



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ARTROSKOPİSİNDE
İNTRAARTİKÜLER KETAMİNİN POSTOPERATİF AĞRI
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. SERDAR YILMAZ

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. SELÇUK BASA

İSTANBUL 2008

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin tüm safhalarında ve doktora eğitimim boyunca bana destek olan, tüm bilgi ve birikimlerini bana aktaran saygıdeğer hocam Prof Dr. Selçuk Basa'ya,

Doktora eğitimim sürecinde bana desteğini esirgemeyen ve bunu her safhada dile getiren Anabilimdalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Kamil Göker'e

Tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde fikirleri ve desteği ile her safhada bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Tülin Satılmış'a,

Tezimle ilgili bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan İ.Ü Ağzı Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim görevlisi sayın Prof. Dr. Osman Gümrü'ye,

Tezimin yürütülmesinde Protetik Tedavi ile ilgili konularda beni destekleyen Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı öğretim görevlisi sayın Prof. Dr. Hasan Alkumru'ya,

Üniversite hayatım ve doktora eğitimim süresince hep yanımda olan Doç. Dr. Yaşar Özkan başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Eğitim süresince ve tezimin yürütülmesinde bana yardımcı olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bana desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen Ayça Şimşek'e,

ve

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan aileme,

En İçten Teşekkürlerimi Sunarım.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih

Serdar YILMAZ

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Temporomandibular Eklem.....	5
4.1.1. Kemik yapılar.....	6
4.1.2. Kıkırdak yapılar.....	7
4.1.3. Artiküler disk.....	8
4.1.4. Retrodiskal dokular.....	9
4.1.5. Eklem kapsülü.....	9
4.1.6. Sinoviyum.....	10
4.1.7. TME ligamanları.....	13
4.1.8. Eklem hareketleri.....	14
4.1.9. TME innervasyonu.....	15
4.2. TME Rahatsızlıkları ve Tedavisi.....	16
4.2.1. TME patolojileri.....	18
4.3. Temporomandibular Eklem Artroskopisi.....	20
4.4. Ağrı.....	23
4.4.1. Ağrı oluşumu.....	24
4.4.2. Periferik sinir sistemi.....	25
4.4.3. Primer afferent nöron.....	25
4.4.4. Nörisseptörlerin periferik sonlanmalarının dağılımı.....	28
4.4.5. Nöropatik ağrı.....	30
4.4.6. Periferik ağrı mediatörleri.....	31
4.4.7. Santral sinir sistemindeki ağrı mekanizması.....	32
4.5. Ketamin.....	34
4.5.1. Ketaminin Tarihçesi.....	36
4.5.2. Ketamin'in farmakolojisi.....	36
4.5.3. Farmakokinetik özellikler.....	38
4.5.4. Doz aralığı.....	39

4.5.5. Rasmik Ketamin.....	39
4.5.6. Ketaminin bağlandığı alanlar.....	39
4.5.7. Ketaminin klinik etkileri.....	44
4.5.8. Ketaminin klinik uygulamaları.....	46
4.5.9. Ketaminin Yan etkileri.....	48
4.5.10. Ketaminin kontraendikasyonları.....	48
4.5.11. Ketaminin kötü kullanımı.....	49
5. MATERYAL METOD.....	50
5.1. Operasyon Öncesi Değerlendirme.....	50
5.2. TME Artroskopik Cerrahisi.....	56
5.3. Postoperatif Takip.....	64
6. BULGULAR.....	66
6.1. Operasyon Öncesi Bulgular.....	66
6.2. Operasyon Sürecindeki Bulgular.....	68
6.3. Operasyon Sonrası Bulgular.....	72
7. TARTIŞMA.....	80
SONUÇ.....	95
KAYNAKLAR.....	97
ETİK KURUL KARARI.....	110
ÖZGEÇMİŞ.....	111

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:	TME artroskopisi aydınlatılmış onam formu.....	52
Tablo 2:	Erken dönem takip formu	54
Tablo 3:	Hasta takip formu	55
Tablo 4:	Artroskopik değerlendirme formu	61
Tablo 5 :	Çalışmaya katılan hastaların preoperatif bulguları.....	66
Tablo 6 :	Deney Grubu hastalarının preoperatif bulguları.....	67
Tablo 7 :	Kontrol Grubu hastalarının preoperatif bulguları.....	68
Tablo 8:	Deney Grubu hastalarının TME artroskopi bulguları.....	71
Tablo 9:	Kontrol Grubu hastalarının TME artroskopi bulguları.....	71
Tablo 10:	Gruplar arası erken dönem postoperatif	73
	ağız kapalı VAS skorlarının karşılaştırılması (p<0.05)	
Tablo 11:	Gruplar arası erken dönem postoperatif	74
	ağız açıkVAS skorlarının karşılaştırılması (p<0.05)	
Tablo 12:	Deney Grubu hastalarının analjezik ilaç kullanma saatleri...	75
Tablo 13:	Kontrol Grubu hastalarının analjezik.....	76
	ilaç kullanma saatleri	
Tablo 14:	Gruplar arası analjezik ilaç kullanma	76
	miktarlarının karşılaştırılması (p<0.05)	
Tablo 15:	Gruplar arası uyuma zamanlarının	77
	karşılaştırılması (p<0.05)	
Tablo 16:	Gruplar arası uzun dönem takip ağız kapalı	78
	VAS skorlarının karşılaştırılması (p<0.05)	
Tablo 17:	Gruplar arası uzun dönem takip ağız açık	78
	VAS skorlarının karşılaştırılması (p<0.05)	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: TME anatomisi (lateral kesit)	6
Şekil 2: Eklem kapsülü ve ligamanlar.....	13
Şekil 3: Rod lens sistemi (www.ebme.co.uk).....	20
Şekil 4: Fiberoptik ışık (dictionary.zdnet.com).....	20
Şekil 5: Bir nöronun yapısal şeması.....	25
Şekil 6: Dorsal root ganglionun (spinal ganglion) lokalizasyonu.....	26
Şekil 7: Glutamat transmitterin sinaptik kleftte salınımı ve reseptörleri .	27
Şekil 8: S(+)-ketamin.....	35
Şekil 9: R(-)-ketamin.....	35
Şekil 10: S(+)-ketamin ve R(-)-ketaminin optik aktif merkeze..... göre kimyasal şekilleri	37
Şekil 11: NMDA reseptörleri.....	41
Şekil 12: Opioid reseptörleri.....	42
Şekil 13: GABA reseptörleri.....	43
Şekil 14: Deney Grubu ve Kontrol Grubunun erken dönem ağız73 kapalı VAS skorlarının grafiksel olarak karşılaştırılması	
Şekil 15: Deney Grubu ve Kontrol Grubunun erken dönem..... 75 ağız açık VAS skorlarının grafiksel olarak karşılaştırılması	
Şekil 16: Gruplar arası uzun dönem takip ağız kapalı 79 VAS skorlarının grafiksel olarak karşılaştırılması	
Şekil 17: Gruplar arası uzun dönem takip ağız açık 79 VAS skorlarının grafiksel olarak karşılaştırılması	

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: TME anatomisi	7
(ağız kapalı pozisyonda artiküler disk kondil ilişkisi)	
Resim 2: TME anatomisi	7
(ağız açık pozisyonda artiküler disk kondil ilişkisi)	
Resim 3: Sinoviyal membran (artroskopik görüntü).....	10
Resim 4: Sinoviyal subintima tabakasındaki delikli kapiller.....	11
Resim 5: Aurikulo temporal sinir	15
(TME lateral kapsül üzerinde diseksiyonu)	
Resim 6: Masseterik sinir	15
(mandibular çentik seviyesinde diseksiyonu)	
Resim 7: Rod lens sistemi (photonics.usask.ca).....	20
Resim 8: Fiber optik ışık (www.novec.com).....	20
Resim 9: Holmlund Helsing çizgisi (tragal-lateral kantus çizgisi).....	22
Resim 10: Nosiseptörlerin vücuttaki dağılımının bir örneği.....	28
Resim 11: Ketaminin toz hali.....	36
Resim 12: Hasta muayenesi	50
(fonksiyonda palpasyon ile ağrı ve eklem sesi muayenesi)	
Resim 13: Hasta muayenesi (pasif hareketlerle TME muayenesi).....	50
Resim 14: MRI ile tespit edilen anteriore deplase	51
artiküler disk görüntüsü	
Resim 15: MRI'da ağız açık pozisyonda normal kondil disk ilişkisi....	51
Resim 16: Sefazol 1g i.v flakon (Mustafa Nevzat).....	56
Resim 17: 2,4 mm Karl storz TME artroskopik uç.....	57
Resim 18: Artroskopik enstrümanlar.....	57
Resim 19: Tragokantal çizginin belirlenmesi.....	58
Resim 20: Antibiyotik emdirilmiş tamponun	58
kulak yoluna yerleştirilmesi	
Resim 21: TME kapsülünün şişirilmesi	58
amacıyla 2cc izotnoik solüsyonun enjeksiyonu	
Resim 22: TME diagnostik artroskopisi sağlıklı sinoviyum.....	59

Resim 23: TME artroskopisi çift trokar yöntemi.....	60
Resim 24: Artroskopik sonda ile TME	62
içindeki adezyonların ayrılmaya çalışılması	
Resim 25: Artroskopik forseps ile TME içindeki	62
düzensiklerin uzaklaştırılmaya çalışılması	
Resim 26: TME artroskopisi bitiminde 2cc'lik	63
çalışma ilacının enjeksiyonu	
Resim 27: Ketalar 50mg/ml (Pfizer).....	63
Resim 28: Tilcotil flakon 20mg i.m/i.v (Roche).....	64
Resim 29: TME kapsülü içinde fibrilasyonlar.....	69
Resim 30: TME kondil yüzeyi üzerindeki perforasyon.....	69
Resim 31: TME kapsülü içinde adezyonlar.....	69
Resim 32: TME sinoviyumda peteşi.....	70
Resim 33: TME sinoviyumda vaskülaritede artış.....	70
Resim 34: TME sinoviyumda vaskülaritede artış.....	70
Resim 35: TME sinoviyal dokuda kondromalazi seviye II.....	70
Resim 36: Fibrilasyonların künt sonda ile küretajı.....	70
Resim 37: Adezyonların künt sonda ile küretajı.....	70
Resim 38: Vaskülaritede artış.....	86
Resim 39: Perforasyon.....	86

KISALTMALAR LİSTESİ

A.A.A.D:	Ağız Açık Ağrı Değeri
A.D.F:	Artroskopi Değerlendirme Formu
A.K.A.D:	Ağız Kapalı Ağrı Değeri
A.K.M:	Analjezik Kullanım Miktarı
A.O.F:	Aydınlatılmış Onam Formu
AMPA:	α -Amino-3-hidroksi-5-Metil-izoksazolepropionik Asit
CGRP:	Calcitonin Gene Related Peptit
CYP:	Sitokrom P
E.T.F:	Erken Dönem Takip Formu
fMRI:	fonksiyonel Beyin MRI
GABA:	γ -Amino Butirik Asit
H.T.F:	Hasta Takip Formu
IASP:	Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği
IL:	İnterlökin
iGluRs:	İyonotropik Glutamat Reseptörleri
İNOS:	İndüklenebilen NO Sentezleyici
LD50:	Letal Doz
LTM:	Düşük Eşikli Mekanoreseptörler
MAK:	Minimum Alveolar Konsantrasyon
MRI:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
n:	Sayı
nAch:	Nikotinic Asetil Kolin Reseptörleri
NKA:	Nörokinin
NMDA:	N-metil-d-aspartat
NO:	Nitroz Oksit
NP:	Nöropatik Ağrı
NRS:	Numeric Rating Pain Scores
NS:	Nosiseptife Özel
NSAİİ:	Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaç
PA:	Primer Afferent Nöron

HKA:	Hasta Kontrollü Analjezi
PGE₂:	Prostaglandin E ₂
PSP:	Fensiklidin
SG:	Spinal Ganglion
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TG:	Trigeminal Ganglion
TME:	Temporo Mandibular Eklem
TMJ:	Temporo Mandibular Joint
TNF:	Tümör Nekrotizan Faktör
VAS:	Visual Analogue Scale
WDR:	Geniş Dinamik Alan

SİMGELER LİSTESİ

α : alpha

β : beta

γ : gamma

δ : delta

κ : ka

σ : sigma

μ : mikro

1. ÖZET

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ARTROSKOPİSİNDE İNTRAARTİKÜLER KETAMİNİN POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ

Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıkları, hastaların ciddi ağrı duymalarına ve fonksiyon kaybına neden olur (87). Birçok cerrah konservatif yöntemlerle tedavi edilemeyen eklem rahatsızlıklarında, morbidite ve çalışma zamanının daha kısa olmasından dolayı artroskopiyi tercih etmektedir (25). Diagnostik değerine ek olarak artroskopinin terapötik değeri de bulunmaktadır. Artroskopik işlem, genellikle fizyolojik salinle, eklemin superior boşluğunun lavajını takiben kör trokarla fibrotik adezyonların lizisini içerir (17, 25, 55, 85, 115).

Cerrahi işlem sırasında, C liflerinde sürekli stimülasyon oluşturan ağrılı uyaranlar, dorsal boynuzdaki nöronlarda aktivite artışına neden olur. Bunun sonucunda santral sensitizasyon ve hiperaljezi gelişir (67).

TME artroskopisi sonrası, postoperatif ağrının kontrolü için uzun etkili lokal anestezikler (bupivakain) ve opioidler (morfin) kullanılmıştır (15, 21, 34, 94). Ketamin, postoperatif ağrının önlenmesinde intraartiküler olarak diz artroskopilerinden sonra kullanılmıştır (15, 21, 94).

Ketamin, 30 yıldır kullanılan, en az kardiyovasküler depresan etkisi olan, analjezik ve lokal anestezi özelliği olan tek anestezi ajandır. Daha önceki çalışmalarda ketaminin ağrı üzerinde periferik etkisi olduğu bildirilmiştir. Ketaminin periferik analjezik etkisinin temeli periferik sensör aksonlardaki N-Metil-D-Aspartat'ın (NMDA) iyonotropik glutamat reseptörünün varlığına dayanır. Ketamin, NMDA reseptör aktivasyonunu bloke eder (9, 15, 21).

Bu çalışmanın amacı, TME artroskopisinden sonra postoperatif ağrının önlenmesinde intraartiküler ketaminin analjezik etkisini araştırmaktır.

Anahtar Kelimeler: TME, artroskopi, ketamin, postoperatif ağrı

2. SUMMARY

POSTOPERATIVE ANALGESIA AFFECT OF INTRA ARTICULAR KETAMINE ADMINISTRATION AFTER TMJ ARTHROSCOPY

Temporomandibular joint disorders cause severe pain and function release (87). Several surgeons prefer arthroscopy for temporomandibular joint disorders which can not be treat with conservative methods, because of less morbidity and short working time (25). TMJ arthroscopy is used in diagnosis and treatment of pain at this region. As the arthroscopy is valuable for diagnosis, it has also therapautic affects. The steps of arthroscopic technique are, the irrigation of the superior fossa of the TMJ with saline solution, then lysis of fibrotic adhesions with blind trocar and manipulation of the mandibula (17, 25, 55, 85,115).

In response to repeated painful stimuli generated by repetitive stimulation of C fibers, the dorsal horn neurons engage in progresively increased activity postoperatively (67).

Local anaesthetics (bupivacaine) which have long half life and opioids (morfin) were used for postoperative pain control after the TMJ arthroscopy (15, 21, 34, 94). Following the knee arthroscopies intra-articular ketamine injection has been used for controlling the pain (15, 21, 94).

Ketamine has been used for 30 years. It has analgesic, local anaesthetic and less cardiovascular depresant affect. Previous studies showed that ketamine has analgesic affects on peripheric pain. The bases of the peripheric analgesic affect of ketamin depends on the peripheric NMDA ionotropic receptor of the glutamate. Ketamine blocks the activation of the NMDA receptor (9, 15, 21).

The aim of this study is the evaluation of the analgesic affect of intra-articular ketamine injection on postoperative pain following the TMJ arthroscopy.

Key Words: TMJ, arthroscopy, ketamine, postoperative pain

3. GİRİŞ VE AMAÇ

TME rahatsızlığı olan hastalar sıklıkla ağrı şikayeti ile doktora başvururlar. Tedavinin başlıca amacı ağrının ortadan kaldırılmasıdır. Rahatsızlığın nedeni ve boyutuna göre hastaya analjezik / antiinflamatuvar ilaç verilir ya da oklüzal splint tedavisine başlanır. Konservatif tedaviden yarar sağlanamayınca tercihen artrosentez ya da artroskopik cerrahi ile TME lavajı ve lizisi yapılır (87).

Endoskopik cerrahinin gelişmesi ile birlikte, TME disfonksiyonlarının tedavisinde TME artroskopisi ilk defa Dr. Masatoshi Ohnishi tarafından 1975 yılında uygulanmıştır (86). Bu teknik ile önceleri açık eklem cerrahisi ile tedavisi düşünülen TME dejenerasyonları ve internal düzensizlikler konservatif endoskopik cerrahi ile tedavi edilmeye başlanmıştır (55, 64).

Artroskopik cerrahi konservatif bir cerrahi işlem olmasının yanı sıra Jaksch W ve ark.'nın (67) belirttiği şekilde cerrahi işlem sonrası oluşan hiperaljezi ve santral sensitizasyon sonucu hastaların ağrı şikayetlerinin kontrol altına alınmasında zorluklarla karşılaşılabilir.

Spinal kordda (dorsal kökte), spinal gangliada (SG) ve 5, 7, 9, 10. kafa sinir çiftlerinin sensori ganglialarında bulunan primer afferent (PA) nöronlar ağrı iletimindeki başlıca yapılardır (82, 109, 137). Ağrılı uyaran sonucunda PA aksonlarında oluşan aksiyon potansiyeli ile ağrı sinyalleri oluşur. PA'lar tarafından taşınan sinyaller sinaptik bağlantılarda nörotransmitterler ile daha üst seviyedeki ağrı yollarına iletilirler (137).

Ağrı iletimi vücudun koruyucu mekanizmalarından biridir. Ağrının algılanmasına göre vücut savunma mekanizması devreye girer; postür değişir, refleks hareketleri devreye girer, tepki verir. Kronik ağrı ise fizyolojik ağrıdan farklı olarak herhangi bir koruyucu etkiye sahip değildir. Kronik ağrılarda santral sensitizasyona yol açan glutamerjik sinyallerin sinaptik etkilerinin artmasıyla hiperaljezi, *ağrılı uyarılara aşırı cevap* veya allodinia, *ağrı oluşturmayacak uyarılara cevap* ve bazen çevre sağlam dokularda spontan ağrı oluşur (13, 137).

Doku yaralanmalarında sinir uçlarındaki reseptörleri aktive eden ve ağrı duyusunu devreye sokan mediatörler salgılanmaya başlar. Glutamat, PA'ların asıl nörotransmitteridir (137).

Glutamatın, PA'nın deri ve eklemlerdeki periferik terminallerinden salınarak nörojenik enflamasyonu başlattığı düşünülmektedir. Glutamat, postsinaptik bölgede iyonotropik reseptörlerden üçü ile etkileşir. Bunlar N-metil-d-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5metil-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainattır (13, 137).

PA nöronların nosiseptif algılamadaki mekanizmalarından NMDA reseptörleri araştırmacıların ilgisini çekmiştir.

Ketaminin opioid, muskaranik ve NMDA reseptörleri gibi birçok reseptörle etkileşmekte olduğu tespit edilmiştir (126).

NMDA reseptörleriyle antagonist etkileşime giren ketaminin, nosiseptif ağrı kontrolünde kullanılabileceği hipotezi ortaya atılmıştır . Ketaminin, subanesteziik dozlarda (<1 mg/kg) intravenöz, intramuskular, oral, nazal ve dermal yollardan kullanımı ile nosiseptif ağrı kontrol edilmeye çalışılmıştır (2, 4, 21, 120, 126).

Cerrahi sahada oluşan travma, kapsül içerisinde ve çevre dokularda oluşan ödem ve travmaya bağlı reaktif cevaplar, postoperatif dönemde hasta konforunu azaltmaktadır (140).

Artroskopik işlemler sırasında intraartiküler uygulanan anesteziik ajanların postoperatif ağrı kontrolünde etkili olduğu bilinmektedir, ancak bu ajanların etki süreleri kısadır (10).

Ketaminin NMDA reseptörleriyle etkileşerek santral sensitizasyona karşı etkili olma olasılığından yola çıkarak, intraartiküler ketamin uygulamasının, TME artroskopik cerrahi sonrası oluşan ağrının kontrolünde etkili olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada, ketaminin subanesteziik dozda (0.5 mg / kg) intraartiküler enjeksiyonunun postoperatif ağrı kontrolündeki etkinliği, plasebo (%0.9 izotonik sodyum klorür) kontrollü olarak araştırılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Temporomandibular Eklem

TME diğer eklemlerden daha özel bir yapıya sahiptir. Hareketlerini düzenleyen kemik, kas ve kıkırdak yapılarının yanı sıra diş gibi çok sert dokuların da fonksiyon sırasında eklem üzerinde direkt etkileri vardır.

TME bilateral simetrik hareket eden, diartroidal yapıda bir eklemdir. Aynı zamanda menteşe ve kayma hareketini yapabilen ginglimoartroidal tipte, sinoviyal bir eklemdir.

TME, vücut ağırlığına göre değişen oklüzal kuvvetlerin oluşturduğu, şiddetli ve komplike durumlarla karşılaşır (104).

TME diğer eklemlere göre filogenetik olarak daha yeni bir yapıdır ve ilk olarak memelilerde oluşmuştur (104).

TME temporal kemik ile mandibula arasında bulunan eklemdir. Temporal kemiğin skuamoz parçasının mandibular fossası (glenoid fossa) ile mandibular kemiğin kondil başı arasında görev yapar. Sağ ve sol olmak üzere iki tanedir.

Artiküler disk bu iki kemik arasında bulunur ve eklemi alt ve üst iki kompartımana ayırır (Şekil 1).

Eklem yapıları,

1. Kemik yapılar
2. Kıkırdak yapılar
3. Artiküler disk
4. Retrodiskal dokular
5. Eklem kapsülü
6. Sinoviyum
7. Sinoviyal sıvı
8. TME ligamanları

4.1.1 Kemik yapılar

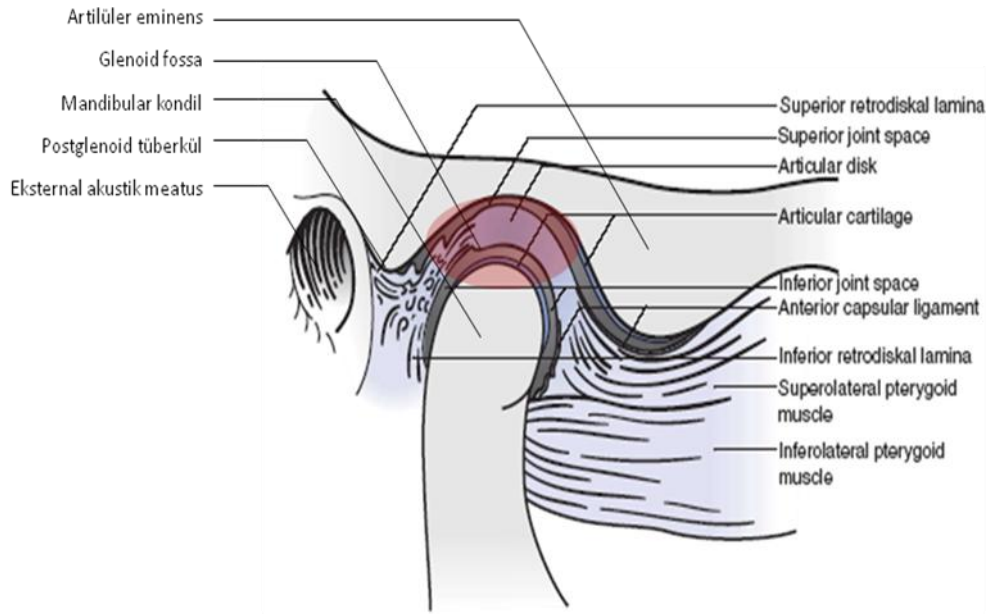
Temporal kemik;

Skuamoz parçasının artiküler yüzeyi, avasküler fibrotik bağ dokusundan oluşmuştur. Artiküler yüzeyin yük gelen bölümlerindeki bu yapı daha kalındır.

TME ile ilgili temporal kemik oluşumları anteriorda artiküler tüberküle dönüşen artiküler eminens, ortada glenoid fossa, posteriorda timpanik plate ve postglenoid tüberküldür (103).

Artiküler tüberkül, artiküler eminensin lateral bölgesidir ve kapsül ile lateral temporomandibular ligamanın yapıştığı yüzeydir.

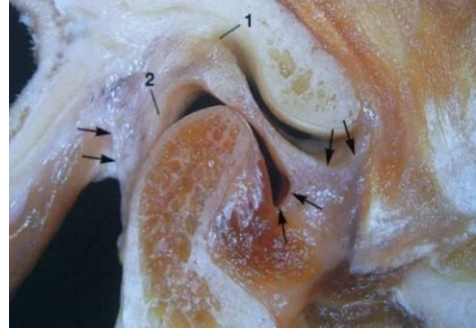
Glenoid (mandibular) fossa, kondilin oturabileceği bir oyuktur. Bu ince yapının hemen üstünde kranial fossa yer alır.



Şekil 1: TME anatomisi (lateral kesit)



Resim 1 TME anatomisi (ağız kapalı pozisyonda artiküler disk kondil ilişkisi)



Resim 2 TME anatomisi (ağız açık pozisyonda artiküler disk kondil ilişkisi)

Artiküler eminens zigomatik çıkıntının altında bulunan güçlü bir yapıdır.

Timpanik plate, eksternal akustik meatusun anteriorunda vertikal olarak uzanan yapıdır.

Postglenoid tüberkül, glenoid fossanın arka duvarını oluşturan skuamoz parçanın bir uzantısıdır. Kapsül ve retrodiskal pedin yapıştığı bölgedir.

Mandibula;

Mandibula ramusunun en tepe bölgesi, eklem başı olarak görev yapan mandibula kondilidir.

Kondil, mediolateral yönde yaklaşık 20 mm, anteroposterior yönde yaklaşık 10 mm büyüklüğünde olan yuvarlak bir yapıdır (103).

Kondil artiküler yüzeyi, avasküler fibrotik bağ dokusundan oluşmuştur. Artiküler yüzeyin yük gelen bölümlerindeki bu yapı daha kalındır.

4.1.2 Kıkırdak yapılar

TME'yi oluşturan kemik yapıların üzeri fibrotik bağ dokusu ile örtülmüştür. Bu yapı avaskülerize tipte olup sinoviyal sıvı ve kemik yapıdan difüzyon yolu ile beslenir. Bağ dokusunun kalınlığı üzerine gelen basınç kuvvetleri ile değişkenlik gösterir. Daha fazla yük alan bölgelerde bu yapı daha kalındır. Bu sayede üzerine gelen basınçlara karşı elastik bir karaktere bürünür ve aşırı yükleri absorbe edebilir.

4.1.3. Artiküler disk

TME, artiküler disk ile alt ve üst kompartımana ayrılır.

Artiküler disk, yoğun fibrotik bağ dokusundan oluşmuştur.

Merkezde avasküler ve anöronal bir yapı gösterirken, daha az basınç gösteren yüzeylere doğru sinir iletisi alır ve vaskülerize hale gelir.

En yoğun yük gelen bölgesi lateral yüzeyidir ve perforasyonlar genelde bu bölgelerde görülür.

Artiküler disk 3 banda ayrılır; anterior bant, intermediate bant, posterior bant. Artiküler eminens'in eğimine bağlı olarak disk kalınlığı değişmekle birlikte, intermediate bant diskin en ince bölgesidir. Anterior bant daha kalın, posterior bant ise en kalın bölgesidir. Bunlar arasındaki oran, anteriordan posteriora doğru, genelde 2:1:3 şeklindedir (103) (Resim 1).

Diskinin normal pozisyonu, saat 12 pozisyonu şeklinde tarif edilir. Bu tanım, kondilin lateral orta noktasına yerleştirilen bir saat düşünülduğünde, saat 12'yi gösteren akrep yelkovan pozisyonunun, artiküler diskin posterior sınırının kondil ile olması gereken ilişkisini tarif etmesinden yola çıkılarak yapılmıştır (Resim 1, Şekil 1).

Artiküler disk, yoğun olarak kollajen bağ dokusundan meydana gelir ve demetsel bir yapı gösterir. Kollajen dışında proteoglikan ve elastik lifler de bulunur. Kollajen demetler diskin uzun aksına paralel bir şekilde anteroposterior yönde uzanır. Anteriorda ve posteriora bant şeklini alıp birleşirler. Bu demetler içerisinde mediolateral yönde uzanan kollajen lifler de görülebilir. Bantı aşır anteriora ya da posteriora doğru uzanan lifler diskin çevre anterior ve posterior yapışma yerlerine uzanırlar.

Diski oluşturan kollajen lifler aynı zamanda tüm disk etrafında yayılarak, diskin kapsüle ve kondil başına tutunmasını da sağlar. Kondil başına medial ve lateral yüzeyden bağlanan lifler aynı zamanda diskin kondil başı ile eş zamanlı çalışmasını sağlar.

Eklem içi düzensizlikleri olan hastalardan alınan örneklerde, eklem diskinin sağlıklı bireylere göre daha rijit bir hal aldığı belirlenmiştir (134).

4.1.4. Retrodiskal dokular

Posterior ataşman, retrodiskal doku veya bilaminer zone olarak da adlandırılabilir.

Üç tabakadan oluşur; 1-superior lamina, 2-retodiskal ped, 3-inferior lamina.

Superior lamina, elastik lifler içerir ve artiküler diskin arka üst kısmını kapsül, postglenoid tüberkül ve timpanik yüzeye bağlar.

Retrodiskal ped, gevşek kollajen, elastik lifler, yağ dokusu içerir. Damardan zengindir ve sinir uçları bulunur. Diskin anterior hareketinde buradaki venöz pleksus kan ile dolar.

İnferior lamina, kollajen liflerden oluşur ve diskin arka alt kısmını kondile bağlar.

Kondil başına bağlı alt tabaka, diskin kondil başına stabilizasyonunu sağlar. Anterior disk deplasmanı, bu tabakanın aşırı gerilip görev yapamaz hale geldiği durumlarda ortaya çıkar.

Üst tabaka daha çok ağız kapama sırasında diski geri çekmekle görevlidir. Anterior disk deplasmanı oluşmasında daha az öneme sahiptir.

4.1.5. Eklem kapsülü

Fibröz bir yapıda olan eklem kapsülü oldukça incedir. Temporal kemik ve mandibula kondilinin eklem yüzeylerini tamamiyle örter. Medial ve lateralde ligamanlarla desteklenmiştir.

Eklem kapsülünün iç yüzeyi, vasküler sinoviyal membran ile kaplanmıştır. Nosiseptör de içeren bir çok sinir reseptörü bulunur.

Superiorda, temporal kemik eklem yüzeyi kenarına bağlanır. İneriorda, kondil boynuna bağlanır. Medialde, medial kollateral ligaman ile birleşir. Lateralde, lateral kollateral ligaman ile birleşir. Anteriorda, lateral pterygoid kasın üst karnı ile birleşir. Posteriorsa, retrodiskal ped boyunca uzanır.

Posterior kısmı elastik lifler içerir ve kondil hareketlerine uyum sağlar. Anterior kapsül duvarı gevşek bağ dokusu yapısındadır.

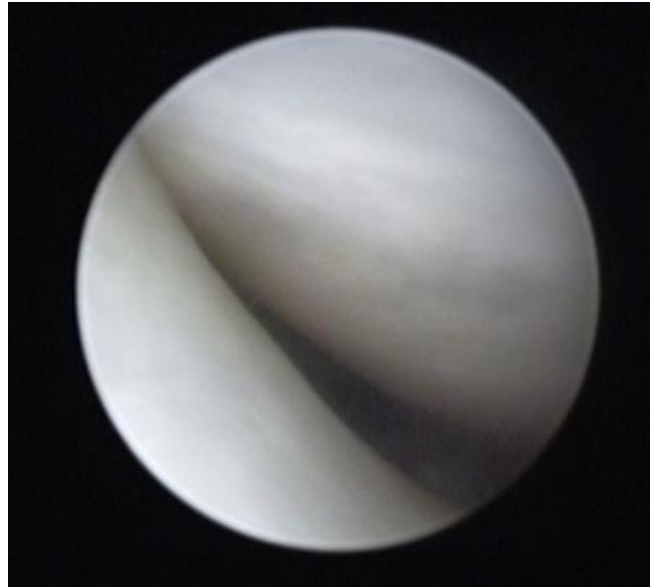
Artiküler disk, anteriorda kapsül ile sıkı bir bağ yapar ve bu noktada lateral pterygoid kas, disk ve kapsül ile ataşman yapar. Posteriorde eklem diski ve kapsül retrodiskal yapı aracılığıyla ilişki halindedir (103).

Kapsül, eklem kompartımanının devamlılığını sağlar ve dış kuvvetlere karşı eklemi korur.

4.1.6. Sinoviyum

Sinoviyum kelimesi Latince ‘yumurta ile’ anlamındadır. Nedeni ise ürettiği sıvının yumurta akına benzemesindedir.

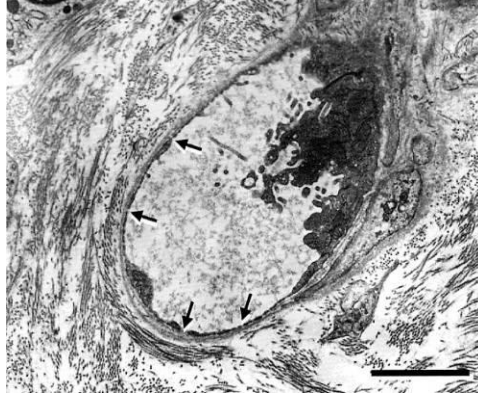
TME’de sinoviyum, süt beyaz renge yakın ince bir yapı olup, artiküler disk ve kondiler kırık dışındaki tüm eklem iç yüzeyini örter (Resim 3).



Resim 3: Sinoviyal membran (artroskopik görüntü)

Sinoviyal membran, yüzeyde sıralanan hücre tabakası (sinoviyal intima) ve bunun altında bağ doku tabakasından (sinoviyal subintima) oluşan özel bir yapıya sahiptir.

Key (75), sinoviyal membranı aerolar, fibrotik ve adipöz olarak 3 farklı tipte sınıflandırmıştır. Tüm sinoviyal tiplerin ortak özelliği, bağ dokusu tabakasında delikli kapiller içermeleridir (Resim 4).



Resim 4: Sinoviyal subintima tabakasındaki

delikli kapiller (Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N,

Suzuki A, Kawano Y, Maeda T. (2003). Synovial membrane in the temporomandibular joint--its morphology, function and development. *Arch Histol Cytol*, 66(4):289-306.)

Aerolar tip, subintima tabakası yoğun damarsal ağ içeren, gevşek bağ dokusu yapısındadır. Kalın bir hücresel tabaka içerir. Bunun tersine, fibrötik tip ince bir hücre tabakası bulunan ama yoğun bağ dokusu içeren bir yapıdadır. Adipöz tip, ilerleyen yaş veya patolojik durumlarda, artan yağ hücreleri bulunduran bir yapıdadır (104).

Sinoviyal membran, kondil ve glenoid fossa yüzeylerindeki yük dağılımına göre kendini modifiye eder. Daha çok yük gelen yüzeylerde kalınlaşır (11).

Sinoviyal membranın görevlerinden biri, eklem boşluğundaki doku artıklarını uzaklaştırmaktır. Aşırı yüklenme sinoviyumun bu görevini aksatabilir. Kompresyon kuvvetlerinin farklılaşmasıyla oluşan disk perforasyonları sinoviyal sıvı içeriğinin değişmesine ve lubrikasyonun azalmasına yol açabilir (11).

Sinoviyumda 2 tip hücre bulunur. Bunlar:

1- Makrofaj benzeri Tip A hücreleri

2- Fibroblast benzeri Tip B hücreleri

TME sinoviyal membran ve sıvının asıl hücrelerinin Tip B hücreleri olduğu düşünülmektedir (66).

Tip A hücreleri makroaj hücreleri gibi sinoviyal sıvı içerisindeki ekstraselüler komponentleri, antijenleri absorbe eder veya ayrıştırırlar (106). Bununla birlikte immün reaksiyonlarda da görev alırlar (104).

Tip B hücreleri Tip I ve Tip II kollajen, fibronektin, glikosaminoglikan (hyaluronik asit) yapımında görev alırlar (104).

Özellikle hyaluronik asit, eklem hareketlerinin yumuşak bir şekilde yapılabilmesi için sinoviyal sıvının vizkozitesinin korunmasını sağlar.

Sinoviyal membranın yüzeyel tabakası bir hücreler ağı ile kaplıdır. Dokuyu oluşturan daha çok Tip B hücreleridir. 2-3 kat hücreden oluşan tabakanın alt sıralarındaki hücrelerden bir kaç eklem boşluğuna uzanan çıkıntılara sahiptir. Bu yapının neden böyle olduğuna dair henüz net bir açıklama yapılamamıştır. Ancak Nozawa_Inogue ve arkadaşları (104), üst sıradaki hücrelerin, bariyer ve sinoviyal sıvı içeriğinin dengelenmesinde görev aldıkları, daha alt tabakadaki hücrelerin uzantılarının ise sinoviyal sıvı içeriği, viskozitesi ve eklem kavitesi basıncının algılanmasında duyu aygıtı olarak çalıştığı yönünde öngöründe bulunmuşlardır.

İntima tabakasının hemen altında bulunan damardan zengin yapı sinoviyal membranın ve sinoviyal sıvı içerisine verilecek besin partiküllerinin taşınmasını sağlar.

Sinoviyal sıvı içerisindeki besin partikülleri eklem iç yüzeyine bakan avasküler kıkırdak ve fibröz yapıların beslenmesini sağlar.

4.1.6.1. Sinoviyal sıvı

TME'nin hacmi yaklaşık 2 cc'dir. Bu boşluğu, sinoviyal sıvı doldurmaktadır. Sinoviyal sıvının içerisinde hyaluronik asit, glikoproteinler, proteoglikanlar, komplemanlar, fibronektin, lizozomal enzimler ve eriyik komponentler bulunmaktadır. Özellikle yüksek miktarda albümin ve düşük seviyede α -2 globülin

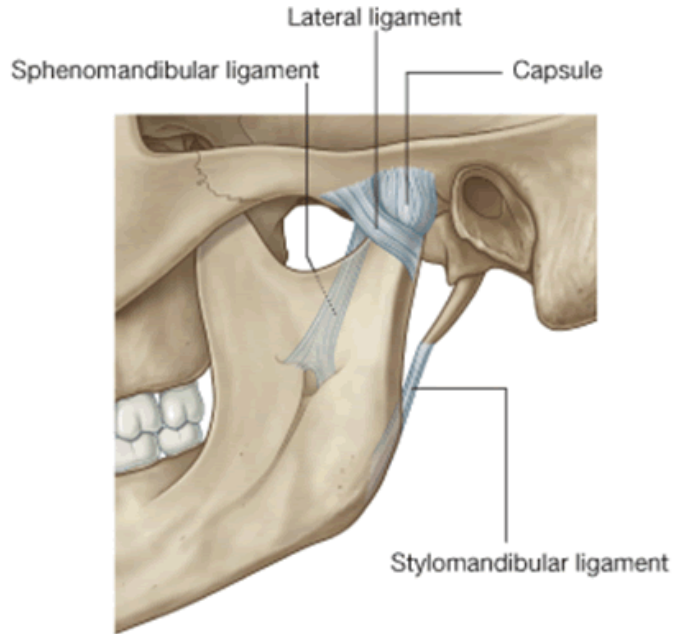
bulunmaktadır. Eklem sıvısında bulunan alkalenfosfataz, kondrositler tarafından salgılanmaktadır. Hyalorunik asit sinoviyal sıvının viskozitesini artırır (132).

Biyokimyasal analizler sonucunda, temporomandibular rahatsızlığı olan hastaların sinoviyal sıvılarında, kemik yıkımını başlatan enflamasyonlarda yer alan interlökin (IL)-1,6,8, tümör nekrotizan faktör (TNF)- α gibi çeşitli sitokin aktivelerinde artış olduğunu saptanmıştır (50, 104).

4.1.7. TME ligamanları

Kollajen yapıda olan TME ligamanları, eklem hareketlerini sınırlarken, eklem gelen aşırı kuvvetleri absorbe ederek oluşacak travmayı minimuma indirirler.

Kollateral, kapsüler ve temporomandibular ligamanlar fonksiyonel, diğer iki ligaman olan sphenomandibular ve stylomandibular ligamanlar ise aksesuar ligaman olarak bilinirler (Şekil 2).



Şekil 2: Eklem kapsülü ve ligamanlar

Kollateral ligaman: Kollateral ligaman, kondile medial ve lateral yüzeyinden yapışır. Artiküler disk kondile sabitler ve disk-kondil hareketlerinin senkronize olmasını sağlar. Kollajen bağ dokusu yapısında olduğundan esnemez.

Kapsüler ligaman: Kapsüler ligaman, üstte temporal kemik ve altta mandibular kondile yapışarak eklemi kılıf gibi sarmıştır. Eklemi ve disk çevreleyerek diske medial ve lateralden kollateral ligaman devamında bağlanır. Kapsüler ligaman, medial, lateral ve inferior kuvvetlere karşı gelir ve eklemi bir arada tutar (103).

Temporomandibular (lateral) ligaman: Kapsülün lateralinde görülen kalın ligamandır. Kondilin lateral ve posterior hareketlerini kısıtlar. Birbirinden ayrı iki banttandır; 1- Dış oblik bant, 2- İç horizontal bant.

Dış oblik bant daha büyüktür. Artiküler tüberkülden başlayıp posteroinferior yönde uzanarak hemen kondilin altına yapışır. Bu bant ağız açıklığını sınırlandırır.

İç horizontal bant daha küçüktür. Artiküler tüberkülden başlar, yatay olarak kondilin lateraline yapışacak şekilde uzanır. Bu bant artiküler disk ve kondilin posterior hareketini engeller.

Sphenomandibular ligaman: Meckel kıkırdağının bir kalıntısıdır. Sphenoid kemiğin boynuzundan mandibulanın lingulasına uzanır. Mandibulanın içe ve öne hareketlerini kısıtlar.

Stylomandibular ligaman: Derin servikal fasyanın kalınlaşmasından oluşmuştur. Styloid süreçten mandibula angulusu ve ramus arka kenarına doğru uzanır. Mandibulanın öne protrüzyonunu sınırlandırmada yardımcı eder.

4.1.8. Eklem hareketleri

Dönme (rotasyon) hareketi : Ağız açılması sırasında kondil başının artiküler disk üzerinde ve yatay bir eksen etrafında dönmesidir.

Kayma (translasyon) hareketi : Ağız açılması sırasında kondil başının artiküler disk ile birlikte artiküler eminens rehberliğinde öne ve aşağı doğru kayarak tuberkulum artikülerinin altına girmesi veya bu pozisyondan normal konumuna dönmesidir.

4.1.9. TME inervasyonu

TME'nin başlıca inervasyonu nervus auriculotemporalisin dalları tarafından sağlanmaktadır. Mandibula kondil boyununun posteromedialinde bulunan sinir, kapsül boyunca posterosuperiordan, anterolateral doğrultuda kapsülü saracak şekilde ilerler (23) (Resim 5).

Nervus masseterik, mandibular çentik hizasında TME kapsülüne birkaç dal verir ve kapsülün anteromedialinin inervasyonunu sağlar (23) (Resim 6).

Bunlar dışında lateral pterygoid ve derin temporal sinirlerin de TME kapsül inervasyonunda görev yaptığı düşünülmektedir (23).

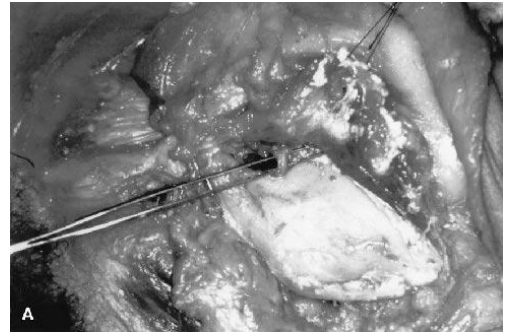
TME inervasyonunda görevli sinirler vazomotor ve vazosensör olup, sinoviyal sıvı üretiminde de rolleri vardır (19).

Fetal dönemde sempatik sinir fibrilleri, bağ dokusu kılıfında arteriyal damarlara paralel olarak uzanırlar ve bu sinirlerin terminal fibrilleri, sinoviyal dokunun içerisinde yayılır. Terminal fibriller, birçok variköz yapı meydana getirerek, olgunlaşmış ve genç hücrelerin, bunları kullanarak spesifik nörosellüler yapılar oluşturmalarını sağlar. Sempatik sinirlerin fonksiyonu, norepinefrin ve adenozin nörotransmitterleri sayesinde yürür. İkinci sinir lifleri olan sensorial fibriller, miks sinirler ile beraber bulunur. Sensorial sinirlerin majör nörotransmitteri substance P'dir. Substance P, immünostimulan ve proenflamatuar etkiye sahiptir (111).



Resim 5: Aurikulo temporal sinir (TME lateral kapsül üzerinde diseksiyonu)

(Davidson JA, Metzinger SE, Tufaro AP, Dellon AL. (2003). Clinical implications of the innervation of the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg*, 14(2):235-239.)



Resim 6: Masseterik sinir (mandibular çentik seviyesinde diseksiyonu)

(Davidson JA, Metzinger SE, Tufaro AP, Dellon AL. (2003). Clinical implications of the innervation of the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg*, 14(2):235-239.)

Artiküler diskin yapısında serbest sinir uçları ve sensorial sinir uç organları bulunur. Serbest sinir uçları ısı, ağrı ve dokunmaya duyarlı olabilir (8).

Fetüs ve yenidoğanlarda serbest sinir uçları tüm disk parenkiminde mevcut iken, erişkin bireylerde intermediate alanda tespit edilememiştir (76).

4.2. TME Rahatsızlıkları ve Tedavisi

TME rahatsızlığı, TME disfonksiyonu, TME sendromu, Miyofasiyal Ağrı Sendromu, Costen Sendromu gibi adlandırmalar, TME ve ilişkili yapıların sorunlarını kapsayan genel terimlerdir. Rahatsızlığa eşlik eden ağrı hastada, fonksiyon, konsantrasyon kaybı, stres gibi sorunlara yol açar.

TME, lokalizasyonu, işlevi, yapısı ve çalışma şekliyle diğer eklemlerden ayrı bir yere sahiptir. Ancak diğer eklemlerde oluşan akut ve kronik travmalar, artrit, sinovitis gibi lokalize sorunlar, romatizmal artrit, gut artritisi gibi sistemik rahatsızlıklar da TME'yi etkileyebilmektedir.

Bu yüzden TME rahatsızlıklarının tedavisi, farklı protokollerle yapılmaktadır. Bu protokollere karar verilirken hastalığın etyolojisi, klinik, radyografik ve laboratuvar bulguları dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

McCain JP (87), TME rahatsızlıklarını etyolojisine göre 5 ayrı gruba ayırmıştır;

Tip I Miyofasiyal Ağrı Sendromu

Tip II Dento-Fasiyal Deformite ve Maloklüzyon

Tip III Direk Makrotravma,

Tip IV İndirek Makrotravma

Tip V Sistemik Hastalık

Bunlardan Tip I hasta grubu, özenle incelenmesi gereken ve en çok karşımıza çıkan hasta profilidir. Hastaların ortak özellikleri strese bağlı şikayetlerinin artmasıdır. Hastalarda teşhis edilen diş sıkma, gıcırdatma ve strese bağlı kas spazmının mikrotravmatik şekilde eklem üzerinde yıkıcı bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (80). Bu tip hastaların tedavi protokolünde stres kontrolünün önemi büyüktür. Bu hastalarda TME rahatsızlığı, aynı zamanda stres oluşumunu da

tetikler. Bu yüzden tedavi multidisipliner bir şekilde gerçekleştirilir. Tedavi protokolü stress kontrolü ve eş zamanlı konservatif splint tedavisini takiben, cevap alınamayan olgularda artroskopik cerrahidir (87).

Tip II hastalarda tespit edilen mikrotravma, daha çok dental veya iskeletsel deformite kaynaklı olup, dental rehabilitasyon veya iskeletsel deformitenin düzeltilmesi ile erken teşhis edilen TME rahatsızlıkları tedavi edilebilir. İlerlemiş olgularda uygulanacak tedavi protokolü konservatif splint tedavisini takiben, olumlu cevap alınamayan olgularda artroskopik cerrahidir (87).

Tip III hastalarda TME veya mandibulaya direk gelen makrotravma hikayesi genelde anamnezde tespit edilir. TME rahatsızlıkları genelde erken dönemde tespit edilir. Ancak travma sonrası yavaş ilerleyen olgulara da rastlanılmaktadır. Konservatif sentrik ilişki splinti ilk basamak tedavisidir. Ancak erken dönemde cevap alınamayan olgularda artroskopik cerrahi zaman kaybetmeden uygulanmalıdır (87).

Tip IV hasta grubu daha çok trafik kazalarında oluşan, özellikle emniyet kemerinin korumasına bağlı gelişen baş boyun bölgesinin sarsılıp, kas dokularındaki zedelenmeyle ortaya çıkmaktadır. Genelde TME rahatsızlıkları ilerleyen dönemde ortaya çıkmaktadır. Tedavi protokolü 1-6 aylık sentrik ilişki splinti kullanımı sonrası değerlendirme ve gerekirse artroskopik cerrahi şeklindedir (87).

Tip V hasta grubunda tedavi protokolü daha çok, neden olan patolojinin tedavisi şeklindedir. Romatizmal artrit vakalarında artroskopik cerrahi ile debridman, parsiyel sinovektomi ve steroid enjeksiyonu yapılabilenken, tümör patolojilerinde endikasyonu tartışmalıdır. Diagnostik artroskopi yerine ileri görüntüleme teknikleri tercih edilmelidir (87).

4.2.1. TME patolojileri

Hücrel atıkların ve kimyasal enflamasyon mediatörlerinin seviyesi sinoviyal membran ve hücrelerinin temizleyemeceği bir seviyeye ulaşırsa sinovitis oluşur.

Böyle bir durumda sinoviyumdaki superfisiyal kapiller enflamasyona karşı tepki verir. Vazodilatasyona sebep olan prostaglandin E2 (PGE2) salınımı aynı zamanda TME kaspül içerisindeki sinir uçlarını uyararak ağrı oluşumuna neden olur.

'Akut sinovitis'te erken dönemde kapiller vazodilatasyon, ilerleyen dönemde hiperemi görülür. Akut sinovitisin en son devresinde ise superfisiyal vasküler yapıda obliterasyon görülür.

'Kronik sinovitis'te sinoviyal dokuda özellikle retrodiskal bölgede doku katlantılarının arttığı hiperplazi görülür.

Intra-artiküler alanda oluşan hemoraji sonrası fibrin bir ağ tabakası oluşur. Fibrin tabakaya yönelen fibroblastlar fibrotik doku yapışıklıkları oluşturursa, bu duruma 'fibrozis' denir.

Bazen bu fibroz yapışıklıklar kılısı çıkıntılar oluşturabilir.

Kaminishi ve Davis (73), fibröz yapışıklıkların fibröz bant, fibrosinoviyal bant, intrakapsüler fibrozis, diskal osseoz bant ve psödoovar şeklinde bulunabildiklerini belirtmişlerdir.

Kaminishi ve Davis (73), fibröz adezyonların orijinine ve patogenezinine göre iki hipotez sunmuşlardır: 1- TME artiküler yüzeyleri yüksek adaptasyon kapasitesine sahiptir. TME yüzeyindeki yapısal defektler adaptasyon mekanizmasının sonucu olarak adezyonlara dönüşebilir, 2- Mandibula hareketleri sırasında oluşan mikrotravma, sinovitis ve çiğneme kaslarındaki rahatsızlıklar TME kompleksine aşırı yük gelmesine neden olur. Bu durum adezyonların oluşumuna yol açabilir.

Bir adezyonun dayanıklılığı, içeriğindeki düzgün yerleşmiş kollajen demetlerin sayısına bağlıdır. Kollajen demetlerden zengin bir adezyon TME hareketlerini engelleyebilir (124).

Kılısı çıkıntılarla birlikte tüm sinoviyal dokuya yayılabilen multipl nodüler bir patoloji oluşabilir. Genelde uzun süren enflamasyon sonrası ya da sinovitis

osteoartritisin eşlik ettiği durumlarda görülür. Buna '*pigmente villonodüler sinovitis*' denir (88).

'*Sinoviyal kondromatozis*' sinoviyal membranda ender görülen bir durumdur. İntraartiküler alanda bir çok osteokartilaj yapıda cisimcikler gözlenir. Bunlardan bazıları membrana yapışık dururken bazıları eklem boşluğunda serbest halde bulunurlar. Bunlara 'gevşek eklem cisimcikleri' denir (88).

'*Romatizmal artritik sinovitis*' etyolojisi tam olarak belirlenememiş sistemik bir hastalıktır. Hastaların %85-%90'ında tespit edilen IgG'ye karşı olan romatizmal antikor faktörlerin varlığı patolojinin otoimmün olduğunu düşündürmektedir (88).

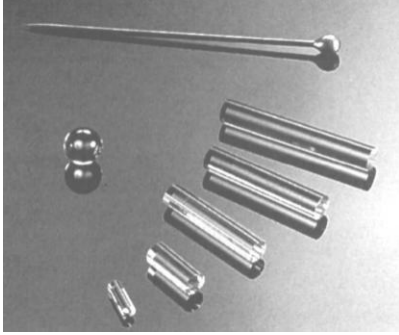
'*Psödogut*' (kondrokalsinozis)'ta eklem içerisinde pirofosfat kristalleri bulunur. Bu kristaller, sağlıklı sinoviyumda problem yaratmazlar. Gutta ise kristaller sinoviyumda, sinoviyal villilerde, kondromalazi III. devrede görülen fragmente fibrokartilaj üzerinde depolanır. Kristaller radyopak oldukları için genellikle radyografik incelemede tespit edilirler. Hastalığın şiddeti kontrol altına alınamazsa, artroskopik lavaj, biyopsi ve lokalize debridman ile kristal yapıların ve ağrı mediatörlerinin eklem içerisinden uzaklaştırılması önerilir (88).

4.3. TME Artroskopisi

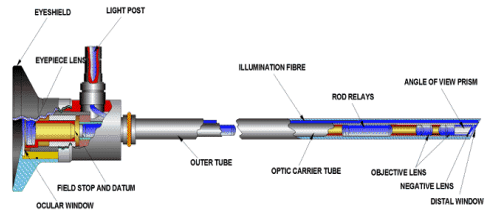
Artroskopi kelimesi yunanca 'arthros', eklem anlamındaki ve 'scopien' görmek anlamındaki sözcüklerin birleşimidir.

Ortopedi uzmanlarınca artroskopi alanı ve insan diz, omuz, dirsek, el ve ayak bileği ile kalça eklemi artroskopik cerrahisinde ulaşılan seviye TME rahatsızlıklarında kullanabileceğimiz artroskopik cerrahinin önünü açmıştır (85).

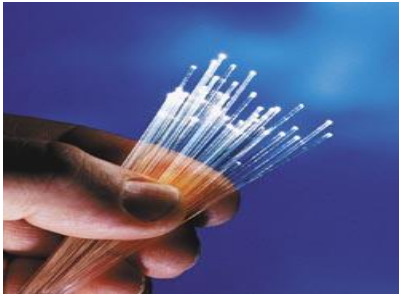
TME artroskopisi özellikle iki teknolojik gelişmenin etkisiyle yapılmaya başlanmıştır: 1960 yılında Hopkins rod lens sisteminin bulunuşu (Resim 7, şekil 3) ve 1967 yılında fiberoptik ışık sistemlerinin geliştirilmesi (42) (Resim 8, şekil 4).



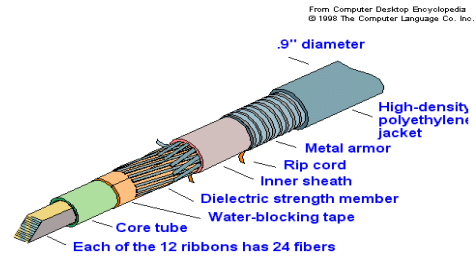
Resim 7: Rod lens sistemi
(photonics.usask.ca)



Şekil 3: Rod lens sistemi
(www.ebme.co.uk)



Resim 8: Fiber optik ışık
(www.novec.com)



Şekil 4: Fiberoptik ışık
(dictionary.zdnet.com)

‘Needle scopes’ diye adlandırılan ince artroskopların gelişimi ile TME gibi küçük eklem artroskopileri yapılmaya başlanmıştır (54, 57).

Dr. Masatoshi Ohnishi tarafından 1975 yılında Japon Stomatoloji dergisinde yayınlanan ilk raporda, Watanabe isimli araştırmacının geliştirmiş olduğu 24 nolu artroskop, ponksiyon iğnesi ve kılıf iğnesi kullanılarak yapılan ponksiyon metodu ile yapılan TME artroskopisi tarif edilmiştir (86).

İlk artroskoplarda görüntü okülere taşınır ve cerrah görüntüyü oküler sayesinde incelerdi. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte görüntü günümüzde cerrah ve ekibinin izleyebileceği monitörlere yansıtılmaktadır.

TME diğer eklemlere göre daha komplike bir anatomi ve fonksiyona sahiptir. Kafa tabanına yakın olması nedeniyle klinik ve radyografik olarak incelenmesi genelde zordur (54).

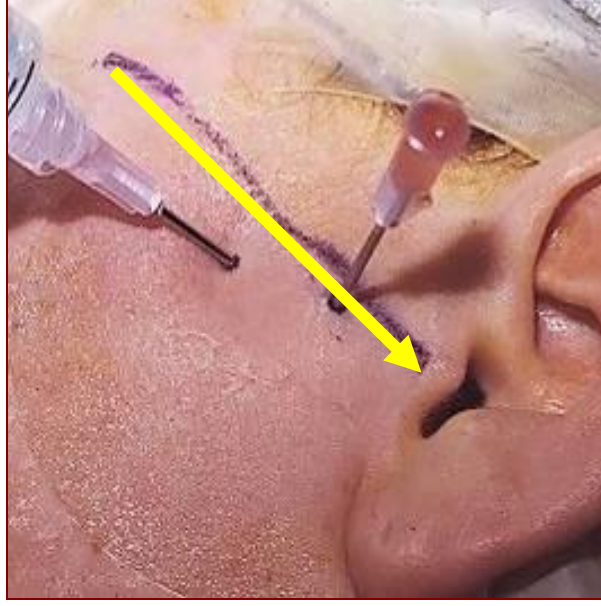
TME artroskopisinin yaygınlaşmasındaki önemli unsurlardan biri, güvenli, tekrarlanabilen ve avantajlı giriş yollarının kadavra ve hayvan çalışmaları ve klinik tecrübelerle ortaya konulmuş olmasıdır.

Hilsabeck ve Laskin (45), tavşan TME’si üzerinde yaptıkları artroskopi çalışmaları ile artroskopinin intraartiküler yapıların değerlendirilmesinde güvenli bir teknik olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Sonraları ‘Holmlund Hellsing’ çizgisi olarak tanımlanacak, lateral kantus ve tragusun en arka merkez noktası arasında çizilen hayali çizgi (tragal-lateral kantus çizgisi), Holmlund ve Gustaf (54) tarafından kadavra çalışmaları sonrasında TME artroskopisi için rehber çizgi olarak tanımlanmıştır (Resim 9).

TME artroskopisi için ponksiyon noktası, trago-lateral kantus çizgisinin 12 mm anteriorunda ve 2 mm altındadır. Artroskobun doku altındaki derinliği yaklaşık 27 mm’yi bulur. Tarif edilen giriş noktası ile fasiyal sinir, superfisiyal temporal arter ve ven korunmaktadır (54).

Bundan başka inferolateral, superior anterolateral ve endaural giriş noktaları tanımlanmıştır (96, 99).



**Resim 9: Holmlund Helsing çizgisi
(tragal-lateral kantus çizgisi)**

TME artroskopisinin gelişiminde çeşitli araştırmacılar tarafından sunulan teknik ve bilgilerle TME anatomisi ve fonksiyonu daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır.

1982 yılında , Ken-Ichiro Murakami ve Kazumasa Hoshino renkli fotoğraflar ile artroskopik anatomi göstermişlerdir (86).

1988 yılında McCain JP (85), TME artroskopisi ile ilgili operasyon tekniği ve superior eklem kavitesinin anatomisini dökümanete etmiştir.

Ortopedistler gibi maksillofasiyal cerrahlar da artroskopiyi anlatmak ve öğretmek için sempozyumlar ve el pratiği kursları düzenlemişlerdir. İlk TME artroskopi sempozyumu, Dr. Moses tarafından 1985 yılında organize edilmiştir (86).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği 1988 yılında diagnostik TME artroskopi endikasyonu ve kontraendikasyonlarını, yayımladığı bildiri ile tanımlamıştır (78).

1987 yılında Sanders tarafından artroskopik lizis ve lavaj ile çene hipomobilitate tedavisinde önderlik eden bir çalışma yayınlanmıştır (115).

Çift trokar teknikleri ve artroskopik aygıtların gelişmesiyle, operatif TME artroskopisi uygulanmaya başlanmıştır.

Elde edilen başarılı çalışmalar ve araştırmalar sonrasında TME artroskopik cerrahisinin çeşitli endikasyonlarla kullanımı yaygınlaşmıştır.

Artroskopik cerrahinin birçok yönden açık cerrahiye üstünlükleri vardır. Anatomik yapıların direk görüntülenerek patolojik dokulardan biyopsi alınması, osteoartritik fibrilasyonların uzaklaştırılması, sinoviyal dokuya steroid enjeksiyonu gibi işlemler rahatlıkla artroskopi ile gerçekleştirilebilir. Bunun yanında hastanın daha kısa süreli bir operasyon süresine maruz kalması, çene hareketlerini çok daha kısa sürede geri kazanabilmesi, hastanede kalış süresinin çok daha kısa olması da artroskopinin avantajları arasına eklenebilir.

TME artroskopisi ile biyopsi almak, lizis ve lavaj, sinovektomi, artiküler diskin sutur ile reposizyonu, lateral pterygoid kas ataşmanının disk bağlantısının zayıflatılması, posterior disk ataşmanlarının koterizasyon ile kısaltılması, eminoplasti gibi çeşitli girişimsel cerrahi işlemler yapılabilmektedir (63, 86, 92, 102 118, 123, 125).

4.4 Ağrı

Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği'nin (IASP) ağrı tanımı: 'Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir' (137).

Zararlı bir olay varlığının tespiti ve sonrasında gelişen etkileşimler *nosisepsiyon* diye adlandırılır. Primer afferent nöronlar (PA) ve bunların periferik sonlanmaları (reseptörler) nosiseptör olarak bilinirler. Reseptörler PA'ların serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörler spesifik bir zararlı uyarana karşı özelleşmişlerdir ve başka uyarılara tepkisizdirler. Ağrı sinyalinin oluşması için belirli bir eşik değeri vardır. Bu eşik değerini geçen ağırlı uyarılar nosiseptörlerde ağrı sinyalleri oluşmasına yol açar.

Nosisepsiyon potansiyel tehlikeli bir ortamda organizmanın bütünlüğünü korumak ve yaşamını sürdürebilmek için gereklidir (59).

Akut ağrı, hemen her zaman teşhis edilebilen bir doku hasarı sonucu ortaya çıkar. Ani bir gelişim ve belirgin lokalizasyon ile tanı konulması kolaydır. Sebebin ortadan kaldırılması ve doku hasarının iyileşmesi ile akut ağrı kontrol altına alınabilir. Akut ağrı genelde non-steroid antiinflamatuar ve narkotik ilaçlarla medikal tedaviye cevap verirken, eğer doğru teşhis edilemez ve tedavisi yapılamaz ise kronikleşebilir.

Eğer ağrı, 3 ila 6 aydan daha fazla devam ediyorsa kronik ağrı olarak tanımlanır. Kronik ağrı hastalığın seyri boyunca devam eder, iyileşme gerçekleşse bile geçmez. Aylar hatta yıllar boyunca nedeni belirlenmeden tekrarlayabilir.

Kronik ağrı ikincil semptomlara (anksiyete, depresyon) yol açarak yaşam kalitesinde belirgin bir düşüşe yol açabilir. Bu spontan ve şiddetli ağrının artık koruyucu bir rolü olmamasının yanında, ağrının kendisi yıkıcı bir hastalık haline gelebilir.

Eğer ağrı periferik veya santral sinir sistemindeki bir disfonksiyon şeklinde patolojinin kendisi haline gelirse, buna '*nöropatik ağrı*' (NP) denir.

4.4.1. Ağrı oluşumu

Ağrı duyusunun çoğu doku hasarı oluşturabilen mekanik, termal veya kimyasal uyarılar (zararlı uyarı) sonucu oluşur. Zararlı uyarılar sonucu belirli bir bölgede oluşan ağrıya '*somatik ağrı*' denir. Somatik ağrının oluşabilmesi için normal sinir yapılarının uyarılması gerekirken, nöropatik ağrı zararlı uyarı olmadan, nöral yapılardaki anormal durumlar sonucu oluşur.

İnsanlardaki ağrı algılaması sırasında oluşan elektriksel ve kimyasal olaylar 4 farklı olaylar zinciri şeklinde tanımlanmıştır; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon (44).

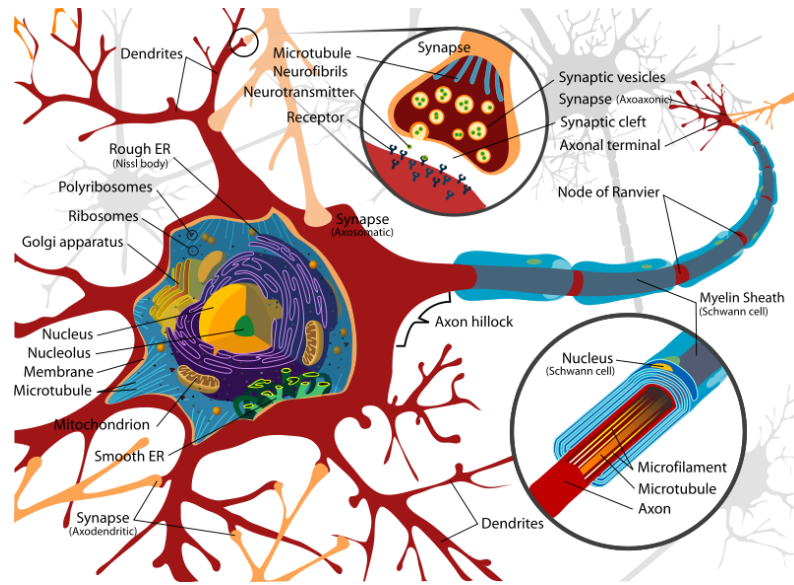
Transdüksiyon, zararlı uyarının serbest sinir uçlarında elektriksel aktivite meydana getirerek sinir uyarısı oluşturmasıdır. Transmisyon, oluşan bu uyarının santral sinir sistemine (SSS) ulaştırılmasıdır. Modülasyon, SSS'ye ulaşan sinyallerin kontrol edilip gerekirse bastırılması işlemidir. Persepsiyon ise, ağrı oluşumunun son basamağıdır, ağrı sinyallerinin daha üst seviyelere geçerek, ağrı ile ilişkili davranışlar

oluşmasına denir. Ağrı kontrolü bu basamaklardan herhangi birini durdurarak ya da etkileyerek yapılabilir.

Ağrının fizyolojisini ve anatomisini daha iyi anlayabilmek için, ağrı duyu sisteminin yapıları ikiye ayrılmıştır; periferik sinir sistemi: elektrokimyasal sinyalleri spinal korda taşır, SSS: ağrı sinyallerini beyine gönderir.

4.4.2 Periferik sinir sistemi

Periferik sinirler motor, otonomik kontrol ve duyuşal iletim yapabilen komplike bir ağ şebekesine benzetilebilir (44). Periferik sinir sisteminin yapısal başlıca ünitesi *nöron*dur (Şekil 5). *Afferent nöronlar* sinyalleri SSS'ye taşırken, *efferent nöronlar* aksonları vasıtasıyla sinyalleri ilgili periferik bölgeye taşırlar.

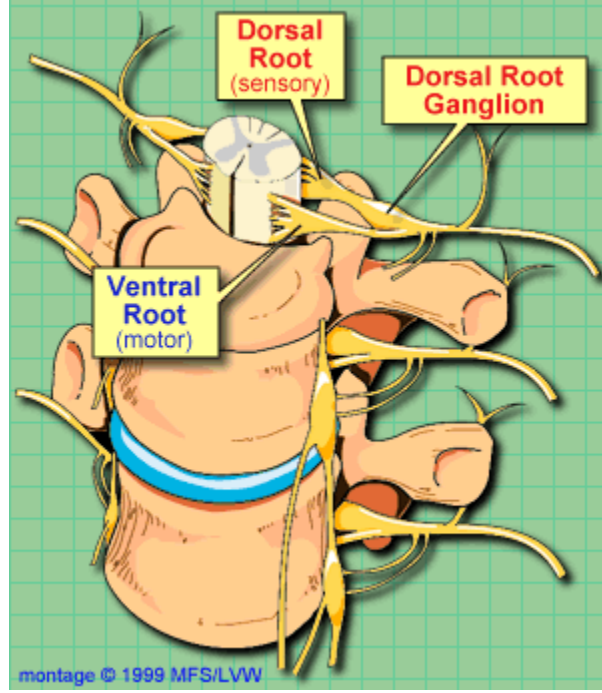


Şekil 5: Bir nöronun yapısal şeması

4.4.3. Primer afferent nöron

Primer afferent nöron spinal (dorsal root) gangliada (SG), 5, 7, 9 ve 10. kafa çiftlerinin ganglionlarında bulunur (Şekil 6).

PA'ların perikaryaları yuvarlak, oval ya da eliptik olabilir. PA'lar dendritik süreçlerden ve genellikle soma ile direk sinaptik bağlantılardan yoksundurlar.

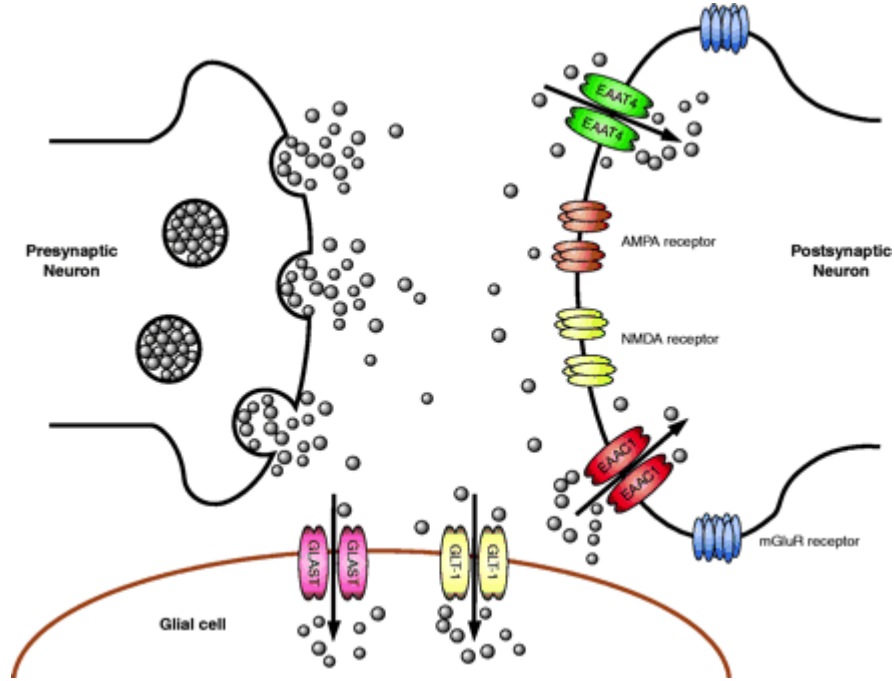


Şekil 6: Dorsal root ganglionun (spinal ganglion) lokalizasyonu

Tipik bir santral hızlı uyarıcı iletim proteini olan glutamat, PA hücrelerinin nörotransmitterleridir. Glutamat postsinaptik bölgede iyonotropik reseptör ailesinden 3 reseptör ile etkileşir; bu reseptörler tercih ettikleri agonistlerin isimleri ile anılırlar; NMDA, α -amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazolepropionik asit (AMPA) ve kainat. Bu reseptörlerin hepsi katyonlara geçirgen, Na^+ ve Ca^{++} 'lara yapısındaki elemanlara göre geçirgenliği değişen seviyelerde, iyon kanalları içerir.

Glutamat muhtemelen nörojenik enflamasyonun başlatıcısı olarak PA'ların deri ve eklemlerdeki periferik terminallerinden salınır (Şekil 7).

Nosiseptif PA hücrelerinin periferik uzantıları genellikle ince $\text{A}\delta$ (Grup III) ve C (Grup IV) lifleri ile sonlanır. $\text{A}\delta$ lifleri ince miyelinli, 1-3 μm çapında ve 5-30 m/s hızındadırlar. C lifleri miyelinsiz, 1 μm çapında ve 0,5-2 m/s hızındadırlar. Myelin varlığı iletim hızını arttırmaktadır (Resim 12).



Şekil 7: Glutamat transmitterin sinaptik kleftte salınımı ve reseptörleri (aktivasyon sırasında sinaptik bölgedeki glutamat miktarı yaklaşık 10mM iken dinlenme sırasında yaklaşık 1mM'dür.

Goldscheider (35), ilerleyen yıllarda genel bir kabullenme gören 2 farklı ağrı kavramından bahsetmiştir. Birincisi (iğne batması algısı) doku hasarına yol açabilecek tehlikeleri bildirme ile ilişkilidir. Hızlı ve lokalizasyonu net bir ağrı şeklindedir. İkincisi ise var olan doku hasarı ile ilişkili, yavaş ve yaygın bir ağrı şeklindedir.

Aδ lifleri ağrının hızlı komponentlerini, C lifleri ise yavaş komponentlerini iletirler. Buna bir örnek olarak sıcak bir sobaya yanlışlıkla dokunulduğunda öncelikle lokalizasyonu net, uyarının hızlı bir şekilde sonlandığı, keskin bir ağrı hissederiz. Bu Aδ lifleri ile iletilen hayvanlarda ve insanlarda savunma mekanizması olarak görev yapan hızlı ağrı iletimini simgeler. Bu aşamadan sonra künt, yanıcı, yaygın ve uzayan bir ağrı oluşur. Bu ağrı iletiminde görev yapan ise C lifleridir.

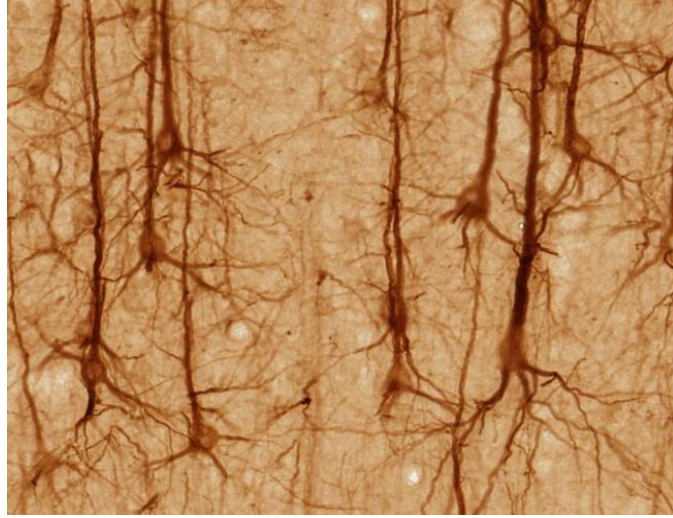
Nosiseptif PA'ların periferik uzantıları serbest sinir uçları şeklinde sonlanır (33).

Nosiseptif algılama, diğer duyu organlarından farklı olarak, sensitizasyon denilen, ardarda gelen stimülasyonlara daha şiddetli bir şekilde tepki verir. Diğer

duyu organlarında bunun tam tersi, adaptasyon denilen, ardarda gelen stimülasyonlara zamanla azalan tepki şeklinde yanıt görülür. Diğer duyu organlarının özelleşmiş işlemlerinden farklı olarak, nosiseptörler '*polimodal*' denilen mekanik, kimyasal ve termal uyarılara karşı görev yaparlar (44).

4.4.4 Nosiseptörlerin periferik sonlanmalarının dağılımı

Serbest sinir uçları ince damarların iç ve dış epiteli, bağ doku kapsülleri ve periost başta olmak üzere tüm vücuda yayılmışlardır. Yoğun olarak buldukları bölgeler ise kornea, dental pulpa, kafa derisi ve mukozaları, parmak derisi, parietal plevra ve peritondur (Resim 10).



Resim 10: Nosiseptörlerin vücuttaki dağılımının bir örneği

Deri içinde bazal laminaya ve oradan da epidermise penetre olan birçok afferent lif bulunur. Birçok geniş akson, derinin papiller tabakasına ulaşmadan miyelin kılıflarını kaybeder. Merkel hücrelerine gelen aksonlar da miyelinlidir ancak epidermise ulaşırken bunların miyelin kılıfları kaybolur.

Korneada çok fazla serbest sinir ucu bulunur. İnervasyonu derinin 300 ila 600 katı daha fazladır. Müller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşan korneasındaki tek bir duyu sinirinin yaklaşık 3000 tane serbest sinir ucu bulunduğu tespit edilmiştir (137).

İnsan premolar diş apekslerinde yaklaşık 2300 adet serbest sinir sonlanması tespit edilmiştir. Bunların %87'si miyelinsiz sonlanmalardır. Apikaldeki miyelinli aksonların çoğunu A δ lifleri oluşturmaktadır. Bu liflerin reseptör uçları pulpa dokusu çevresinde ve dentin tübüllerinde bulunmaktadır. Bu lifler büyük olasılıkla hidrodinamik mekanizma ile aktive olup keskin, lokalize ağrının oluşmasından sorumludurlar. C liflerinin çoğunun reseptör uçları pulpa içinde olup künt, yaygın, uzayan bir ağrı sinyali oluştururlar. Periodontal ligamentte de çok sayıda serbest sinir ucu bulunur. Periodontal ağrı genelde basınçla aktive olur ve lokalize edilebilir.

Kaslardaki serbest sinir sonlanmaları, genelde damar çeperlerinde, kas lifleri arasında, kas-bağ dokusunda ve kas tendonlarında bulunurlar.

Kemik yapısı, zengin bir inervasyona sahiptir. Periosttaki nosiseptör yoğunluğu çok fazladır. Bunun yanında kemik yapının içindeki sinir lifleri Volkman ve Haversian kanallarındaki damar çeperlerinde ancak periosta nazaran daha az sayıda bulunur.

Eklem bölgelerindeki nosiseptörler, kapsül, ligamanlar, kemik, artiküler yağ dokusu ve çevre damar yapılarında bulunurlar. Artiküler kartilaj yapıda bulunmazlar. Destek ligamanlardaki serbest sinir uçları subsinoviyal bölgede ve damarlara yakın kollajen liflerin arasında bulunurlar.

İç organlarda nosisepsiyon iki tiptedir. Birincisi, zararlı mekanik uyarana karşı '*yüksek eşikli*' reseptörlerden oluşur. Bu tip reseptörler gastrointestinal sistem, akciğer, üreter ve idrar kesesi gibi çeşitli organlarda bulunur. İkincisi, zararsız uyarana karşı '*düşük eşik*' değerinde, gelen uyarının yoğunluğunu, iletimdeki elektriksel büyüklüğe göre algılayabilen reseptörlerden oluşur (encoding reseptör). İki tip reseptör de mekanik (gerilim) stimülasyon ile ilişkili olarak çalışır. Vagus siniri çoğunlukla akciğer ile ilişkili ağrının iletiminden sorumludur. İnférieur vagus sinir ganglionu ve SG'daki psödounipolar PA nöronların periferik uzantıları, kardiyak reseptörleri oluştururlar. Kardiyak dokudaki ağrının iletiminden sempatik afferentlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Fakat Meller ve Gebhart (93) vagus sinirinin afferent uçlarının kardiyak ağrının iletiminden sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Avasküler kornea, deri, mukoza epiteli gibi dokular haricindeki yapılarda nosiseptörler kapiller ve mast hücreleri çevresinde bulunurlar. Bu durum doku hasarına duyarlı fonksiyonel bir sistem oluşmasını sağlamıştır. Doku hasarı yakınındaki nosiseptörlerin aktivasyonu, peptit, substans P (SP), nörokinin (NKA), calitonin gen related peptit (CGRP) gibi nöropeptitlerin salınımına neden olur. Bunlar otokrin ve parakrin mekanizma ile nosiseptor sensitizasyonunu arttırlar. Hücresel yıkım ve enflamasyon histamin, bradikinin, prostaglandin gibi kimyasal mediatörlerin konsantrasyonunu arttırlar. Bu mediatörler sensori afferent lifler içerisindeki nosiseptif impulsun şiddetini arttırlar.

Fizyolojik ağrı, nosiseptif transduser reseptör/iyon kanalı yapılarının aktivasyonu ile nosiseptörlerin periferik sonlanmalarında başlar.

Tüm bunların dışında özellikle eklem bölgelerinde saptanan normalde aktif olmayan fakat enflamasyonla birlikte uyarılan ve duyarlı hale gelen '*sakin*' ya da '*uyuyan*' nosiseptörler tarif edilmiştir.

4.4.5 Nöropatik ağrı

Akut nosiseptif ağrı organizmaya zararlı uyarılara karşı gerekli bir savunma mekanizması iken, kronik ağrı bazen kişilerin ölümü bile tercih edebilecekleri yıkıcı bir durum haline gelmektedir. Nosiseptif ağrı yaşam için gerekli iken, kronik ağrının koruyucu ya da yardımcı bir fonksiyonu yoktur. Biyolojik olarak herhangi bir yararı olmamakla birlikte stres ve sıkıntı yaratır. Akut ağrı normal sinir sisteminin fizyolojik fonksiyonu ile üretilir. Kronik ağrı ise genellikle sinir sistemine (periferik sinir, PA, SSS) gelen bir hasardan dolayı oluşur.

Periferik sinir sistemine zarar veren, postherpetik nevralji, travmatik zarar, fantom uzuv ağrısı, diabet ve malignite gibi birçok etyolojik faktör vardır.

Birçok nedene bağlı olmasının yanında NP durumlarında belirli klinik tablolar gözlenir; spontan, devamlı ağrı, genellikle yanma şeklinde; paroksizmal (vurma, yırtılma) ağrı; mekanik ve termal uyarana karşı aşırı ağrı (allodinia, hiperaljezi). Hiperalezi eşik değerini aşan zararlı uyarana karşı oluşan anormal nosiseptör uyarısı ile ilişkili aşırı ağrı, allodinia ise zararsız uyarana karşı oluşan ağrı (değişmiş SSS'de

düşük eşik değerli A β liflerinin etkisi ile ya da periferik sistemdeki nosiseptif liflerdeki eşik değerinin düşmesi ile) şeklinde tanımlanabilir.

4.4.6 Periferik ağrı mediatörleri

Doku hasarı sırasında birçok partikül, derideki, damarlardaki, iskelet kaslarındaki, iç organlardaki, periosttaki, eklemlerdeki serbest sinir uçları civarından salınır ya da aktive olurlar. Hasar görmüş hücre zarından uzun zincirli bir yağ asidi olan *araşidonik asit* salınır. Siklooksijenaz enzimi ile etkileşime giren arşidonik asit prostaglandinlere dönüşür. Bunların arasında en çok bilinen *prostaglandin E2 (PGE2)* ağrı ve enflamasyon oluşumunda önemli bir rol oynar.

Fizyolojik dozlarda prostaglandinler herhangi bir ağrıya yol açmazlar. Fakat serbest sinir uçlarının diğer enflamatuvar mediatörlere karşı eşik değerini azalttıktan sonra kendileri de ağrı oluşturacak hale gelirler. Diğer mediatörler ise histamin, bradikinin, hidrojen ve potasyum iyonları ve hasar görmüş hücrelerden sızan bir nörotransmitter olan serotonin veya periferdeki plateletlerin bir ürünü olan 5-HT'dir.

Aspirin ve nonsteroidal antiinflamatuarlar (NSAİİ) analjezik ve antiinflamatuar etkilerini siklooksijenaz enzimini inhibe edip prostaglandinlerin oluşumunu engelleyerek gösterirler. Bazı NSAİİ'lerin ayrıca antibradikinin özellikleri de bulunur. NSAİİ'ler kapsülit, sinovit, postoperatif ağrı gibi akut ve enflamasyona bağlı ağrıların tedavisinde kullanılır. NSAİİ'lerin analjezik özellikleri 1 saat içerisinde etki eder. Bunun yanında antiinflamatuar özellikleri kronik enflamasyon durumlarında 2 ila 4 haftaya kadar uzayabilen bir süreç içerisinde gözlenir.

Lidokain, bupivakain gibi lokal anestezipler, periferik sinir liflerinde oluşan aksiyon potansiyelini (sodyum iyon kanallarını) direk engelleyerek anestezi sağlarlar. Moleküler seviyede bakıldığında anestezipler, sodyum iyonlarının hücre içine girişini ve hücre zarında aksiyon potansiyelinin oluşumunu engeller. Bu şekilde transdüksiyon ve transmisyon oluşmaz ve ağrı ortadan kaldırılır.

4.4.7 Santral sinir sistemindeki ağrı mekanizması

SSS'deki ağrı mekanizması fonksiyonel olarak farklı iki sistemde incelenir;

1- Nosiseptif mesajı beyindeki üst merkeze taşıyan ağrı yolu

2- Ağrı mesajını yorumlayan ağrı kontrol yolları

4.4.7.1 Santral sinir sistemine giden ağrı yolu

Otonomik sinir sistemi hariç tüm sinapslar SSS'de meydana gelir. Periferik sinir sistemindeki duyuşal iletimi sağlayan lifler arasında hiçbir anatomik bağlantı (sinaps) bulunmaz. SSS haricinde periferde var olan bir bağlantı (ephapse) anormal ve patolojik kabul edilir. SSS'ye ileti gönderen PA'ların gövdeleri periferik sinir sisteminin bir parçası olan ganglionlarda yer alır. Afferent sinir lifleri gangliondan geçerek SSS'ye ulaşır ve burada ikincil emir nöronları ile sinaps yapar (44). PA'ların çoğunun gövdeleri spinal kordun hemen dışında bulunan dorsal kök ganglionunda yer alır. Orofasiyal bölgede, primer trigeminal afferent nöronların gövdeleri, spinal dorsal kök ganglionunun bir analogu olan Gasser (trigeminal) ganglionunda (TG) bulunur. Orofasiyal bölgede oluşan ağrılar PA'lar aracılığıyla TG'den geçerek, ikincil emir nronlarıyla sinaps yapacağı beyin kökündeki trigeminal nukleusa ulaşır. Yani yüz bölgesindeki nosiseptörler TG'de, vücudun diğer blgerlerindeki nosiseptörler ise dorsal kök ganglionunda sonlanır.

Trigeminal beyin kök kompleksi ponstan, üst seviye servikal korda uzanır ve trigeminal sensori nukleus ve trigeminal spinal tract nukleusa ayrılır. Trigeminal spinal tract nukleusu, rostralden kaudale doğru subnukleus oralis, subnukleus interpolaris ve subnukleus kaudalise ayrılır. Nukleus kaudalis orofasiyal nosiseptif bilgilerin beyin kökündeki değerlendirildiği merkezdir.

Vücudun diğer bölgelerinden gelen ağrı sinyalleri, dorsal kök ganglionundan geçerek ikincil emir nöronlarla sinaps yapmak için spinal korddaki dorsal boynuzla ulaşır. Dorsal boynuz birkaç laminadan oluşur. C lifleri çoğunlukla nukleus kaudalisin homologu olduğu düşünülen lamina II'de (substantia gelatinosa) sonlanır.

Nukleus kaudalis ağrı işlemi göz önüne alındığında organizasyon ve fonksiyon olarak spinal dorsal boynuzda benzediğinden, genelde medullar dorsal boynuz olarak adlandırılır (137).

Spinal ve medullar dorsal boynuzdaki ikincil emir nöronlarının çoğu çaprazlama yapıp karşı tarafa geçerek, spinotalamik (iletim servikal sinirlerden geliyorsa) ve trigeminotalamik (iletim trigeminal sinirden geliyorsa) yolu kullanarak talamusa ulaşır. Her iki yol da ağrı sinyallerini diğer bilgilerle birlikte daha üst merkezlere taşır. Spinotalamik ve trigeminotalamik yolda bulunan aksonlar, talamusta üçüncül emir nöronları ile sinaps yapar. Üçüncül emir nöronları duyuusal serebral korteksin değişik bölgelerine ve limbik ön beyine uzanırlar. Bu sinyaller ağrının motivasyonu ve duyuusal yönü ile ilgili katkıda bulunurlar.

İkincil emir nöronları üç ana gruba ayrılmışlardır; nosiseptife özel (NS), geniş dinamik alan (WDR) ve düşük eşikli mekanoreseptörler (LTM) (44).

NS nöronları, iletileri küçük çaplı A δ ve C liflerinden alır ve genellikle zararlı uyarılardan sorumludurlar.

WDR nöronları dokunma gibi hem zararlı hem de zararsız uyarılardan uyarılır. Bununla birlikte deri, oral mukozaya, dental pulpa, TME, çiğneme kasları, servikal bölge ve damarlardan gelen iletilerin birleştirilmesi sonucunda NS ve WDR nöronları uyarılır. Aynı ikincil emir nöronundaki santral birleştirme fenomeni baş, yüz ve boyun bölgesinde oluşan komplike ağrıların açıklanmasını sağlayabilir. Üst seviye servikal sinirlerin (C1-C3) servikal spinadan taşıdığı nosiseptif bilgiler dorsal boynuzda trigeminal afferent nöronları ile birleşir. Bu alan *trigeminoservikal kompleks* olarak da bilinir ve üst servikal ve kraniofasial alanlardan gelen nosiseptif bilgilerin primer merkezidir. Her iki bölgeden gelen iletilerin birleştirilmesi servikal spinada olan ağrının kafa ve yüz bölgesine yansımalarının temelini oluşturmaktadır.

LTM nöronları normalde nosiseptif ileti almaz ancak kalın A lifleri ile taşınan hafif dokunma sinyallerinden sorumludurlar (44).

İmmünohistolojik çalışmalar, spinal ve medullar dorsal boynuzda bulunan birçok PA'nın 11 amino asitten oluşan nöropeptit substans P bulundurduklarını göstermektedir. Aksiyon potansiyeli ile orofasial bölgeden dorsal boynuzlardaki

sinir sonu membranına ulaşan ağrı sinyalleri kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi ile oluşan depolarizasyona neden olur. Bu durum, nöronlar arası mikroskopik sinaptik yarıklara substans P'nin salınması ile sonuçlanır. Substans P, ikincil emir nöronlarının postsinaptik reseptörlerine bağlanarak, bu nöronların alevlenmesini ve depolarize olmasını sağlar.

PA'lar tarafından taşınan ağrı sinyalleri sadece ikincil emir nöronlarını aktive etmekle kalmaz aynı zamanda dorsal boynuzdaki efferent sempatik ve motor refleks kıvrımlarını da aktive eder. Bu kıvrımların aktive olması, ağrı şiddetini arttıracak lokalize vazokonstriksiyon ve iskelet kas spazmına neden olabilir.

4.4.7.2 Santral sinir sistemi ağrı kontrol yolları

Spinal ve medullar dorsal boynuzdaki substans P içeren terminallere komşu internöronlar (sinirler arası bağlantı yapan sinir hücresi) vardır. Bu internöronlar, endojen bir opioid olan enkefalin içerir. PA terminalindeki reseptörlere bağlanan enkefalin kalsiyumun hücre içine girmesini engelleyerek depolarizasyonu önler ve substans P salınımı durdurur. Morfin, kodein (Tylenol 3 içinde), hidrokodon (Vicodin içinde) ve oksikodon (Percodan içinde) gibi eksojen opioid (narkotik) ilaçlar endojen opioidlerin 3 boyutlu yapısına sahiptirler. Aynı reseptörleri etkileyip onlara bağlanmaları eksojen opioidlerin de substans P'nin salınımını engellemesini sağlar.

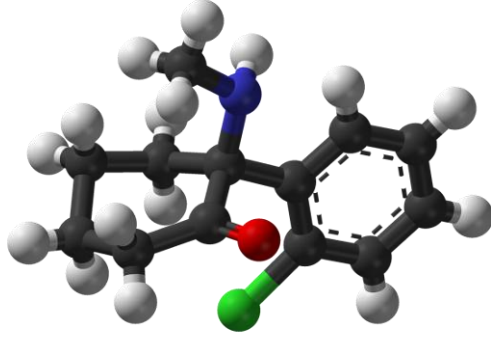
Akupunktur ve transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS) da endojen opioidlerin salınımına neden olup, spinal kordun SSS'nin üst seviyelerine ağrı iletimini engellediği düşünülmektedir.

4.5 Ketamin

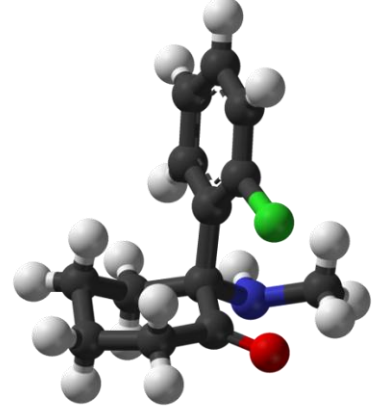
Ketaminin moleküler açılımı 2-(2-klorofenil)-2-(metilamino)-sikloheksanon'dur ve iki optik izomeri bulunmaktadır: S(+) ketamin (Şekil 8) ve R(-) ketamin (Şekil 9).

Ketamin N-metil-d-aspartat (NMDA), opioid, muskarinik ve voltaj-kapılı reseptörler aracılığıyla etkisini gösterir. Klinik olarak, S(+)-izomer'in anestetik gücü R(-)-izomer'in yaklaşık olarak üç, dört katına denk gelir. Bu durum S(+)-izomer'in,

NMDA reseptörlerindeki fensiklidin bağlanan bölgelere daha çok afinite göstermesi ile açıklanabilir.



Şekil 8: S(+) ketamin



Şekil 9: R(-) ketamin

Ketaminin su ve yağda çözünebilme özelliği, farklı şekillerde uygulanmasına ve vücutta geniş bir dağılım göstermesine olanak sağlar. Ketaminin metabolizması hepatic mikrozomal enzimler aracılığıyla sağlanır. Bu durum bronkodilatasyona, sempatik sinir sisteminde ve kardiyovasküler sistemde uyarılmaya neden olur.

Kliniklerde, ketamin ve özellikle S(+)-ketamin sedasyon, premedikasyon, anestezi indüksiyonu ve '*disosiyatif anestezi*' olarak da bilinen genel anestezinin sürdürülmesinde kullanılmaktadır.

Ketamin ve onun S(+)-izomeri hipovolemik ve septik şok geçiren travma vakalarında ve akciğer hastalığı olan hastalarda ideal anestezi ajanlarıdır.

Bu ilacın subanestetik dozları bile analjezik etki yaratabilmektedir. Bu yüzden ketamin postoperatif analjezi ve sedasyon için de tavsiye edilmektedir.

Ketaminin midazolam veya propofol ile olan kombinasyonu, yoğun bakımdaki hastaların ağrı kontrolünde, sedasyonda, özellikle de sepsiste ve kardiyovasküler instabilitesi olan hastalarda oldukça kullanışlı ve güvenlidir. Kronik ağrıların tedavisinde ise ketamin güçlü bir analjezik olarak ve / veya diğer güçlü analjeziklerle çeşitli karışımların bir parçası olarak etkilidir. Ancak kullanımını sınırlayan psikomimetik gibi bazı önemli yan etkileri vardır (126).

4.5.1. Ketaminin Tarihçesi

1959'da güvenli ve güçlü bir sedatif ajan arayışı farmakologları fensiklidinlere (PCP) (CI-395 ve CI-400) yönlendirmiştir. CI-395 ve CI-400 güvenilir sedasyon ortaya koymalarına rağmen, hastalarda uyanma sırasında görülen şiddetli halüsinojenik etkileri, kullanımlarının yaygınlaşmasını engellemiş. bu yüzden daha az halüsinojenik etkiye sahip farklı kombinasyonlar üzerinde araştırma yapılmaya başlanmıştır (69).

Bu araştırmalar sonucunda, ilk olarak 1962'de Calvin Stevens'in Parke-Davis and Co.'da sentezlediği ketaminin (CI-581) keşfedilmesinin yolu açılmıştır (126).

Ketamin PCP'lere göre daha az yan etki göstermiş ve ilk olarak 1970'te Vietnam Savaşında ve kliniklerde kullanımına başlanmıştır. Fakat yine bu dönemlerde hastaların ketamin etkisine bağlı istenmeyen halüsinasyonlar görmeye başladığı rapor edilmiştir (126).

4.5.2. Ketamin'in farmakolojisi

Ketaminin gösterdiği, hipnotik (uyku yaratıcı), analjezik ve amnezik (kısa-sürelili hafıza yitimi) etkilerinden ve başka hiçbir ilacın bu üç etkiyi aynı anda gösterememesinden dolayı, kliniklerde ayrı bir yeri vardır.

Ketamin kimyasal olarak (+/-) 2-(2-chlorophenil)-2-(methilamino)-sikloheksanon formunda (Ketalar, Pfizer, Karlshure; Kejact, Phoenix Pharmaceutical,, St. Joseph, MO; Ketaset, Wyeth, Madison, NJ; Vetalar, Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge, IA) ve çoğunlukla beyaz kristalize toz şeklinde bulunur. Bunun yanında sıvı ve tablet formları da bulunmaktadır (Resim 11).



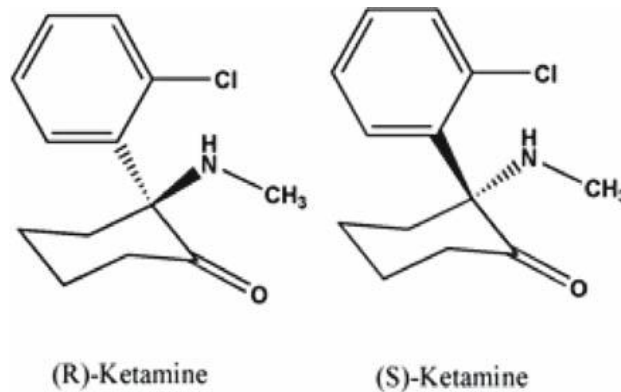
Resim 11: Ketaminin toz hali

Ketamin molekül ağırlığı 274,4 M, kimyasal formülü C₁₃H₁₆ClNO olarak karakterize edilebilir. Erime noktası 258-261 °C arasındadır. Ketaminin su ve yağda çözülebilme özelliği kan-beyin bariyerini geçme özelliği değişmeden farklı şekillerde kullanılabilmesine olanak tanır.

Ketamin intramüsküler enjeksiyon, intravenöz damlama ve bolus enjeksiyonu, intranazal solüsyon, rektal solüsyon ve oral şurup şeklinde verilebilmektedir.

Ketamin iki saf optik izomere sahip şiral yapıda bir moleküldür. Bu, molekülün aynı ampirik formülde farklı uzamsal yapıya sahip iki molekülün varlığına olanak sağlayan C₂ pozisyonundaki optik aktif merkezin bir sonucudur. İzomerlerden bir tanesi polarize ışığı hafifçe sola (-), diğeri hafifçe sağa (+) çevirmektedir. Bunun dışında aynı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptirler. Rasemik olarak –bir karışımda her bir yapıdan aynı miktarlarda bulunması- polarize ışık izomerlerden birisi tarafından sola döndürülürken, diğeri sağa döndürür ve sonuçta ışık demeti karışımı yön değiştirmeden terk eder. Optik aktif merkezde farklı karakter göstermeleri göz önünde bulundurularak izomerlerin adlandırılması yapılmıştır; S(+)- ve R(-)-Ketamin (Şekil 10).

Her iki enantiomer de (birbirinin ayna görüntüsü olan iki molekül) optik olarak aktifken klinik olarak farklı potansiyele ve çeşitli reseptörlere farklı affiniteye sahiptirler. Enantiomerlerin reseptörlere farklı şekilde bağlanmasına stereoselektif bağlanma denir. Klinik olarak S(+)-izomer, R(-)-izomere göre 3-4 kat fazla anesteziğe güce sahiptir.



Şekil 10: S(+)-ketamin ve R(-)-ketaminin optik aktif merkeze göre kimyasal şekilleri

4.5.3. Farmakokinetik özellikler

Ketamin dissosiyatif anestezi denilen, analjezi, uyanıklık ve algıda değişikliklerle karakterize bir anestezi evresi sağlar. Ketaminin seçici olarak talamokortikal sisteme etki ettiği saptanmıştır. Ketamin uygulanan kişi hızlıca gözleri çok açılmış ve nistagmus belirtileri veren trans benzeri bir duruma girer. Kişi bilinçsizdir, amnezi durumu gözlenir ve derin bir analjezi geliştirir. Hava yolu dikkat çekici şekilde açıktır. Kişinin faringeal ve laringeal refleksleri diğer anestetiklere kıyasla çok daha fazla bir şekilde azalmıştır. Dissosiyatif anestezi talamokortikal yapının aktivasyonundaki azalma ve limbik sistem ve hipokampus aktivasyonunun da artmanın sonucu ortaya çıkar (26).

İntramuskuler dozdan sonra %93 oranında biyoyararlanımı olurken, intranasal dozlarda bu oran %25-50 arasında, oral dozlarda ise sadece %17 oranındadır. Ketamin hızlı bir şekilde beyin ve diğer dokulara yayılır; %12'si plazmadaki proteinlere bağlanır. Oral kullanımında düşük pik noktasına ulaşırken, norketamin ve dehidro-norketamin metabolit seviyelerinde artış gözlenir (79).

İntravenöz uygulanımında saniyeler içerisinde, intramusküler uygulanımda 1-5 dakika, solunursa 5-10 dakika, oral alınırsa 15-20 dakika içerisinde etkisini gösterir. Enjeksiyon sonrası etkisinin sona ermesi için 30-45 dakika, solunduktan sonra 45-60 dakika, oral alınımında ise 1-2 saat geçmesi gerekir. Uyku bastırması hali ve algıda bozulmaların başlaması 50-200 ng/ml, analjezik etkinin başlaması için 100 ng/ml'lik plazma seviyelerine ulaşmak gerekir. Anestezi sırasında, ketaminin 2000-3000 ng/ml'lik plazma konsantrasyonları kullanılır. Hastaların uyanmaya başlaması ketaminin 500-1000 ng/ml'lik konsantrasyona düşmesi ile başlar (126).

Ketamin izomerlerinden her ikisinin de kısa α yarı ömürleri (2-4 dakika) vardır. Yeniden dağılımla tespit edilen β yarı ömürleri erişkin bireylerde 8-16 dakikadır (126).

Ketaminin düşük protein bağlanma karakteri vardır (%20-30). Hepatik biyotransformasyonda sitokrom P450 (CYP) 3A4 ve daha düşük olarak CYP2B6, CYP2C9, ketamini N-demetilizasyonu ile norketamine dönüştürür. N-demetilizasyonlu ketaminin, normal ketaminin altıda biri kadar etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu enzimlerin inhibitörlerinin uygulanması, ketamin eliminasyonunu

azaltır. Hidroksilasyon ile devam eden ilaç yıkımı %0,1'lik anestezi etkisi olan hidroksil-ketamini oluşturur. Ketamin ve metabolitleri idrarla atılabilen, suda çözünebilir bileşiklerle hidroksilasyon ve konjugasyon işlemlerine girer. Metabolizma yarı ömrü 2,5 ila 3 saat arasındadır. Plazmadan atılması 15-20 ml/kg/dak'dır. Metabolize olmadan atılan ketamin miktarı yaklaşık %4 civarındadır (126).

4.5.4. Doz aralığı

Terapötik aralığı geniş olan ketamin/S(+)-ketamin, bu özelliğinden dolayı en güvenilir sedatif ajanlardan biri olarak kullanılır. Farklı dozlarda verilmesiyle kullanışlı ve kendine has özel kullanım alanları saptanmıştır. Örneğin düşük dozlu ketamin infüzyonu, potansiyel analjezik özelliği taşır (126).

4.5.5. Rasmik Ketamin

Genel anestezi indüksiyonu için 1-2 mg/kg intravenöz ketamin uygulanır. Anestezi idamesi için 1-6 mg/kg'lık ketamin uygulaması her saat tekrarlanır. Düşük konsantrasyonlarda (0,25-0,5 mg/kg'lık dozlarda) analjezik etki gözlenir. Aynı konsantrasyonla sedasyon işlemi de yapılabilir, ancak sedasyonun devamı için saatte bir 0,4-1 mg/kg'lık idame dozları uygulanır. Aynı etkileri gösterebilmesi için intramuskuler olarak, bu dozların yaklaşık 2 ila 4 katı fazlası uygulanmalıdır. Rektal uygulamada (8-10 mg/kg) ve nazal uygulamada (5 mg/kg) ise daha yüksek dozlar gerekmektedir (126).

4.5.6. Ketaminin bağlandığı alanlar

4.5.6.1. Glutamat reseptörleri

Memelilerin SSS'deki uyarılmış sinaptik iletim çoğunlukla L-glutamat tarafından yapılır. Bu amino asit iyon kanallı kapılar ile etkileşir; iyonotropik glutamat reseptörleri (iGluRs) ve G protein çifti (metabotropik) reseptörleri. iGluRs'ler beyin ve spinal kordun her tarafında bulunurlar. Memeli iGluRs'ler 18 gen tarafından kodlanarak oluşturulur. Bu reseptörler; NMDA, AMPA ve kainattır.

NMDA için 7 gen (NR1, NR2A-D, NR3A-NR3B), AMPA için 4 gen (GluR 1-4), kainat için 5 gen (GluR 5-7, KA1, KA2) kodlamada görev almaktadır (126).

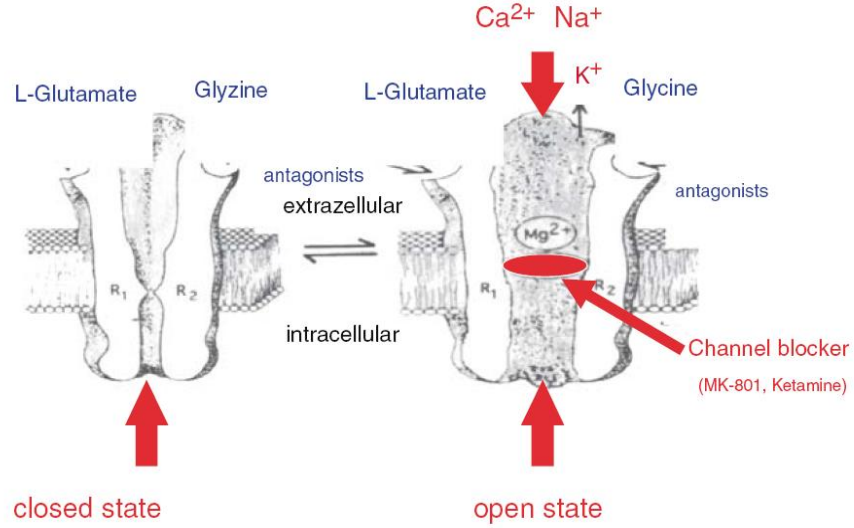
4.5.6.2. NMDA reseptörleri

NMDA reseptörü NR1 ve NR2'nin formlarıyla heterodimer bir yapı oluşturur (Şekil 11). Glutamatın bağlanma yeri, bu alt ünitelerin birleşme noktasındadır. Reseptör glutamat, NMDA ve glisin için bağlanma noktaları ihtiva eder. NMDA reseptörü bir transmembran proteinidir ve aynı zamanda Na⁺, K⁺ ve Ca⁺⁺ için iyon kanalı görevi görür. Bundan dolayı membran potansiyeli ile oluşan elektriksel alan içerir. Agonist bağlanmasına göre kanal farklı geçirgenlik durumları gösterir. Açık olan bir NMDA reseptöründe magnezyum iyonunun hücre içinde tutulması voltaja bağlı bir durumdur. Reseptör üzerinde magnezyumun bağlandığı alan bu elektriksel alan içerisindedir. Magnezyum iyonları +2 değerliğindedir. Hücre hiperpolarize olduğunda, magnezyum negatif yüklü kanallar içinde tutulur. Membranın resting potansiyel durumunda magnezyum iyonlarının NMDA reseptörünün voltaja bağlı geçirgenliğini bloke etmesinden dolayı NMDA reseptörleri inaktiftir. Hücre depolarize hale geçtiğinde, negatif yüklü alanın etkisi azalır ve magnezyum iyonları dışarı salınır. Repolarizasyon sırasında da başka magnezyum iyonları reseptöre tekrar bağlanır. Bu iki olay arasında geçen kısa sürede magnezyum iyonlarından yoksun reseptörden hücre içine doğru Ca⁺⁺, Na⁺ ve K⁺ iyon geçişi görülür. Ca⁺⁺ iyonlarının hücre içine geçişinin, NMDA reseptörüne bağlı uzun dönem potansiyel oluşturarak, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu fenomene bağlı olarak NMDA reseptörlerinin santral sensitizasyon ile hiperaljezi ve hipereksitabilite oluşturarak kronik ağrı sendromlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (126). NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile nosisepsiyon ve nörotoksisite de önemli rol oynayan nitroz oksit (NO) sentetaz, Ca⁺⁺ / kalmodulin aracılığıyla aktive edilir. NMDA reseptörlerinin genel ve lokal iskemide ve şizofreni gibi nörolojik hastalıklarda görev aldığı belirlenmiştir (83).

NMDA reseptörleri hem partikül hem de voltaj kapılı iyon kanallarıdır.

Ketamin glutamat reseptörlerinin antagonistidir (61). PCP'ler gibi ketamin NMDA reseptörlerini nonkompetitif olarak bloke eder. Bağlanma yeri reseptör

üzerinde PCP bağlanma noktalarıdır. Bu bölge Mg^{++} bağlanma noktalarının belirli bir bölümü ile çakışır. Sonuç olarak ketamin açık olan kanalı kapatarak ve kanalın açık kalma süresini kısaltarak etki eder.



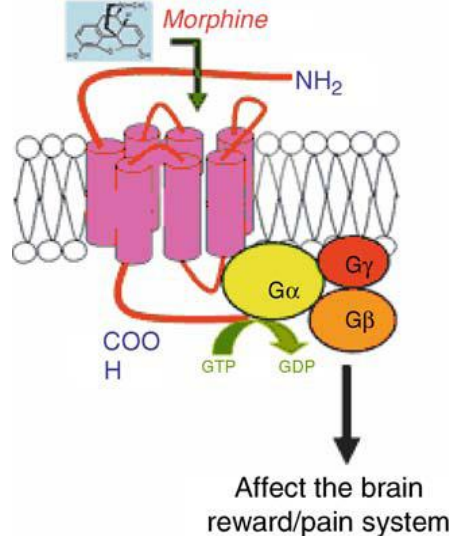
Şekil 11: NMDA reseptörleri

4.5.6.3. Opioid reseptörleri

G protein çifti reseptör grubuna ait adenilat siklusunu inhibe eden dört farklı opioid reseptörü bulunmaktadır (μ , κ , σ , δ) (Şekil 12). Bu reseptörlerden μ olan supraspinal, κ ise spinal ağrı algılanmasında görev yapmaktadır. Hayvan deneylerinde ketamin tüm opioid reseptörleri ile farklı derecelerde etkileşmektedir ($\mu > \kappa > \delta$) (128).

Son çalışmalar ketaminin κ - reseptörlerine agonistik, μ -reseptörlerine antagonistik etkisi olduğu gösterilmiştir. Ketaminin opioid reseptörlere bağlanarak oluşturduğu analjezik etkinin, opioid antagonisti olan naloksanın yüksek doz uygulaması ile geri çevrilebildiğini göstermiştir. Ancak Mikkelsen ve arkadaşlarının (95) insanlar üzerinde yaptığı çalışmada ketaminin sedatif ve analjezik etkisinin naloksan ile değiştirilemediğini göstermiştir.

K-reseptörü agonistlerinin psiko-mimetik reaksiyonlara yol açtığı bilinmektedir. Ketaminin yol açtığı psikolojik etkilerin bu reseptör üzerindeki etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir.



Şekil 12: Opioid reseptörleri

Spinal kordda bulunan opioid reseptörlerinin ağrı kontrolündeki etkilerinin minör boyutlarda olması, ketaminin spinal korddaki analjezik etkisinin opioid reseptörlerinden farklı mekanizmalarla oluştuğunu göstermektedir (41).

4.5.6.4. Nikotinik asetil kolin reseptörleri

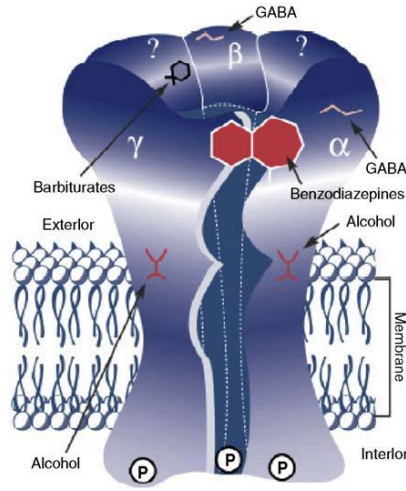
İnsan nikotinik asetil kolin reseptörleri (nACh) farklı α ve β alt ünitelerinin çeşitli birleşmelerinden oluşur. Ketamin nACh reseptörleri ile nonkompetitif antagonistik etki gösterir. β ünitelerine daha çok etki eder (144). Ketaminin nACh reseptörleri üzerinde anestezi konsantrasyonunda stereoizomerik bir etkisi yoktur (117).

4.5.6.5. Muskarinik asetilkolin reseptörleri

Ketamin muskarinik sinyalleri m1 muskarinik reseptöre etki ederek engeller. Bu etkileşim ketaminin bazı santral (hafıza ve farkındalık üzerine etkileri) ve periferik (bronkodilatasyon ve midriazis) anti-kolinergik klinik etkilerini açıklayabilir (28).

4.5.6.6. GABA A reseptörleri

Memeli beynindeki asıl inhibitör transmitter sistemi γ -aminobutirik asittir (GABA) (Şekil 13). GABA A reseptörü Cl^- kanalı içeren beş alt üiteden oluşan pentamerik bir yapıya sahiptir. Reseptörün aktivasyonu ile nöral membran hiperpolarize olur. Ketaminin GABA A reseptörüne etki ederek Cl^- geçirgenliğini artırır ancak çok zayıf etkisi vardır. Bunun yanında ketamin GABA'nın tekrar hücre içine geçişini de yavaşlatır. Sonuç olarak ketaminin GABA A reseptörü üzerine etkisi, ketaminin klinik etkileri ile bağlantılı değildir (126).



Şekil 13: GABA reseptörleri

4.5.6.7. Sodyum kanalları / lokal anestezi etkisi

Ketaminin lokal anestetikler gibi, klinikte kullanılan dozları izole edilen nöronlarda sodyum geçirgenliğini azalttığı tespit edilmiştir (27). Bunun yanında Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, Burnett ML (29) ketaminin i.v. reyonel anestezi olarak kullanıldığında sempatik, duyu ve motor fonksiyonları tam olarak durduracak etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

4.5.6.8. Kalsiyum kanalları

Nörotransmitter salınımında genellikle L-tipi Ca^{++} kanalına sahip nöronlar yer alır. Farmokolojik olarak L-tipi Ca^{++} kanalları dihidropiridin veya verapamil ile çeşitli bağlanma bölgelerinden bloke edilebilir. Ketamin ancak genel anestezi etkisini sağlayacak dozların üzerine çıktığında bu bağlanma noktalarına etki edebilir (48,

49). Ketaminin anestezi etkisinin Ca^{++} kanalları üzerinden olmadığı düşünülmektedir. Fare üzerinde yapılan çalışmalarda yoğun konsantrasyonlarda uygulanan ketaminin T-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ettiği tespit edilmiştir (135). Miyokard ve kaslarda, ketamin L-tipi Ca^{++} kanalları bloke ederek Ca^{++} 'un hücre içine girişini etkilemektedir. Bu durum ketaminin vazodilatasyon, bronkodilatasyon ve negatif inotropik etkilerini açıklamaktadır (143).

4.5.7. Ketaminin klinik etkileri

4.5.7.1. İntrakraniyal basınç ve serebral kan akış hızı

Ketamin nitroz oksit kullanılmadan, kontrollü ventilasyon ve GABA A reseptörü agonisti (mesela benzodiazepin) eşliğinde nörolojik bozukluğu olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Ketamin spontan solunumu olan hastalarda serebral kan akış hızını ve metabolizmasını artırır. Kontrollü ventilasyonda ise ketamin intrakraniyal basıncı arttırmaz (46). İzofloran ve NO ile kullanıldığında ise intrakraniyal basıncı ve orta serebral arter kan akışını azaltır ancak ortalama arteriyel kan basıncını değiştirmez (84).

4.5.7.2 Nöron koruması

Ketamin uygulamasının öncesinde, sırasında, ya da sonrasında nöronal hasar oluşumunda nöronal koruma etkisinin olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir. Bu etkinin ketaminin NMDA reseptörlerini bloke ederek glutamatın tetiklediği nörotoksisitenin engellenmesinin sonucu olduğu düşünülmektedir (46). Nöron hasarları sırasında NMDA reseptör yoğunluğunda bir artış olduğu ve bunun sonucunda hücre içine glutamat geçişinde bir artış olduğu tespit edilmiştir. Glutamatın hücre içine geçişi ile daha fazla NMDA reseptör oluşumu gözlenir ve durum daha ciddi bir hal alarak en sonunda hücre ölümüne yol açar. Ketaminin bu siklusu durdurduğu düşünülmektedir (46, 47).

4.5.7.3. Nörotoksisite

Ketaminin nörodejeneratif etkileri, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, 2 saatlik ketamin uygulamasından sonra görülmeye başlanmıştır (107). Bu etkinin araştırılması için yapılan bir çalışmada gelişmekte olan beyine ardı ardına ketamin enjeksiyonları uygulanmış ve şiddetli bir nöronal apoptozis gözlenmiştir (60). Bu etkiler memeliler üzerinde de gözlenmiştir. Gebe veya yenidoğan rhesus maymunlarına 24 saat süreyle uygulanan ketamin sonrasında şiddetli nöronal hücre ölümü gözlenmiştir (127). Gelişmekte olan beyin dışında olgun beyin üzerinde de yapılan çalışmalarda ketamine bağlı apoptozis gösterilmiştir (68). Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ketaminin intratekal tek enjeksiyonlarında herhangi bir nörotoksik etkisinin gözlenmediği, ancak enjeksiyonların tekrarlanmasıyla şiddetli nöronal nekroz gözlemlendiği belirtilmiştir (126). Vranken ve ark. (138), kronik kanser ağrısı olan bir hastada, ketaminin, bupivakain, morfin ve klonidin ile kombinasyonunun uzun süreli uygulamalarından sonra histolojik anomalilerin oluştuğunu rapor etmişlerdir. Tüm bu bilgiler doğrultusunda, hayvan çalışmalarının insan uygulamalarına ışık tutup tutmayacağı tam olarak net değildir. Bu yüzden bu etki, daha fazla araştırılması gereken bir konudur.

4.5.7.4. Kardiyovasküler etki

İzole edilmiş kalp üzerinde yapılan çalışmalarda, ketaminin koroner perfüzyonu ve koroner oksijen desteğini arttırdığı belirtilmiştir. Ketamin uygulaması ile kalp atımı hızı ve yoğunluğunda artma, oksijen ihtiyacını arttırsa da, koroner depoda bir engelleme gelişmemiştir (38). Rasmik ketaminin iskemi oluşumunu engellediği tespit edilmiştir.

4.5.7.5. Bronkopulmoner etki

Rasmik ketaminin trakea düz kaslarında gevşemeye yol açtığı belirlenmiştir. Bu etki büyük ihtimalle L-tipi Ca^{++} kanallarına etki ile oluşmaktadır. Histaminin oluşturduğu bronkokonstrüksiyon belki ketamin ile engellenememektedir ancak özellikle S(+)- izomerle birlikte uygulanan adrenalinin etkisinin arttığı belirlenmiştir (38). Klinik olarak ketamin, bronkokonstrüksiyonu vagal sinir üzerinde antagonistik etki ve opioide bağlı hipoventilasyonu azaltarak engellemektedir (16).

4.5.8. Ketaminin klinik uygulamaları

4.5.8.1. Analgosedasyon

Ketamin ve S(+)- ketamin etkili analjezik ve algılamayı orta derecede deaktive etme özellikleri ile diagnostik ve cerrahi prosedürler için uygun bir analgosedasyon ilacıdır. Diğer anestezi ilaçlarından farklı olarak solunum sıkıntısı yaratmaz ve sempatik aktiviteyi etkileyerek kalp hızını ve kan basıncını artırır. Dissosiyatif özellikleri ise onu eşsiz bir analgosedasyon ilaç olmasını engellemektedir. Psikomimetik reaksiyonlar, ketaminin yanında benzodiazepinler veya propofol gibi sedatif ya da hipnotik ilaçlar etkin dozlarının altında verilerek engellenebilir (3).

Yoğun bakım ve acil ünitelerinde, kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerine sempotomimetik etkileri ile kardiyovasküler hastalığı olan ya da pediatrik hastalarda kullanılabilir olması ilk tercih analgosedasyon ile anılmasını sağlamıştır.

4.5.8.2. Anestezi

Nöronal katekolamin alımını engelleyerek santral sempatik stimülasyonu ile tercih edilen bir kardiyovasküler durum sağladığından, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ketamin tercih edilebilir.

Sempatik etkisi ile inotropik etkisi bazen çakışabilir. Miyokardiyal enfarktüs geçiren hastalarda, negatif inotropik etki maskelenebilir, kardiyovasküler instabilite ve durumun daha da kötüye gitmesi ile sonuçlanabilir (14).

Bronkodilatasyon etkisi, astım ve ilerlemiş akut bronşial sıkıntılı hastalarda anestezi indüksiyonu için uygun bir ilaç olmasını sağlar.

4.5.8.3. Sinirsel monitorizasyon

Ketamin/S(+)-ketamin EEG'de talamik ve limbik yapıların aktivitesini gösteren yüksek amplitüdü θ -aktivitesi ve buna eşlik eden β -aktivitesi oluşturur. Epilepsi hastalarında epileptik nöbeti tetiklediği rapor edilmiştir.

0,25-0,50 mg/kg dozlarındaki ketamin uygulamalarının monitör değerlerinde (Bispektral İndeks değerleri) belirgin bir değişikliğe yol açmadığı belirlenmiştir.

Propofol ile birlikte verildiğinde oluşan monitör değişikliklerinin propofolden kaynaklandığı saptanmıştır (113).

Etomidat gibi ketaminin bolus enjeksiyonundan sonra da kortikal somatosensoriyel uyarılma potansiyel amplitüdünde artış oluşmaktadır (121).

4.5.8.4. Ketaminin ağrı terapisi

Akut ağrı

Akut postoperatif ağrıların tedavilerinde opioid kullanımı bir gelenek haline gelmiştir. Fakat opioidler hiperaljezi oluşturarak daha fazla analjezik kullanımına neden olmaktadır. Ketaminin subanestezik dozda (0,25-0,50 mg/kg) uygulanımı ile artan ağrı duyarlılığı ve opioid toleransı oluşumunun önlendiği gösterilmiştir (81, 120). Postoperatif ağrı için ilk 24 saatte uygulanan ketamin ile morfin kullanımında, mide bulantısı ve kusmada azalma sağlanmaktadır.

Kronik ağrı

Standart analjeziklerin, opioidlerin, antidepressanların ve antikonvülsanların etkili olamadığı kronik ağrıların tedavisinde ketamin uygun bir seçenek olabilir. Bu durumlar allodinia ve hiperpatinin oluştuğu kanser ağrıları, fibromiyalji, iskemi, fantom veya orofasiyal ağrılar ve komplike rejyonel ağrı sendromları olabilir (51). Ketamin, bu çeşit tedavilerde intravenöz, subkütanöz, epidural, oral veya intramusküler olarak uygulanabilir.

Psikomotor yan etkileri, ketaminin analjezik olarak kabul edilmesini engellemektedir. Midazolam uygulanımı, dozu yavaş yavaş arttırma, ortamın rahat olmasını sağlama, uygulamanın gece saatlerinde yapılması bu etkilerin oluşumunu önleyebilir.

4.5.9. Ketaminin Yan etkileri

Ketaminin çok geniş bir terapötik değeri vardır. Bu durum doz aşımını neredeyse imkansız hale getirmektedir. Günümüze kadar bazı durumlarda normal dozun 10 katı kadar ketamin hastalara verilmiş ve hastalar bu durumu rahatlıkla atlatabilmiştir.

Hayvanlar üzerinde gözlemlenen ortalama letal doz (LD 50), insana uygulanan intravenöz dozun 100, intramusküler dozun 20 katı kadardır.

Diğer yan etkileri arasında hipersalivasyon, hiperrefleksi, kas hipertoni, geçici titremeler, artan intraoküler basınç, kusma, geçici isilik ve ajitasyon sayılabilir. Hipertansiyon, taşikardi, artan pulmoner basınç ve hatta pulmoner ödem de semptomimetik stimülasyona bağlı olarak ketamin uygulamalarında oluşabilir. Halotan, katekolamin ve tiroid hormonları ile birlikte kullanıldığında hipertansiyon ve aritmiler şiddetlenebilir.

Spontan solunum her ne kadar ketamin uygulamalarının avantajı olsa da, yüksek doz ketamin uygulamalarında yapay solunum desteği gerekebilir.

Laringospazm ketaminin yan etkisi olarak çok az gözlense de dikkat edilmelidir. Özellikle çocuklarda bu durum, vokal kordların enstrümantasyon ile ya da sekresyon ile uyarılmasından kaynaklanmaktadır. Günümüze kadar elde edilen bilgiler incelendiğinde ketamin kaynaklı laringospazmın 5000 hastada 1 defa görüldüğü tespit edilir ki bu diğer anesteziiklerle kıyaslandığında 100 kat daha az bir durumdur (39).

Anksiyete, göğüs ağrısı, çarpıntı, ajitasyon, rhabdomyolizis, delirium, distoni, psikoz, şizofreniye benzer semptomlar, baş dönmesi, titremeler, paranoya gibi psikomimetik reaksiyonlar da görülebilir.

4.5.10. Ketaminin kontraendikasyonları

- Ciddi kardiyovasküler hastalıklar; anjina, kalp yetmezliği, malign hipertansiyon, proklepsi Serebro spinal sıvı obstrüksiyonu,
- İntraoküler basınç patolojileri (glokom gibi)
- Hipertiroidizm veya tiroid ilaç kullanımı

- Var olan psikotik rahatsızlıklar
- Porfiriler (porfirik reaksiyonları atake edebilir)
- Hamileliğin ilk trimestrinde (her ne kadar ketamin hamileler için Kontrol Grubu sınıfında bir ilaç olsa da, hayvan çalışmalarında fetüsle ilgili herhangi bir risk saptanamamıştır)

4.5.11. Ketaminin kötü kullanımı

Psikodelik yan etkilerinden dolayı ketaminin ilk kötü kullanımı 1965 yılında bildirilmiştir. Günümüzde partilerde kullanılan bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır (137).

Kötü madde olarak çeşitli isimlerle anılmaktadır; K, Ket, Özel K, Leydi K, Jet, Süper Asit, Özel LA kolası, KitKat, Cat Valium, Vitamin K, Keller, HOSS, Kurdamin gibi.

Kullanıcılar ketaminin fiziksel etkileri ve sanrısız etkilerinden hoşlanmaktadır. Etrafındaki ortamın farkındalığının azalması, sedasyon, hayal alemi, cinsel içerikli hayaller, zarar verilememe hissi, konsantrasyon azalması, disoryantasyon gibi etkiler genelde görülmekte ve kişiler genelde iletişimlerini kaybetmiş olduklarından bahsederler. Yoğun halüsinasyonlar, düşünme yeteneğinde anormallikler, vücut dışına çıkma deneyimi ve vücutları ile ilgili değişik algılamalar rapor edilmiştir.

5. MATERYAL METOD

5.1. Operasyon Öncesi Değerlendirme

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (M.Ü.D.H.F) Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışma prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak planlanmış olup, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından B.30.2.MAR.0.01.00.02 / AEK-452 sayılı protokol numarası ile etik kurul onayı almıştır.

Çalışmaya ASA I-II, elektif olarak tek taraflı TME rahatsızlığı olan 20 hasta dahil edilmiştir. Ciddi nörolojik, kardiyak, solunum sistemi rahatsızlığı olan, ağrının santral orijinli ya da intrakapsüler hastalıkla (romatizmal, gut artriti v.b.) ilişkili olduğu düşünülen ve daha önce TME'sinde operasyon yapılmış olan, postoperatif kontrollerine gelemeyeceğini belirten, analjezik etkisi olan ilaç kullanan, psikolojik rahatsızlığı veya bununla ilgili ilaç tedavisi gören hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (71, 72).

Kronik ve akut TME semptomları ile M.Ü.D.H.F Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine başvuran semptomatik hastalar aynı hekim tarafından muayene edilmiştir (Resim 12-13).

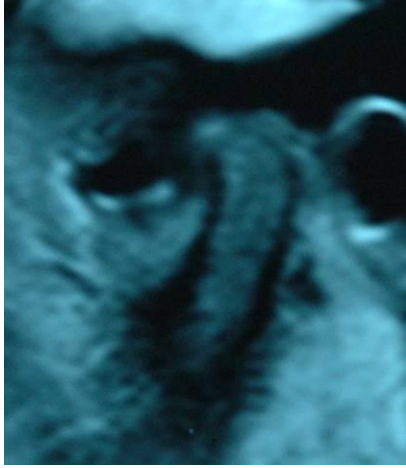


Resim 12: Hasta muayenesi (fonksiyonda palpasyon ile ağrı ve eklem sesi muayenesi)



Resim 13: Hasta muayenesi (pasif hareketlerle TME muayenesi)

Hastalardan magnetik rezonans görüntüleme (MRI) alınmıştır (Resim 14-15). MRI incelemesi ile TME internal düzensizlikleri onaylanan hastalar, konservatif tedavi amacıyla M.Ü.D.H.F Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir.



Resim 14: MRI ile tespit edilen anteriore deplase artiküler disk görüntüsü



Resim 15: MRI'da ağız açık pozisyonda normal kondil disk ilişkisi

Hastalara konservatif tedavi yöntemi olarak kanin rehberli oklüzal splint uygulanmıştır.

Hastalar aylık kontrollerle takip edilmiştir. Konservatif tedaviden yanıt alamayan 20 hastaya, ileri tedavi amacıyla lavaj ve lizis işlemlerini içeren TME artroskopik cerrahisi endikasyonu konulmuştur.

Hastalara cerrahi prosedür ve çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, TME Artroskopisi Aydınlatılmış Onam Formu'nu (A.O.F) (Tablo 1) okumaları ve imzalamaları istenmiştir. Cerrahi işlem için onay alınan hastaların, genel anestezi öncesi hemogram, biyokimya, EKG ve Akciğer radyografileri incelenmiştir. Genel anestezi açısından kontraendikasyonu bulunmayan hastalara TME artroskopik cerrahisi için randevu verilmiştir.

Tablo 1

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ARTROSKOPİK CERRAHİSİ AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Aşağıda imzası olan kişiler isimli hastamıza uygulanacak Temporomandibular Eklem Artroskopik Cerrahisi için izin vermişlerdir.

Aşağıda imzası olan kişiler bu tarz operasyonlar sırasında veya sonrasında oluşabilecek durumlar, yan etkiler ve komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmişlerdir.

Aşağıda imzası olan kişilere artroskopik cerrahi prosedürü, sonuçları, başarısızlıkları ve alternatif tedavi yöntemleri anlatılmıştır.

Intraoperatif ya da postoperatif dönemde olabilecek komplikasyonlar:

- geçici veya kalıcı fasiyal sinir hasarı
- ağız ve yüz bölgelerinde oluşabilecek geçici veya kalıcı hissizlik
- intraoperatif veya postoperatif kanama. Kanamanın durdurulabilmesi için açık eklem cerrahisi uygulanabilir
- kulak hasarı, iç kulak, orta kulak ya da dış kulakta oluşabilecek enflamasyon veya enfeksiyon, kulak zarında geçici ya da kalıcı duyma kaybına yol açabilecek hasarlar
- alet kırılması veya alet ile oluşabilecek hasarlar. Bunların düzeltilebilmesi ya da kırık alet parçalarının çıkartılabilmesi için açık eklem cerrahisi uygulanabilir.
- yüzeysel ya da eklem içerisinde enfeksiyon
- artroskopi giriş noktalarında skar oluşumu
- düzleştirilen eklem yüzeyi, eklem içi hematomdan dolayı oluşabilecek zorlanmalar ya da kemik hasarlarından dolayı oluşabilecek eklem değişiklikleri
- temporomandibular eklem sıkıntılarının artması. İkinci bir temporomandibular eklem artroskopik cerrahisi ya da açık eklem cerrahisi gerekebilir.
- postoperatif dönemde tedavi edilmesi gereken dental değişiklikler oluşabilir.

Aşağıda imzası olan kişiler bu operasyonun hastamızda bulunan ağrıların ve sıkıntıların veya eklem içerisindeki hastalıkların veya patolojilerin düzeltilmesi ya da oluşabilecek hastalık ve patolojilerin önlenmesi için yapılacağını anlamış bulunmakta olup, oluşabilecek yukarıda yazılı olan komplikasyonların operasyonun olası faydalarının yanında sorun olmayacağını belirtmiştir.

Bu aydınlatılmış onam formu hasta ve hekim haklarını korumaya yönelik hazırlanmıştır.

Tarih:

Hasta Adı Soyadı:

İmza:

Hasta yakını Adı Soyadı:
DOKTOR ADI SOYADI:

İmza:

Hastalara operasyondan bir gün önce erken dönem takip formu (E.T.F) ve VAS çizelgesi hakkında bilgi verilmiştir (Tablo 2).

Çalışmaya katılan hastalar operasyon günü TME semptomları yönünden tekrar değerlendirilmiş ve VAS çizelgesi kullanılarak saptanan ağız kapalı ağrı değerleri (A.K.A.D) ve ağız açık ağrı değerleri (A.A.A.D) hasta takip formuna (H.T.F) (Tablo 3) işlenmiştir. Bunun dışında hastaların yaşları, cinsiyetleri, splint kullanım süreleri, etyolojik sınıfları da H.T.F'ye kaydedilmiştir.

Tablo 2

ERKEN DÖNEM TAKİP FORMU

Grup A / B	:	
Hasta adı soyadı	:	
Artroskopi tarihi	:	
sağ / sol TME	:	

zaman (saat)	uyuma zamanı	ilaç alınımı (analjezik)	ilaç yan etkisi	Vizuel Analog Skala (VAS)																
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10							
0																				
1																				
2																				
3																				
4																				
8																				
12																				
18																				
24																				
36																				
48																				

zaman (saat)	Vizuel Analog Skala (VAS)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0										
1										
2										
3										
4										
8										
12										
18										
24										
36										
48										

Tablo 3**HASTA TAKİP FORMU**

Grup A / B

TME artroskopi tarihi

Hasta Adı soyadı

Yaşı

Cinsiyet

Etyolojik tip

Splint kullanım süresi

Operasyon sahası**Sağ TME****Sol TME**

**İnternal
düzensizlik****Fibrokartilaj
yapı****sinovyum**

Artroskopik bulgular

Uygulanan operasyon tekniği

Preoperatif**1. ay****3. ay****6. ay**

**Sağ / Sol eklemdede ağrı
(ağız kapalı)**

vas skalası (0-10cm)

**Sağ / Sol eklemdede ağrı
(ağız açık)**

vas skalası (0-10cm)

5.2. TME Artroskopik Cerrahisi

Operasyonlar M.Ü.D.H.F Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, genel anestezi altında yapılmıştır.

Cerrahi sırasında her 5 dakikada bir kalp hızı, invazif olmayan kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonundan oluşan standart monitorizasyon uygulanmıştır. Anestezi induksiyonu 2 mg/kg iv propofol ve 1µg/kg fentanille sağlanmıştır. İndüksiyon sonrası her hastaya 0,1 mg/kg veküronyum bromide uygulanarak hastalar entübe edilmiştir. Anestezi idamesi 1 MAK'dan sevofluran, %65 O₂ ve %35 NO₂ ile sağlanmıştır.

TME artroskopisi esnasında ağızın rahatça açılıp kapatılması gerektiğinden nazoendotrakeal entübasyon uygulanmıştır.

Profilaktik amaçlı antibiyotik olarak, sefazolin sodyum 1 g (Sefazol 1 g i.v. flakon, Mustafa Nevzat, İstanbul) kullanılmıştır (Resim 16).



Resim 16 : Sefazol 1g i.v flakon (Mustafa Nevzat)

Artroskopik cerrahi, 2,4 mm 30 ° Hopkins artroskop (Karl-Storz, Germany) Karl-Storz endoskopik unit (Karl-Storz, Germany) ve artroskopik enstrümanlarla yapılmıştır (Resim 17-18).



Resim 17: 2,4 mm Karl storz TME artroskopik uç



Resim 18: Artroskopik enstrümanlar

Genel anestezi altında TME muayenesi ve giriş noktalarının belirlenmesi amacıyla palpasyon ile a. temporalis superfisialisin ciltteki nabızı değerlendirilmiştir.

Mandibula manipule edilerek, kondil başı hareketleri incelenmiştir. Temporal kemiğin zigomatik proçesi, glenoid kavitenin maksimum konkavitesi, artiküler eminens, eklem sesleri, anterior yumuşak doku çukuru hissedilmeye çalışılmıştır.

Preauriküler saha tıraş edildikten sonra, %10 polivinilpirolidon iyot (Polyod, 1000ml, Drogan, Ankara) ile boyanmıştır.

Holmlund-Hellsing'in tarif ettiği tragokantal hattı, cilt kalemi (Devon Skin Marker, Tyco, Mexico) ile çizildikten sonra (Resim 19), kondil başı ve glenoid fossanın lokalizasyonunda yardımcı rehber noktalar işaretlenmiştir (Resim 19). Kulak enfeksiyonunu önlemek ve kulak zarını korumak için antibiyotik emdirilmiş tampon (sefazol 1g flakon i.v), dış kulak yoluna yerleştirilmiştir (Resim 20).



Resim 19: Tragokantal çizginin belirlenmesi



Resim 20: Antibiyotik emdirilmiş tamponun kulak yoluna yerleştirilmesi

Eklem kapsülü ekspansiyonu için 2-3 ml izotonik solüsyon intraartiküler olarak verilmiştir (Resim 21).



Resim 21: TME kapsülünün şişirilmesi amacıyla 2cc izotonik solüsyonun enjeksiyonu

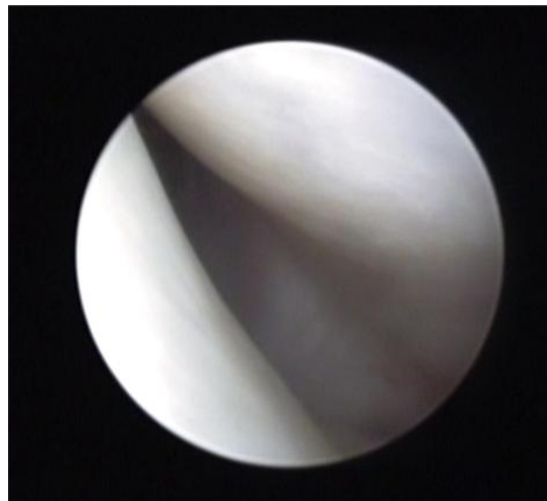
Operasyona tragokantal çizgi üzerinde, tragus orta noktasının 1 cm anterior ve 2 mm altından 3 mm'lik vertikal cilt insizyonu yapılarak başlanmıştır. Artroskopik kılıf içerisinde keskin uçlu trokar ile dermis ve subdermal dokular dik bir şekilde geçildikten sonra trokar, anterosuperior şekilde yönlendirilerek, glenoid fossa tabanı (arcus zygomaticus) hizasından TME kapsülüne ulaşılmıştır. Bu esnada keskin uçlu trokar çıkartılıp künt uçlu trokar kılıf içine yerleştirilerek kapsül içine giriş gerçekleştirilmiştir.

Kapsül içine giriş hissedildikten sonra künt uçlu trokar çıkartılmıştır. Kapsül içine girişi gösteren bulguların (trokar çıkartılırken hissedilen negatif basınç ve kapsül içinden kılıf içine dolan sıvı) takibi yapılmıştır.

2,4 mm Karl-Stroz Hopkins II artroskopik uç kılıf içine yerleştirilerek, kapsül içerisine gönderilmiştir ve ilk görüntüler elde edilmeye başlanmıştır. Artroskopik görüntünün devamlılığını, sürekli bir irrigasyon akışı ile sağlamak için 21 G'lik bir enjektör ucu, yaklaşık 5 mm anteriordan kapsül içine yerleştirilmiştir.

İntra-artiküler lavaj için izotonik %0.9 NaCl solüsyonu kullanılmıştır.

Eklem içine artroskop ile girildikten sonra artiküler eminens, kondil başı, retrodiskal lamina ve artiküler disk rehber noktaları olarak kabul edilerek oryantasyon sağlanmıştır ve eksplorasyon yapılmıştır (Resim 22).



Resim 22: TME diagnostik artroskopisi sağlıklı sinoviyum

Eksplorasyon sırasında 3 farklı yapının diagnostik bulguları değerlendirilmiştir;

1- Artiküler disk: yüzey özellikleri ve kondil başı ile ilişkisi

2- Fibrokartilaj: eklem içi kıkırdak yapının özellikleri

3- Sinoviyum: sinoviyal dokudaki patolojik özellikleri

Opere edilen hastaların artroskopik bulguları artroskopik değerlendirme formu (A.D.F) (Tablo 4) ve H.T.F'ye (Tablo3) asistan hekim tarafından kaydedilmiştir.

Artroskopik lavaj ve lizisin kontrollü bir şekilde yapılabilmesi için ikinci bir trokar ve kılıf ile ilk giriş noktasının 25-30 mm anteroinferiorundan McCain'in (91) tarif ettiği çift trokar yöntemine göre ikinci bir giriş noktası oluşturulmuştur (Resim 23).



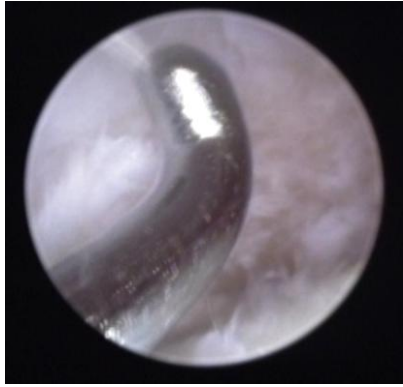
Resim 23: TME artroskopisi çift trokar yöntemi

Tablo 4

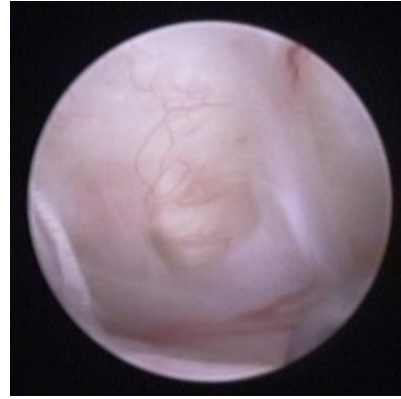
ARTROSKOPİK DEĞERLENDİRME FORMU

Hastanın adı soyadı:				
Operasyon tarihi:				
Operasyon süresi:				
Sağ eklem:		Sol eklem:		
Anestezi:				
Anestezi altında muayene				
eminens lüksasyonu:	var		yok	
Artiküler Disk				
dejenerasyon:	1. seviye		2. seviye	
perforasyon:	var		yok	
lokalizasyon:	yerinde	redüksiyonlu	3. seviye	
fibrokartilaj			redüksiyonsuz	
abraze	1. seviye		2. seviye	
kondromalazi	1. seviye		2. seviye	
			3. seviye	
sinovyum			3. seviye	4. seviye
				5. seviye
adezyon	var		yok	
vaskülaritede artış	var		yok	
hipertrofi	var		yok	

Eklem iç yüzeyindeki adezyonlar ve fibrilasyonlar künt sonda (Resim 24) ve artroskopik forsepsler (Resim 25) yardımıyla serbestleştirilip basınçlı yıkama ile eklem içinden uzaklaştırılmıştır. Bu işlemler sayesinde, eklem içi normal bir yapıya kavuşturulmaya çalışılmıştır. Eklem sıvısı içindeki enflamatuar mediatörler lavaj işlemi ile uzaklaştırılıp, bunların salınımına yol açtığı düşünülen adezyon, fibrilasyon ve fibrokartilaj yapıdaki doku deformasyonu lizis işlemi ile kürete edilerek eklem kompartimanının normal doğasına kavuşması hedeflenmiştir.



Resim 24: Artroskopik sonda ile TME içindeki adezyonların ayrılmaya çalışılması



Resim 25: Artroskopik forseps ile TME içindeki düzensizliklerin uzaklaştırılmaya çalışılması

Artroskopik cerrahi sonunda artroskop kılıftan çıkartılmıştır. Kapsül içerisi 50cc %0.9'luk NaCl ile doku artıklarının uzaklaştırılması amacıyla irrigé edilmiştir.

Artroskopi kılıfı çıkartıldıktan sonra subkütan katmanda biriken serum fizyolojik manuel basınç ile drene edildikten sonra cilt insizyonları 6/0 polipropilen sutur (Prolene, Ethicon) ile kapatılmıştır.

Hasta uyandırılmadan önce genel anestezi odası dışında hemşire tarafından hazırlanan ilaçlar dental enjektörle intraartiküler olarak uygulanmıştır (Resim 26). Hemşire tarafından A ve B olarak hazırlanan ilaçlar, hastalara randomize şekilde, (Grup A n=10, Grup B n=10) uygulanmıştır. H.T.F'ye de bu şekilde işaretlenmiştir.

Çalışma sonunda Grup A hastalarına ketamin, Grup B hastalarına plasebo olarak izotonik solüsyonu enjekte edildiği öğrenilmiştir.

Grup A, Deney Grubu, Grup B, Kontrol Grubu olarak değerlendirilmiştir.

Deney Grubu ilacı, 0.5 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar 10 ml/50 mg flakon, Pfizer, İstanbul) (Resim 27) %0.9 izotonik sodyum klorür (NaCl) (Eczacıbaşı, İstanbul) ile 2cc'ye tamamlanarak hazırlanmış olup, Kontrol Grubunun ilacı ise 2cc'lik %0.9 izotonik sodyum klorürdür.



Resim 26: TME artroskopisi bitiminde 2cc'lik çalışma ilacının enjeksiyonu



Resim 27: Ketalar 50mg/ml (Pfizer)

Cerrahi bitiminde 0,01 mg/kg atropin, 0,05 mg/kg neostigmin ile kas gevşekliği sonlandırılıp her hastaya 10 mg iv metoklopropamid uygulanarak hastalar uyandırılmıştır.

Hastalar derlenme odasına alındıktan sonra, cerrahi sahada biriken ve manuel basınçla çıkartılamayan subkütan dokuda birikmiş izotonik solüsyonun çıkartılması ve postoperatif ödem oluşumunun önlenmesi amacıyla cerrahi saha üzerine elastik bandaj yardımıyla kompresyon yapılmıştır.

5.3. Postoperatif Takip

Bu çalışmada hastaların ağrı düzeyleri VAS skalası kullanılarak postoperatif 0,1, 2, 3, 4, 8, 12, 18, 24, 36 ve 48. saatlerde ağız kapalıyken ve maksimum açıkken kaydedilmiştir.

Derlenme odasında takip edilen hastaların sesli uyarana cevap vermeleri ile birlikte öğrenilen ilk ağrı değerleri E.T.F’de 0. saate işlendi. 4. saate kadar ki ağrı değerleri hekim tarafından E.T.F’ye kaydedilmiştir.

Ağrı şikayeti artan hastalara analjezik olarak tenoksikam 20 mg (Tilcotil 20 mg i.v. flakon, Roche, Basel) kullanılmıştır (Resim 28). Kullanım saati E.T.F’ye kaydedilmiştir.



Resim 28 : Tilcotil flakon 20mg i.m/i.v (Roche)

E.T.F'deki ilaç yan etkisi olarak ayrılan kısma, hastalardan sözlü bilgi alınarak öğrenilen, ketaminin olası halüsinasyon, sanrısız imgeler görme, vücuttan ayrılma hissi, el ve ayakları kullanamama, taşikardi gibi yan etkileri not edilmiştir.

Hastalara postoperatif profilaktik olarak 5 günlük 12 saatte bir i.v. sefazol 1g flakon ile ağrı şikayetleri arttığında kullanmaları için i.v. tilcotil 20 mg flakon reçete edilmiştir.

Hastalar uygun bir derlenme süresinden sonra evlerine gönderilmiştir.

E.T.F'deki 8. saat ve sonrasındaki bölümler hastalar tarafından doldurulmuştur. İlgili saatlerdeki VAS değerleri, analjezik kullandıkları saatler, uyku süreleri, halüsinasyon, kabus, taşikardi gibi ilaç yan etkilerini E.T.F'ye kaydetmeleri istenmiştir.

48 saatlik süre sonunda kontrol edilen hastalardan E.T.F'ler toplanmıştır.

Hastaların uzun dönem takipleri 1., 3. ve 6. aylarda H.T.F kullanılarak yapıldı. Klinik değerlendirmeler hastanın VAS skalasına göre A.K.A.D, A.A.A.D ve eklem sesleri hekim tarafından H.T.F'ye kaydedildi.

Gruplar arası istatistiksel analiz için Kruskal-Wallis testi yapıldı ve anlamlı sonuçlar Mann-Whitney U testi kullanılarak yeniden değerlendirildi ve $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Operasyon Öncesi Bulgular

Çalışmaya 20 hasta katılmıştır. Hastalardan 2'si erkek, 18'i kadın olup, yaş ortalamaları 32.45 olarak bulunmuştur. Hastalardan 11'inin sol, 9'unun sağ TME (tek taraflı ya da ilgili taraftan daha çok sıkıntısı var) şikayetleri vardı (Tablo-5).

Tablo 5

Hasta no	cinsiyet	yaş	sağ / sol	splint kullanımı (ay)	etyolojik tip
1	bayan	23	sağ	2	tip2
2	bay	33	sağ	3	tip1
3	bayan	35	sol	3	tip1
4	bayan	25	sol	4	tip1
5	bayan	39	sağ	2	tip2
6	bayan	34	sol	5	tip1
7	bayan	42	sağ	6	tip1
8	bayan	33	sol	5	tip1
9	bayan	33	sağ	4	tip1
10	bayan	18	sol	6	tip1
11	bayan	50	sağ	3	tip1
12	bay	26	sol	6	tip1
13	bayan	34	sağ	4	tip1
14	bayan	32	sol	5	tip1
15	bayan	53	sol	2	tip1
16	bayan	31	sol	4	tip1
17	bayan	29	sol	3	tip1
18	bayan	40	sağ	5	tip1
19	bayan	20	sol	4	tip1
20	bayan	19	sağ	6	tip2
	2 erkek		9 sağ		17 tip I
	18 kadın	32.45	11 sol	4.1 ay	3 tip II

Deney Grubundaki hastalardan 1'i erkek, 9'u bayan olup, 5'inde sağ, 5'inde sol TME rahatsızlığı tespit edilmiştir. Deney Grubundaki hastaların yaş ortalaması 31.5 olarak hesaplanmıştır (Tablo-6).

Tablo 6

Deney Grubu				splint kullanımı	
Hasta no	cinsiyet	yaş	sağ / sol	(ay)	etyolojik tip
1	bayan	23	sağ	2	tip2
2	bay	33	sağ	3	tip1
3	bayan	35	sol	3	tip1
4	bayan	25	sol	4	tip1
5	bayan	39	sağ	2	tip2
6	bayan	34	sol	5	tip1
7	bayan	42	sağ	6	tip1
8	bayan	33	sol	5	tip1
9	bayan	33	sağ	4	tip1
10	bayan	18	sol	6	tip1
	1 erkek		5 sağ		8 tip I
	9 kadın	31.5	5 sol	4 ay	2 tip II

Kontrol grubundaki hastalardan 1'i erkek, 9'u bayan olup, 4'ünde sağ, 6'sında sol TME rahatsızlığı tespit edilmiştir. Kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması 33.4 olarak hesaplanmıştır (Tablo-7).

Tablo 7

Kontrol Grubu				splint kullanımı (ay)	etyolojik tip
Hasta no	cinsiyet	yaş	sağ / sol		
1	bayan	50	sağ	3	tip1
2	bay	26	sol	6	tip1
3	bayan	34	sağ	4	tip1
4	bayan	32	sol	5	tip1
5	bayan	53	sol	2	tip1
6	bayan	31	sol	4	tip1
7	bayan	29	sol	3	tip1
8	bayan	40	sağ	5	tip1
9	bayan	20	sol	4	tip1
10	bayan	19	sağ	6	tip2
	1 erkek		4 sağ		9 tip I
	9 kadın	33.4	6 sol	4.2 ay	1 tip II

Anamnez bulguları, klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda Deney Grubu hastalarından 2'sine tip II, 8'ine tip I etyolojik sınıf, Kontrol Grubu hastalarından 1'ine tip II, 9'una tip I etyolojik sınıf tanısı konulmuştur (Tablo 6-7).

Başlangıç tedavisi olarak tüm hastalara, M.Ü.D.H.F Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda kanin rehberli oklüzal splint tedavisi uygulanmış olup, Deney Grubu hastalarının operasyon öncesi ortalama oklüzal splint kullanım süreleri 4 ay (2-6 ay), Kontrol Grubu hastalarının ise 4.2 (2-6 ay) ay (Tablo 6-7) olarak tespit edilmiştir.

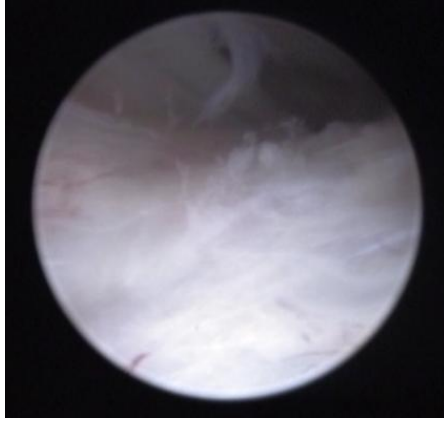
6.2. Operasyon Sürecindeki Bulgular

Tüm hastalara aynı ekip tarafından, lavaj ve lizis işlemleri içeren TME artroskopik cerrahisi uygulanmıştır.

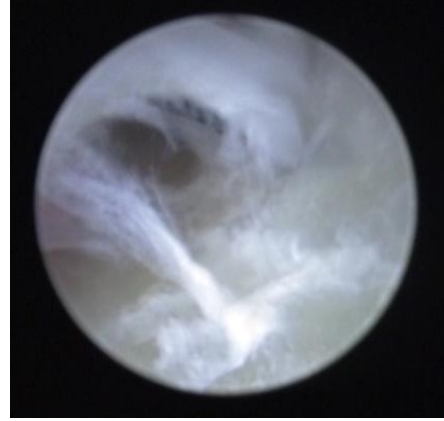
Deney Grubu hastalarının hepsinde artiküler diskin anteriorda konumlandığı disk deplasmanı tespit edilmiştir. Hastalardan 5'inde redüksiyonlu disk deplasmanı, 5'inde redüksiyonsuz disk deplasmanı gözlemlenmiştir (Tablo-8). Aynı şekilde Kontrol Grubu hastalarının da 5'inde redüksiyonlu, 5'inde redüksiyonsuz disk deplasmanı gözlemlenmiştir (tablo-5).

Fibrokartilaj yapılar göz önüne alındığında Deney Grubu hastalarından 2'sinde I. seviye, 7'sinde II. seviye kondromalazi gözlenmiş, 1 hastanın fibrokartilaj yapılarında kondromalazi yönünden herhangi bir bulgu saptanmamıştır (Tablo 8). Kontrol Grubunda, 5 hastada II. seviye, 2 hastada III. seviye kondromalazi gözlenmiş, 3 hastada ise kondromalazi yönünden herhangi bir bulgu saptanmamıştır (Tablo 9).

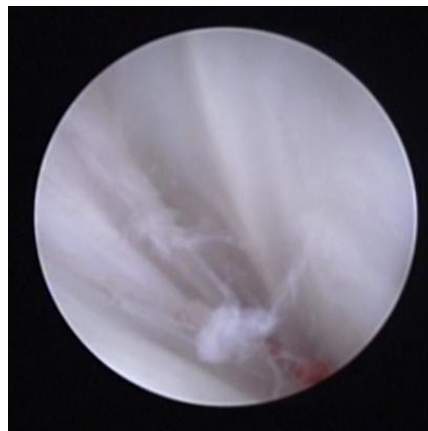
Sinoviyal dokular incelendiğinde, Deney Grubu hastalarından tümünde vaskülaritede artış, 2'sinde adezyon, 7'sinde fibrilasyon, 1'inde perforasyon tespit edilmiştir (Tablo 8). Kontrol Grubu hastalarından tümünde vaskülaritede artış, 2'sinde adezyon, 5'inde fibrilasyon ve 1'inde perforasyon tespit edilmiştir (Tablo 9) (Resimler 29-35).



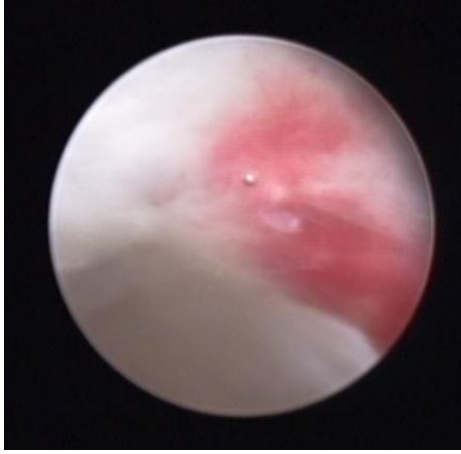
Resim 29: TME kapsülü içinde fibrilasyonlar



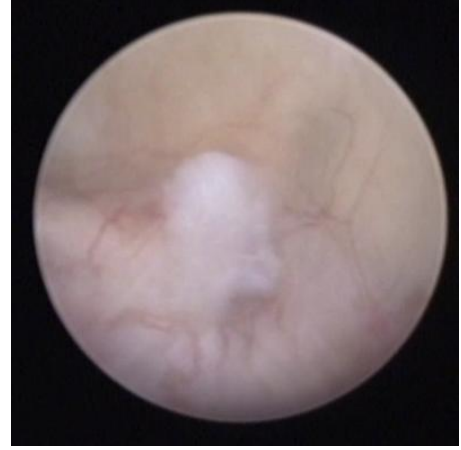
Resim 30: TME kondil yüzeyi üzerindeki perforasyon



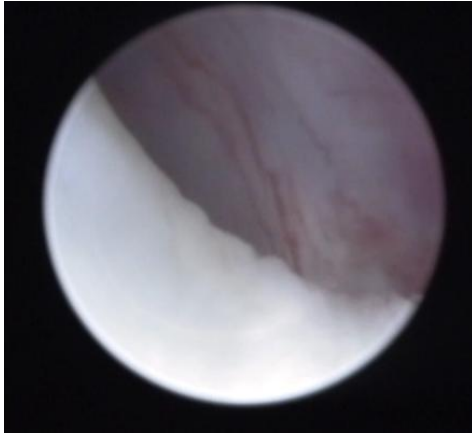
Resim 31: TME kapsülü içinde adezyonlar



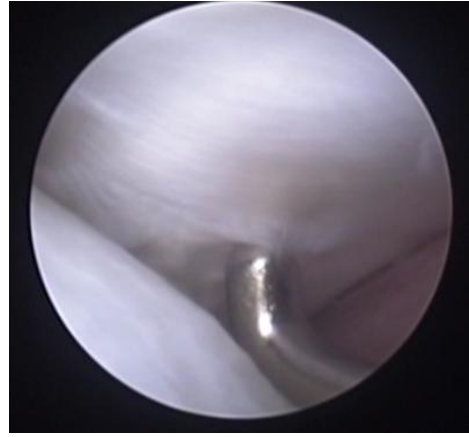
Resim 32: TME sinoviyumda peteşi



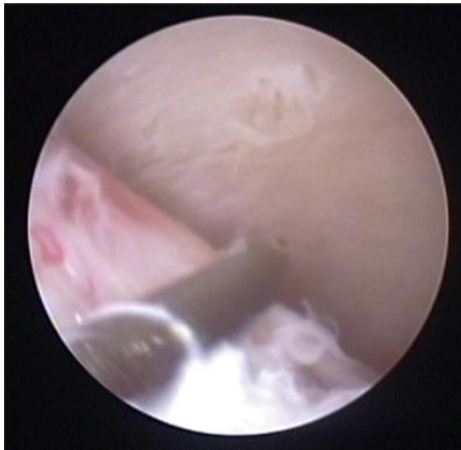
Resim 33: TME sinoviyumda vaskülaritede artış



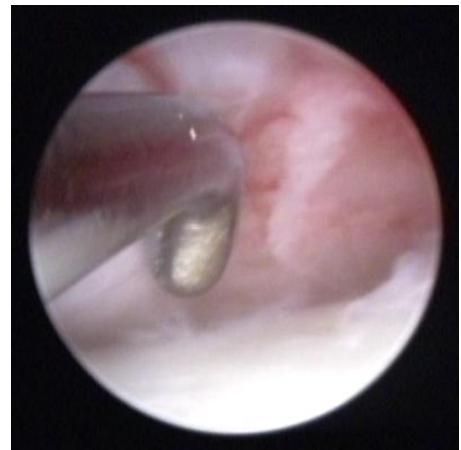
Resim 34: TME sinoviyumda vaskülaritede artış



Resim 35: TME sinoviyal dokuda kondromalazi seviye II



Resim 36: Fibrilasyonların kürtetaj ile küretajı



Resim 37: Adezyonların kürtetaj ile küretajı

Deney Grubu hastalarına uygulanan TME artroskopik cerrahi işlemlerinin ortalama süreleri yaklaşık 69 dakika, Kontrol Grubu hastalarının ki ise yaklaşık 90 dakika olarak tespit edilmiştir (Tablo 8-9).

Tablo 8

Deney Grubu	operasyon süresi (dakika)	internal düzensizlik	fibrokartilaj	sinoviyum				
Hasta no			*Kond.	*adz	*fib	*vas	*perf	
1	60	redüksiyonsuz	I	-	+	+	-	
2	60	redüksiyonlu	II	-	+	+	-	
3	60	redüksiyonlu	II	-	-	+	-	
4	60	redüksiyonlu	II	-	+	+	-	
5	90	redüksiyonsuz	0	-	+	+	-	
6	90	redüksiyonsuz	II	+	+	+	-	
7	90	redüksiyonsuz	II	-	-	+	-	
8	60	redüksiyonlu	II	-	-	+	-	
9	60	redüksiyonlu	I	-	+	+	-	
10	60	redüksiyonsuz	II	+	+	+	+	
ortalama	69	5 redüksiyonlu 5 redüksiyonsuz						

*kond.: kondromalazi, adz: adezyon, Fib: fibrilasyon, Vas: vaskularizasyon, perf: perforasyon

Tablo 9

Kontrol Grubu	operasyon süresi (dakika)	internal düzensizlik	fibrokartilaj	sinoviyum				
Hasta no			*Kond.	*adz	*fib	*vas	*perf	
1	120	redüksiyonsuz	II	-	-	+	-	
2	60	redüksiyonlu	II	-	-	+	-	
3	90	redüksiyonsuz	0	+	+	+	-	
4	90	redüksiyonlu	0	-	-	+	-	
5	90	redüksiyonsuz	III	+	+	+	+	
6	90	redüksiyonlu	II	-	+	+	-	
7	90	redüksiyonsuz	III	-	-	+	-	
8	90	redüksiyonlu	II	-	-	+	-	
9	90	redüksiyonsuz	II	-	+	+	-	
10	90	redüksiyonlu	0	-	+	+	-	
ortalama	90	5 redüksiyonlu 5 redüksiyonsuz						

*kond.: kondromalazi, adz: adezyon, Fib: fibrilasyon, Vas: vaskularizasyon, perf: perforasyon

6.3. Operasyon Sonrası Bulgular

Spontan ve fonksiyonel ağrıyı belirlemek için hastaların A.K.A.D ve A.A.A.D'leri kaydedilmiştir.

Buna göre ilk 48 saatlik süre içerisindeki değerler incelenerek, Deney Grubu ve Kontrol Grubu arasındaki ağrı skorları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Deney Grubu hastalarının A.K.A.D'leri ile Kontrol Grubu hastalarının A.K.A.D'leri arasındaki ilişki;

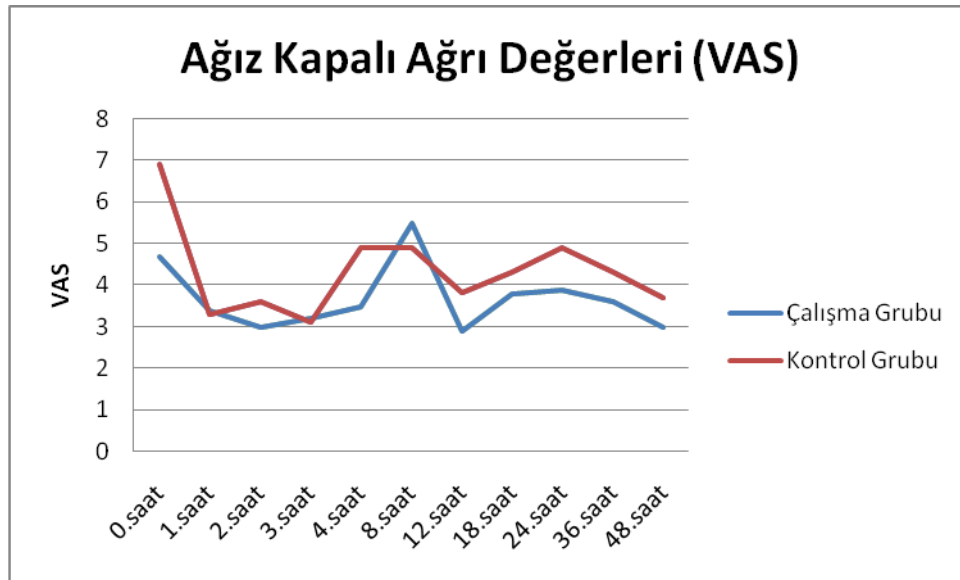
- 1, 3 ve 8. saatlerde Deney Grubu hastalarının ağrı skorları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Kontrol Grubu hastalarına göre daha yüksek çıkmıştır.
- Diğer tüm saatlerde Kontrol Grubu hastalarının ağrı skorları Deney Grubu'na göre daha yüksek saptanmıştır.
- Operasyon sonrası elde edilen 0, 4 ve 12. saatteki değerlerde Kontrol Grubu hastalarının ağrı skorları istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (Tablo 10).

İstirahat halindeki ağrı skorlarının karşılaştırmalı grafiği şekil 14'de gösterilmiştir.

Tablo 10

saat	Ağız Kapalı Ağrı Değerleri	Deney Grubu		Kontrol Grubu		*p
		VAS	SS	VAS	SS	
0.saat		4,7	1,06	6,9	0,74	,000***
1.saat		3,4	0,97	3,3	0,48	0,739
2.saat		3	0,47	3,6	1,35	0,481
3.saat		3,2	0,63	3,1	0,57	0,739
4.saat		3,5	0,53	4,9	1,29	0,011*
8.saat		5,5	1,08	4,9	1,52	0,481
12.saat		2,9	1,1	3,8	0,92	0,075*
18.saat		3,8	1,4	4,3	1,34	0,393
24.saat		3,9	1,29	4,9	0,74	0,052
36.saat		3,6	1,35	4,3	1,16	0,165
48.saat		3	0,82	3,7	0,95	0,123

*p< 0.05



Şekil 14: Deney Grubu ve Kontrol Grubunun erken dönem ağız kapalı VAS skorlarının grafiksel olarak karşılaştırılması

Deney Grubu hastalarının A.A.A.D'leri ile Kontrol Grubu hastalarının A.A.A.D'leri arasındaki ilişki;

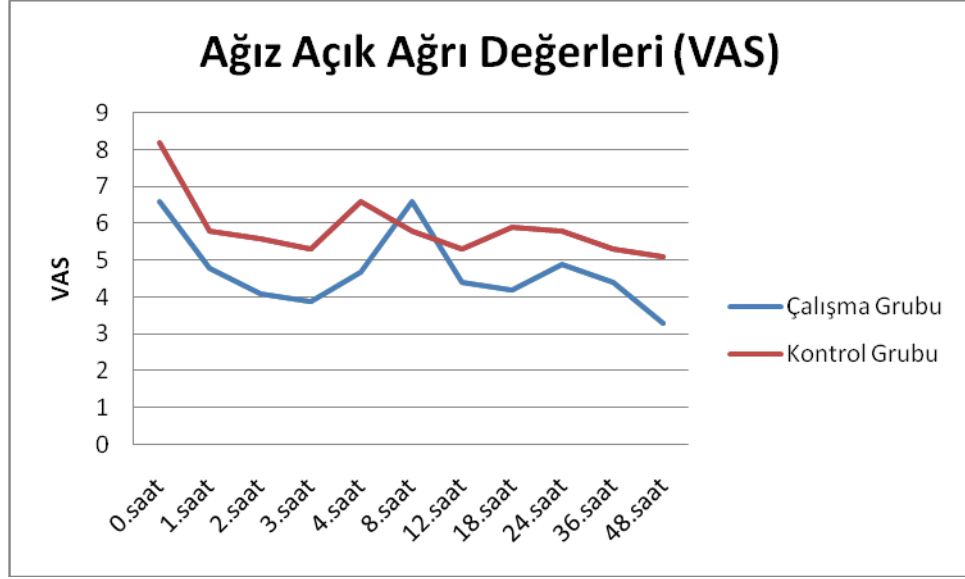
- 8. saatte Deney Grubu hastalarının ağrı skorları Kontrol Grubu'ninkine göre daha yüksektir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- 24. saatteki değerler arasında anlamlı bir sonuç olmasa da Kontrol Grubu hastalarının ağrı değerleri Deney Grubu hastalarından yüksektir.
- 8. saat hariç diğer tüm ağrı skorlamalarında Kontrol Grubu daha yüksektir.
- 8 ve 24. saatler dışındaki zamanlarda Kontrol Grubu hastalarının ağrı skorları daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (Tablo 11).

Fonksiyon sırasındaki ağrı skorlarının karşılaştırılmalı grafiği şekil 15'te gösterilmiştir.

Tablo 11

saat	Ağız Açık Ağrı Değerleri	Deney Grubu		Kontrol Grubu		*p
		VAS	SS	VAS	SS	
0.saat		6,6	0,7	8,2	0,42	,000***
1.saat		4,8	0,63	5,8	0,63	,007**
2.saat		4,1	0,32	5,6	0,97	,000***
3.saat		3,9	0,74	5,3	0,95	,002**
4.saat		4,7	0,95	6,6	1,07	,002**
8.saat		6,6	1,07	5,8	1,48	0,247
12.saat		4,4	0,52	5,3	0,67	,011*
18.saat		4,2	1,03	5,9	1,2	,007**
24.saat		4,9	1,29	5,8	0,79	0,123
36.saat		4,4	1,17	5,3	1,06	,043*
48.saat		3,3	0,67	5,1	0,74	,000***

*p< 0.05



Şekil 15: Deney Grubu ve Kontrol Grubunun erken dönem ağız açık VAS skorlarının grafiksel olarak karşılaştırılması

Hastaların ilaç kullanım zamanları Tablo-12 ve Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo 12

Deney Grubu	Analjezik ilaç kullanımı											
	saat	0	1	2	3	4	8	12	18	24	36	48
Hasta no												
1		*					*		*			
2			*						*			*
3			*				*					
4			*							*		
5			*				*					
6			*							*		
7						*						*
8								*				*
9		*									*	
10							*				*	

Tablo 13

Hasta no	Kontrol Grubu Analjezik ilaç kullanımı										
	saat										
	0	1	2	3	4	8	12	18	24	36	48
1	*					*			*		*
2		*				*			*		
3	*				*			*		*	
4			*		*			*		*	
5	*				*					*	
6		*			*					*	
7	*					*			*		*
8	*					*			*		*
9		*				*			*		*
10	*					*					*

Bu çizelgeye göre, postoperatif ağrı başlangıç noktası, 1 ve 2. saatler içerisinde, Kontrol Grubu hastalarının hepsi analjezik ilaç almak durumunda kalırken, Deney Grubu hastalarının 4'ü başlangıç noktasında, 3'ü ise 1. saat olmak üzere toplam 7 hasta analjezik alma ihtiyacı duymuştur.

Deney Grubu hastaları, 48 saatlik süre sonunda toplam 22 adet analjezik alırken, Kontrol Grubu hastaları 36 adet analjezik almışlardır.

Yapılan istatistiksel karşılaştırmada Kontrol Grubu'nun analjezik kullanma miktarı Deney Grubu'na göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (Tablo 14).

Tablo14

	Deney Grubu		Kontrol Grubu		*p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Analjezik ilaç alınımı (miktar)	2,2	0,42	3,7	0,48	,000***

*p< 0.05

Hastaların postoperatif konforlarını karşılaştırmak için uyku süreleri ve düzenleri E.T.F'ye kaydedilmiş ve yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır (tablo-15).

Tablo 15

	Deney Grubu		Kontrol Grubu		*p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
uyuma zamanı (saat)	22,7	2,58	24,8	1,48	0,075

*p< 0.05

Erken dönem bulgularında, intraartiküler ketamin uygulamasının herhangi bir yan etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla hastalar tarafından fark edilecek herhangi bir psikolojik rahatsızlık, ilaç kaynaklı olabileceğini düşündükleri yan etkiler, E.T.F üzerine not alınarak takip edilmiştir. Çalışmaya katılan bir hastada halüsinasyon şeklinde bir bulgu dışında diğer hastaların hiçbirinde intraartiküler ketamin uygulamasına ait bir yan etki saptanmamıştır.

Erken dönem 48 saatlik takip süresini tamamladıktan sonra, hem artroskopik cerrahinin başarısı, hem de ketaminin kronik ağrı kontrolünde, intraartiküler tek seferlik uygulamasının uzun dönem takibi için 1, 3 ve 6. aylarda hastalar kontrole çağrılarak, istirahat halindeki ve fonksiyondaki VAS ağrı skorları hekim tarafından H.T.F'ye kaydedilmiştir.

Formların değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar;

- Her iki grupta da hem istirahat hali hem de fonksiyon sırasındaki preoperatif ağrı skorlaması, postoperatif döneme göre çok yüksektir,
- Gruplar arasında hem istirahat hem de fonksiyon sırasındaki 1, 3 ve 6. aylardaki ağrı skorlamalarında herhangi belirgin veya istatistiksel bir farklılığa rastlanılmamıştır (Tablo 16-17).

Tablo 16

	Deney Grubu		Kontrol Grubu		*p
	VAS	SS	VAS	SS	
Ağız kapalı					
Preop.	4,1	0,74	4,3	0,67	0,579
1.ay	2,1	0,32	2,0	0	0,739
3.ay	0,3	0,48	0,2	0,42	0,739
6.ay	0,7	0,67	0,9	0,57	0,529

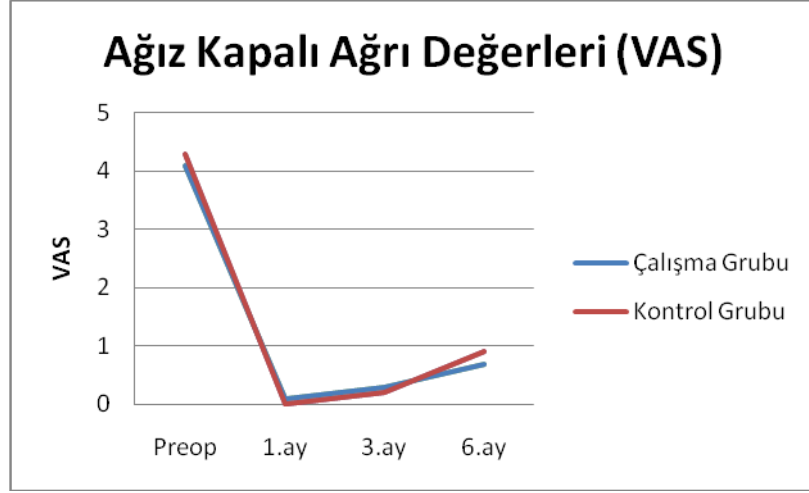
*p< 0.05

Tablo 17

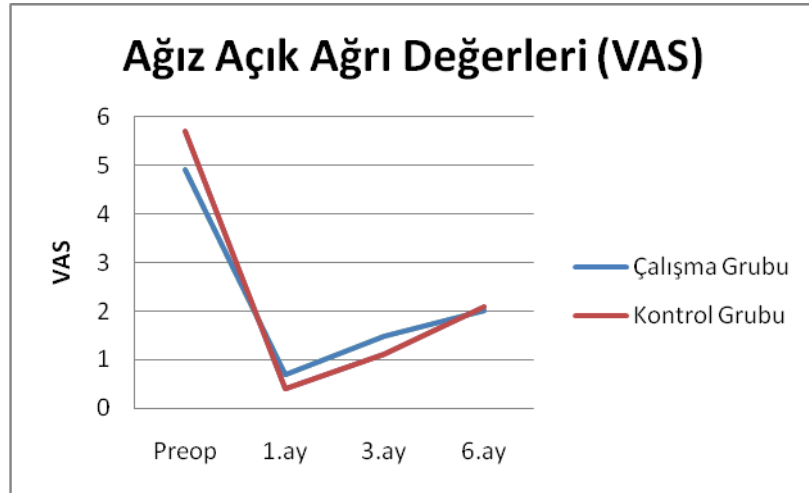
	Deney Grubu		Kontrol Grubu		*p
	VAS	SS	VAS	SS	
Ağız açık					
Preop.	4,9	1,1	5,7	0,82	0,19
1.ay	2,7	0,67	2,4	0,52	0,393
3.ay	1,5	0,53	1,1	0,57	0,19
6.ay	2	0,67	2,1	0,88	0,971

*p< 0.05

Preoperatif ve postoperatif 1, 3 ve 6. aylardaki istirahat halindeki ve fonksiyon sırasındaki VAS skorlarının gruplar arası karşılaştırmalı grafiği şekil-16 ve şekil-17'de gösterilmiştir.



Şekil 16: Gruplar arası uzun dönem takip ağız kapalı VAS skorlarının grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil 17: Gruplar arası uzun dönem takip ağız açık VAS skorlarının grafiksel olarak karşılaştırılması

7. TARTIŞMA

TME rahatsızlıklarında, tekrarlayan ağrılı uyarılar sonucunda hiperaljezi ve santral sensitizasyon oluşabilir (9, 133). Yapılan araştırmalarda, TME’de de tespit edilen periferik NMDA reseptörlerinin kronik ağrı oluşumundaki öneminden bahsedilmektedir (82).

Konservatif tedavi ile kontrol altına alınamayan durumlarda, ileri cerrahi teknikler uygulanır (64). Cerrahi uygulamalarda yeterli sonucun minimal travma ile elde edilmesi gerekliliğinden yola çıkarak, internal düzensizliklerin tedavisinde lavaj ve lizis prosedürleri ile yapılan TME artroskopisinin, en konservatif ve en uygun cerrahi yöntem olduğu belirtilmiştir (36, 130, 142). Bunun yanında birçok araştırmada, TME internal düzensizliklerinde, artrotomi işlemi yerine, TME artroskopik cerrahisinin tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir (32).

Cerrahi sırasında dokularda oluşan travma ve PA reseptörlerinin sürekli uyarılması, wind-up fenomeni oluşumuna ve bunun sonucunda hiperaljezi ve santral sensitizasyon görülmesine neden olur. Wind-up fenomeninin, glutamat reseptörlerinden, özellikle NMDA’nın aktivasyonu ile oluştuğu gösterilmiştir (67, 136).

Birçok araştırmada, ketaminin, NMDA reseptörlerine bağlanarak, PA’nın nosiseptif iletimini durdurabileceğinden bahsedilmiştir(10, 21). Sistemik ketamin uygulaması ile görülen yan etkilerin ise lokal uygulamalar ile kontrol altına alınabileceği belirtilmiştir (9).

Bir çok çalışmada, diz artroskopilerinden sonra oluşan ağrının kontrolünde intraartiküler ketamin uygulamalarının başarılı olduğu saptanmıştır (2, 10, 21).

Bu çalışmada, TME rahatsızlıklarında uygulanan artroskopik cerrahi sonrası oluşan ağrının kontrolünde, intraartiküler ketaminin analjezik etkinliği araştırılmıştır.

Kalso ve arkadaşları (71), diz artroskopisi sonrası intraartiküler opioid uygulamalarının analjezik etkinliğinin araştırıldığı çalışmaları inceledikleri literatür taramasında, seçilen makalelerde aranan kriterleri şu şekilde sıralamışlardır:

- çalışmanın plasebo kontrollü olup olmadığı,
- hasta dağılımının randomize olup olmadığı,
- çalışma gruplarındaki denek sayısının en az 10 tane olması,
- genel kabul görmüş standart bir ağrı çizelgesinin kullanılıp kullanılmadığı (71).

Bu çalışmada, intraartiküler ketamin uygulamasının postoperatif ağrı kontrolünde etkili olup olmadığı plasebo (serum fizyolojik) ile karşılaştırılmıştır. Hasta grupları 10'ar kişiden oluşturulmuştur. Araştırma, hastaların randomize dağılımı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma şekli çift-kör olup, hastalara uygulanan 2 cc'lik intraartiküler enjeksiyonun içeriğini cerrah ve anesteziist, çalışma sonuna kadar öğrenmemiştir. Bu sayede etken maddenin klinik sonuçları tarafsız bir şekilde gözlemlenebilmiştir.

Çalışma grupları hazırlanırken, asıl şikayetin eklem kaynaklı olmasına, çalışmaya katılan hastaların ağrı şikayetlerinin ve klinik tablolarının birbirine yakın olmasına dikkat edilmiştir. Bu nedenlerden ötürü, çalışma gruplarındaki hasta sayıları düşük kalmıştır. Çalışma sonuçları değerlendirilirken bu kriter göz önünde bulundurulmalıdır.

VAS, birçok çalışmada kullanılan kabul görmüş bir ağrı değerlendirme çizelgesidir (2, 10, 21, 122). Bu çalışmada VAS, pratik olması, hastaya nasıl işaretleyeceğinin rahat bir şekilde anlatılabilmesi, profesyonel bir kişiye ihtiyaç duyulmadan kullanılabilmesi ve ağrıyı nümerik hale getirerek, sonuçlarının net bir şekilde analiz edilebilmesi özelliklerinden dolayı tercih edilmiştir.

McCain (87) yapmış olduğu çalışmalar ve klinik deneyimleri sonucunda TME rahatsızlığı olan hastaları 5 farklı etyolojik gruba ayırmıştır. Bunlar;

- Tip I: miyofasiyal ağrı disfonksiyonu sendromu (direk mikrotravma)
- Tip II: dentofasiyal deformite ve maloklüzyon (direk mikrotravma)
- Tip III: direk makrotravma
- Tip IV: indirek makrotravma
- Tip V: sistemik hastalıklar

Laskin (80), yaptığı bir araştırmada miyofasiyal ağrı sendromuna sahip hastalarda, stresin yol açtığı kas spazmları sonrasında, TME fonksiyonunu zorlayıcı kompresyon ve gerilme kuvvetlerinin oluştuğunu belirtmiştir. Diş sıkma ve gıcırdatmanın, TME’de aşırı yüklenme sonucunda, kaslarda spazm ve ağrı ile buna eşlik eden eklem seslerinin oluştuğunu belirtmiştir.

McCain’in (87) tarif ettiği, Tip I hasta grubunun tedavi protokolünde, konservatif splint tedavisine, stres kontrolünün de eklenmesi gerektiği belirtilmiş. Tip II hastaların tedavi protokolünde ise 2 farklı sistemden bahsetmiş: Birincisinde öncelikle TME rahatsızlığını düzeltip sonrasında ortodontik ya da ortognatik tedavi seçeneklerinin uygulanması. Diğerinde ise başlangıç tedavisi olarak ortodontik ya da ortognatik tedavi seçeneklerini uygulayıp, TME rahatsızlığının sonradan düzeltilmesi. Bu iki seçenektan hangisi ile başlanılacağı konusunda yaptığı yorumda ise TME artroskopisi sonrası gözlenen, disk repozisyonu ile ilişkili olarak vertikal yükseklikteki artmanın, ortognatik cerrahi yapıldıktan sonra bir sorun oluşturabileceğini belirtmiştir. Bundan dolayı eğer gerekiyorsa TME artroskopisinin ortognatik cerrahiden önce yapılması gerektiğini vurgulamıştır.

Klinik gözlemler sonrasında, çalışmada yer alan 20 hastadan 3’ü Tip II, diğer 17’si Tip I etyolojik sınıfta değerlendirilmiştir (Tablo 5).

Hastalardan Tip I grubundakilere stres ortamından uzak durmaları, diş sıkma ve gıcırdatma gibi kötü alışkanlıkların tedavisi için oklüzal splint kullanmaları gerektiği açıklanmıştır. Stres kontrolü için bir profesyonelden yardım almaları gerektiği konusunda bilgi verilmiştir.

Hastalardan hiç biri psikolojik yardım almamıştır. Tip II grubundaki hastalardan ikisine, ilerleyen dönemlerde iskeletsel bozukluğun düzeltilmesi amacıyla ortognatik cerrahi yapılmıştır.

İmmünohistokimyasal araştırmalar yapılırken, sinoviyumda bulunan Tip B hücrelerinin immünoreaksiyona girebilmesi için kullanılan ısı şok proteininin (Hsp25), östrojen reseptörüne ilişkin bir ajan olduğu saptanmıştır (18). Birçok araştırmada, kadınların TME rahatsızlıklarına erkeklerden daha çok yakalandığı

belirtmiştir. Bu bilgilerin sonucunda Tip B hücrelerinin, belki de östrojen için hedef olduğu varsayımı yapılabilir.

Bu çalışmaya katılan hastaların 2'si erkek, 18'i bayan olup, bayanların TME rahatsızlıklarından daha çok etkilendiğini destekler biçimde görünmektedir.

TME rahatsızlıklarında, klinik ve radyografik bulgular göz önüne alındığında, hastalara önerilebilecek çeşitli konservatif tedavi seçenekleri vardır. Bunlar arasında eklem hareketlerinin azaltılması, yumuşak gıda tüketimi, NSAİİ kullanımı, kas gevşetici kullanımı, oklüzal splint kullanımı, fizik tedavi, stres kontrolü bulunur. Bu konservatif tedavi yöntemleri ile genellikle 1-2 ay süresinde cevap alınmaya başlanır (52, 85, 87, 98).

Oklüzal splint kullanımı, TME rahatsızlıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisidir (20, 105).

Klinik uygulamalar, kanin rehberli oklüzal splintlerin, TME rahatsızlıklarında kas ve eklem ağrılarının kontrolünde etkin bir rol oynadığını göstermektedir (20).

Conti ve arkadaşlarının (20) yapmış oldukları stabilizasyon splinti, kanin rehberli oklüzal splint ve nonoklüzyon splintlerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada, TME rahatsızlığı olan hastalarda, stabilizasyon ve kanin rehberli oklüzal splint tedavilerinin başarılı olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmaya katılan hastalara, M.Ü.D.H.F Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda kanin rehberli oklüzal splint tedavisi uygulanmıştır. Hastaların ortalama splint tedavi süreleri Deney Grubunda 4 ay (2-6 ay) iken (Tablo 6), Kontrol Grubunda ortalama 4.2 ay (Tablo 7) (2-6 ay) olarak saptanmıştır. Splint tedavisinden cevap alamayan hastalara, yeniden değerlendirilen MRI ve klinik bulguları sonrasında TME artroskopisi endikasyonu konulmuştur.

Yapılan birçok artroskopik lavaj ve lizis işlemlerinin başarılı olması ve konservatif tedavilerden alınan pozitif cevaplar sonucunda, TME internal düzensizliklerinde anteriorda konumlanmış artiküler diskin repozisyonunun asıl hedef olmadığından bahsedilmiştir. Sinoviyal membrandaki enflamasyonun asıl ağrı nedeni olduğu ve sinoviyal sıvıdaki enflamatuar ajanlar ve doku artıklarının artması ile sıvının lubrikasyon özelliğini yitirdiği düşünülmektedir. Lubrikasyon özelliğini

ytiren sıvı, fonksiyon sırasında artiküler diskin eklem kompartımanı içerisinde sürtünme oluşturmasına yol açar. Bunun sonucunda sinoviyal enflamasyonu daha da arttıran destrüktif etkilere sahip bir patoloji geliştiği düşünülmektedir (40, 50, 64, 89, 90, 102, 124, 142).

TME ağrı oluşumunun başlıca nedenlerinden biri, sinovitis ve buna eşlik eden eklem kompartımanında bulunan enflamatuar ajanların artışıdır. Emshoff ve arkadaşları (32), yapmış oldukları çalışmada, TME rahatsızlığının osteoarthritis ve sinovitis ile paralellik gösterdiği, buna bağlı olarak eklem içi sinoviyal membranın ürettiği, proenflamatuar bir ajan olan tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) seviyesinde artış tespit edildiğini belirtmişlerdir.

Bunun yanında TNF- α seviyesindeki artışın, sinoviyal hücrelerde interlökin-1 (IL-1), granülosit-makrofaj-stimulasyon faktörü ve PGE₂, kondrositlerde PGE₂ ve IL-6, sinoviyal fibroblastlarda kollajenaz enzimi gibi diğer proenflamatuar sitokin üretimini tetiklediğinden çeşitli araştırmalarda bahsedilmiştir (32, 101).

Yapılan çalışmalarda, artroskopik sinoviyal enflamasyon bulguları ile TME rahatsızlıkları arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (31, 56, 100). Sato ve arkadaşları (119), artroskopik sinovitis bulgusu ile sinoviyal membrandaki mikrovasklaritede artışın paralellik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Dijkgraaf ve arkadaşları (24), yapmış oldukları çalışmada, osteoarthritisli hastaların, osteoarthritis olmayanlara göre sinoviyal enflamasyon bulgularının (hipervaskülarite, hiperemi, adezyon, fibrilasyon, internal düzensizlik) daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Holmlund ve arkadaşları (53), biyopsi ve otopsi materyallerini karşılaştırdıkları çalışmada, internal düzensizliklerin neden olduğu enflamasyonun mikroskopik yapıda birçok enflamatuar değişikliklere neden olduğunu saptamışlardır. Sinoviyal sıvı aspirasyonu ile yapılan çalışmalarda, TME rahatsızlığı olan hastalardan elde edilen neklerde IL-1 (5, 77), IL-6 (116), PGE₂ (7, 101, 110), serotonin (6, 77) seviyelerinde önemli ölçüde artma saptanmıştır.

TME rahatsızlıkları incelenirken, sinoviyal membrandaki nitröz oksit (NO) ve indüklenebilen nitröz oksit sentezleyici (İNOS) araştırcıların dikkatini çekmiştir. Birçok kanıt NO'nun arthritis oluşumunda patojenik bir mediatör olduğunu göstermiştir (108). Diz ve kalça eklemleri incelendiğinde, İNOS'un makrofaj benzeri

hücreler tarafından üretildiği belirlenmiştir. TME'deki Tip A hücrelerinin de normal şartlarda bile İNOS üretebileceği düşünülmektedir (37).

TME rahatsızlıklarında kondiler kırık ve kondil başında destrüktif yapılar oluşabilir. İlişkisi tam olarak kanıtlanamamış olsa da Tip A hücrelerinden salınan lizozomal enzimlerin, özellikle cathepsin'in, kondiler kırık ve kemik yapısında destrüksiyona yol açabileceği düşünülmektedir (11).

TME osteoartritli bireylerde, hyaluronik asit miktarında azalma tespit edilmiştir (62). TME içerisine hyaluronik asit enjeksiyonunun bu yüzden etkili bir klinik tedavi olabileceği bildirilmiştir (43, 50).

Artroskopik cerrahi ile TME internal düzensizliklerinin tedavisi, intraartiküler debridmanın uzaklaştırılması, eklem seslerinin azaltılması, mandibula hareketlerinin rahatlatılması ve en önemlisi ağrı şikayetlerinin azaltılması hedeflenmektedir (36, 87).

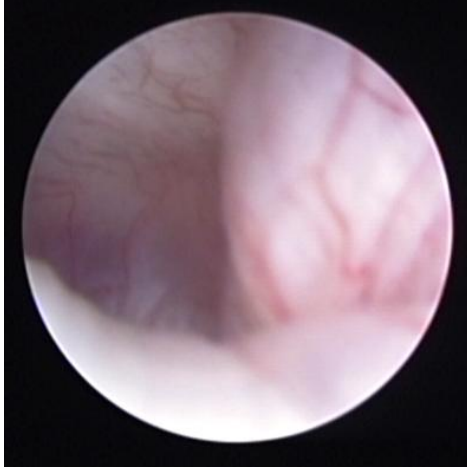
TME artroskopik cerrahisi, asıl rahatsızlığın eklem kaynaklı olduğu, konservatif tedaviden cevap alınamayan durumlarda uygulanmaktadır (36, 42).

Yapılan çalışmada, artroskopik cerrahi olarak, McCain'in (91) tarif ettiği çift trokar tekniği kullanılmıştır. Bu teknik ile birinci giriş noktasından artroskopik uç eklem içine yerleştirilerek görüntü alınmış olup, ikinci giriş noktasından, künt artroskopik sonda ve forsepsler ile çalışmaya katılan tüm hastalara lavaj (kapsül içi debridmanın yıkama ile uzaklaştırılması) ve lizis (kapsül iç yüzeyindeki adezyonların uzaklaştırılması) işlemleri uygulanmıştır.

Artroskopik diagnostik görüntülerde, tüm hastalarda artiküler diskin anteriorda konumlanmış olduğu (Deney Grubu: 5 redüksiyonlu, 5 redüksiyonsuz, Kontrol Grubu: 5 redüksiyonlu, 5 redüksiyonsuz) ve sinoviyal enflamasyonun en önemli belirtilerinden vaskülaritede artış olduğu gözlemlenmiştir.

Vaskülaritedeki artış (Resim 38) ile buna eşlik eden kapsül içi adezyon (Deney Grubu: 2 kişi, Kontrol Grubu: 2 kişi), fibrilasyon (Deney Grubu: 7 kişi, Kontrol Grubu: 5 kişi), perforasyon (Deney Grubu: 1 kişi, Kontrol Grubu: 1 kişi) (Resim 39) gibi bulgular klinik muayene ile zor tespit edilebilirken, radyografik ve ileri görüntüleme teknikleri (MRI, ultrasonografi, tomografi gibi) ile bazen tam olarak

yorumlanamayabilirler. Artroskopik cerrahinin en önemli avantajlarından biri olan inspeksiyon ile TME ve diğer eklem patolojileri günümüzde farklı bir bakış açısı ile değerlendirilmektedir (12).



Resim 38: Vaskülaritede artış



Resim 39: Perforasyon

Bu çalışmada, hastaların diagnostik bulguları ve klinik tabloları birbiri ile paralellik göstermektedir (Tablo 6, 7, 8, 9). İki hastada mandibula kondil başının TME üst kompartımandan gözlenebildiği perforasyon tespit edilmiştir (Resim 39).

McCain (85), hastaların genel anestezi risklerini minimuma indirebilmek için TME artroskopik cerrahisinin en kısa sürede tamamlanması gerektiğinden bahsetmiştir. Bunun için önerdiği artroskopik cerrahi süresi yaklaşık 15 dakikadır.

Çalışmaya katılan hastaların artroskopik cerrahi süreleri yaklaşık 78 dakika (Deney Grubu: 69 dakika, Kontrol Grubu: 90 dakika) (Tablo 8-9) sürmüştür. Bu süre genel anestezi induksiyonu ve sonlandırılmasını, hastanın cerrahiye hazırlık işlemlerini içermemektedir. McCain'in (85) bahsettiği artroskopik cerrahide sadece diagnostik işlem yapılmaktaydı. Diğer literatür taramalarında ikili ponksiyon tekniği uygulanarak yapılan lizis işleminin süresi hakkında bilgiye rastlanmamıştır. Ancak anestezi süresini azaltmak adına, hasta hazırlığının anestezi induksiyonu öncesinde başlatılabileceği düşünülmüştür.

Artroskopi sonrası intraartiküler ilaç enjeksiyonu ile postoperatif ağrı kontrolü birçok araştırmaya konu olmuştur (112). Rosseland ve arkadaşları (112),

intraartiküler ilaç enjeksiyonunu postoperatif dönemde ağrılı uyarının başlamasını takiben verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu amaçla, çalışmalarında, cerrahi işlem yapılan diz eklemine, intraartiküler kateter yerleştirmişler ve analjezik ilaç enjeksiyonları, ağrılı uyarının başlamasıyla uygulanmıştır.

Bunun yanında, literatürde yer alan çalışmaların çoğunda, artroskopik cerrahi sonrası intraartiküler analjezik ilaç enjeksiyonu, hasta henüz uyandırılmadan yapılmıştır (15, 21, 34).

Bu çalışmada, intraartiküler ketamin enjeksiyonu, hasta uyandırılmadan önce uygulanmıştır.

Anestezi pratiğinde ketaminin, plazma ve beyindeki yüksek konsantrasyonlarının, dissosiyatif anesteziye, amneziye, kan basıncında artmaya, kalp ritminde, kardiyak outputunda artmaya, havayolu ve solunumun korunarak intrakraniyal basıncın artmasına neden olduğu bilinmektedir (4).

NMDA reseptörünün ve ağrı algılanmasındaki görevinin aydınlatılması ketaminin çeşitli ağrı tedavilerinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (30).

Literatürdeki birçok çalışma glutamat ve reseptörlerinin periferik nosiseptif iletimde yer aldıklarını göstermiştir. PA üzerinde bulunan glutamat reseptörlerinin enflamasyon ile birlikte arttığı gösterilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda yapılan birçok çalışmada, NMDA reseptör antagonistlerinin nosiseptif algılamının zayıflamasında etkin rol oynadığı bildirilmiştir (21, 22, 29, 126, 137).

Cerrahi sonrası oluşan ağrı, posttravmatik ağrıdaki gibi hipersensitivitenin arttığı bir patolojik durum olarak değerlendirilebilir. PA C liflerinin sürekli uyarılmasına yol açan ağrılı uyarın, spinal korddaki dorsal boynuz nöronlarının aktivitelerinde intra ve postoperatif dönemlerde artışa yol açabileceği bildirilmiştir (wind-up fenomeni). Tekrarlı ağrılı uyarın sonucunda oluşan wind-up fenomeni ve temporal summasyonun, santral sensitizasyona ve hiperaljeziye yol açabileceği düşünülmüştür. Wind-up fenomeni ve temporal summasyonun yol açtığı ağrı mekanizmasının, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile geliştiği belirtilmiştir. Deneysel incelemeler morfin ve benzeri opioidlerin wind-up fenomenini azalttığını ve geciktirdiğini göstermekte iken fenomeni asıl engellemenin yolunun NMDA reseptörlerinin blokajı ile gerçekleştirilebileceği ortaya konulmuştur (67, 136).

Wagner ve arkadaşlarının (139) yapmış oldukları deneysel çalışmada, ketaminin lokal anestezi etkisi, lidokain ile karşılaştırılmıştır. Ketaminin Na^{++} kanalları üzerine lokal anestezi gibi etki ettiği saptanmıştır. Lidokainle karşılaştırıldığında ketaminin lokal anestezi özelliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiş ve nörotoksitesinin daha az olmasından dolayı intratekal anestezi ajan olarak uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Bunun yanında NMDA reseptör antagonisti olmasından dolayı ketaminin aynı zamanda santral sensitizasyonu engelleyerek nöropatik ağrının ve opioid toleransı gelişiminin önlenmesini sağlayacağını belirtmiş fakat yine de santral yan etkilerinden dolayı ketaminin tek başına lokal anestezi olarak kullanılmaması gerektiğinden bahsetmişlerdir. Bu yan etkiler kontrol altına alınırsa, ketaminin ideal bir lokal anestezi ajan olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.

Sprenger ve arkadaşları (129), S(+)-izomer ketaminin ağrı mekanizmasındaki etkisini fonksiyonel beyin MRI (fMRI) görüntüleri ile saptamaya çalışmışlar. Bunun için plasebo enjeksiyonu ile alınan ilk fMRI görüntüleri, sonradan farklı doz ketamin (0.05 mg/kg/saat, 0.1 mg/kg/saat, 0.15 mg/kg/saat) uygulamalarında elde ettikleri görüntüler ile karşılaştırılmıştır. Beyindeki fizyolojik ağrı mekanizmasının olduğu bölgelerde plasebo enjeksiyonu sonrası ağrılı uyarana karşısında aktivasyon oluşurken, ketamin uygulamalarında doz arttırıldıkça aktivasyonda azalma saptanmıştır. Bu görüntüler klinik olarak deneklerin ifade ettikleri ağrı algısında azalma şeklindeki yorumları ile uyum göstermiştir.

Weinbroum'un (141) yapmış olduğu çalışmada, diz artroskopisi sonrası oluşan ağrı 2 mg'lık morfin dozunun HKA (Hasta kontrollü Analjezi) ile 5'er dakikalık yinelenmesi şeklinde kontrol altında tutulmaya çalışılmış, 30 dakika içerisinde morfin ile kontrol edilemeyen ağrılı hastalara (VAS > 6) 30 µg/kg morfin + serum ya da 15 µg/kg morfin + 250 µg/kg ketamin (0,1mg/kg) karışımları enjekte edilerek karşılaştırma yapılmıştır. Araştırmacı, akut ağrılı durumda ketaminin tek başına kullanılmasının etik olmayacağını düşünerek ketaminin etkinliğini morfin ile karıştırarak araştırmıştır. Morfin + ketamin uygulamasının ağrı kontrolünde daha etkin olduğu ve ağrılı uyarana karşı daha hızlı etki ettiği saptanmıştır.

Ayesh ve arkadaşları (9), VAS skorlamasını kullanarak TME artralji rahatsızlığı olan hastalarda, ağrı kontrolü için intraartiküler ketamin enjeksiyonunu serum

fizyolojik enjeksiyonu ile karşılaştırmışlardır. Çalışma 18 TME artralji hastasıyla yapılmıştır. 2 gruba ayrılan hastalardan 9'una ketamin (0,2 ml x 10 mM=0.55 mg) enjeksiyonu ve 9'una serum fizyolojik (0.2 ml, sodyum klorür 9 mg/ml) enjeksiyonu uygulanmıştır. Enjeksiyonlar 1 haftalık süre içerisinde toplam 2 adet olacak şekilde TME üst kompartmanına yapılmıştır. Ağrı değerleri VAS, NRS ve ağrı eşikli basınç ve tolerans testi kullanılarak enjeksiyon sonrası 1-15 dk, 1, 3, 24. saatlerde kayıt edilmiştir. Bu çalışma sonucunda ketaminin TME artralji hastalarında etkili olmadığı belirtilmiştir. Kullanılan ketamin dozunun yetersiz kalma ihtimalinden söz edilirken, bu dozun tüm eklem kompartmanına yetecek miktarda olduğu belirtilmiştir. Literatürde, non-NMDA reseptörlerinin ketaminin etkisini azaltabileceğine dair bilgilerin bulunduğu ve yapılan çalışmalarda ketaminin analjezik etkisi ile ilgili çelişkilerden bahsedilmiştir. TME artralji hastalarına uygulanan sistemik i.v ketaminin başarılı olmasının ise bu rahatsızlıklardaki ağrı mekanizmasının, santral NMDA reseptörüne bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Zhang ve arkadaşları (145), %2'lik lambda-carrageenan solusyonunu sıçanların sağ diz eklemine enjekte ederek diz eklemi artritisi başlatmış oldukları çalışmada, eklem içerisine ketamin (0.1mg, 0.2mg ve 1mg; 40µL), serum (40 ve morfinµL) ve morfin (0.4mg=0.4µL) enjeksiyonlarının enflamasyon ve ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırmasını yapmışlardır. Klinik ve immünohistokimyasal testlerle yapılan çalışma sonucunda, artritisi indüksiyonu ile diz eklemi içerisindeki glutamat seviyesinin arttığı ve PA NMDA reseptörlerinin artritik ağrı iletiminden sorumlu olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ketaminin periferik uygulanan artritisi ağrılarında santral nosiseptif iletimde azalmaya neden olarak etkili olduğu saptanmıştır.

Menigaux ve arkadaşları (94), diz artroskopisi ile ilgili yapmış oldukları çalışmada hastalara postoperatif ağrı kontrolü amaçlı intraartiküler 25 ml, %0,5 bupivacain + 5mg morfin enjekte etmişlerdir. Deney Grubuna bu ilaçlara ek olarak intraartiküler izotonik ile sulandırılmış 10 ml, 0,15mg/kg ketamin enjekte edilmiştir. Ketamin uygulanan hastaların postoperatif dönem ağrı kontrollü ilaç alımının daha az olduğu, daha kısa sürede taburcu olduklarını, daha kısa sürede ayağa kalkıp, erken dönemde daha uzun süre yürüyebildiklerini, erken dönem postoperatif ilk 3

günlük takiplerinde ketamin uygulanan hastaların daha az non-steroidal anti enflamatuar ilaca (NSAİİ) ihtiyaç duyduklarından bahsedilmiştir.

Brill ve arkadaşları (15), diz artroskopisinde ağrı kontrolü amacıyla intraartiküler farklı doz ketamin uygulamaları ile yaptığı çalışmada, cerrahi işlem sonunda eklem içine 20 ml'ye tamamlanan plasebo (0.9 NaCl), 0.6mg/kg, 0.7mg/kg, 0.8mg/kg ve 1mg/kg ketamin enjekte edilmiştir. Postoperatif dönemde elde edilen sonuçlar 1mg/kg'lık ketamin dozunun plasebo uygulamasına göre ağrı kontrolünde anlamlı derecede etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Dal ve arkadaşları (21), diz artroskopisinde postoperatif ağrı kontrolünde intraartiküler 0.5 mg/kg ketamin, 0.5 mg neostigmin, % 0.5'lik bupivakain ve plasebo olarak serum fizyolojik kullandıkları çalışmada 0.5 mg/kg'lık ketamin uygulamasının yeterli ağrı kontrolü sağladığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmaya katılan hastalardan elde edilen erken dönem postoperatif ağrı grafiği göz önüne alındığında, ketamin uygulanan hastaların A.K.A.D başlangıç VAS skorlarının (A.K.A.D VAS= 4.70) kontrol grubuna göre (A.K.A.D VAS= 6.90) belirgin bir biçimde daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 10). Ketamin grubu hastalarının postoperatif dönem başlangıç noktasında belirtmiş oldukları VAS skorlarının, preoperatif VAS skorlarından (preO.VAS= 4.10) (Tablo 16) çok az yüksek olması dikkate değer bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Kontrol Grubu hastalarında ise postoperatif başlangıç VAS skoru (A.K.A.D VAS= 6.90), preoperatif VAS skoruna (preO.VAS= 4.3) göre yüksek olduğu görülmüştür.

İki grupta da erken dönem A.K.A.D VAS değerlerinde, grafiksel olarak 1. saate doğru hızlı bir düşüş görülmüştür (ketamin grubu 1. saat A.K.A.D VAS= 3.40, kontrol grubu 1. saat A.K.A.D VAS= 3.30) (Şekil 14). Kontrol grubundaki hastaların çoğunda (n=6) (Tablo 13) ağrı başlangıcı ile analjezik (tenoksikam 20mg i.v) kullanılmıştır. Kontrol grubundaki bu hızlı düşüşün, analjezik kullanımı ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Ancak daha az da olsa benzer bir düşüş (ağrı başlangıcı ile daha az kişide (n=3) (Tablo 12) analjezik kullanılmasına karşın) ketamin uygulanan hastalarda da gözlenmiştir (Şekil 14). Bu durumun, postoperatif ağrı şiddetinin artroskopik cerrahide hızlı bir düşüş karakterinde olabileceği şeklinde düşünülmüştür.

Üçüncü saate kadar ağrı skorlarında, iki grup arasında paralel bir seyir izlenirken 4. saatte kontrol grubunda bir yükseliş gözlenmiştir (Kontrol Grubu 4. saat A.K.A.D VAS= 4.90) (Şekil 14). 4. saatte, Kontrol Grubundaki hastalardan 4'ünde, Deney Grubundaki hastalardan ise 1'inde (Tablo 13) analjezik kullanılmıştır. Kontrol grubunun bu dönemdeki ağrı skorlaması, Deney Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Ketamin uygulanan hastalarda da benzer bir yükseliş 8. saatte gözlenmiştir (Deney Grubu 8.saat A.K.A.D VAS= 5.50) (Şekil 14). Bu pik noktasının oluşumu, ketaminin erken dönem ağrı kontrol etkisinin azalması ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Yine bu dönemde Deney Grubu hastalarından 4'üne, Kontrol Grubu hastalarından 6'sına analjezik verilmiştir (Tablo 12).

A.K.A.D'm diğer dönemlerdeki VAS skorlarının, iki grup arasında benzer şekilde ilerlediği gözlenmiştir.

A.A.A.D grafiği (Şekil 15) incelendiğinde, her iki grupta da fonksiyon ile ağrı oluşumu göze çarpmaktadır (Deney Grubu 1. Saat A.A.A.D VAS= 6.60, Kontrol Grubu 1. saat A.A.A.D VAS= 8.20). Bu grafikte, ketamin uygulanan ve kontrol grubu hastalarının belirttiği VAS skorları arasında 8. saat dışında paralellik gözlenmiştir. Ancak 8 ve 24. saatler dışındaki tüm skorlarda Deney Grubundaki hastaların ağrı skorları anlamlı derecede düşük çıkmıştır (Tablo 11).

Deney Grubundaki hastaların A.K.A.D'larında olduğu gibi, yine 8. saatte A.A.A.D'de (Deney Grubu 8. Saat A.A.A.D VAS= 6.60) (Şekil 15) de belirgin bir yükseliş gözlenmiştir. Bu veriler, ketaminin erken dönem ağrı kontrolündeki etkinliğinin 8. saatte minimuma indiğini göstermekle birlikte, 48. saate kadar Kontrol Grubuna göre, A.A.A.D VAS skorlarının Deney Grubunda daha düşük olması, ketaminin uzayan bir etki mekanizmasına sahip olduğunu düşündürmektedir.

Ketaminin metabolizma yarı ömrü 2,5 ila 3 saat arasındadır. Ketamin metabolitlerinin de (norketamin) daha az seviyede de olsa aynı özellikleri gösterdiği bilinmektedir (126).

Bu çalışmada, metabolizma yarılanma ömrünün 2 katı kadar süre ile (8. saate kadar) etkili bir seviyede ağrı kontrolü sağlayan ketamin 0.5 mg/kg dozunun, TME artroskopik cerrahisi postoperatif ağrı kontrolünde yeterli miktar olduğunu

düşündürmektedir. 48. saate kadar grafiksel olarak fonksiyon sırasındaki ağrı kontrol mekanizmasının devam etmesi ise metabolit düzeyinde ketaminin analjezik etkinliğinin devam ettiğini düşündürmektedir.

Son 15 yıldır, NMDA-reseptör antagonisti ketamin ile ilgili postoperatif ağrı kontrolüne yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bir çok başarılı çalışmanın yanında, ketaminin neden olabileceği halüsinasyon, vücuttan uzaklaşma gibi psikomimetik yan etkilerinden korkulması, ketaminin analjezik olarak kullanımının yaygınlaşmasını engellemiştir (30).

Yapılan çalışmada, TME artroskopik cerrahisi bitiminde hastalar derlenme odasında takibe alınmıştır. Monitöre bağlı hastalarda ketamin enjeksiyonuna yönelik kardiyovasküler yan etki gelişip gelişmediği takip edilmiştir. Diğer yan etkiler hastaların kendi yorumları ve fark ettikleri herhangi bir anormal durumu E.T.F'ye kaydetmeleri ile takip edilmiştir. Çalışmada bir hasta dışında, ketaminin subanestezik dozda da olsa oluşturabileceği düşünülen herhangi bir fizyolojik veya psikolojik yan etkiye rastlanmamıştır. Deney Grubu 5. Hastası, sanrısız bir düş gördüğünden (etrafta dolaşan zenci çocuklar) bahsetmiştir. Bu hastanın cerrahisi sırasında a. temporalis superfisiyaliste bir yaralanma oluşmuştur. Operasyon sırasında basit kompresyonla durdurulan kanama, cerrahi prosedürü etkilememiştir. Ancak ketaminin, çeperi zarar görmüş arter içine girerek, böyle bir yan etki görülmesine neden olmuş olabilir.

Diğer hastalarda ketaminin yan etkilerinin görülmemiş olmasını TME kompartımanı vaskülaritesinin az olması ile ilişkilendirmek mümkün olabilir. Ancak hastaların tümünde tespit edilen eklem içi vaskülaritedeki artışın bu hipotezle çeliştiği düşünülmektedir.

Bu bulgular sonucunda, çalışmada kullanılan subanestezik ketamin dozunun (0,5 mg/kg) TME artroskopisi sonrası postoperatif ağrı kontrolü için, *yan etkilerin gelişmemesi göz önüne alındığında*, uygun bir doz olduğu düşünülmektedir.

Hastaların postoperatif dönem konforlarının 48 saatlik dönemdeki karşılaştırılması, uyku sürelerine bakılarak değerlendirilmiştir. Uyku sürelerinin karşılaştırılmasında herhangi bir anlamlı farklılığa rastlanılmamıştır (Tablo 15).

Ancak analjezik kullanım miktarları (A.K.M) göz önüne alındığında, Kontrol Grubundaki hastaların (A.K.M= 3.7), ketamin uygulanan hastalara (A.K.M= 2.2)

göre daha fazla analjezik kullanmış oldukları belirlenmiştir (Tablo 14). Postoperatif konfor kriteri olarak değerlendirilen uyku sürelerinin karşılaştırılmasında, Kontrol Grubu hastalarının analjezik kullanımına bağlı konforlarının artmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmaya katılan hastalardan elde edilen bulgular, intraartiküler subanestezi doz (0.5 mg/kg) ketamin uygulamasının artroskopik cerrahi erken dönem postoperatif ağrı kontrolünde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışma sonucunda, TME rahatsızlıklarında eklem kaynaklı sorunların düzeltilmesinde TME artroskopik cerrahisinin başarılı olduğu saptanmıştır (52, 55, 85, 87, 97, 98, 114).

TME artroskopik cerrahisinin TME rahatsızlıklarının düzeltilmesindeki etki mekanizması şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Eklem içi enflamatuar parçacıkların uzaklaştırılması
- 2- Artiküler disk mobilitesinin artması ile destek dokulara gelen aşırı yüklerin azaltılması
- 3- Sinoviyal enflamasyonun azaltılması ve eklem içi anormal oluşumların uzaklaştırılması (98).

Israel ve Roser'in (65) yapmış oldukları çalışmada, TME artroskopik cerrahisi sonrası takip edilen hastaların bir ay sonrasında, şikayetlerinde önemli ölçüde azalma saptanmıştır.

Abd-ul-salam ve arkadaşlarının (1) yapmış oldukları retrospektif çalışmada, 294 hastada yapılan 450 TME artroskopik cerrahisi değerlendirilmiştir. Bunlardan 99'una ikinci bir operasyon yapıldığı belirtilmiştir. Tekrarlanan operasyonlar sonunda, sadece 10 vakada herhangi bir düzelme belirtisi elde edilememiştir. İkinci cerrahi girişim yapılması gereken hastaların çoğunun, postoperatif birinci ayda belirlendiğinden bahsetmişlerdir.

Moses ve Poker'in (97) yapmış oldukları çalışmada, TME artroskopisi sonrası başarı sağlanan hastalardan postoperatif 6. ayda elde ettikleri MRI ve tomografik görüntülerde, sadece lavaj ve lizis işlemlerinden sonra bile anterior disk deplasmanı olan hastalarda bile kondiler kemik yapısında remodelling tespit etmişlerdir.

Holmlund ve arkadaşlarının (52) diskektomi ve artroskopik cerrahinin postoperatif 1. yıl karşılaştırması üzerine yaptıkları çalışmada, iki cerrahi tekniğinde başarılı olduğunu, VAS skorlamasında diskektominin bir miktar daha düşük görünmesine rağmen, iki cerrahi teknik arasında postoperatif 1. yıl karşılaştırmasında anlamlı bir farklılığa rastlayamadıklarını belirtmişlerdir.

Clark ve arkadaşları (19) artroskopi sonrası ağrı ve fonksiyon değerlendirmelerinde, TME artroskopisini başarılı bulmuşlardır.

Bu çalışmada hastaların 1, 3 ve 6. aylardaki kontrollerinde A.K.A.D ile A.A.A.D'leri ve eklem sesleri takip edilmiştir.

Hem Deney Grubu hem de Kontrol Grubundaki hastaların postoperatif dönem A.K.A.D VAS takiplerindeki en belirgin düşüş ilk 1 aylık dönemde gözlenmiştir (Şekil 16). Birinci aydaki VAS skorları açısından, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 16). 3. ve 6. aydaki kontrollerde, hastaların A.K.A.D'lerinin düşmeye devam ettiği saptanmıştır. A.K.A.D açısından, postoperatif 3. ve 6. aylarda da, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ve iyileşme grafiklerinin birbirine çok benzediği gözlemlenmiştir (Şekil 16).

Hastaların postoperatif dönem A.A.A.D'leri göz önüne alındığında, A.K.A.D'da olduğu gibi, en belirgin düşüş 1. ay sonunda gözlenmiştir. A.A.A.D'ler göz önüne alındığında, gruplar arasında postoperatif 1, 3 ve 6. aydaki ağrı değerlerinin birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir (Şekil 17).

Gruplar arasında postoperatif uzun dönem A.K.A.D ve A.A.A.D yönünden herhangi bir farklılığa rastlanılmamış olması, ketaminin, TME rahatsızlıklarında uygulanan artroskopik cerrahinin başarısında herhangi bir rolü olmadığını düşündürmüştür. Bununla birlikte, tüm hastalarda postoperatif 1, 3 ve 6. aylardaki A.K.A.D ve A.A.A.D'lerin düşük çıkması, TME rahatsızlıklarında uygulanan lavaj ve lizis işlemleri uygulanan artroskopik cerrahinin güvenilir bir teşhis ve tedavi yöntemi olduğunu düşündürmüştür.

SONUÇ

TME artroskopisi, konservatif tedaviden cevap alamayan, asıl sorunun eklem kapsülü olan TME rahatsızlıklarında uygulanan bir cerrahi tekniktir. Artrotomi ile elde edilen sonuçlara yakın başarı sağlayan artroskopik cerrahi, minimal invazif bir teknik olması, fonksiyonların daha kısa sürede hastaya tekrar kavuşturulması ve morbiditesinin daha az olmasından dolayı tercih edilen bir işlemdir. Artroskopik cerrahi ile

1- Eklem içi enflamatuar parçacıkların uzaklaştırılması

2- Artiküler disk mobilitesinin artması ile destek dokulara gelen aşırı yüklerin azaltılması

3- Sinoviyal enflamasyonun azaltılması ve eklem içi anormal oluşumların düzeltilmesi sağlanır

Minimal invazif bir cerrahi olmasına rağmen, cerrahi prosedürler sonrası oluşan hiperaljezi ve santral sensitizasyon, artroskopik cerrahiden sonra da hastaların şiddetli ağrı duymalarına yol açabilir. Hastanın fonksiyonlarına daha hızlı kavuşması, postoperatif derlenme süresini kısaltması ve hasta konforunu artırması özellikleri ile postoperatif ağrı oluşumunun azaltılması günümüzde birçok çalışma ve araştırmaya konu olmuştur.

Ketaminin, NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu önleyerek sağladığı analjezik etki sayesinde, postoperatif hiperaljezi oluşumu ile artan ağrı kontrol edilmeye çalışılmaktadır. Alternatif NSAİ ilaçlar ile sağlanan analjezik etki süresinin kısalığı ve opioid kullanımı sonrası oluşan hiperaljezinin, opioid kullanım miktarının artmasına neden olması, ketamin ile sağlanan analjezik etkinin önemini göstermektedir (74).

TME artroskopik cerrahisi sonrası intraartiküler ketamin uygulaması ile postoperatif ağrı kontrolünün incelendiği bu çalışma sonucunda;

- Ketamin uygulanan hastaların kontrol grubu hastalarına göre, hem istirahat hem de fonksiyon başlangıç ağrı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük çıktığı,

- Ketamin uygulanan hastaların istirahat ağrı değerlerinin 1, 3 ve 8. saatler dışında kontrol grubuna göre daha düşük çıktığı ve 4. saatteki ağrı değerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük çıktığı,
- Ketamin uygulanan hastaların fonksiyon ağrı değerlerinin 8 ve 24. saatler dışında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıktığı,
- Ketaminin analjezik etkilerinin 8. saate kadar yüksek olduğu ve 48 saate kadar etkinliğini koruduğu,
- Ketamin uygulanan hastaların, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az NSAİİ kullanmış oldukları,
- Ketaminin, TME artroskopik cerrahinin uzun dönem başarısında herhangi bir rolü olmadığı

saptanmıştır.

Bu bilgiler doğrultusunda, TME artroskopik cerrahi sonrası, intraartiküler 0.5 mg/kg'lık ketamin enjeksiyonunun, erken dönem postoperatif ağrı kontrolünde etkili olduğu, ancak uzun dönem takiplerde, artroskopik cerrahi ile elde edilen başarılı sonuçlarda etkisinin olmadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Abd-UI-Salam H, Weinberg S, Kryshtalskyj B. (2002). The incidence of reoperation after temporomandibular joint arthroscopic surgery: A retrospective study of 450 consecutive joints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93(4):408-411.
2. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. (2005). Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 100(2):475-480.
3. Adams HA, Brausch M, Schmitz CS, Meyer MC, Hecker H. (2001). Analgesic dosage with (S)-ketamine/propofol vs. (S)-ketamine/midazolam: sedation, stress response and hemodynamics--a controlled study of surgical intensive care patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 36(7):417-424. In: Sinner B, Graf BM. (2008). Ketamine. In: Handbook of Experimental Pharmacology 182.Eds: Schüttler J, Schwilden H, Springer, Berlin, p.313-334.
4. Akporehwe NA, Wilkinson PR, Quibell R, Akporehwe KA. (2006). Ketamine: A misunderstood analgesic? (editorials). *BMJ*, 332:1466.
5. Alstergren P, Ernberg M, Kvarnström M, Kopp S. (1998). Interleukin-1beta in synovial fluid from the arthritic temporomandibular joint and its relation to pain, mobility, and anterior open bite. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(9):1059-1065.
6. Alstergren P, Kopp S. (1997). Pain and synovial fluid concentration of serotonin in arthritic temporomandibular joints. *Pain*, 72(1-2):137-143.
7. Alstergren P, Kopp S. (2000). Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. *J Oral Maxillofac Surg*, 58(2):180-186.
8. Asaki S, Sekikawa M, Kim YT. (2006). Sensory innervation of temporomandibular joint disk. *J Orthop Surg*, 14(1):3-8.
9. Ayesh EE, Jensen TS, Svensson P. (2008). Effects of intra-articular ketamine on pain and somatosensory function in temporomandibular joint arthralgia patients. *Pain*, 137(2):286-294.
10. Batra YK, Mahajan R, Bangalia SK, Nagi ON, Dhillon MS. (2005) Bupivacaine/ketamine is superior to intra-articular ketamine analgesia following arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth*, 52(8):832-836.

11. Bernasconi G, Marchetti C, Reguzzoni M, Baciliero U. (1997). Synovia hyperplasia and calcification in the human TMJ disk: A clinical, surgical, and histologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 84(3):245-252.
12. Bibb CA, Pullinger AG, Baldiodeda F, Mukakami K, Ross JB. (1989). Temporomandibular joint comparative imaging: diagnostic efficacy of arthroscopy compared to tomography and arthrography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 68(3):352-359.
13. Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES. (2006). Glutamate receptors and pain. *Semin Cell Dev Biol*, 17(5):592-604.
14. Bovill J. (2006). Intravenous anaesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 10(1):43-48.
15. Brill S, McCartney C, Sawyer RJ, Chan V. (2005). Intra-articular ketamine analgesia following knee arthroscopy: A dose-finding study. *The Pain Clinic*, 17(1): 25-29.
16. Brown R, Wagner E. (1999). Mechanisms of bronchoprotection by anaesthetic induction agents: propofol versus ketamine. *Anesthesiology*, 90(3):822-828.
17. Bryant CJ, Harrison SD, Hopper C, Harris M. (1999). Use of intra-articular morphine for postoperative following TMJ arthroscopy. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 37(5):391-396.
18. Ciocca DR, Oesterreich S, Chamness GC, McGuire WL, Fuqua SA. (1993). Biological and clinical implications of heat shock protein 27,000 (Hsp27): a review. *J Natl Cancer Inst*, 85(19):1558-1570.
19. Clark GT, Moody DG, Sanders B. (1991). Arthroscopic treatment of temporomandibular joint locking resulting from disc derangement: Two-year results. *J Oral Maxillofac Surg*, 49(2):157-164.
20. Conti PC, dos Santos CN, Kogawa EM, de Castro Ferreira Conti AC, de Araujo Cdos R. (2006). The treatment of painful temporomandibular joint clicking with oral splints: A randomized clinical trial. *J Am Dent Assoc*, 137(8):1108-1114.
21. Dal D, Tetik O, Altunkaya H, Tetik Ö, Doral MN. (2004). The efficacy of intra-articular ketamine for postoperative analgesia in outpatient arthroscopic surgery. *Arthroscopy*, 20(3):300-305.
22. Davidson EM, Coggeshall RE, Carlton SM. (1997). Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in the rat formalin test. *Neuroreport*, 3;8(4):941-946.
23. Davidson JA, Metzinger SE, Tufaro AP, Dellon AL. (2003). Clinical implications of the innervation of the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg*, 14(2):235-239.

24. Dijkgraaf LC, Spijkervet FK, de Bont LG. (1999). Arthroscopic findings in osteoarthritic temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg*, 57(3):255-268.
25. Dimitroulis G. (2005). The role of surgery in the management of disorders of the temporomandibular joint: a critical review of the literature Part 2. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 34(3): 231–237.
26. Domino E, Chodoff P, Corssen G. (1965). Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anaesthetic in human. *Clin Pharmacol Ther*, 6:279–291. In: Sinner B, Graf BM. (2008). Ketamine.
27. Dowdy EG, Kaya K, Gocho Y. (1973). Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine and procaine. *Anesth Analg*, 52(5):839–842.
28. Durieux ME. (1995). Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg*, 81(1):57–62.
29. Durrani Z, Winnie AP, Zsigmond EK, Burnett ML. (1989). Ketamine for intravenous regional anaesthesia. *Anesth Analg*, 68(3):328–332.
30. Elia N, Tramer MR. (2005). Ketamine and postoperative pain-a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*, 113(1-2):61-70.
31. Emshoff R, Innerhofer K, Rudisch A, Bertram S. (2002). The biological concept of "internal derangement and osteoarthritis": a diagnostic approach in patients with temporomandibular joint pain? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93(1):39-44.
32. Emshoff R, Puffer P, Rudisch A, Gassner R. (2000). 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*, 90(4):442-449.
33. Fricke B, Andres KH, Von Doring M. (2001). Nerve fibers innervating the cranial and spinal meninges:morphology of nerve fiber terminals and their structural integration. *Microsc Res Tech* 53(2):96–105.
34. Furst IM, Kryshchalskyj B, Weinberg S. (2001). The use of intra-articular opioids and bupivacaine for analgesia following temporomandibular joint arthroscopy: A prospective, randomized trial. *J Oral Maxillofac Surg*, 59(9):979-983.
35. Goldscheider A. (1894). *Ueber den Schmerz in physiologischer und klinischer*. Hinsicht Hirschwald, Berlin. In: Melzack, R. and Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(699):971–979.
36. Goss AN, Bosanquet AG. (1986). Temporomandibular joint arthroscopy. *J Oral Maxillofac Surg*, 44(8):614-617.

37. Grabowski PS, Wright PK, Van 't Hof RJ, Helfrich MH, Ohshima H, Ralston SH. (1997). Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase in synovium and cartilage in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br J Rheumatol*, 36(6):651-655.
38. Graf BM, Vicenzi MN, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF. (1995). Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology*, 82(6):1426–1437.
39. Green S, Krauss B. (2004). Ketamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. *Emerg Med J*, 21(3):271–272.
40. Hall MB, Brown RW, Baughman RA, (1984). Histologic appearance of the bilaminar zone in internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 58(4):375-381.
41. Hao JX, Sjölund BH, Wiesenfeld-Hallin Z. (1998). Electrophysiological evidence for an antinociceptive effect of ketamine in the rat spinal cord. *Acta Anaesthesiol Scand*, 42(4):435–441. In: Sinner B, Graf BM. (2008). Ketamine. In: Handbook of Experimental Pharmacology 182. Eds: Schüttler J, Schwilden H, Springer, Berlin, p.313-334.
42. Heffez LB. (1992). Arthroscopy broadens TMJ treatments. *J Am Dent Assoc*, 123(3):107-108, 111-112.
43. Hepguler S, Akkoc YS, Pehlivan M, Ozturk C, Celebi G, Saracoglu A, Ozpinar B. (2002). The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil*, 29(1):80-86
44. Hersh EV. (1995). Mechanism of Pain. In: *Clinical Management of Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain*. Eds: Pertes RA, Gross SG, Quintessence Publishing, Illinois, p.35-44.
45. Hilsabeck RB, Laskin DM. (1978). Arthroscopy of the temporomandibular joint of the rabbit. *J Oral Surg*, 36(12):938-943.
46. Himmelseher S, Durieux M. (2005). Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*, 101(2):524–534
47. Himmelseher S, Pfenninger E, Georgieff M. (1996). The effects of ketamine-isomers on neuronal injury and regeneration in rat hippocampal neurons. *Anesth Analg*, 83(3):505–512
48. Hirota K, Lambert DG. (1996a). I. v anaesthetic agents do not interact with the verapamil binding site on L-type voltage-sensitive Ca²⁺ channels. *Br J Anaesth*, 77(3):385-386.

49. Hirota K, Lambert DG. (1996b). Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*, 77(4):441–444
50. Hirota W. (1998). Intra-articular injection of hyaluronic acid reduces total amounts of leukotriene C4, 6-keto-prostaglandin F1alpha, prostaglandin F2alpha and interleukin-1beta in synovial fluid of patients with internal derangement in disorders of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 36(1):35-38.
51. Hocking G, Cousins M. (2003). Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*, 97(6):1730–1739.
52. Holmlund AB, Axelsson S, Gynther GW. (2001). 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(9):972-977.
53. Holmlund AB, Gynther GW, Reinholt FP. (1992). Disk derangement and inflammatory changes in the posterior disk attachment of the temporomandibular joint. A histologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 73(1):9-12.
54. Holmlund A, Hellsing G. (1985). Arthroscopy of the temporomandibular joint. An autopsy study. *Int J Oral Surg*, 14(2):169-175.
55. Holmlund A, Hellsing G. (1988). Arthroscopy of the temporomandibular joint. A comparative study of arthroscopic and tomographic findings. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 17(2):128-133.
56. Holmlund A, Hellsing G, Axelsson S. (1989). The temporomandibular joint: a comparison of clinical and arthroscopic findings. *J Prosthet Dent*, 62(1):61-65.
57. Holmlund A, Hellsing G, Bang G. (1986). Arthroscopy of the rabbit temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 15(2):170-175.
58. Huang GS, Yeh CC, Kong SS, Lin TC, Ho ST, Wong CS. (2000). Intra-articular ketamine for pain control following arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Sin*, 38(3):131-136. In: Batra YK, Mahajan R, Bangalia SK, Nagi ON, Dhillon MS. (2005). Bupivacaine/ketamine is superior to intra-articular ketamine analgesia following arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth*, 52(8):832-836.
59. Hunt SP, Mantyh PW. (2001). The molecular dynamics of pain control. *Nat Rev Neurosci*, 2(2):83–91. In: Usunoff KG, Popratiloff A, Schmitt O, Wree A. (2006). Functional Neuroanatomy of Pain. In: Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology 184. Eds: Beck FF, Christ B, Clascá F, Haines DE, Korf HW, Kummer W, Marani E, Putz R, Sano Y, Schiebler TH, Zilles K, Springer, Berlin, p.1-53.

60. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovská V, Turski L, Olney JW. (1999). Blockade of the NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 283(5398):70–74.
61. Irifune M, Shimizu T, Nomoto M, Fukuda T. (1992). Ketamine-induced anesthesia involves the N-methyl-D-aspartate receptor-channel complex in mice. *Brain Res*, 596(1-2):1-9.
62. Ishimaru JI, Ogi N, Mizuno S, Goss AN. (2001). Quantitation of chondroitin-sulfates, disaccharides and hyaluronan in normal, early and advanced osteoarthritic sheep temporomandibular joints. *Osteoarthritis Cartilage*, 9(4):365-370.
63. Israel HA. (1989). Technique for placement of a discal traction suture during temporomandibular joint arthroscopy. *J Oral Maxillofac Surg*, 47(3):311-313.
64. Israel HA. (1999). Part I: The use of arthroscopic surgery for treatment of temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg*, 57(5):579-582.
65. Israel HA, Roser SM. (1989). Patient response to temporomandibular joint arthroscopy: Preliminary findings in 24 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 47(6):570-573.
66. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K. (2000). Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Arch Histol Cytol*, 63(1):17-31.
67. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, Raab G, Dann K, Fitzal S. (2002). Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg*, 94(4):981-986.
68. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF. (2003). Early exposure to common anaesthetics agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*, 23(3):876–882.
69. Johnstone M. (1959). Sernyl (CI-395) in clinical anaesthesia. *Br J Anaesth*, 31(10):433–439. In: Sinner B, Graf BM. (2008). Ketamine. In: *Handbook of Experimental Pharmacology 182*. Eds: Schüttler J, Schwilden H, Springer, Berlin, p.313-334.
70. Julius D, Basbaum A. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413(6852):203–210.
71. Kalso E, Smith L, McQuay H, Moore RA. (2002). No pain, no gain: Clinical excellence and scientific rigour-lessons learned from IA morphine. *Pain*, 98(3):269-275.
72. Kalso E, Tramer MR, Carroll D, McQuay H, Moore RA. (1997). Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: A qualitative systematic review. *Pain*, 71(2):127-134.

73. Kaminishi RM, Davis CL. (1989) Temporomandibular joint arthroscopic observation of the superior space adhesions. *Oral Maxillofacial Surg Clin North Am*, 1:103. In: Senga K, Mizutani H, Kobayashi M, Ueda M. (1999). Ultrastructural study on adhesions in internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 57(2):165-170.
74. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. (2005). Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg*. 100(1):169-174.
75. Key JA. (1928). The synovial membrane of joints and bursae. In: *Special Cytology, Vol 1*. Ed: Cowdry EV, Paul B Hoeber Inc, New York, p.735-766. In: Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N, Suzuki A, Kawano Y, Maeda T. (2003). Synovial membrane in the temporomandibular joint-its morphology, function and development. *Arch Histol Cytol*, 66(4):289-306.
76. Kitamura H. (1972). Innervation of the temporomandibular joint in human fetus. *Shikwa Gakuho*, 72(10):1-23. In: Asaki S, Sekikawa M, Kim YT. (2006). Sensory innervation of temporomandibular joint disk. *J Orthop Surg*, 14(1):3-8.
77. Kopp S. (1998). The influence of neuropeptides, serotonin, and interleukin 1beta on temporomandibular joint pain and inflammation. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(2):189-191.
78. Kryshchalskyj B. (1991). The role of diagnostic arthroscopy in the management of temporomandibular joint dysfunction. *J Otolaryngol*, 20(5):325-328.
79. Larenza MP, Landoni MF, Levionnois OL, Knobloch M, Kronen PW, Theurillat R, Schatzmann U, Thormann W. (2007). Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration during isoflurane anaesthesia in Shetland ponies. *Br J Anaesth*, 98(2):204–212.
80. Laskin DM. (1969). Etiology of the pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc*, 79(1):147-153. In: McCain JP. (1996). Patient Selection and Management. In: Principles and Practice of Temporomandibular Joint Arthroscopy. Ed: McCain JP, Mosby, St. Louis, p.62-101.
81. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. (2002). The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg*, 94(5):1263–1269.
82. Lawand NB, McNearney T, Westlund KN. (2000). Amino acid release into the knee joint: key role in nociception and inflammation. *Pain*, 86(1-2):69-74.

83. Lindsley CW, Shipe WD, Wolkenberg SE, Theberge CR, Williams DL, Sur C, Kinney GG. (2006). Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Curr Top Med Chem*, 6(8):771–785.
84. Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, Domino KB, Winn HR. (1995). Ketamine does not increase blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg*, 81(1):84–89.
85. McCain JP. (1988). Arthroscopy of the human temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 46(8):648-655.
86. McCain JP. (1996). History of Arthroscopy. In: *Principles and Practice of Temporomandibular Joint Arthroscopy*. Ed: McCain JP, Mosby, St. Louis, p.3-8.
87. McCain JP. (1996). Patient Selection and Management. In: *Principles and Practice of Temporomandibular Joint Arthroscopy*. Ed: McCain JP, Mosby, St. Louis, p.62-101.
88. McCain JP. (1996). Synovial Pathology. In: *Principles and Practice of Temporomandibular Joint Arthroscopy*. Ed: McCain JP, Mosby, St. Louis, p.169-194.
89. McCain JP, Balazs E, de la Rúa H. (1989). Preliminary studies on the use of a viscoelastic solution in arthroscopic surgery of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 47(11):1161-1168.
90. McCain JP, de la Rúa H. (1989). Arthroscopic observation and treatment of synovial chondromatosis of the temporomandibular joint. Report of a case and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 18(4):233-236.
91. McCain JP, de la Rúa H. (1990). A modification of the double puncture technique in temporomandibular joint arthroscopy. *J Oral Maxillofac Surg*, 48:760-761.
92. McCain JP, Podrasky AE, Zabiegalski NA. (1992). Arthroscopic disc repositioning and suturing: A preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg*, 50(6):568-579.
93. Meller ST, Gebhart GF. (1992). A critical review of the afferent pathways and the potential chemical mediators involved in cardiac pain. *Neuroscience*, 48:501–524.
94. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. (2001). Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*, 93(3):606-612.
95. Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J, Borgbjerg FM, Dahl JB. (1999). The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology*, 90(6):1539–1545.

96. Moses JJ, Poker ID. (1989a). Temporomandibular joint arthroscopy: The endaural approach. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 18(6):347-351.
97. Moses JJ, Poker ID. (1989b). TMJ arthroscopic surgery: An analysis of 237 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 47(8):790-794.
98. Moses JJ, Sartoris D, Glass R, Tanaka T, Poker I. (1989). The effect of arthroscopic surgical lysis and lavage of the superior joint space on TMJ disc position and mobility. *J Oral Maxillofac Surg*, 47(7):674-678.
99. Murakami KI, Ono T. (1986). Temporomandibular joint arthroscopy by inferolateral approach. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 15(4):410-417.
100. Murakami KI, Segami N, Fujimura K, Iizuka T. (1991). Correlation between pain and synovitis in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 49(11):1159-1161.
101. Murakami KI, Shibata T, Kubota E, Maeda H. (1998). 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*, 56(2):199-203.
102. Nitzan DW, Dolwick MF, Heft MW. (1990). Arthroscopic lavage and lysis of the temporomandibular joint: A change in perspective. *J Oral Maxillofac Surg*, 48(8):798-801.
103. Norton NS. (2007). Temporomandibular Joint. In: Netter's Head and Neck Anatomy for Dentistry. Ed: Norton NS, Saunders, Philadelphia, p.255-265.
104. Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N, Suzuki A, Kawano Y, Maeda T. (2003). Synovial membrane in the temporomandibular joint--its morphology, function and development. *Arch Histol Cytol*, 66(4):289-306.
105. Oceson JP, Kemper JT, Moody PM. (1982). A study of the use of occlusion splints in the treatment of acute and chronic patients with craniomandibular disorders. *J Prosthet Dent.*, 48(6):708-712.
106. Okada Y, Nakanishi I, Kajikawa K. (1981). Ultrastructure of the mouse synovial membrane. Development and organization of the extracellular matrix. *Arthritis Rheum*, 24(6):835-843. In: Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N, Suzuki A, Kawano Y, Maeda T. (2003). Synovial membrane in the temporomandibular joint--its morphology, function and development. *Arch Histol Cytol*, 66(4):289-306.
107. Olney JW, Labruyere J, Price MT. (1989). Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*, 244(4910):1360-1362.

- 108.** Pelletier JP, Lascau-Coman V, Jovanovic D, Fernandes JC, Manning P, Connor JR, Currie MG, Martel-Pelletier J. (1999). Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors. *J Rheumatol*, 26(9):2002-2014.
- 109.** Pelissier T, Infante C, Constandil L, Espinosa J, Lapeyra CD, Hernández A. (2008). Antinociceptive effect and interaction of uncompetitive and competitive NMDA receptor antagonists upon capsaicin and paw pressure testing in normal and monoarthritic rats. *Pain*, 134(1-2):113-127.
- 110.** Quinn JH, Bazan NG. (1990). Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg*, 48(9):968-971.
- 111.** Raap T, Jüsten HP, Miller LE, Cutolo M, Schölmerich J, Straub RH. (2000). Neurotransmitter modulation of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 secretion of synovial fibroblasts in patients with rheumatoid arthritis compared to osteoarthritis. *J Rheumatol*, 27(11):2558-2565.
- 112.** Rosseland LA, Stubhaug A, Sandberg L, Breivik H. (2003). Intra-articular (IA) catheter administration of postoperative analgesics. A new trial design allows evaluation of baseline pain, demonstrates large variation in need of analgesics, and finds no analgesic effect of IA ketamine compared with IA saline. *Pain*, 104(1-2):25-34.
- 113.** Sakai T, Singh H, Mi WD, Kudo T, Matsuki A. (1999). The effect of ketamine on clinical endpoint of hypnosis and EEC variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43(2):212–216.
- 114.** Sanders B. (1986). Arthroscopic surgery of the temporomandibular joint: Treatment of internal derangement with persistent closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 62(4):361-372.
- 115.** Sanders B, Buoncristiani R. (1987). Diagnostic and surgical arthroscopy of the temporomandibular joint: clinical experience with 137 procedures over a 2- year period. *J Craniomandib Disord*, 1(3):202-213.
- 116.** Sandler NA, Buckley MJ, Cillo JE, Braun TW. (1998). Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(5):534-543.
- 117.** Sasaki T, Andoh T, Watanabe I, Kamiya Y, Itoh H, Higashi T, Matsuura T. (2000). Nonstereoselective inhibition of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by ketamine isomers. *Anesth Analg*, 91(3):741–748

118. Sato J, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Kaneyama K, Fujimura K. (2003). 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*, 95(4):390-395.
119. Sato J, Segami N, Nishimura M, Yoshimura H, Demura N, Yoshitake Y, Nishikawa K. (2003). Correlation between the arthroscopic diagnosis of synovitis and microvessel density in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg*, 31(2):101-106.
120. Schmid RL, Sandler AN, Katz J, (1999). Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, 82(2):111-125.
121. Schubert A, Licina MG, Lineberry PJ. (1990). The effect of ketamine on human somatosensory evoked potentials and its modification by nitrous oxide. *Anesthesiology*, 72(1):33-39.
122. Scott J, Huskisson EC. (1976). Graphic representation of pain. *Pain*, 2(2): 175-184.
123. Segami N, Kaneyama K, Tsurusako S, Suzuki T. (1999). Arthroscopic eminoplasty for habitual dislocation of the temporomandibular joint: Preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg*, 27(6):390-397.
124. Senga K, Mizutani H, Kobayashi M, Ueda M. (1999). Ultrastructural study on adhesions in internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 57(2):165-170.
125. Shibuya T, Kino K, Yoshida S, Amagasa T. (2002). Arthroscopic removal of nodules of synovial chondromatosis of the temporomandibular joint. *Cranio*, 20(4):304-306.
126. Sinner B, Graf BM. (2008). Ketamine. In: *Handbook of Experimental Pharmacology* 182. Eds: Schüttler J, Schwilden H, Springer, Berlin, p.313-334.
127. Slikker W, Zou X, Hotchkiss CE, Divine RL, Sadovova N, Twaddle NC, Doerge DR, Scallet AC, Patterson TA, Hanig JP, Paule MG, Wang C. (2007). Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci*, 98(1):145-158.
128. Smith DJ, Bouchal RL, deSanctis CA, Monroe PJ, Amedro JB, Perrotti JM, Crisp T. (1987). Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology*, 26(9):1253-1260.
129. Sprenger T, Valet M, Woltmann R, Zimmer C, Freynhagen R, Kochs EF, Tölle TR, Wagner KJ. (2006). Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. *Anesth Analg*, 103(3):729-737.

- 130.** Stegenga B, de Bont LG, Dijkstra PU, Boering G. (1993). Short-term outcome of arthroscopic surgery of temporomandibular joint osteoarthritis and internal derangement: A randomized controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 31(1):3-14.
- 131.** Stubhaug A, Breivik H. (1995). Postoperative analgesic trials: some important issues. In: *Clin. Anaesthesiol.* Ed. Breivik H, Bailliere Tindall, London, 1995, p.555-584.
In: Rosseland LA, Stubhaug A, Sandberg L, Breivik H. (2003). Intra-articular (IA) catheter administration of postoperative analgesics. A new trial design allows evaluation of baseline pain, demonstrates large variation in need of analgesics, and finds no analgesic effect of IA ketamine compared with IA saline. *Pain*, 104(1-2):25-34.
- 132.** Swann DA, Bloch KJ, Swindell D, Shore E. (1984). The lubricating activity of human synovial fluids. *Arthritis and Rheum*, 27(5):552–556.
- 133.** Takeda M, Tanimoto T, Nasu M, Matsumoto S. (2008). Temporomandibular joint inflammation decreases the voltage-gated K⁺ channel subtype 1.4-immunoreactivity of trigeminal ganglion neurons in rats. *Eur J Pain*, 12(2):189-195.
- 134.** Tanaka E, Shibaguchi T, Tanaka M, Tanne K. (2000). Viscoelastic properties of the human temporomandibular joint disc in patients with internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg*, 58(9):997-1002.
- 135.** Todorovic SM, Lingle C. (1998). Pharmacological properties of T-type Ca²⁺ current in adult rat sensory neurons: effects of anticonvulsant and anaesthetic agents. *J Neurophysiol*, 79(1):240–252.
- 136.** Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I. (1996). Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neurosci Lett*, 30;215(1):5-8.
- 137.** Usunoff KG, Popratiloff A, Schmitt O, Wree A. (2006). Functional Neuroanatomy of Pain. In: *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology 184*. Eds: Beck FF, Christ B, Clascá F, Haines DE, Korf HW, Kummer W, Marani E, Putz R, Sano Y, Schiebler TH, Zilles K, Springer, Berlin, p.1-53.
- 138.** Vranken JH, Troost D, de Haan P, Pennings FA, van der Vegt MH, Dijkgraaf mg, Hollmann MW. (2006). Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(+)-ketamine. *Anesthesiology*, 105(4):813–818.

139. Wagner LE 2nd, Gingrich KJ, Kulli JC, Yang J. (2001). Ketamine blockade of voltage-gated sodium channels: Evidence for a shared receptor site with local anesthetics. *Anesthesiology*, 95(6):1406-1413.
140. Waide FL, Bade DM, Lovasko J, Montana J. (1992). Clinical management of a patient following temporomandibular joint arthroscopy. *Phys Ther*, 72 (5):355-362.
141. Weinbroum AA. (2003). A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg*, 96(3):789-795.
142. White RD. (2001). Arthroscopic lysis and lavage as the preferred treatment for internal derangement of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 59(3):313-316.
143. Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. (1996). Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage-dependent Ca²⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Anesthesiology*, 83(6):1274–1282.
144. Yamakura T, Chavez-Noriega LE, Harris RA. (2000). Subunit-dependent inhibition of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors and other ligand-gated ion channels by dissociative anaesthetics ketamine and dizocilpine. *Anesthesiology*, 92(4):1144–1153.
145. Zhang GH, Min SS, Lee KS, Back SK, Yoon SJ, Yoon YW, Kim YI, Na HS, Hong SK, Han HC. (2004). Intraarticular pretreatment with ketamine and memantine could prevent arthritic pain: Relevance to the decrease of spinal c-fos expression in rats. *Anesth Analg*, 99(1):152-158.

ETİK KURUL KARARI

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.MAR.0.01.00.02 / AEK-452

Konu:

Sayın Prof. Dr. Selçuk BASA,

MAR-SBY-2006-0134 protokol nolu ‘Temporomandibular eklem artroskopisinde intraartiküler ketaminin postoperatif ağrı üzerine etkisi’ isimli çalışma Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hacer DİREKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SERDAR	Soyadı	YILMAZ
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum Tarihi	12.01.1977
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	21988976606
E-mail	dt_serdayilmaz@hotmail.com	Tel	0212 530 21 42

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora		
Lisans	Marmara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	2001
Lise	Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi	1995

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl)
Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	1

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS Puanı
İngilizce	Çok iyi	iyi	iyi	80

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	73.891	73.707	73.130

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows XP	Çok iyi
Microsoft Office	Çok iyi
Macromedia Fireworks	iyi

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikalari/Ödülleri/Diğer

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan sözlü bildiriler

1. Yılmaz S, Varol A, Sipahi A, Atalı O. Extraoral versus intraoral maxillary distraction osteogenesis: Advantages and disadvantages. Oral and Maxillofacial Surgery Society 1st International Congress, IC Hotel Green Palace, Antalya, 16- 20 Mayıs 2007.
2. Atalı O, Sipahi A, Yılmaz S, Varol A, Basa S. Blood transfusion assessment in orthognathic surgery : A prospective study. Oral and Maxillofacial Surgery Society 1st International Congress, IC Hotel Green Palace, Antalya, 16- 20 Mayıs 2007.
3. Arpacı E, Varol A, Yılmaz S, Salih İ, Basa S. Temporalis muscle – fascia flap in temporomandibular joint ankylosis. Oral and Maxillofacial Surgery Society 1st International Congress, IC Hotel Green Palace, Antalya, 16- 20 Mayıs 2007.
4. Yılmaz S, Basa S. The case dependant alveolar reconstruction in oral implantology: Criterias for preferring between alveolar distraction osteogenesis and autogenous bone grafting. 17th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Vienna, Avusturya, 29 Ağustos- 2 Eylül 2005.
5. Yılmaz S, Garip H, Akyüz S, Göker K. Süt dişi çekimi sırasında çocuk davranışlarının Frankl endeksine göre değerlendirilmesi ve bazı fiziksel bulguların saptanması.11th International Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Kemer Resort Hotel, Antalya, 4-8 Haziran 2003.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve tam metni veya özeti yayınlanan posterler

1. Sipahi A, Atalı O, Yılmaz S, Varol A, Basa S. Correction of mandibular asymmetry in a patient with owner disease: Case report, Oral and Maxillofacial Surgery Society 1st International Congress, IC Hotel Green Palace, Antalya, 16- 20 Mayıs 2007.
2. Yılmaz S, Varol A, Sipahi A, Atalı O, Basa S. Tooth Injuries due to lag screw fixation in sagittal split osteotomy: Case report. Oral and Maxillofacial Surgery Society 1st International Congress, IC Hotel Green Palace, Antalya, 16- 20 Mayıs 2007.
3. Şener BD, Yılmaz S, Koçak A, Sertgöz A. Segmental osteotomy of the maxillary sinus floor to preserve the alveolar bone height: Case report. TDB 11. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, Lütfü Kırdar Kongre ve Sergi Sarayı, İstanbul, 17-22 Mayıs 2004.

Ulusal ve Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan yayınlar

1. Basa S, Varol A, Yılmaz S. Transport distraction osteogenesis of a dentoalveolar segment in the posterior mandible: a technical note. J Oral Maxillofac Surg. 2007, 65(9):1862-1864.
2. Yılmaz S, Garip H, Akyüz S, Göker K. Süt dişi çekimi sırasında çocuk davranışlarının Frankl endeksine göre değerlendirilmesi ve bazı fiziksel bulguların saptanması. Akademik Dental, 2003, 5(4):38-44.

Katıldığı uluslararası ve ulusal kongre ve kurslar

1. T.C Sağlık Bakanlığı, İstanbul İl Özel İdaresi Ağız ve Diş Hastalıkları Hastanesi ve Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 2. Bilimsel Toplantısı ve Maksillofasiyal Cerrahi Kursu, , İstanbul İl Özel İdaresi Ağız ve Diş Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, 9-10 Ağustos 2008.
2. 2nd International Oral and Maxillofacial Surgery Society Congress, IC Hotel Santai, Antalya, 16-20 Mayıs 2008.

3. Surgical Clinic Course on ‘Intraoral Distraction Osteogenesis A to Z’ given by Prof. Cesar Guerrero, IC Hotel Santai, Antalya, 16-20 Mayıs 2008.
4. Surgical Clinic Course on ‘Current Guidelines to Conduct Research Projects with Emerging Trends and How to Get It Published’ given by Prof. Stephan Feinberg and Prof. Piet Haers, IC Hotel Santai, Antalya, 16-20 Mayıs 2008.
5. Surgical Clinic Course on ‘Management of Medically Compromised Patients’ given by Prof. O. Ross Neirne, IC Hotel Santai, Antalya, 16-20 Mayıs 2008.
6. Surgical Clinic Course on ‘Botox and Injectable Soft Tissue Fillers for Facial Rejuvenation’ given by Prof. Bruce N. Epker, IC Hotel Santai, Antalya, 16-20 Mayıs 2008.
7. Oral and Maxillofacial Surgery Society 1st International Congress, IC Hotel Green Palace, Antalya, 16- 20 Mayıs 2007.
8. Oral Cerrahi Derneği 7. Ulusal Bilimsel Kongresi, Yasmin Hotel, Bodrum, 27 Mayıs-2 Haziran 2006.
9. Customized Education Program, Mölndal, İsveç, 15-16 Mayıs 2006.
10. 17th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Vienna, Avusturya, 29 Ağustos- 2 Eylül 2005.
11. TDB 11. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, Lütfü Kırdar Kongre ve Sergi Sarayı, İstanbul, 17-22 Mayıs 2004.
12. 11th International Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Kemer Resort Hotel, Antalya, 4-8 Haziran 2003.
13. Prosthodontic Academy and Gnathology Society 6th Annual Conference in Collaboration with the International Collage of Prosthodontists, İstanbul, 13-15 Eylül 2002.
14. Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği Kongresi, İstanbul, 23-25 Mayıs 2002.

- 15.** Cam-Lock İmplant Kursu, İstanbul, Mayıs 2002.
- 16.** Ankyloss İmplant Kursu, İstanbul, Mart 2002.
- 17.** TDB 3. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, Expodental, Ankara, 1995.
- 18.** TDB 2. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, Expodental, Ankara, 1994.

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı : Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi

Tez Sahibi : Serdar YILMAZ

Tez Başlığı : Temporomandibular Eklem Artroskopisinde İntra-Artiküler Ketaminin Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisi

Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Sınav Tarihi : 08.10.2008

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Selçuk BASA

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Kamil GÖKER

Prof.Dr. Osman GÜMRÜ

Prof.Dr. Hakkı TANYERİ

Yard.Doç.Dr. Tülin SATILMIŞ

Kurumu

M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

İmza

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun ~~23.10.2008~~ 23.10.2008 tarih ve 3. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Sevim ROLLAS

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü