\pm6,9$ yıl olan 30 kadın hastadan (31 eklem) objektif yöntemlerle toplanan verilerin istatistiksel analizleri yapılmıştır. (Çizelge 4.1)

Çizelge 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması

	<i>n</i>	<i>X±SS</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	$27,8\pm6,1$	0,267*
Grup 2	15	$29,4\pm7,9$	

* İki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir

İlaç kullanımı öncesi ve sonrasında hastaların maksimum ağız açıklığında meydana gelen değişim incelendiğinde, iki ilacın da ağız açıklığında sağladığı artış miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2: Her iki gruptaki maksimum ağız açıklığında meydana gelen değişim miktarı

	<i>n</i>	<i>X±SS (önce)</i>	<i>X±SS (sonra)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	$28,25\pm3,84$	$33,50\pm3,29$	,024
Grup 2	15	$30,07\pm6,15$	$31,53\pm4,90$	,000

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası alt çene sağ ve sol lateral hareket miktarları arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildi (Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4).

Sağ lateral hareket miktarında meydana gelen artış, her iki grupta da anlamlı bulunurken; sol lateral hareket miktarındaki artış glukozamin/kondroitin grubunda anlamlıydı. Tramadol grubunda sol lateral hareket miktarında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çizelge 4.3: Her iki gruptaki alt çene sağ lateral hareket miktarındaki değişim

	<i>n</i>	<i>X±SS (önce)</i>	<i>X±SS (sonra)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	6,69±2,94	8,50±2,63	,004
Grup 2	15	6,20±1,97	7,53± 2,03	,034

Çizelge 4.4: Her iki gruptaki alt çene sol lateral hareket miktarındaki değişim

	<i>n</i>	<i>X±SS (önce)</i>	<i>X±SS (sonra)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	6,69±2,22	7,56±1,99	,043
Grup 2	15	5,80± 2,24	7,00 ± 2,30	,079

Temporomandibuler eklem palpasyonu sırasında duyulan ağrı düzeyleri NS ile değerlendirildi. İki ilacın da ağrıyı azaltmada istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu saptandı (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5: Her iki gruptaki ağrı düzeylerinde (NS) meydana gelen değişim

	<i>n</i>	<i>X±SS (önce)</i>	<i>X±SS (sonra)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	6,75 ± 1,88	3,13 ± 3,12	,001
Grup 2	15	6,67 ± 2,02	3,33 ± 1,84	,000

Hastaların temporomandibuler eklem sinoviyal sıvılarındaki İL-1β miktarlarında meydana gelen değişimler incelendiğinde; her iki grupta da anlamlı sonuçlar gözlemlendi (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6: Her iki gruptaki İL-1β seviyelerinde (pg/ml) meydana gelen değişim

	<i>n</i>	<i>X±SS (önce)</i>	<i>X±SS (sonra)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	40,09±27,018	29,04±16,29	,040
Grup 2	15	42,43±16,93	48,71±17,32	,004

Deney öncesi ve deney sonrası hem glukozamin/kondroitin hem de tramadol grubundaki hastaların sinoviyal sıvılarındaki İL-6 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı miktarda değişmediği dikkat çekmiştir. (Çizelge 4.7)

Çizelge 4.7: Her iki gruptaki İL-6 seviyelerinde (pg/ml) meydana gelen değişim

	<i>n</i>	<i>X±SS (önce)</i>	<i>X±SS (sonra)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	51,18±34,28	38,53±27,51	,063
Grup 2	15	30,93±27,26	37,43±21,21	,104

Hastaların temporomandibuler eklem sıvılarındaki TNF- α miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark, iki grupta da gözlenmedi (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8: Her iki gruptaki TNF- α seviyelerinde (pg/ml) meydana gelen değişim

	<i>n</i>	<i>X±SS (önce)</i>	<i>X±SS (sonra)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	7,61±9,87	4,09± 2,98	,167
Grup 2	15	7,44±8,45	7,15±5,77	,840

Glukozamin/kondroitin grubundaki hastaların sinoviyal sıvılarındaki PGE₂ seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı miktarda azalma gözlenirken; tramadol grubunda bu değişim anlamlı değildi (Çizelge 4.9).

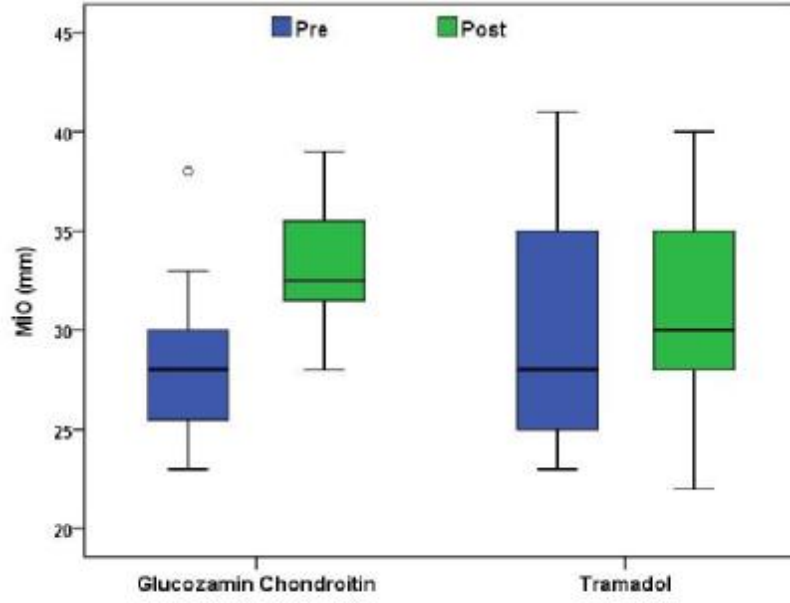
Çizelge 4.9: Her iki gruptaki PGE₂ seviyelerinde (pg/ml) meydana gelen değişim

	<i>n</i>	<i>X±SS (önce)</i>	<i>X±SS (sonra)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	7,35±0,36	6,58±0,67	,000
Grup 2	15	6,81±0,63	6,51±0,85	,252

Çalışmamızda kullanılan iki ilacın etkilerinin birbiriyle karşılaştırılması için bağımsız gruplarda t testi uygulandı. Maksimum ağız açıklığında meydana gelen artış, glukozamin/kondroitin grubunda tramadol grubuna göre anlamlı bulundu (Çizelge 4.10, Şekil 4.1).

Çizelge 4.10: İki ilacın maksimum ağız açıklığına etkilerinin karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X±SS (sonra-önce)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	5,25±3,38	0,00
Grup 2	15	1,47 ±2,83	



Şekil 4.1: İki ilacın maksimum ağız açıklığına (MİO)etkileri

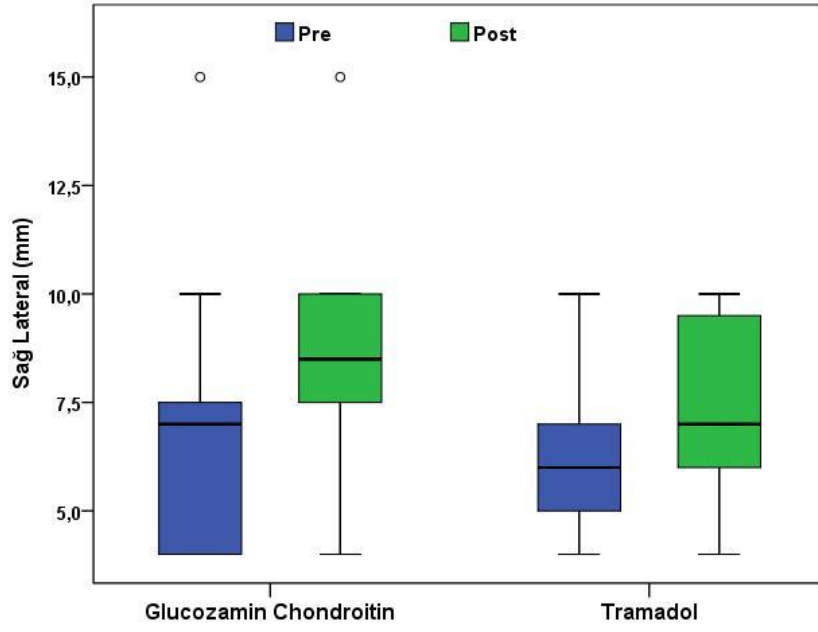
Her iki ilacın da alt çene sağ ve sol hareket miktarındaki artışa olan etkileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (Çizelge 4.11, 4.12 ve Şekil 4.2, 4.3).

Çizelge 4.11: İki ilacın sağ lateral hareket miktarına etkilerinin karşılaştırılması

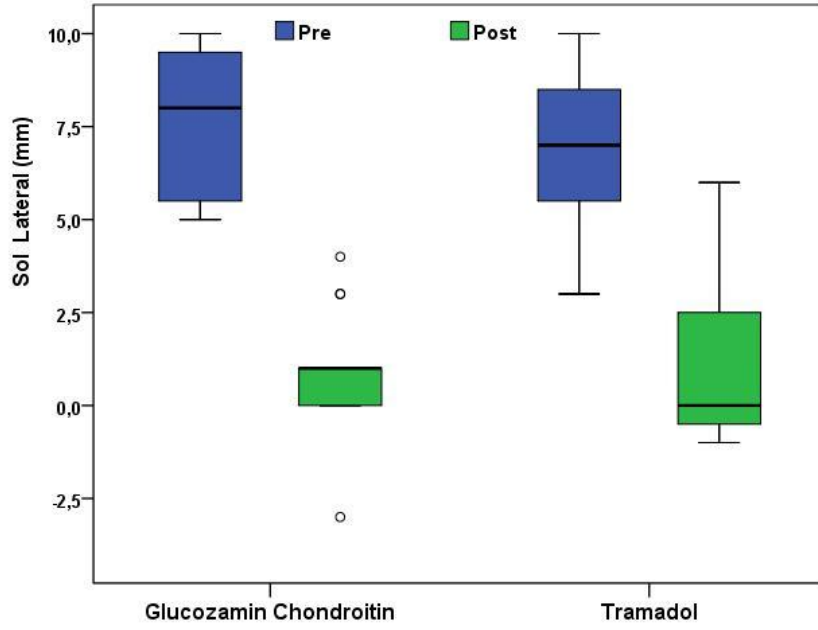
	<i>n</i>	<i>X</i> ± <i>SS (sonra-önce)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	1,81±2,10	0,54
Grup 2	15	1,33±2,19	

Çizelge 4.12: İki ilacın sol lateral hareket miktarına etkilerinin karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X</i> ± <i>SS (sonra-önce)</i>	<i>P</i>
Grup 1	16	0,88±1,59	0,66
Grup 2	15	1,20±2,25	



Şekil 4.2: İki ilacın alt çene sağ yan hareketlerine etkileri

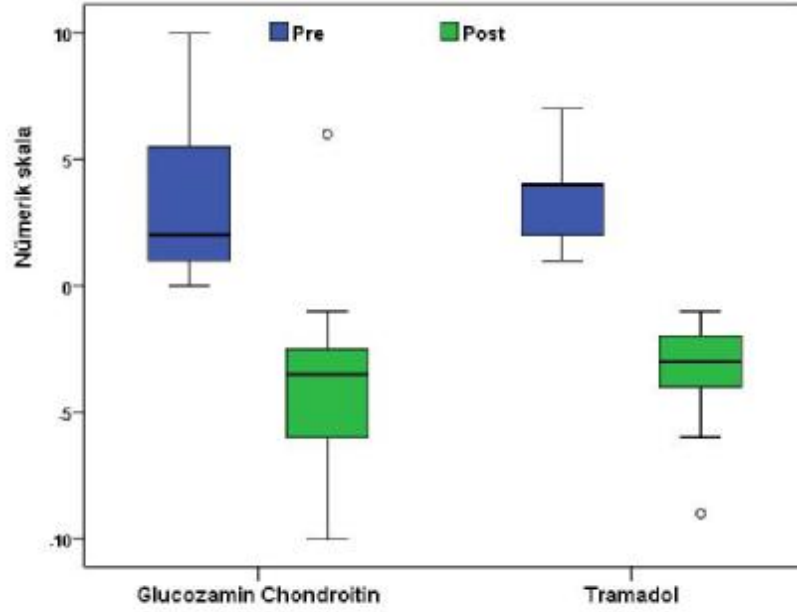


Şekil 4.3: İki ilacın alt çene sol yan hareketlerine etkileri

Glukozamin/kondroitin kombinasyonu ve tramadolün eklem palpasyonunda meydana gelen ağrı miktarındaki azalmaya olan etkileri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Çizelge 4.13 ve Şekil 4.4).

Çizelge 4.13: İki ilacın ağrı miktarına etkilerinin karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X</i> ± <i>SS</i> (sonra-önce)	<i>p</i>
Grup 1	16	-3,63±3,42	0,77
Grup 2	15	-3,33±2,09	

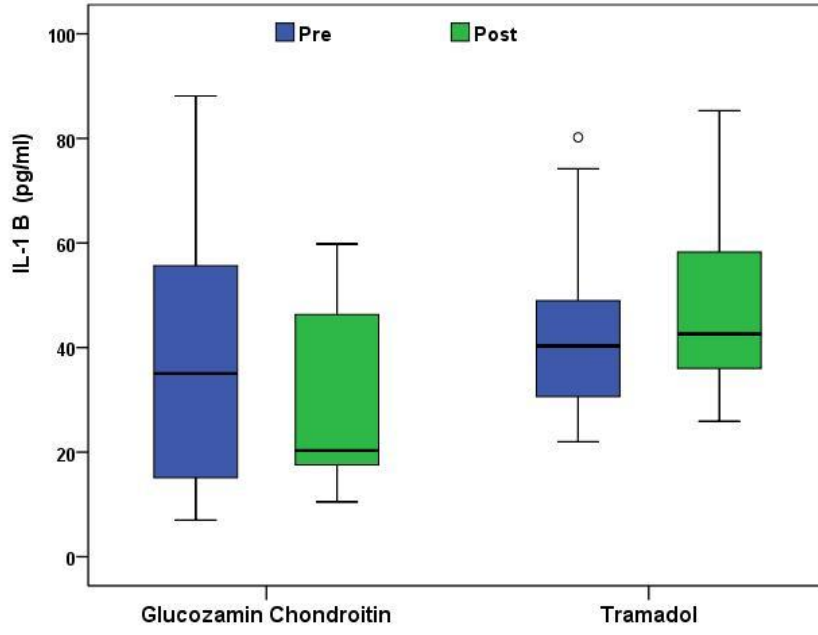


Şekil 4.4: İki ilacın eklem hassasiyetine etkileri

İlaç kullanımı öncesinde hastalardan alınan temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısı ile ilaç kullanımı sonrası alınan sinoviyal sıvıda ölçülen İL-1 β miktarında meydana gelen değişiklikler her iki grup için değerlendirildi. Glukozamin/kondroitin grubundaki azalma, tramadol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Çizelge 4.14 ve Şekil 4.5).

Çizelge 4.14: İki ilacın eklem sıvısındaki İL-1 β miktarına (pg/ml) etkilerinin karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X</i> ± <i>SS</i> (sonra-önce)	<i>p</i>
Grup 1	16	-11,06±22,69	0,00
Grup 2	15	6,27±7,09	

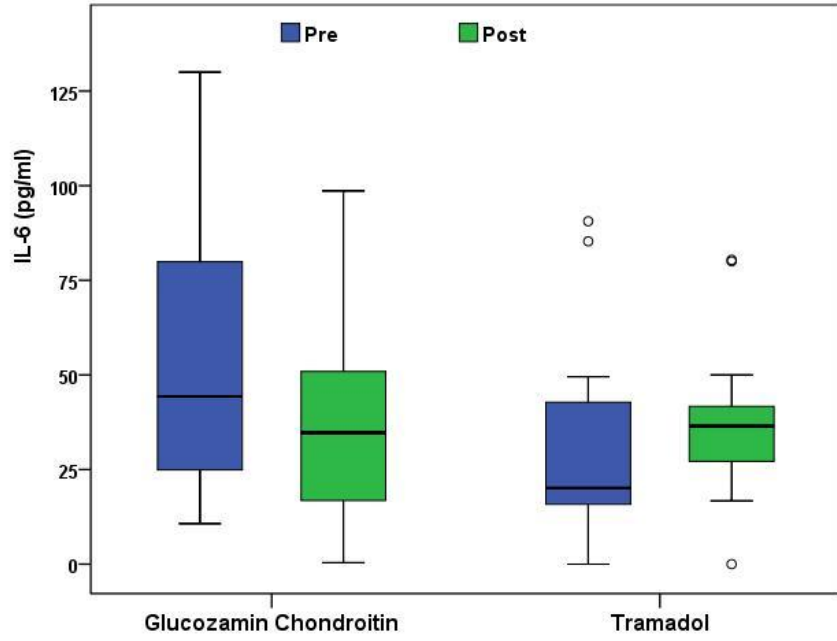


Şekil 4.5: İki ilacın sinoviyal sıvıdaki İL-1 β miktarına etkileri

Glukozamin/kondroitin grubundaki hastalardan alınan eklem sıvılarındaki İL-6 miktarındaki azalmanın; tramadol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Çizelge 4.15 ve Şekil 4.6).

Çizelge 4.15: İki ilacın eklem sıvısındaki İL-6 miktarına (pg/ml) etkilerinin karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X</i> ± <i>SS (sonra-önce)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	-12,66±25,22	0,01
Grup 2	15	6,50±14,49	

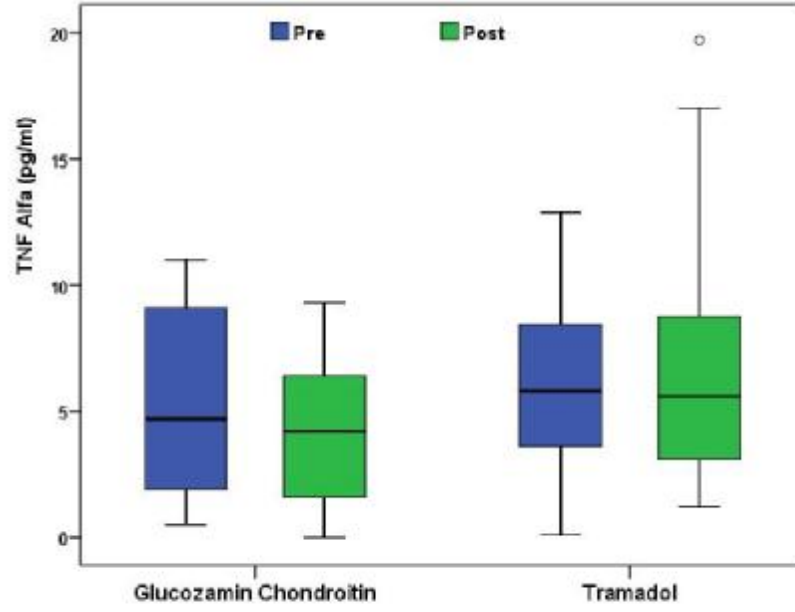


Şekil 4.6: İki ilacın sinoviyal sıvıdaki İL-6 miktarına etkileri

İlaç kullanımı öncesinde hastalardan alınan temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısı ilaç kullanımı sonrası alınan sinoviyal sıvıda ölçülen TNF- α miktarında meydana gelen değişiklikler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (Çizelge 4.16 ve Şekil 4.7).

Çizelge 4.16: İki ilacın eklem sıvısındaki TNF- α miktarına (pg/ml) etkilerinin karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X</i> ± <i>SS (sonra-önce)</i>	<i>p</i>
Grup 1	16	-3,51±967	0,26
Grup 2	15	-0,29±5,51	

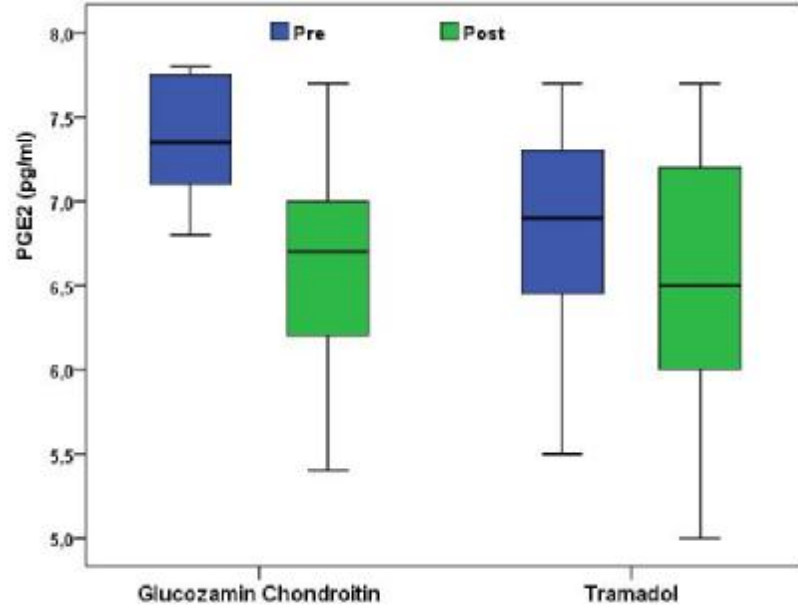


Şekil 4.7: İki ilacın sinoviyal sıvıdaki TNF- α miktarına etkileri

Hastalardan alınan temporomandibuler eklem sinoviyal sıvılarında ölçülen PGE₂ miktarlarında meydana gelen azalma değerlendirildiğinde iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Çizelge 4.17 ve Şekil 4.8).

Çizelge 4.17: İki ilacın eklem sıvısındaki PGE₂ miktarına (pg/ml) etkilerinin karşılaştırılması

	<i>n</i>	<i>X</i> ± <i>SS</i> (sonra-önce)	<i>p</i>
Grup 1	16	-1,17±1,70	0,09
Grup 2	15	-0,30±0,97	



Şekil 4.8: İki ilacın sinoviyal sıvıdaki PGE₂ miktarına etkileri

5. TARTIŞMA

Temporomandibuler eklem düzensizlikleri, eklem içi yapıların ve ilgili dokuların ağrı ve/veya fonksiyon bozukluğuyla karakterize değişimlerin genel adıdır. İnsanlık tarihi kadar eski olan bu rahatsızlık günümüzde oldukça yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır.^{2,28} İnsanların günlük aktivitelerini kısıtlayacak kadar ciddi olabilen bu hastalık için cerrahi ve cerrahi olmayan çeşitli tedavi seçenekleri geliştirilmiştir.^{2,3,6,25,24,88,52,36,89,90}

Temporomandibuler eklem düzensizliklerinin tedavisinde en önemli prensip, ağrıyı ortadan kaldırıp fonksiyonu geri kazandırmaktır. Bunun için ilaç tedavisi, egzersiz, oklüzal apareyler, artrosentez, temporomandibuler eklem artroskopisi ve açık eklem cerrahisi gibi prosedürler uygulanmaktadır. Tüm bu yöntemlerin avantajlarının yanında, önemli dezavantajları da bulunmaktadır.

NSAİ ilaçlar ağrılı temporomandibuler eklem düzensizliklerinde en sık kullanılan farmakolojik ajanlardır. Ancak uzun süreli kullanımlarında ciddi üst gastrointestinal sistem rahatsızlıklarına, kanama zamanı uzamasına, baş dönmesi ve kulak çınlamasına neden olmaktadır.^{3,28,91,92,93,94}

Kas gevşeticiler, anksiyolitik ajanlar ve antihistaminikler temporomandibuler eklem cerrahi olmayan tedavisinde yer alan diğer farmakolojik moleküllerdir. Bu ilaçların genel olarak sedatif etkilerinden yararlanılır. Bu ilaçların kullanımı sırasında dozun iyi ayarlanamaması durumunda aşırı sedasyon hali ortaya çıkabilir.^{3,92,93} Temporomandibuler eklem şikayetlerinin etiyolojisinde emosyonel stresin etken olduğu hastaların tedavisinde kullanılan anksiyolitik ilaçlar stresi elimine etmez, ancak bireyin strese karşı reaksiyonunu değiştirir. Bu ilaçların aşırı sedasyon hali ve bağımlılık yapma potansiyeli nedeniyle uzun süreli kullanımları kontrendikedir.²⁸

Fizik tedavi, temporomandibuler eklem tedavilerine yardımcı olmak amacıyla önerilen aktivitelerdir. Sıcak uygulama, ultrason terapisi, iontoforez ve TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation), akupunktur, masaj, aktif ve pasif ağız açma egzersizleri gibi çok çeşitli fizik tedavi seçenekleri bulunmaktadır.^{28,37,88-90,95-97}

Okluzal splintler, sert akrilikten hazırlanan takılıp çıkarılabilir apareylerdir. Diş gıcırdatmaya bağlı semptomların giderilmesinde kullanılırlar.^{3,98} Hastanın okluzyonunda değişiklik meydana gelmesi splint tedavisinin en sık görülen komplikasyonudur. Diş çürüğü ve dejeneratif eklem remodelasyonu uzun süreli splint kullanımı sonrası gelişebilecek istemeyen durumlar arasında sayılabilir.³ En güç fark edilen ve çözülmesi oldukça zor olan bir problem ise hastaların psikolojik bağımlılıklarıdır. Kimi zaman hastalara splinti daha uzun süre kullanmalarının gereksiz olduğunu anlatmak oldukça güç olabilmektedir.^{3,40,99}

Artrosentez ve temporomandibuler eklem artroskopisi, iç düzensizliklerin tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış minimal invaziv cerrahi işlemlerdir.^{38,49,100,32,61,50,56,52,53} Artrosentez uygulaması sırasında çeşitli problemlerle karşılaşılabilir. Özellikle ağız açıklığındaki kısıtlılığın şiddetli olduğu vakalarda kondilin hareketi yeterli derecede hissedilememekte, bu nedenle üst eklem boşluğuna girişte engel oluşturabilmektedir. Bu olgularda üst eklem boşluğunun irrigasyonu da yeterli olmamakta; inflamatuvar mediatörler ortamdan yeterince uzaklaştırılamamakta ve bunun sonucunda da artrosentez işlemi ile başarılı sonuç alınamamaktadır.⁴⁴

Temporomandibuler eklem artroskopisi, 1970'lerin başında Japon araştırmacı Ohnishi tarafından tarif edilmiş bir teknik olup¹³⁶ günümüze kadar bu yöntemle ilgili birçok güncelleme yapılmıştır.^{2,3} Artroskopik cerrahi için oldukça karmaşık, hassas ve çok sayıda donanıma ihtiyaç duyulmaktadır.³ Bu cihazların 2ml hacimli üst eklem boşluğunda manipülasyonu için hekimin yeterli klinik deneyime sahip olması gereklidir. Ayrıca bu işlemin hastane ortamında ve genel anestezi altında yapılması gibi kısıtlamaları bulunmaktadır.

Temporomandibuler eklem düzensizliklerinin tedavisi için açık eklem cerrahisi ile eklemi oluşturan kemik yapılar ve diske yönelik birçok uygulama tanımlanmıştır. TME'ye yönelik açık cerrahi girişimlerin hastane ortamında uygulama zorunluluğu, deneyimli cerrahi ekip ve genel anestezi gereksinimi gibi dezavantajlarının yanında; kanama, fasiyal ve auriculotemporal sinir hasarı riski, enfeksiyon ve yüzde skar oluşumu gibi komplikasyonları söz konusudur.

Bu tedavilerin dezavantaj ve yan etkileri göz önüne alındığında, TME rahatsızlıklarının tedavisinde daha güvenli ve geri dönüşümlü seçeneklerin aranması her zaman gündemde yer almıştır. Bu çalışmada temporomandibuler eklem iç

düzensizliklerinin glukozamin/kondroitin kombinasyonu veya tramadol ile tedavisinin etkinliğini karşılaştırılmıştır.

Literatürde glukozamin ve kondroitinin osteoartrit tedavisinde kullanıldığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{10,17,19,20,35,64,101-110} Bu araştırmaların çoğunluğu diz ve kalça osteoartritinde kullanımı irdelerken; temporomandibuler eklem düzensizliklerinde kullanımı ile ilgili sadece iki pilot çalışma bulunmaktadır.^{19,20} Osteoartrit varlığında ekstraselüler matriks elemanlarında eksiklik meydana gelmekte; tedavi prensibi olarak bu eksikliğin giderilmesi için dışarıdan glukozamin ve kondroitin takviyesi yapılması veteriner hekimlikte yıllardır var olan bir uygulamadır.¹¹¹ Omurgasız deniz canlılarının kabuklarından ve köpekbalığı kıkırdığından sentezlenen bu moleküller eklemi oluşturan kıkırdak dokuların yapısına katılırlar. Glukozamin bir çeşit monosakkarittir ve eklem diskinin ekstraselüler matriksinin yapısına katılan glukozaminoglikanlardan biridir.³⁵ Glukozamin sülfat proteoglikan yıkımını inhibe ederek osteoartritte meydana gelen kıkırdak hasarının ilerlemesini yavaşlattığı düşünülmektedir. Kondroitin ise hyalin kıkırdığın elastikliğinden sorumlu olan polisakkarittir. Günlük 1200 mg terapötik dozu proteoglikan miktarını artırıp, kollajen yıkımını azalttığı öne sürülmüştür.¹⁴ Goodrich ve Nixon¹¹¹ 2006'da yayınladıkları bir derlemede atlarda osteoartrit tedavisinde glukozamin/kondroitin sülfat kombinasyonu kullanımına değinmişlerdir. Yazarlar bu çalışmanın sonucu olarak glukozamin/kondroitin sülfat kombinasyonunun MMP, proteaz, nitrik oksit, İL-1, TNF- α inhibisyonuna neden olduğunu rapor etmişlerdir.

Shakland¹⁹ 1998 yılında glukozamin ve kondroitin sülfat bileşiminin temporomandibuler eklem iç düzensizliklerinde kullanımını araştıran ilk çalışmayı yayınlamıştır. Veterinerlikte ve tıpta bu bileşiklerin kalça, diz ve omuz eklemlerinde etkili olması, benzer bir sinoviyal eklem olan temporomandibuler eklemden de kullanılabileceği düşüncesini uyandırmıştır. Kontrol grubu bulunmayan bu çalışmada glukozamin ve kondroitin sülfat kullanan hastalarda eklem sesleri ve ağrıda azalma gözlenmiş, ancak çift kör, NSAİ ilaç kontrollü bir araştırmanın daha anlamlı sonuçlar vereceğini öne sürmüştür.

Nguyen ve ark.²⁰ temporomandibuler eklem disk deplasmanı ve ağrılı osteoartrit tanısı konulan hastalarda yaptıkları çalışmalarında, 3 ay boyunca günlük 1500mg glukozamin hidroklorür ve 1200mg kondroitin sülfatın etkinliğini araştırmışlar. Kırk

beş hastanın rasgele iki gruba ayrılarak gerçekleştirilen bu plasebo kontrollü deneyde eklem palpasyonunda ağrının azalmasında ve alt çene hareketlerinin artmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızda alt çene hareketlerinde glukozamin/kondroitin grubunda tramadol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. (Çizelge 4.10, 4.11, 4.12 ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3) Eklem palpasyonundaki hassasiyet iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmıştır. Ancak gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. (Çizelge 4.5, 4.13 ve Şekil 4.4)

NSAİ ilaçların ağrılı temporomandibuler eklem iç düzensizliklerinde uzun süreli kullanımı ciddi gastrointestinal sistem komplikasyonlarına neden olmaktadır. Simanek ve ark. 2005'te yayınladıkları bir literatür derlemesinde glukozamin ve kondroitin sülfatın osteoartrit tedavisindeki etkinliğini incelemişlerdir.³⁵ Bu araştırmanın sonucuna göre glukozamin ve kondroitinin göz ardı edilebilecek kadar düşük yan etkileri bulunduğu için bu moleküllerin ilaç değil besin desteği olarak düşünülebileceği öne sürülmüştür. Araştırmacılar bu iki molekülün ağrıyı azaltma, eklem hareketlerini rahatlatma ve orta derecede antiinflamatuvar etkilerinden dolayı eklem osteoartrinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Araştırmamızda glukozamin/kondroitin kombinasyonun temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısında bazı proinflamatuvar sitokinlerin miktarını azalttığı gözlemlenmiştir. (Çizelge 4.6, 4.9) İltihabi medyatörlerde meydana gelen bu azalma glukozamin ve kondroitinin, temporomandibuler eklem osteoartrinde meydana gelen inflamasyonu baskıladığını göstermektedir. Bu sonuç literatür bulgularıyla uyumludur.

Çalışmamızda ilaç kullanım sürelerini belirlerken benzer araştırmalar dikkate alınmıştır. Mazieres ve ark.⁶⁴ prospektif, çift kör, plasebo kontrollü araştırmalarında kondroitin sülfatın diz eklemi osteoartrinde etkilerini değerlendirmişlerdir. Üç ay süre ile günde 1000mg kondroitin sülfat kullanımı sonrası, dinlenme ve hareket esnasında ağrı, osteoartritin günlük yaşamı ne kadar etkilediği ve bir önceki randevusuna göre durumundaki değişikliklere göre plasebo ile karşılaştırmışlar. Araştırmacılar deney grubundaki bulguların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kondroitinin 3 ay süreyle güvenle kullanılabileceği ve tedavi sonrasında etkinliğini 1 ay boyunca sürdürdüğünü rapor etmişlerdir.

Glukozamin ve kondroitinin üretici tarafından tavsiye edilen kullanım süresi 6 aydır. Tiraloche ve ark.¹⁰¹ bir tavşan osteoartrit modelinde 8 hafta kullanılan oral

glukozaminin serumda saptanabilecek düzeye ulaşabildiğini ve gözle görülür etkileri olduğunu rapor etmişlerdir. Tiraloche¹⁰¹ ve Mazieres'in⁶⁴ bu çalışmaları ışığında, hastaların uzun dönemli ilaç kullanımı için motive edilmelerinin güçlüğü nedeniyle araştırmamızda deney süresi iki ay olarak belirlenmiştir.

Glukozamin sülfat ve kondroitin sülfatın sığır kıkırdak kültürü üzerindeki etkilerini in-vitro olarak inceleyen Chan ve ark.¹⁰⁴ glukozamin/kondroitin bileşiminin MMP ve nitrik oksit üretimini azalttığını göstermişler. Aynı deneyde bu moleküllerin inflamatuvar sitokinlerin ve kollajenazların üretimini inhibe edecek mRNA translokasyonunu baskıladığını gözlemlenmiştir.¹¹²

Başka bir in-vitro çalışmada Neil ve ark.¹⁰⁵ at kıkırdağından elde ettikleri hücre kültürüne rekombinant at İL-1β'sı ile uyarılmış kondrositleri incelemişler. Oral kullanım sonrası tahmini serum düzeyleri kadar (10µg/ml glukozamin, 50 µg/ml kondroitin) ilaç kullandıkları deneyde glukozamin sülfatın inflamatuvar medyatörlerin üretimini sağlayan gen translokasyonunu bloke ettiğini; kondroitin sülfatın ise bu dozlarda ya çok zayıf ya da etkisiz olduğunu rapor etmişlerdir.

Bruyere ve Reginster¹⁰⁶ diz osteoartriti için glukozamin hidroklorür, glukozamin sülfat ve kondroitin sülfatın kullanıldığı araştırmaları derleyip 2007 yılında yayınlamışlardır. Glukozamin hidroklorür ve kondroitin sülfatın tek başlarına veya kombine olarak bütün diz osteoartriti olan hastalarda etkili olmadığını rapor etmişlerdir. Ancak orta-ciddi seviyede osteoartrit ağrısı olan hastalarda glukozamin hidroklorür ve kondroitin sülfat kombinasyonunun semptomları gidermede etkili olduğunun rapor edildiğini gözlemişlerdir. Aynı derlemede glukozamin ve kondroitin sülfatın eklem kıkırdağında yapısal değişikliklere neden olduğunu ve bununla ilgili çalışmaların yakın tarihte yapıldığına dikkat çekmişlerdir. Sonuç olarak glukozamin ve kondroitin sülfatın osteoartrit üzerine hafif-orta düzeyde semptomatik etkilerinin olduğuna; osteoartritin ilerlemesini durdurabildiğine karar vermişlerdir.

Deal ve ark.¹¹³ besin desteği olan glukozamin ve kondroitinin osteoartrit üzerindeki etkilerini tartıştıkları literatür derlemesine göre, bu ajanların plaseboya üstünlükleri kanıtlanmış olmasına rağmen besin desteği olarak kabul edildikleri için, Food and Drug Administration (FDA) tarafından ilaç olarak önerilmediğini, diğer tedavilere destek olarak kullanılabileceğini kaydetmişlerdir.

Temporomandibuler eklem iç düzensizliklerinde sinoviyal sıvıdaki iltihabi medyatör miktarı artar.² Osteoartritte kıkırdak hasarı ve sinovit, İL-1 β , İL-6, TNF- α , MMP gibi proinflamatuvar medyatörlerin ve nitrik oksit sentaz gibi inflamatuvar aktivitede rol alan enzimlerin miktarında oluşan artışa sekonder gelişir.⁶⁶ Kondroitin sülfat, kondrosit ve sinoviyosit (sinoviyal membran hücresi) düzeyinde nükleer translokasyonu bloke ederek inflamasyon medyatörlerinin üretimini azaltır. Iovu ve ark.⁶⁶ kondroitin sülfatın eklem kıkırdağı, sinoviyal sıvı ve sinoviyal membran üzerindeki etkileri sonucu anti-inflamatuvar özelliğe sahip bir ajan olduğunu öne sürmüşlerdir. Araştırmamızda 2 ay süreyle glukozamin ve kondroitin kullanan hasta grubunda temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısındaki İL-1 β , İL-6, TNF- α miktarlarında azalma görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Bununla birlikte antiinflamatuvar etkisi olmadığı bilinen tramadol grubuna göre glukozamin ve kondroitin grubunda İL-1 β seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken, TNF- α ve İL-6 miktarındaki azalma anlamlı bulunmamıştır.

Glukozamin ve kondroitin sülfatın osteoartrit tedavisindeki etkileriyle ilgili çalışmaları derleyen McAlindon ve ark.¹⁰⁹ 2000 yılında yayınladıkları meta-analizde bu preparatların olumlu etkisinin bir miktar abartılmakta olduğunu, ancak yan etkisi olmadığı için uzun süreli kullanımının önerilebileceğini bildirmişlerdir. Aynı raporda yazarlar, literatürdeki çalışmaların birçoğunun üretici firma tarafından finansal destek almış olması nedeniyle sonuçlarının güvenilirliğinin tartışmalı olduğunu öne sürmüşlerdir. Kozakçioğlu¹¹⁰ benzer eleştirilerde bulunan bir başka araştırmacıdır.

Çalışmamızda yöntemin standardizasyonu, elde edilecek verilerin daha sağlıklı olması ve ilaçların olası yan etkilerinden korunmak amacı ile sistemik bir hastalığı olan bireyler araştırmaya dâhil edilmemiş, ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde objektif bulgulardan yararlanılmıştır. Albert ve ark.¹¹⁴ 12 diabet hastasında gerçekleştirdikleri çift kör, plasebo kontrollü çalışmada glukozamin kullanımının glisemik kontrol ve lipid profili üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada Pham ve ark.¹¹⁵ 38 gönüllü birey üzerinde yürütmüş oldukları çalışmada, altta yatan zayıf insülin duyarlılığı olan bireylerde glukozamin kullanımına bağlı insülin rezistansında artış riski bulunduğu belirtmişlerdir. Glukozaminin insülin rezistansı üzerindeki etkileri konusunda çeşitli çelişkili sonuçlar ortaya atılmış, bu konudaki araştırmalar halen kesin

bir sonuca ulaşmamıştır. Bununla birlikte şimdiye kadar yayımlanan araştırmalarda glukozaminin belirgin bir yan etki veya kontraendikasyonu saptanmamıştır.¹¹⁰

Çalışmamızda glukozamin/kondroitin kullanan hastalarda MİO, alt çene sağ ve sol lateral hareketler gibi klinik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir. Temporomandibuler eklem hassasiyetlerini değerlendirmek için ölçülen NS değerlerinde ise anlamlı miktarda azalma saptanmıştır. Bu bulguların literatürdeki bulgular ile uyumlu olduğu gözlenmektedir.

Glukozamin ve kondroitinin önemli avantajlarından birisi çok az yan etkiye sahip olmalarıdır. Çalışmamızda glukozamin/kondroitine bağlı herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Bu bulgu literatürle uyumludur. Bununla birlikte Shakland et al.¹⁹ elli hastanın glukozamin/kondroitin kullandığı deneyde % 4'lük bir gastrointestinal rahatsızlık rapor etmişler.

Tramadol kanser ağrısı, bel ağrıları, nöropatik ağrılar ve osteoartrit benzeri iskelet-kas sistemi bozukluklarına bağlı ağrılarda kullanılan santral etkili sentetik bir analjeziktir^{21,161}. Amerikan Ağrı Derneği tramadolü tek başına, asetaminofen ile veya NSAİİ ile kombine olarak osteoartrit ağrısını gidermek için önermektedir.¹¹⁷ Literatür taramasında tramadolün tempromandibuler eklem rahatsızlıkları üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Asetaminofen ve NSAİİ ile osteoartrit ağrısının azaltılabilmesine karşın; birçok hasta optimum analjeziyi elde etmek için alternatif ağrı kesici tedavi arayışında olmaktadır. Noradrenerjik, serotonerjik ve hafif opioid etkisiyle tramadol, uygun bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.¹¹⁶ Santral ve periferel sinir sistemi üzerindeki μ reseptörlerine agonist etki gösteren non-opioid bir mekanizmaya sahiptir.¹¹⁸ Atipik bir narkotik⁶⁷ olarak tanımlanabilen tramadolün diz ve kalça eklem rahatsızlıklarındaki etkisini inceleyen çok sayıda araştırma bulunmaktadır.^{21,118-123}

Burch ve ark²¹ yaptıkları 1028 hastalık çok merkezli, randomize, çift kör çalışmada tramadolün osteoartrit ağrısına etkisini plasebo ile karşılaştırmışlardır. 12 hafta boyunca 200mg/gün kullanıldığında, tramadolün plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı miktarda ağrı kesici etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu çift kör çalışmada tramadolün yan etkileri olarak; hastaların % 66'sında bulantı, % 61'inde kabızlık, % 42'sinde baş dönmesi ve % 29'unda uyku hali gözlemlenmiş ve bu oranların 3

aylık kullanımda literatür ile uyumlu olduğunu bildirilmiştir.¹²⁴ Bizim araştırmamızda baş dönmesi nedeniyle ilacı kullanamayan bir hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Bütün opioidler gibi atipik bir narkotik ilaç olan tramadol de bağımlılık yapabilecek bir moleküldür.^{67,124} Bunula birlikte diğer narkotiklere oranla daha az bağımlılık potansiyeli olduğu bilinmektedir.¹²¹ Skipper ve ark¹²⁵ tramadolün kötüye kullanım ve bağımlılık açısından oldukça düşük oranlarda rapor edildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu yönde bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Garlicki ve ark¹¹⁸ ratlarda diz eklemi inflamasyonu modelinde opioidlerin etkinliğini incelemişler. Eklem içi tramadol veya morfin enjeksiyonunun ödemi azalttığını, nosisepsiyonu inhibe ettiğini ve fonksiyonu arttırdığını görmüşler. Bizim araştırmamızda tramadolün alt çene hareketlerine olan etkisi incelenmiş, ağız açma, sağ lateral ve sol lateral hareketlerde ilaç kullanımı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark meydana gelmemiştir. Ancak hastaların temporomandibuler eklem palpasyonunda meydana gelen ağrılarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Tramadolün antiinflamatuvar etkisinin bulunmaması nedeniyle inflamasyonun çok ciddi olmadığı osteoartrit hastalarında kullanımı önerilmektedir.¹¹⁹ Pavelka ve ark ağrılı diz osteoartriti olan hastalarda tramadol ve diklofenak kullanımının etkilerini karşılaştırmışlar.¹¹⁹ Ağrının giderilmesi yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda tramadol kullanan hastaların temporomandibuler eklem sinoviyal sıvılarındaki İL-6, TNF α , PGE₂ miktarlarında anlamlı miktarda azalma gözlenmezken, İL-1 β miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kaydedilmiştir. Antiinflamatuvar etkisi olmadığı bilinen tramadolün TNF α , İL-6, , PGE₂ miktarlarında azalma meydana getirmemesi öngörülen bir durumdur. Ancak tramadol kullanımı ile İL-1 β miktarında görülen azalma arasında bir ilişki kurulamamıştır.

NSAİİ ile tramadolün osteoartritli hastalarda ağrı gidermede benzer etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda, gastrointestinal sistem yan etkilerinden dolayı NSAİİ yerine tramadolün kullanılabileceği vurgulanmaktadır.^{119,121,126,127} Bizim araştırmamızda tramadolün herhangi bir gastrointestinal sistem yan etkisine rastlanmamıştır.

Ağrı kesici özelliği bilinen tramadol ile glukozamin/kondroitin kombinasyonunun temporomandibuler eklem hassasiyeti ve alt çene lateral hareketlere

olan etkileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması, daha az yan etkiye sahip olan glukozamin/kondroitin bileşiklerinin kullanımını ön plana çıkartmaktadır. Ayrıca çalışmamızın verilerine göre glukozamin/kondroitin bileşimi maksimum ağız açıklığında tramadolden daha belirgin bir artışa neden olduğu görülmektedir.

İnflamasyonun önemli bulgularından olan, İL-1 β , İL-6, TNF α 'nın sinoviyal sıvıdaki seviyelerinin artması, literatürde sıkça irdelenen bir konudur.^{11,85,82,77,129,112,131} Osteoartrit ve anterior disk deplasmanları gibi temporomandibuler eklem iç düzensizliklerinde bu proinflamatuvar sitokinlerin anlamlı miktarda arttığı bilinmektedir.² Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların tümünün iç düzensizliği MR görüntülemesi ile doğrulanmıştır. Ayrıca temporomandibuler eklem palpasyonunda ağrı, alt çene hareketlerinde kısıtlılık gibi klinik şikayetlerin eşlik etmesi sinoviyal sıvıda inflamasyonun belirtileri olarak nitelendirilmiştir.

Kaneyama ve ark⁸⁵ 55 osteoartritli hasta ve 5 gönüllü asemptomatik bireyden aldıkları temporomandibuler eklem sinoviyal sıvılarındaki İL-1 β , İL-6, TNF α seviyelerini karşılaştırmışlardır. İç düzensizliği olan hastaların sinoviyal sıvılarındaki iltihabi medyatör miktarı, sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Kaneyama ve ark⁷⁷ yaptıkları başka bir çalışmada dejeneratif eklem hastalığı olan 57 hastadan aldıkları eklem sıvılarını, 7 sağlıklı bireyin sinoviyal sıvıları ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar bu proinflamatuvar sitokinlerin temporomandibuler eklem patolojilerine eşlik ettiği sonucuna varmışlardır. Özellikle İL-6'nın osteoartrit gelişiminde önemli rol oynadığını rapor etmişlerdir.

Temporomandibuler eklem düzensizliklerinde miktarı artan İL-1 β , İL-6, TNF α gibi medyatörler sinoviyal eklemlerin inflamasyonu ve bağ dokusu yıkımından sorumlu tutulmaktadır. Kacena ve ark¹²⁹ özellikle İL-6'nın kırıkta yıkımı ve kemik rezorbsiyonuna neden olduğunu rapor etmişlerdir.

Hamada ve ark⁸³ bu proinflamatuvar sitokinlerin klinik bulgularla ilişkisini incelemek için planladıkları çalışmada 3 ay boyunca medikal tedavi ve okluzal splint tedavisi gören hastaların temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısının biyokimyasal analizini yapmışlar. Bu çalışmada medikal tedaviyi takiben hastalara artrosentez yapıp eklem sıvısı örneği alınmış. Klinik şikayetlerin değişmesine göre hastalar başarılı ve başarısız olarak iki gruba ayrılmış. Özellikle İL-6 olmak üzere İL-1 β , TNF α , İL-8 ve İL-

12 miktarları başarısız grupta diğerine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Alstergren ve ark¹³³ temporomandibuler eklem ağrısı, alt çene hareketleri sırasında ağrı ve eklem palpasyonunda hassasiyeti olan hastaların sinoviyal sıvılarında İL-1 β miktarında artış olduğunu rapor etmişlerdir. Bu medyatörün eklem inflamasyonunun klinik bulgularını etkilediğini belirtmişlerdir.

Hamada ve ark¹³⁴ 56 hastada uyguladıkları artroskopik lavaj sırasında aldıkları sinoviyal sıvılar ile bir süre sonra tekrarlanan artroskopi veya artrosentez sırasında aldıkları eklem sıvılarını biyokimyasal olarak incelemişler. İL-1 β , TNF α , İL-6, İL-8 ve İL-12'nin inflamasyonda mevcut olduklarını ancak klinik durumla birebir ilişkilendirilmelerinin doğru olmadığını rapor etmişler. Buna karşılık Emshoff ve ark¹³⁵ klinik olarak sinovit/kapsülit veya MR görüntüleme ile iç düzensizlik tanısı konulan hastalarda TNF- α artışının anlamlı olduğunu ve bunun tanı koyma amaçlı kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Temporomandibuler eklem düzensizliklerinde miktarı artan İL-1 β , TNF α , İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ve PGE₂ öncü hücrelerin osteoklastlara dönüşmesini hızlandırarak, kemik yüzeylerde rezorbsiyona neden olmaktadır.¹³⁰ Eklemdeki dejeneratif değişiklikleri tedavi etmek ve kıkırdak yenilenmesini sağlamak için bu medyatörlerin sinoviyal sıvıdan uzaklaştırılması gereklidir. Araştırmamızda glukozamin/kondroitin kullanan hastalarda sinoviyal sıvıdaki İL-1 β ve PGE₂ miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu veriler ışığında kıkırdak dokunun yapısına katılan glukozamin ve kondroitin moleküllerinin uzun süreli kullanımının, temporomandibuler eklem iç düzensizliklerinin tedavisinde uygun bir seçenek olarak kabul edilebileceği ön görülebilir.

Ağrılı temporomandibuler eklem hastalıklarında önemli bir ağrı medyatörü olan PGE₂ miktarının sinoviyal sıvıda artmış olması beklenir.^{45,109,110,121} Çalışmamızın sonuçlarına göre temporomandibuler eklem palpasyonu ve alt çene hareketleri sırasında meydana gelen ağrı miktarında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Glukozamin/kondroitin kullanan hastalarda sinoviyal sıvıdaki PGE₂ miktarında azalma gözlenmesi bu ilaçların antiinflamatuvar etkilerinin bulunduğunu düşündürmektedir. Nitekim antiinflamatuvar etkisi olmadığı bilinen tramadol kullanan hastalarda temporomandibuler eklem ağrısının azalmasına rağmen; PGE₂ miktarında

istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Bu bulgular tramadolün inflamasyonu baskılamadan, santral etkili analjezik özelliğine bağlı olarak ağrıyı azalttığı hipotezini desteklemektedir.

Quinn ve Bazan⁴⁵ temporomandibuler eklem düzensizliklerinde PGE₂ gibi inflamasyon ve ağrı medyatörleri ile klinik patoloji arasında çok kuvvetli bir ilişki olduğunu savunmaktadır.

Goto et al.⁸⁶ temporomandibuler eklem içerisine sodyum hyaluronat enjeksiyonunun PGE₂ sentezini baskılayarak klinik semptomları iyileştirdiğini öne sürmüştür. Sodyum hyaluronat gibi bir proteoglikan olan kondroitinin aynı etkiye sahip olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda glukozamin/kondroitin kullanan hastalarda PGE₂ miktarında meydana gelen azalma bu hipotezi desteklemektedir.

Arıncı ve ark.¹²¹ bilinen ağrı ve inflamasyon medyatörleri ile temporomandibuler eklem iç düzensizliğinin şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Özellikle PGE₂ ve Wilkes sınıflaması arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirttikleri yazılarında, bu medyatörlerin miktarlarının azaltılmasının tedavide önemli rol oynadığını belirtmişlerdir.

Literatürde PGE₂ miktarı ile temporomandibuler eklem hassasiyeti arasında bir ilişki olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur. Murakami ve ark.¹³⁷ temporomandibuler eklem kapalı kilitlenmesi olan 15 hastada PGE₂ ve hyaluronik asit miktarlarının artroskopik bulgular veya klinik şikayetlerle ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. Araştırmacılar sinoviyal sıvıdaki PGE₂ miktarının sinovit derecesini veya ağrı yoğunluğunu birebir yansıtmadığını belirterek yüksek yoğunlukta hyaluronik asit tespit edilmesini, eklemden proteoglikan yıkımının bir işaretçisi olarak yorumlamışlardır.

Nishimura et al.⁷⁰ temporomandibuler eklem artroskopisi ile değerlendirdikleri sinovit derecesi ve PGE₂ seviyesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- İnsanların günlük aktivitelerini kısıtlayabilecek kadar ciddi boyutlara ulaşabilen temporomandibuler eklem iç düzensizlikleri oldukça sık karşımıza çıkmaktadır.
- Çalışmamıza 30 hasta (31 eklem) dahil edilmiş, hastalarda hiçbir komplikasyon yaşanmamış ve çalışma sorunsuz bir şekilde tamamlanmıştır.
- Araştırmamızda glukozamin/kondroitin kullanan hastalarda MİO'da istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken, tramadol grubunda meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- İlaç kullanımı öncesi alt çene sağ yan hareketleri ile ilaç kullanımı sonrası alt çene sağ yan hareketleri arasındaki artış her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- İlaç kullanımı öncesi alt çene sol yan hareketleri ile ilaç kullanımı sonrası alt çene sol yan hareketleri arasındaki artış glukozamin/kondroitin grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken, tramadol grubunda anlamlı bulunmamıştır.
- Temporomandibuler eklem palpasyonunda hastaların hissettiği ağrı miktarı değerlendirildiğinde, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir.
- İlaç kullanımı öncesinde ve sonrasında hastalardan alınan temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısındaki İL-1 β miktarları karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.
- Hastalardan alınan temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısındaki İL-6 miktarları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde tedavi sonrası İL-6 miktarında meydana gelen azalma anlamlı bulunmamıştır.
- Temporomandibuler eklem sıvısındaki TNF- α miktarında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamıştır.
- İlaç kullanımı öncesinde ve sonrasında hastalardan alınan temporomandibuler eklem sinoviyal sıvısındaki PGE₂ miktarları karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur.

- İki ilacın MİO'na olan etkileri karşılaştırıldığında, glukozamin/kondroitin bileşiminin tramadole kıyasla belirgin oranda üstün olduğu gözlenmiştir.
- İki ilacın alt çene lateral hareketlerine olan etkileri karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Temporomandibuler eklem palpasyonu sırasında meydana gelen ağrı miktarında iki ilacın benzer etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir.
- Sinoviyal sıvıdaki İL-1 β miktarını azaltmada glukozamin/kondroitin bileşiminin tramadole göre daha etkili olduğu gözlenmiştir.
- Sinoviyal sıvıdaki İL-6 miktarını azaltmada glukozamin/kondroitin bileşiminin tramadole göre daha etkili olduğu gözlenmiştir.
- Sinoviyal sıvıdaki TNF- α miktarını azaltmada glukozamin/kondroitin bileşimi ile tramadol arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
- Sinoviyal sıvıdaki PGE₂ miktarını azaltmada glukozamin/kondroitin bileşimi ile tramadol arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
- Araştırmamızın bulguları temporomandibuler eklem iç düzensizliklerinde klinik şikayetleri ortadan kaldırmak için glukozamin/kondroitin bileşimi veya tramadol kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir. İnflamasyon medyatörleri üzerine daha etkili olması, ağrıyı azaltma ve çene hareketlerini rahatlatma konusunda benzer etkileri olması, daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle glukozamin/kondroitin kombinasyonu tramadole tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. **Schmitter M., Kress B. and Rammelsberg P.** Temporomandibular joint pathosis in patients with myofascial pain: A comparative analysis of magnetic resonance imaging and a clinical examination based on a specific set of criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2004**,97: 318-324.
2. **Miloro M, Ghali GE, Larsen P, Waite P:** Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. **2004**, B.C. Decker Inc, USA
3. **Kaplan A. S. and Assael L. A.** Temporomandibular disorders. Diagnosis and treatment. **1991**, p.95-103. W.B.Saunders Company, Philadelphia, USA.
4. **Tecco S., Caputi S., Tete S., Orsini G., and Festa F..** Intra-articular and muscle symptoms and subjective relief during TMJ internal derangement treatment with maxillary anterior repositioning splint or SVED and MORA splints: A comparison with untreated control subjects. *The Journal of Craniomandibular Practice* **2006**, 24: 119-129.
5. **Emshoff R..** Clinical factors affecting the outcome of occlusal splint therapy of temporomandibular joint disorders. *Journal of Oral Rehabilitation* **2006**, 33: 393-401.
6. **Manco L. G. and Messing S. G..** Splint therapy evaluation with direct sagittal computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **1986**, 61: 5-11.
7. **Emshoff R..** Clinical factors affecting the outcome of arthrocentesis and hydraulic distension of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2005**, 100: 409-414.
8. **Minakuchi H., Kuboki T., Maekawa K., Matsuka Y. and Yatani H..** Self-reported remission, difficulty, and satisfaction with nonsurgical therapy used to treat anterior disc displacement without reduction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2004**, 98: 435-440.
9. **Sander NA, Buckley MJ, Cillo JE, et al:** Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg* **1998**, 56:534
10. **Chou Mm, Vergnolle N, Mcdougall Jj, Wallace JI, Marty S, Teskey V, Buret A:** Effects of Chondroitin and Glucosamine Sulfate in a Dietary Bar Formulation on Inflammation, Interleukin-1b, Matrix Metalloprotease-9, and Cartilage Damage in Arthritis. *Exp Biol Med* **2005**, 230:255–262
11. **Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Sato J, Fujimura K:** Comparison of cytokine level in synovial fluid between successful and unsuccessful cases in arthrocentesis of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* **2004** Mar;62(3):284-7; discussion 287-8
12. **Kardel R, Ulfgren AK, Reinholt FP, Holmlund A:** Inflammatory cell and cytokine patterns in patients with painful clicking and osteoarthritis in the temporomandibular joint. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2003**; 32: 390–396
13. **Fenton JI, Chlebek-Brown KA, Caron JP, Orth MW.** Effect of glucosamine on interleukin-1–conditioned articular cartilage. *Equine Vet J* **2002**, 34(Suppl):219–223

14. **Hauselmann HJ.** Nutripharmaceuticals for osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2001**, 15:595–607
15. **Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C.:** Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. **2001** Jan 27;357(9252):251-6.
16. **Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, Uebelhart D.** Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* **2005**, 52, 779–86.
17. **Daniel O. Clegg, M.D., Domenic J. Reda, Ph.D., Crystal L. Harris, Pharm.D., Marguerite A. ve ark.:** Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med* **2006**;354:795-808
18. **Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Atzeni F, and Canesi B:** Osteoarthritis: An Overview of the Disease and Its Treatment Strategies. *Semin Arthritis Rheum* **2005**, 35 (suppl 1):1-10
19. **Shankland WE 2nd:** The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: a preliminary report of 50 patients. *Cranio*. **1998** Oct;16(4):230-5
20. **Nguyen P, Mohamed SE, Gardiner D, Salinas T. :** A randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio*. **2001** Apr;19(2):130-9.
21. **Burch F, Fishman R, Messina N, Corser B, Radulescu F, Sarbu A, Craciun-Nicodin MM, Chiriac R, Beaulieu A, Rodrigues J, Beignot-Devalmont P, Duplan A, Robertson S, Fortier L, Bouchard S:** A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symptom Manage*. **2007** Sep;34(3):328-38
22. American College Of Rheumatology Subcommittee On Osteoarthritis Guidelines: *Arthritis & Rheumatism*, September **2000**, Vol. 43, No. 9, pp 1905–1915
23. **Roth SH:** Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol*. **1998** Jul;25(7):1358-63
24. **Laskin DM, Greene CS, Hylander WL.** TMDs An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment. Singapore: Quintessence Publishing Co, Inc, **2006**
25. **Okeson JP.** Management of temporomandibular disorders and occlusions. 2nd Ed. St. Louis (MO): C.V.Mosby, **1989**: 3–26
26. **Albright JA, Brand RA.** The scientific basis of orthopedics. 2nd Ed. Norwalk (CT): Appleton and Lange, **1987**: 373–86.
27. **Bell WE.** Temporomandibular disorders: classification, diagnosis and management. 2nd Ed. Chicago (IL): Yearbook Medical Publishers, **1986**: 16–62.
28. **deBont L, Dijkgraaf L, Stegenga B.** Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **1997**; 83: 72– 6.
29. **Steiner M, Gould AR, Kushner GM, et al.** Myositis ossificans traumatica of the masseter muscle: review of the literature and report of two additional cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **1997**; 84: 703– 7.

30. **Rubin M, Cozzi G.** Heterotopic ossification of the temporomandibular joint in a burn patient. *J Oral Maxillofac Surg* **1986**; 44: 897–9.
31. **Wilkes CH.** Internal derangement of the temporomandibular joint pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **1989**;115:469–77.
32. **Smolka W, Iizuka T.** Arthroscopic Lysis and Lavage in Different Stages of Internal Derangement of the Temporomandibular Joint: Correlation of Preoperative Staging to Arthroscopic Findings and Treatment Outcome *J Oral Maxillofac Surg* **2005** 63: 471- 478
33. **Nitzan DW, Dolwick MF.** An alternative explanation for the genesis of closed-lock symptoms in the internal derangement process. *J Oral Maxillofac Surg.* **1991**;49(8):810-5
34. **Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al.** Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* **1986**;29(8):1039-49.
35. **Simánek V, Kren V, Ulrichová J, Gallo J.** The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these saccharides drugs or nutraceuticals? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* **2005** Jun;149(1):51-6
36. **Seyhan T.** Tme Disfonksiyonunun Cerrahi Olmayan Tedavileri Ve Klinik Sonuçlarımız. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, **1999**,7(3): 175 – 179
37. **Nicolakis P, Erdogmus B, Kopf A, Ebenbichler G, Kollmitzer J, Piehslinger E, Fialka-Moser V.** Effectiveness of exercise therapy in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil.* **2001** Dec;28(12):1158-64.
38. **Jokstada, MO, Krogstad BS.** Clinical comparison between two different splint designs for temporomandibular disorder therapy. *Acta Odontologica Scandinavica*, **2005**; 63: 218–226
39. **Schmitter M, Zahran M, Phu Duc J-M, Henschel V, Rammelsberg P.** Conservative Therapy in Patients With Anterior Disc Displacement Without Reduction Using 2 Common Splints: A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* **2005**;63:1295-1303,
40. **S Kai, H Kai, O Tabata, Y Shiratsuchi, M Ohishi.** Long-term outcomes of nonsurgical treatment in nonreducing anteriorly displaced disk of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **1998**;85:258-67
41. **Zhang SY, Yang C, Zheng J, Wang X, Fan X.** Plain Film Arthrography Applied to the Diagnosis of Intra-Articular Adhesions of the Temporomandibular Joint. *J Oral Maxillofac Surg* **2007**;65:212-217,
42. **Wassell RW, Adams N, Kelly PJ.** The treatment of temporomandibular disorders with stabilizing splints in general dental practice: one-year follow-up. *J Am Dent Assoc.* **2006** Aug;137(8):1089-98
43. **Murakami KI, Iizuka T, Matsuki M, Ono T.** Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by mandibular manipulation after pumping and hydraulic pressure to the upper joint cavity of the temporomandibular joint. *Cranio.* **1987** Jan;5(1):17-24.
44. **Özkaynak Ö.** Temporomandibuler Eklem İçsel Düzensizliklerinde Artrosentez Uygulamasının Rolü ve Etkileri. Doktora Tezi. **2006**, Ankara
45. **Quinn JH, Bazan NG.** Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg.* **1990** Sep;48(9):968-71.

46. **de Bont LG, Stegenga B.** Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* **1993** Apr;22(2):71-4.
47. **Chang H, Israel H.** Analysis of inflammatory mediators in temporomandibular joint synovial fluid lavage samples of symptomatic patients and asymptomatic controls. *J Oral Maxillofac Surg.* **2005** Jun;63(6):761-5.
48. **Shafer DM, Assael L, White LB, Rossomando EF.** Tumor necrosis factor-alpha as a biochemical marker of pain and outcome in temporomandibular joints with internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg.* **1994**;52(8):786-91; discussion 791-2.
49. **Sembronio S, Albiero A M, Toro C, Robiony M, Politi M.** Is there a role for arthrocentesis in recapturing the displaced disc in patients with closed lock of the temporomandibular joint? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2008**;105: 274-80
50. **Luca Guarda-Nardini, MD, DDS,a Marco Stifano, DDS,a Chiara Brombin, MD,Luigi Salmaso, PhD,b and Daniele Manfredini.** A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2007**;103:e14-e22
51. **Emshoff R.** Clinical factors affecting the outcome of arthrocentesis and hydraulicdistension of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2005**;100:409-14
52. **BCEVasconcelos, RVBessa-Nogueira, N S Rocha.** Temporomandibular joint arthrocentesis: evaluation of results and review of the literature. *Rev Bras Otorrinolaringol* **2006**;72(4):634-8
53. **Sakamoto I, Yoda T, Tsukahara H, Imai H, Enomoto S.** Comparison of the effectiveness of arthrocentesis in acute and chronic closed lock: analysis of clinical and arthroscopic findings. *Cranio.* **2000** Oct;18(4):264-71.
54. **McCain JP:** Principles and Practice of Temporomandibular Joint Arthroscopy. Mosby ,**1996** ISBN 0-8016-6074-2
55. **Varol A.** TME Artroskopisi Uygulanan Dejeneratif TME hastalarında Sinoviyal Mikrovaskülarizasyonun Power Doppler ile Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. **2007**, İstanbul
56. **M Politi, S Sembronio, M Robiony, F Costa, C Toro, G Undt.** High condylectomy and disc repositioning compared to arthroscopic lysis, lavage, and capsular stretch for the treatment of chronic closed lock of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2007**;103:27-33
57. **G Undt, Kmurakami, M Rasse, R Ewers.** Open versus arthroscopic surgery for internal derangement of the temporomandibular joint: A retrospective study comparing two centres' results using the Jaw Pain and Function Questionnaire. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* **2006**;34, 234–241
58. **Sato J, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Kaneyama K, Fujimura K.** Clinical evaluation of arthroscopic eminoplasty for habitual dislocation of the temporomandibular joint: comparative study with conventional open eminectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **2003** Apr;95(4):390-5.
59. **Kurita H, Chen Z, Uehara S, Miyazawa H, Kurashina K.** Comparison of Imaging Follow Up Between Joints With Arthroscopic Surgery (Lysis and Lavage) and Those With Nonsurgical Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* **2007**; 65:1309-1314,

60. **Stegenga B, de Bont LG, Dijkstra PU, Boering G.** Short-term outcome of arthroscopic surgery of temporomandibular joint osteoarthritis and internal derangement: a randomized controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* **1993** Feb;31(1):3-14.
61. **Anders B. Holmlund, Susanna Axelsson, Göran W. Gynther,** A Comparison of Discectomy and Arthroscopic Lysis and Lavage for the Treatment of Chronic Closed Lock of the Temporomandibular Joint: A Randomized Outcome Study. *J Oral Maxillofac Surg* 59:972-977, **2001**
62. **Dolwick MF.** Disc Preservation Surgery for the Treatment of Internal Derangements of the Temporomandibular Joint *J Oral Maxillofac Surg* **2001** 59: 1047- 1050
63. **Campbell W.** Clinical and radiological investigations of the mandibular joints. *Br J Radiol* **1961**; 38: 401–21
64. **Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M,** Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol.* **2001** Jan;28(1):173-81
65. **Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E.** Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* **1998**;6(Suppl A):39e46
66. **Iovu M, Dumais G, du Souich P.** Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* **2008**;16 Suppl 3:S14-8. Epub 2008 Jul 29.
67. **Keskinbora K, Aydın I.** Atipik opioid analjezik: Tramadol. *Ağrı,* **2006**;18:1,; 5-19
68. **Goeringer KE, Logan BK, Christian GD.** Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol.* **1997** Nov-Dec;21(7):529-37
69. **Dayer P, Desmeules J, Collart L.** Pharmacology of tramadol. *Drugs.* **1997**;53 Suppl 2:18-24
70. **Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, Suzuki T, Miyamaru M.** Relationships between pain-related mediators and both synovitis and joint pain in patients with internal derangements and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **2002** Sep;94(3):328-32.
71. **Kılıçturgay K. Sitokinler.** In: Kılıçturgay K (Ed.) İmmünoloji 2003. Nobel&Güneş. İstanbul, **2003**;113-151.
72. **Nicod Lp.** Cytokines-1; Overview. *Thorax* **1993**; 48:660-67.
73. **Abbas AK, Lichtman AH.** Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH (Eds.) *Cellular and Molecular Immunology*, 5th Ed. Saunders, **2003**;243-274.44
74. **Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA.** Cytokines. In: Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. (Eds.) *Kuby Immunology*, 4th Ed. W.H. Freeman and Company, **2000**; 303-327.
75. **Kunkel SL, Strieter RM.** Cytokines and Chemokines in Lung Inflammation and Injury. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR and Senior RM eds. *Fisherman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3th Ed. New York, McGraw-Hill International Edition, **1998**; Volume One, 315-324.

76. **Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, et al:** Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* **2002**; 40:68,
77. **Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J.** Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* **2002**;40:418-23.
78. **Kubota E, Imamura H, Kubota T, et al:** Interleukin 1 α and stromelysin (MMP3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* **1997**; 55:20,
79. **Kubota E, Kubota T, Matsumoto J, et al:** Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *J Oral Maxillofac Surg* 56:192, **1998**
80. **Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, et al:** Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85:135, **1998**
81. **Nishimura M, Segami N, Kaneyama K, et al:** Proinflammatory cytokines and arthroscopic findings of patients with internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 40:68, **2002**
82. **Sandler NA, Buckley MJ, Cillo JE, Braun TW.** Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg.* **1998** May;56(5):534-43
83. **Hamada Y, Kondoh T, Holmlund AB, Yamamoto M, Horie A, Saito T, Ito K, Seto K, Sekiya H.** Inflammatory cytokines correlated with clinical outcome of temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2006**;102:596-601
84. **Fu K, Ma X, Zhang Z, Pang X, Chen W.** Interleukin-6 in synovial fluid and HLA-DR expression in synovium from patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* **1995**;9:131-7.
85. **Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, and Fujimura K.** Analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, interleukin-1b, soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2005**;99:276-84
86. **Loeser RF.** Molecular mechanisms of cartilage destruction in osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* **2008** Oct-Dec;8(4):303-6.
87. **Jeong SM, Park KJ, Kang SH, Shin HW, Kim H, Lee HK, Chung YG.** Anatomical consideration of the anterior and lateral cutaneous nerves in the scalp. *J Korean Med Sci.* **2010** Apr;25(4):517-22.
88. **Wong Y, Cheng J.** A Case Series of Temporomandibular Disorders Treated with Acupuncture, Occlusal Splint and Point Injection Therapy. *Acupuncture In Medicine* **2003**;21(4):138-149
89. **Gray RJ, Quayle AA, Hall CA, Schofield MA:** Physiotherapy in the treatment of temporomandibular joint disorders: a comparative study of four treatment methods, *Br Dent J* 176(7): 257-261, **1994**
90. **Heinrich S:** The role of physical therapy in craniofacial pain disorders: an adjunct to dental pain management, *Cranio* **1991**; 9(1): 71-75,

91. **Hochberg MC, Dougados M.** Pharmacological therapy of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* **2001**; 15(4), pp. 583±593
92. **Stitik TP, Altschuler E, Foye PM.** Pharmacotherapy of osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* **2006** Nov;85(11 Suppl):S15-28
93. **DeAngelo NA, Gordin V.** Treatment of patients with arthritis-related pain. *J Am Osteopath Assoc.* **2004** Nov;104(11 Suppl 8):S2-5.
94. **Yagiela JA, Dowd FJ, Neidle EA.** Pharmacology and therapeutics for dentistry. 5th ed. USA: Mosby Inc. **2004**
95. **Michelotti A, De Wijer A, Steenks M, Farella M.** Home-exercise regimes for the management of non-specific temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation* **2005** 32; 779–785
96. **Medlicott MS, Harris SR.** A systematic review of the effectiveness of exercise, manual therapy, electrotherapy, relaxation training, and biofeedback in the management of temporomandibular disorder. *Phys Ther.* **2006** Jul;86(7):955-73
97. **Yoda T, Sakamoto I, Imai H, Ohashi K, Hoshi K, Kusama M, Kano A, Mogi K, et al.** Response of temporomandibular joint intermittent closed lock to different treatment modalities: A multicenter survey. *Cranio.* **2006** Apr;24(2):130-6
98. **Wassell RW, Adams N, Kelly PJ.** The treatment of temporomandibular disorders with stabilizing splints in general dental practice: one-year follow-up. *J Am Dent Assoc.* **2006** Aug;137(8):1089-98
99. **RW. Wassell, N. Adams, P. J. Kelly.** Treatment of temporomandibular disorders by stabilising splints in general dental practice: results after initial treatment. *British Dental Journal* **2004**; 197: 35–41
100. **Alpaslan GH, Alpaslan C.** Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg.* **2001** Jun;59(6):613-8
101. **Tiralocche G, Girard C, Chouinard L, Sampalis J, Moquin L, Ionescu M, et al.** Effect of Oral Glucosamine on Cartilage Degradation in a Rabbit Model of Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* **2005.** 52, No. 4, , pp 1118–1128
102. **Chan PS, Caron JP, Rosa GJM, and Orth MW.** Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E2 in articular cartilage explants. *OsteoArthritis and Cartilage* **2005** 13, 387-394
103. **Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, Legault C, Jolla J, Pfruender J et al.** Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage.* **2007** Nov;15(11):1256-66
104. **Chan PS, Caron JP, Orth MW,** Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on bovine cartilage explants under long-term culture conditions. *Am J Vet Res.* **2007** Jul;68(7):709-15
105. **Neil KM, Orth MW, Coussens PM, Chan PS, Caron JP,** Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated by use of recombinant equine interleukin-1beta. *Am J Vet Res.* **2005** Nov;66(11):1861-9
106. **Bruyere O, Reginster JY,** Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging.* **2007**;24(7):573-80

107. **Verbruggen G.** Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology* **2006**;45:129–138
108. **Uebelhart D.** Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. **2008**;16 Suppl 3: 19-21.
109. **Kopp S.** Neuroendocrine, immune, and local responses related to temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. **2001** ;15(1):9-28.
110. **Alstergren P, Kopp S.** Prostaglandin E₂ in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *J Oral Maxillofac Surg*. **2000** Feb;58(2):180-6; discussion 186-8
111. **Goodrich L, Nixon AJ.** Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review. *The Veterinary Journal* 171 (**2006**) 51–69
112. **Chan PS, Caron JP, Orth MW,** Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. *J Rheumatol*. **2006** Jul;33(7):1329-40
113. **Deal CL, Moskowitz RW.** Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am*. **1999** May;25(2):379-95
114. **Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S, Mooradian AD, Haas MJ, McPherson T.** The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with Diabetes. *Diabetes Care* **2007**; 30: 2800-3
115. **Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, Scofield RH.** Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. *Am J Med Sci* **2007**; 333: 333-9.
116. **N Babul, , RNoveck, HChipman, S Roth, T Gana, K Albert.** Efficacy and Safety of Extended-Release, Once-Daily Tramadol in Chronic Pain: A Randomized 12-Week Clinical Trial in Osteoarthritis of the Knee. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 28 No. 1 July **2004**
117. **American Pain Society.** Patient guide: managing osteoarthritis pain. Available from <http://www.ampainsoc.org/pub/osteoarthritis.htm>. Accessed July 16, **2006**.
118. **Garlicki J, Dorazil-Dudzik M, Wordliczek J, Przewlocka B.** Effect of intraarticular tramadol administration in the rat model of knee joint inflammation. *Pharmacological Reports* **2006**, 58, 672-689
119. **Pavelka K, Pelisková Z, Stehlíková H, Ratcliffe S, Repas C.** Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig*. **1998**;16(6):421-9
120. **Kean WF, Bouchard S, Roderich Gossen E.** Women with pain due to osteoarthritis: the efficacy and safety of a once-daily formulation of tramadol. *Pain Med*. **2009** Sep;10(6):1001-11.
121. **Arinci A, Ademoglu E, Aslan A, Mutlu-Turkoglu U, Karabulut AB, Karan A.** Molecular correlates of temporomandibular joint disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. **2005** Jun;99(6):666-70.
122. **Thorne C, Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R et al.** A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag*. **2008** Mar-Apr;13(2):93-102.

123. **Delemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, Fleming B.** Tramadol Hydrochloride Extended-Release Once-Daily in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee and/or Hip: A Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Trial. *Am J Ther.* **2010** Mar 3. [Epub ahead of print]
124. **AD. Furlan, JA. Sandoval,** A Mailis-Gagnon, E Tunks. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* **2006**;174(11):1589-94
125. **Skipper GE, Fletcher C, Rocha-Judd R, Brase D.** Tramadol abuse and dependence among physicians. *JAMA.* **2004** Oct 20;292(15):1818-9.
126. **Schug SA.** The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag.* **2007** Oct;3(5):717-23.
127. **Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L.** Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* **2007** Mar;34(3):543-55.
128. **Alpaslan C, Dolwick MF, Heft MW.** Five-year retrospective evaluation of temporomandibular joint arthrocentesis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* **2003** Jun;32(3):263-7.
129. **MA. Kacena, GA. Merrel, SR. Konda, KM. Wilson, Y Xi, MC.** Horowitz. Inflammation and Bony Changes at the Temporomandibular Joint. *Cells Tissues Organs* **2001**;169:257–264
130. **Takano H, Ariyoshi W, Kanno T, Fukuhara E, Ichimiya H, Matayoshi T, Goto T, Takahashi T.** Induction of osteoclast-like cells derived from the synovial lavage fluids of patients with temporomandibular joint disorders. *Osteoarthritis Cartilage.* **2007** Mar;15(3):291-9.
131. **Sukedai M, Tominaga K, Habu M, Matsukawa A, Nishihara T, Fukuda J.** Involvement of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8 in antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med.* **2004** Feb;33(2):102-10.
132. **Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, and Fujimura K.** Analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, interleukin-1b, soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2005**;99:276-84
133. **Alstergren P, Benavente C, Kopp S.** Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, and interleukin-1 soluble receptor II in temporomandibular joint synovial fluid from patients with chronic polyarthritides. *J Oral Maxillofac Surg.* **2003** Oct;61(10):1171-8.
134. **Hamada Y, Holmlund AB, Kondoh T, Nakaoka K, Sekiya H, Shiobara N, Gotoh A et al.** Severity of arthroscopically observed pathology and levels of inflammatory cytokines in the synovial fluid before and after visually guided temporomandibular joint irrigation correlated with the clinical outcome in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **2008** Sep;106(3):343-9. Epub **2008** Jun 11.
135. **Emshoff R, Puffer P, Rudisch A, Gassner R.** Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **2000** Oct;90(4):442-9.
136. **Ohnishi M.** Clinical studies on the intra-articular puncture of the temporomandibular joint. *J Jpn Stomat* **1970**;37:14.
137. **Murakami KI, Shibata T, Kubota E, Maeda H.** Intra-articular levels of prostaglandin E2, hyaluronic acid, and chondroitin-4 and -6 sulfates in the temporomandibular joint synovial fluid of patients with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg.* **1998** Feb;56(2):199-203.

EK-1



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU**

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURUL

Toplantı Sayısı	Toplantı Tarihi	Toplantı Yeri	Oturum Başkanı
91	14 Aralık 2007	Ç.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	Prof. Dr İlater Uzel

KARAR NO 8- Diş Hekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Emin Esen yönetiminde, Prof. Dr. Tamer C. İnal'ın katkılarıyla, Dt. İbrahim Damlar tarafından doktora tez çalışması olarak yürütülmesi öngörülen, "TME iç düzensizliklerinde Glukozamin HCL ve Kondroitin sülfat kombinasyonu ile Tramadol'un eklem sıvısındaki IL-1 β , IL-6, TNF α ve PGE $_2$ seviyelerine etkisi" başlıklı proje, araştırma etiği yönünden değerlendirildi; toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN

Prof. Dr İlater UZEL
Deontolog Üye, Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D. Öğretim Üyesi.

ÜYELER

Prof. Dr İlhan TUNCER
Patolog Üye, Patoloji A.D. Öğretim Üyesi.

Prof. Dr Mehmet SATAR
Klinisyen Üye, Neonatoloji B.D. Öğretim Üyesi.

Prof. Dr Nurtan DİKMEN
Eczacı Üye, Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi.

Prof. Dr Ömer ALABAZ
Klinisyen Üye, Genel Cerrahi A.D. Öğretim Üyesi.

Prof. Dr Cemil GÖÇMEN
Farmakolog Üye, Farmakoloji A.D. Öğretim Üyesi.

Prof. Dr Yusuf KARATAŞ
Farmakolog Üye, Farmakoloji A.D. Öğretim Üyesi.

Prof. Dr Emine KOCABAŞ
Klinisyen Üye, Pediatrik Enfeksiyon B.D. Öğretim Üyesi.

Doç. Dr Abdullah Tuli
Biyokimya Uzmanı Üye, Biyokimya A.D. Öğretim Üyesi.

Doç. Dr Murat SERT
Klinisyen Üye, Endokrinoloji ve Metabolizma B.D. Öğretim Üyesi.

Av. Mehmet Ali AKGÜL
Hukukçu Üye, [Medikal Dış ve Kurum Dışı Üye].

Toplantıya katılmadı

Toplantıya katılmadı

Toplantıya katılmadı

Toplantıya katılmadı

Toplantıya katılmadı

EK-2

TME İÇ DÜZENSİZLİKLERİNDE GLUKOZAMİN ve KONDROİTİN SÜLFAT KOMBİNASYONU ile TRAMADOL'ÜN EKLEM SIVISINDAKİ IL-1 β , IL-6, TNF α ve PGE₂ SEVİYELERİNE ETKİSİ Çalışması

BİLGİ VE İZİN FORMU

Temporomandibuler eklem şikayetleri ile kliniğimize başvurmanız nedeniyle sizin Ç.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları Cerrahisinde yürütülen bir araştırmaya dahil olmanızı arzu ediyoruz. Bu araştırmanın tüm işlemleri sadece deneysel amaçlar için yapılacak; tüm klinik muayene işlemleri ücretsiz olarak gerçekleştirilecek ve bulgular size iletilecektir.

Bu araştırmanın amacı, diz eklemi şikayetleri için kullanılan iki ilacın çene eklemi sorunları üzerine etkilerini araştırmaktır. Çalışma Prof. Dr. Emin ESEN ve Dt. İbrahim DAMLAR tarafından yürütülmektedir. İlgili araştırmacılara 0322 3386354 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya katılacak bireylerin çalışma kapsamında kalacağı süre 2 aydır. Şikayetleriniz doğrultusunda kontrol seanslarına çağrılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmeseniz bile tedaviniz birimimizde aynı şekilde yapılacaktır. Eğer araştırmaya dahil olmayı kabul ederseniz tıbbi kayıtlarınız bilimsel amaçla değerlendirilecektir. Araştırmaya katılmayı kabul eden bireyler çalışmanın gruplarına rasgele yöntemle dağıtılacaktır. Çalışmada iki grup bulunmaktadır.

1. gruptaki bireylere eklem hastalıklarında kullanılan bir ilaç kullanılacak; diğer gruptaki bireylere bir başka ilaç kullanılacaktır. Siz de araştırmanın herhangi bir grubunda yer alabilirsiniz. Gruplar arasındaki tek fark kullanılan ilaçtır. Araştırmaya dahil olan bireylerin bilgileri saklı tutulacaktır. Bunu sağlamak için deneklere numara ve kodlar verilecektir.

Çalışmada ilaç kullanımı öncesinde ve sonrasında kulak önünden bir enjektör yardımıyla girilip, eklem boşluğundan sıvı örneği alınacaktır. İşlem sedasyon altında

(damar yolu açılarak ilaçla sakinleştirme yöntemi) ve lokal anestezi uygulanarak yapılacaktır. Alınan eklem sıvısı örnekleri Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında incelenecektir. Bireylerden işlem öncesinde ve sonrasında eklem MR'ı çektilirilecektir.

İstediğiniz herhangi bir aşamasında çalışmadan çekilme hakkına sahiptir. Çalışmadan ayrılmanız durumunda tedaviniz birimimizde normal prosedüre uygun şekilde devam ettirilecektir. Araştırmaya dahil olan bireylerin çalışma ile ilgili soruları en kısa sürede yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırma yürütücüsüne ve/veya yardımcı araştırmacılara sorulabilir.

Yukarıdaki bir sayfalık metni okudum, herhangi bir baskı altında kalmadan **“TME İç Düzensizliklerinde Glukozamin ve Kondroitin Sülfat Kombinasyonu ile Tramadol’ün Eklem Sıvısındaki IL-1 β , IL-6, TNF α Ve PGE₂ Seviyelerine Etkisi”** adlı klinik araştırmaya kendi rızamla katılmak istiyorum.

Adı soyadı :

İmza:

Adresi :

ÖZGEÇMİŞ

15/01/1982’de Hatay Reyhanlı’da doğdu. İlkokulu Jandarma ilkokulunda, ortaokulu Reyhanlı Orta Okulunda, liseyi Reyhanlı Süper Lisesinde bitirdikten sonra 1999 yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başladı. 2005 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nde doktora eğitimine başladı. 2007 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak atandı.

Diş Hekimliği Fakültesinde görevli olduğu süre içerisinde klinik ve akademik çalışmalarını yürüttü.

Evli ve bir çocuk babasıdır.