T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEMPOROMANDİBULAR DÜZENSİZLİKLERDE HİPOTALAMO-PİTUİTER-ADRENAL AKS FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Süreyya CURA

KAYSERİ – 2010

T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEMPOROMANDİBULAR DÜZENSİZLİKLERDE HİPOTALAMO-PİTUİTER-ADRENAL AKS FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Süreyya CURA

Danışman

Prof. Dr. Mehmet KIRNAP

KAYSERİ 2010

TEŞEKKÜR

Meslekî eğitimim açısından faydalandığım bilgi ve deneyimleri yanında, hekim-hasta ve insan ilişkilerine ait pek çok sosyal yönü görebilmemi sağlayan, hayata dair her konuda yol gösteren ve her zaman desteğini hissettiğim, üzerimde çok emekleri olan ve bu çalışmayı birlikte yürüttüğümüz, sayın hocam Prof. Dr. Mehmet KIRNAP' a,

Hastaya yaklaşımı ve insan ilişkilerinde gözlemlediğim nezaketini daima örnek aldığım, bilimsel bilgi ve tecrübeleri ile asistanlığım boyunca bize kattıkları için sayın hocam Prof. Dr. Hüseyin DEMİR' e,

Eğitimim süresince olan katkıları yanında, tezin hazırlık aşamasında da güler yüzle yardımlarını esirgemeyen, sayın hocam Doç. Dr. Mustafa ÇALIŞ ve kendisiyle konuştuğumda moral verip yardım eden eşi Dr. Havva Talay ÇALIŞ'a,

Çalışmanın başlatılmasında, henüz üniversitemize gelmeden önce görüştüğümüzde yardımcı olan ve asistanlığımın son yılında aramıza katılan ve mâlesef kısa bir süre birlikte çalışabildiğim, meslekî bilgi ve tecrübelerinden her zaman istifade etmek arzusunda olduğum, sayın hocam Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN'e,

Çalışmanın ilk fikir aşamasından itibaren destek vererek, çalışmanın başında "Hayırlı uğurlu olsun, başarılar dilerim'' sözüyle teşvik eden, çok saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR'a,

Tezin her aşamasında birlikte çalıştığımız, hem çok iyi bir bilim adamı hem de iyi bir insan vasfıyla imrendiğim, bana daima güven veren, çok kısıtlı ve kıymetli vaktine rağmen zaman ayıran, ayrıca yaptığı bilimsel esprileriyle günün stresini de unutturan sevgili ağabeyim Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ'ye,

Çalışmanın psikiyatri kısımlarıyla ilgili yardımları için Yrd. Doç. Dr. Saliha ÖZSOY'a, yoğun olmasına rağmen bizi kırmayan ve istatistikleri yapan Ruşen EREZ'e, çalışma için olan özeni ve titizliğinin yanı sıra en sıkışık anında bile güler yüzlü kalmayı başarabilen sevgili Nilgün YILDIRIM Hemşire Hanıma, her aşamada akıl danıştığım Dr. Ahmet Edip KORKMAZ'a, yardımlarından dolayı Doç. Dr.

Mustafa KULA, Hüsniye M. TAYYAR, Figen PER'e ve diş hekimleri; Dr. Hanefi KURT, Dr. Çağlar ŞAHİN ve Dr. Ayşe ORHAN'a,

En mutlu ve en sıkıntılı anları birlikte yaşadığım, bu çalışmanın hazırlık aşamasında da maddî-manevî destekleriyle her zaman yanımda olan Dr. Esra SONBAHAR ve Dr. Fatmagül Ülkü DEMİR ve isimlerini burada sayamadığım diğer asistan, hemşire, fizyoterapist, hemşire, sekreter, posta ve şirket personeli arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında, benden hep bir adım önde giderek daima önümü açan ve kendine olan özgüveni, doğru kararları ve en içinden çıkılmaz anlarda bile pratik zekâsı sayesinde bulduğu çözümleriyle, her zaman akıl hocam olan ve bu çalışmada da bana yardımcı olan ablam Dr. Sibel DOĞRU' ya,

Her aşamada benden daha çok stres olmasına rağmen, tüm zorlukları omuzlarına alıp üzerime titreyen ve bu çalışma için en az benim kadar emek veren, sıkıntılı günlerimde sabırla kahrımı çeken, hayat arkadaşım Ömer CURA' ya,

Onları anlatmakta kelimelerin kifayetsiz kaldığı, bizi yetiştiren, her an yanımızda olan; iyi evlât, iyi kardeş, iyi eş kısaca dürüst, ahlâklı, güvenilir insan olmanın -adam olmanın- suyunu hayat boyu bize içiren, çok fedakâr ve her şeyden önemlisi karşılıksız seven ANNEM VE BABAM'a

TEŞEKKÜRLER…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
ŞEKİL LİSTESİ vi
TABLO LİSTESİ vii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ve ÇİĞNEME KASLARI 3
2.2. TEMPOROMANDİBULAR DÜZENSİZLİKLER 4
2.3. HİPOTALAMO-HİPOFİZER AKS 14
2.4. GROWTH HORMON(BÜYÜME HORMONU) EKSİKLİĞİ 16
2.5. HİPOTALAMO-PİTUİTER-ADRENAL AKS 17
2.6. HİPOTALAMO-PİTUİTER-ADRENAL AKS FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI 18
2.7. ARTMIŞ ADRENAL FONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI 20
2.8. DEHİDROEPİANDROSTERON-SÜLFAT 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇLAR 60
7. KAYNAKLAR 62
EKLER 77
KABUL ONAY 86

KISALTMALAR

TME	**:** Temporomandibular Eklem
TMD	**:** Temporomandibular Düzensizlikler
TMD/ATK	**:** Temporomandibular Düzensizlikler/Araştırma Teşhis Kriterleri
TMD/KMP	**:** Temporomandibular Düzensizlikler/ Klinik Muayene Protokolü
RDC/TMD	**:** Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
EÜTF	**:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
KAY	**:** Kronik Ağrı Yoğunluğu
ANKD	**:** Ağrı Nedeniyle Kısıtlılık Değeri
YP :	**:** Yetersizlik Puanı
KAŞS	**:** Kronik Ağrı Şiddetinin Sınıflandırılması
FMS	**:** Fibromiyalji Sendromu
CFS	**:** Kronik Yorgunluk Sendromu
NSAİİ	**:** Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar
SSRİ	**:** Selektif Seratonin Re-uptake İnhibitörleri
TENS	**:** Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı
US	**:** Ultrasound
USG	**:** Ultrasonografi
MRG	**:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	**:** Bilgisayarlı Tomografi
EMG	**:** Elektromiyografi
GnRH	**:** Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
FSH	**:** Folikül Stimülan Hormon
LH	**:** Luteinizan Hormon
CRH	**:** Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
AVP	**:** Arjinin vazopressin
POMC	**:** Pro-opiyomelanokortin
ACTH	**:** Adrenokortikotropik Hormon

TRH	**:** Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSH	**:** Tiroid Stimülan Hormon
sT3	**:** serbest T3
sT4	**:** serbest T4
PRL	**:** Prolaktin
PRH	**:** Prolaktin Serbestleştirici Hormon
PİH	**:** Prolaktin Serbestleşmesini İnhibe Edici Hormon
GH	**:** Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
GHRH	**:** Growth Hormon Serbestleştirici Hormon
İGF-1	**:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
T	**:** Testesteron
E2	**:** Östradiol
HPA	**:** Hipotalamo-Pituiter-Adrenal
İTT	**:** İnsülin Tolerans Testi
DST	**:** Deksametazon Supresyon Testi
RİA	**:** Radioimmunoassay
IRMA	**:** İmmunoradiometrik Assay
DHEA	**:** Dehidroepiandrosteron
DHEAS	**:** Dehidroepiandrosteron-Sülfat
OKS	**:** Oral kontraseptif
PVN	**:** Paraventriküler Nükleus
LS	**:** Lokus Seruleus
EAA	**:** Eğri Altındaki Alan

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Temporomandibular bölgede ağrı ve disfonksiyon sebebiyle oluşabilecek semptom ve bulguların şematik olarak gösterilmesi 6

Şekil 2. Temporomandibular düzensizliklerin etyolojisindeki biyopsikososyal konseptlerin özeti 8

Şekil 3. Hipotalamo-pituiter-adrenal aksın şematik olarak gösterilmesi 17

Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun serum İGF-1 düzeyleri 29

Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun 1µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre kortizol cevap grafiği 32

Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun 1µg ACTH stimülasyon testine, pik kortizol cevapları 33

Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda 1µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre DHEAS cevap grafiği 34

Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun depresyon, somatizasyon (ağrılı-ağrısız) skorları 37

Şekil 9. TMD'li hastaların depresyon oranları 38

Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun somatizasyon (ağrılı) durumları 39

Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunun somatizasyon (ağrısız) durumları 40

Şekil 12. TMD/ATK eksen II formuna göre depresyonlu ve depresyonu olmayan TMD'li hastalar ile kontrol grubunun DHEAS seviyeleri 42

Şekil 13. TMD/ATK eksen II formuna göre depresyonlu ve depresyonu olmayan TMD'li hastalar ile kontrol grubunun DHEAS/Kortizol oranları 42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ön hipofizden salgılanan hormonlar ve hedef bezler 15

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....28

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun bazal hormon düzeylerinin karşılaştırılması 30

Tablo 4. Hasta grupdaki kadınlar ile kontrol grubundaki kadınların östradiol değerlerinin karşılaştırılması.....30

Tablo 5. Hasta grupdaki erkekler ile kontrol grubundaki erkeklerin testesteron değerlerinin karşılaştırılması.....30

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun serum bazal kortizol, DHEAS seviyeleri ve DHEAS/ Kortizol oranlarının karşılaştırılması.....31

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının 1 µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre kortizol cevaplarının karşılaştırılması.....32

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol, pik DHEAS cevapları ve 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol için hesaplanan EAA değerlerinin karşılaştırılması.....34

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre DHEAS cevaplarının karşılaştırılması.....35

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun 1 mg dekzametazon supresyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması 36

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun depresyon ve somatizasyon skorlarının karşılaştırılması 37

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun eksen II formu; depresyon sonuçları 38

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun eksen II formu; somatizasyon (ağrılı) sonuçları 39

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun eksen II formu; somatizasyon (ağrısız) sonuçları 40

Tablo 15. TMD/ATK eksen II formuna göre depresyondaki TMD'li hastalar, depresyonda olmayan TMD'li hastalar ve kontrol gruplarının hormonal değerler açısından karşılaştırılması 43

TEMPOROMANDİBULAR DÜZENSİZLİKLERDE HİPOTALAMO-PİTUİTER-ADRENAL AKS FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı temporomandibular düzensizliği olan hastalarda bazal hormon düzeylerinin ve hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks fonksiyonlarının değerlendirilmesi; temporomandibular düzensizlik (TMD) semptomlarının, depresyon ve somatizasyon düzeyine etkilerinin ölçülmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, temporomandibular düzensizlikler için araştırma teşhis kriterleri (TMD/ATK)'ne göre TMD tanısı almış 17 hasta ve kontrol grubu olarak 15 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Temporomandibular bölge muayeneleri, ağrı durumu, ağrı nedeniyle oluşan sosyal ve fiziksel yetersizlik seviyesi ile depresyon ve somatizasyon durumunun değerlendirilmesi için, TMD/ATK eksen I ve II formları kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun bazal östradiol (kadınların), testesteron (erkeklerin), serbest T3 hormonu (sT3), serbest tiroksin (sT4) hormonu, tiroid stimülan hormon (TSH), prolaktin (PRL), folikül stimülan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), insülin benzeri büyüme faktörü (İGF-1) seviyeleri ölçüldü. Ayrıca bazal kortizol ve DHEAS için kan örnekleri alındı. Bazal hormon ölçümleri yapıldıktan sonra, HPA aks fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla katılımcılara, dinamik testlerden; 1 mg'lık (bir gecelik) deksametazon supresyon testi ve 1 µg adrenokortikotrop hormon (ACTH) stimülasyon testi yapıldı. 1 µg ACTH stimülasyon testinde; 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kortizol ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) ölçümü için kan örneği alındı.

Bulgular: Bazal hormonlardan serbest T3 ve T4, TSH, LH, FSH, PRL, östradiol (E2) seviyeleri iki grupta benzer bulundu. İki grubun İGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında ise, hasta grubunun İGF-1 düzeyi ortalaması, kontrol

grubununkinden istatiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Erkek hastaların testesteron (T) seviyeleri, kontrol grubundaki erkeklerden daha düşüktü. Temporomandibular düzensizliği olan hastalar ve kontrol grubunun bazal kortizol ve DHEAS seviyeleri benzer bulundu. TMD'li hastalardan, TMD/ATK eksen II formuna göre depresyonu olanların DHEAS seviyeleri ve DHEAS/Kortizol oranları, depresyonu olmayanlardan ve kontrol grubundan düşük bulundu. HPA aksın değerlendirilmesi için yapılan 1µg ACTH stimülasyon testi sonucunda; hasta grubunda yeterli ve kontrol grubundaki ile benzer kortizol ve DHEAS yanıtları bulundu. 1 mg deksametazon supresyon testi ile TMD'li hastalarda kontrol grubundakine benzer kortizol supresyonu tespit edildi. Hasta grupta deksametazon supresyon testine verilen DHEAS yanıtları da kontrol grubu ile benzer bulundu. TMD'li hastalarda depresyon ve somatizasyon skorları yüksek bulundu.

Sonuç: Bu çalışma TMD'li hastalarda HPA aks fonksiyonlarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını ancak bu hastalarda İGF-1 düzeylerinin düşük olması nedeniyle growth hormon (GH) – İGF-1 akslarında bozukluk olabileceğini gösterdi. TMD'li hastalarda GH – İGF-1 aksındaki bozukluğun, bu hastalarda görülen çeşitli semptomların sebebi olabileceği düşünüldü. Ancak TMD'li hastalarda GH – İGF-1 aksının dinamik testlerle değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. TMD'li erkek hastalarda T düzeylerinin sağlıklı erkeklere göre düşük bulunması, bu hastalarda T düşüklüğünün, TMD ağrısı için risk oluşturmuş olabileceğini düşündürmekle birlikte bu hipotezin desteklemesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Depresyonla TMD birlikteliği olan hastalarda, DHEAS ve DHEAS/Kortizol oranlarının düşüklüğü, bu hastalara ait semptomların biyolojik bir göstergesi olarak değerlendirildi. TMD'li hastalarda depresyon ve somatizasyonun oldukça sık olması, bu hastalarda multidisipliner tedavi yaklaşımlarını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: DHEAS, depresyon, hipotalamik-pitüiter-adrenal aks, İGF-1, kortizol, somatizasyon, temporomandibular düzensizlikler

ASSESMENT OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS IN PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS

ABSTRACT

Objective: The aims of present study are assessing the baseline hormone levels and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functions and measuring the effect of symptoms on depression and somatization levels in patients with temporomandibular disorders (TMD).

Patients and Methods: 17 patients who were presented in Physical Medicine and Rehabilitation Outpatient Clinic of Erciyes University Medical School and fulfilled the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) and 15 healthy controls were enrolled to the study between January 2009 - December 2009. In both groups, RDC/TMD axis I and axis II were used to design a standardized test for examination and measure pain characteristics, pain-related disability, depression and somatization levels. Basal hormones including free T3 (fT3), free T4 (fT4), thyrotropin (TSH), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), prolactin (PRL), estradiol (for women), testesterone (for men) assays were performed. Blood samples were also taken for measurements of basal cortisol and DHEAS. After the baseline hormone assays, dynamic tests were used to investigate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and adrenal activity. 1 mg (overnight) dexamethasone suppression test and 1 μg adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation test was performed both in patient and control groups. For 1 μg adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation test blood samples were taken on minutes 0, 30, 60, 90 and 120 for plasma cortisol and DHEAS levels.

Results: Basal levels of fT3, fT4, TSH, LH, FSH, PRL, estradiol (E2) showed no difference between TMD and healthy groups but IGF-1 levels were significantly lower in TMD group than the healthy controls. Testesterone (T) levels of men with TMD were significantly lower than the T levels of healthy men. In 1 μg ACTH stimulation test, which were done for assessing hypothalamic-pituitary axis, cortisol

and DHEAS responses of patients were sufficient and similar to responses of control group. In patient group, cortisol suppression was similar to the control group which was detected by 1 mg dexamethasone suppression test. Baseline DHEAS levels did not differ between groups. But DHEAS levels and DHEAS to cortisol ratios of TMD patients with depression were significantly lower than those without depression and healthy controls. DHEAS levels of TMD patients after 1 mg dexamethasone suppression test were also similar to the healthy controls. Depresion and somatisation levels were high in TMD patients.

Conclusions: Present study showed that function of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis did not differ in patients with TMD from normal individuals. But significantly lower IGF-1 levels were seen in TMD patients which may show a disfunction of GH – IGF-1 axis and be an explanation of many symptoms of these patients. Further studies are necessary to evaluate this axis with dynamic tests. T levels of men with TMD were lower than that of healthy men. The lower T levels of male patients may be a risk factor for TMD. But further studies must be done to confirm this hypothesis. The lower DHEAS levels and DHEAS to cortisol ratios of depressive TMD patients, can show a byological evidence for some symptoms which were seen in these patients. Because of the high ratios of depression and somatization in patients with TMD, a multidisciplinary approach is necessary for the management of TMD.

Keywords: Cortisol, DHEAS, depression, HPA axis, IGF-1, somatization, temporomandibular disorders

1.GİRİŞ ve AMAÇ

American Orofasiyal Ağrı Akademisi'nin tanımına göre, temporomandibular düzensizlikler (TMD); çiğneme kasları, temporomandibular eklem (TME) ve ilişkili yapıları veya her ikisini de içeren bir dizi klinik problemi ifade etmek için kullanılan ortak bir terimdir (1). TMD, dişle ilişkili olmayan, en sık görülen kronik orofasiyal ağrı durumudur. TMD'den kaynaklanan ağrı, yetişkinler arasında %10 oranında görülmekte, toplumsal sağlık açısından önem taşıyan bir durum olarak kabul edilmektedir (2).

Temporomandibular düzensizliklerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da etyolojinin multifaktöriyel olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Etyolojiye yönelik çalışmalarda, "biyo-psiko-sosyal model" denilen integre bir kavram üzerinde durulmaktadır. Bu modelde bireyin fiziksel, psikolojik ve psikososyal durumunun, hastalığın gelişmesindeki önemi vurgulanmıştır (3). TMD'nin stres, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik durumlarla yakın ilişkisi saptanmıştır (4, 5). Etyolojiye ilişkin gelişmeler TMD'nin tanısı, sınıflandırılması ve tedavi yaklaşımlarına yön vermiştir.

Stresle ortaya çıkan değişikliklerin, TME ve ilişkili yapılar üzerine etkileri araştırılmaktadır (6). Stresin etkileri, endokrin sistemde meydana getirdiği değişiklikler sonucu ortaya çıkıyor olabilir (7). Stres ile endokrin sistem arasındaki bağlantı hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks ile sağlanmaktadır. HPA aksın, fiziksel ya da psikolojik faktörler ile aktive olması, bu aksın; TMD'nin ortaya çıkmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir. TMD'nin, nöroendokrin sistemde

önemli fonksiyonları olan HPA aks ile ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız; TMD'li hastalarda bazal hormon seviyelerinin değerlendirilmesi ve 1 mikrogramlık ACTH stimülasyon testi ile 1 mg'lık deksametazon supresyon testlerini kullanarak; TMD'de etyolojide rolü olduğu düşünülen HPA aks fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile birlikte TMD semptomlarının, hastaların depresyon ve somatizasyon düzeyine etkilerinin ölçülmesidir. TMD'li hastalarda bazal hormon seviyelerinin ve HPA aksının fonksiyonel değerlendirmesi, muhtemel bozuklukların tespiti; etyolojiye ışık tutacak, böylece hastalığın daha iyi anlaşılması ve uygun tedavilerin geliştirilmesi konusunda yarar sağlayacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Çiğneme, yutkunma, solunum ve konuşma işlevleri sırasında görev alan stomatognatik sistem, çeşitli organ ve dokuların katılımı ile meydana gelir. Bu sistemin anatomik ve fonksiyonel olarak en karmaşık yapısı temporomandibular eklem (TME)'dir (8).

2.1. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM ve ÇİĞNEME KASLARI

Temporomandibular eklem; mandibular kondil, mandibular fossa ve artiküler eminens gibi kemik elemanlarından oluşmaktadır. Eklem diski, eklem ligamanları ve retrodiskal dokular TME'nin yumuşak doku elemanlarıdır. TME'de 3 tane fonksiyonel, 2 tane aksesuar ligaman vardır. Bu fonksiyonel ligamanlar: kollateral ligaman, kapsüler ligaman ve temporomandibular ligaman olup, aksesuar ligamanlar ise sfenomandibular ligaman ve stilomandibular ligamandır. Zengin bir damar ağına sahip olan TME, arkada yüzeyel temporal arter ve maksiller arter, önde de masseterik arter ile beslenir. TME'nin motor ve duyu innervasyonu, aurikulotemporal sinirin dalları tarafından sağlanmaktadır. Ayrıca massater ve posterior derin temporal sinirler de innervasyona katılırlar. Çiğneme kasları esas olarak temporal kas, masseter kası, iç (medial) pterigoid kas, dış (lateral) pterigoid kastır**.** Ayrıca alt çene hareketlerinden sorumlu yardımcı kaslar olan; suprahyoid grup (digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid kaslar) ve infrahyoid grup (sternohyoid, omohyoid, sternotiroid ve tirohyoid) kaslar bulunmaktadır (9).

2.2. TEMPOROMANDİBULAR DÜZENSİZLİKLER

2.2.1. Temporomandibular düzensizliklerin tanımı, terminolojisi, klinik semptom ve bulguları

Temporomandibular düzensizlikler (TMD); çiğneme kaslarını, temporomandibuler eklemi ve onunla ilişkili yapıları ya da her ikisini de içeren bir dizi klinik problemi ifade eden ortak bir terim (1) olup, meydana gelmesinde psikososyal etkenlerin de rol aldığı çok yönlü bir rahatsızlıktır (3). Bugüne kadar temporomandibular düzensizlikler (rahatsızlıklar ya da bozukluklar) ile ilgili pek çok kavram kullanılmış olup halen hastalığın tanımı, sınıflandırılması ve tanı kriterleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

İlk olarak 1918'de Prentiss (10) dental komitede "dişler çekildiği zaman kondil güçlü kaslarca yukarıya çekilir ve menisküsteki basınç atrofiyle sonuçlanır" şeklinde rapor etmiştir. Arkasından sırasıyla Summa (11), Monson (12) , Wright (13) ve Goodfriend (14) eksik dişe bağlı gelişen vertikal hacim kaybı ve mandibular yer değiştirme nedeniyle hastada görülen semptomları açıklamaya çalışmışlardır. 1934 'de James Costen (15) kendi ismini verdiği "Costen's Sendromu"nu tanımlamış ve daha sonraları anatomik tanımlamasının hatalı olduğu anlaşılmasına rağmen, TME ağrı ve disfonksiyonuna ait tanısal yaklaşım ve hastalığın yönetimi konusunda uzun süren etkiler yaratmış ve bu tanımlama çok büyük bir gelişme olarak değerlendirilmiştir (16). 1956'da Costen'ın; "Costen's Sendromu" tanımlaması sonuçta yıllar içerisinde yerini diğer tanımlamalara bırakmış ve terminolojide halen sıklıkla farklı terimler birbirinin yerine kullanılmaktadır. Literatürde bugüne kadar kullanılan terimler başlıca şunlardır:

1955'da Schwartz "Temporomandibular Eklem Ağrı Sendromu" (17)

1959'da Shore " Temporomandibular Eklem Disfonksiyon Sendromu" (18)

1965'de Derksen "Ağrı-Disfonksiyon Sendromu" (19)

1969'da Laskin "Miyofasiyal Ağrı Disfonksiyon Sendromu" (20)

1970'de Schulte "Miyoartropati" (21)

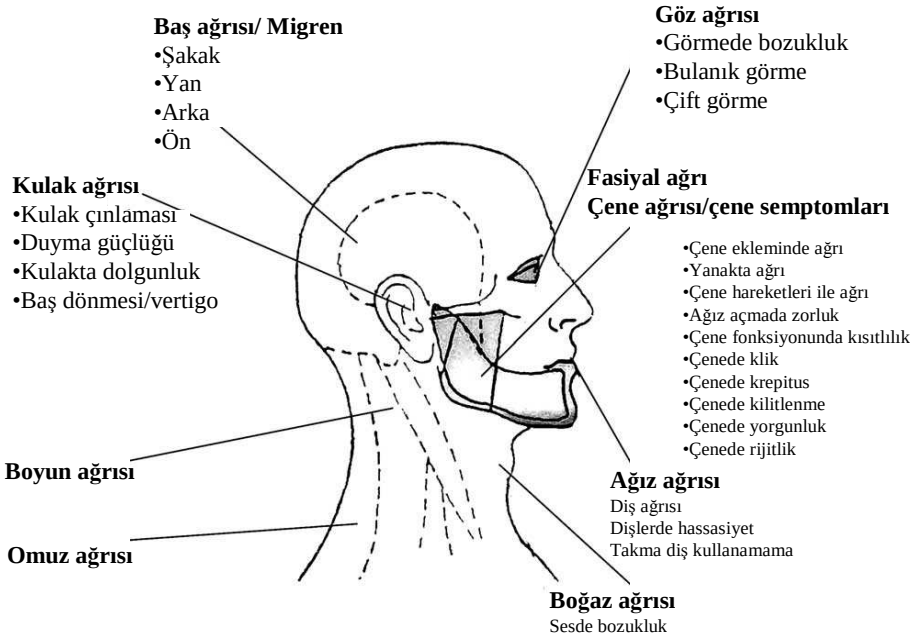
1972’de Farrar “İnternal Derangement” (22)

1983’de Griffiths “Temporomandibular Düzensizlikler” (23)

Amerikan Diş Hekimleri Birliği tarafından onaylanan “Temporomandibular Düzensizlikler” terimi, TME’yi etkileyen çeşitli patolojileri ve çiğneme kaslarına ait patolojileri tek bir çatıda toplayan kollektif bir terim olarak kullanılmaya başlanmıştır (24). Böylece “TME Bozuklukları” teriminin yerini “Temporomandibular Düzensizlikler” terimi almıştır. Ancak halen bilimsel çalışmalarda önceki terminolojilere ait terimler birbirinin yerine kullanılmakta ve bu durum kavram kargaşasını daha da artırmaktadır.

1992’de Dworkin ve arkadaşları (25), temporomandibular düzensizlikler için tanı ve sınıflandırma kriterlerini tanımlamışlardır. 2008’de Laskin “Temporomandibular Düzensizlikler “ kavramının da kullanımdan kaldırılarak “Temoromandibular Komplex Bozuklukları” terimini önermiş ve bu tanıma ait alt grupları tanımlamıştır (16). Ancak bu yeni tanımlama ile ilgili henüz geçerlilik ve güvenilirlik açısından yeterli düzeyde geniş analizler yapılmamıştır. Bu durum TMD ile ilgili terminoloji, tanımlama, sınıflandırma kriterleri, etyoloji ve tedaviye dair çalışmaların halen devam ettiğinin de bir göstergesidir.

Temporomandibular düzensizliklerde; klinik olarak çiğneme kasları, TME, sinir sistemi ve davranış bozukluklarına ait semptomlar görülebilir. Ağrı tipik olarak çiğneme kaslarında, kulak önünde ve/veya temporomandibular eklemdedir. Sıklıkla baş, boyun, omuz, yüz ve kulak ağrıları ile birlikte olabilir. Ağrı dışında çene hareketlerinde sapma veya kısıtlanma, TME hareketleriyle birlikte sesler (klik, krepitasyon, pat sesi) bulunabilir. Ayrıca kulak çınlaması, kulak tıkanıklığı ve işitme kaybı gibi açıklanamayan diğer şikâyetler de bulunabilir (3). (Şekil 1).



Şekil 1. Temporomandibular bölgede ağrı ve disfonksiyon sebebiyle oluşabilecek semptom ve bulguların şematik olarak gösterilmesi (3)

2.2.2. Temporomandibular düzensizliklerin epidemiyolojisi

Temporomandibular düzensizlikler, dişle ilişkili olmayan en sık görülen kronik orofasiyal ağrı durumudur. TMD'den kaynaklanan ağrı, yetişkinler arasında %10 oranında görülmekte ve toplumsal sağlık açısından önem taşıyan bir durum olarak kabul edilmektedir (2). Tanı ölçütleri ve yöntemlerdeki farklılıklardan dolayı, TMD'nin bulgu ve/veya işaretlerinin toplumdaki yaygınlığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir (3, 26). TMD'nin genel toplumdaki prevelansı; objektif bulgulara göre %1 ile %75, subjektif semptomlara göre ise %5 ile %33 arasında değişmektedir (27). TMD, 35-45 yaşları arasında pik yapmakta, daha genç ve daha yaşlılarda görülme sıklığı azalmaktadır (28). Kadınlarda daha yaygın görülmekte ve kadın/erkek oranları 2,6/1 ile 7,3/1 arasında değişmektedir (29).

2.2.3. Temporomandibular düzensizliklerin etyolojisi

Temporomandibular düzensizliklerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da etyolojinin multifaktöriyel olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (3). Pek çok hasta, ağrının ilk oluşumu sırasında veya ağrının devam ettiği süreçte, stresli hayat olayları

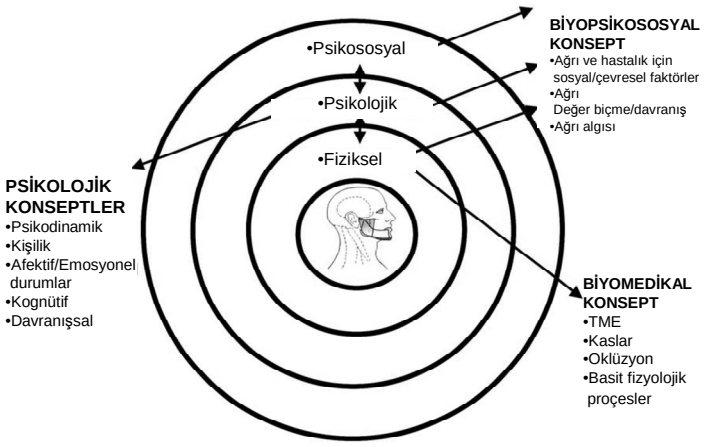
rapor etmişlerdir. TMD'li hastaların %10-15'inde ağrıya bağlı yüksek dizabilite ve psikososyal sıkıntı oranları rapor edilmiş olup, bu hastaların kronik ağrı hastaları gibi değerlendirilmeleri önerilmiştir (30).

Temporomandibular düzensizliklerde meydana gelen ağrının oluşmasında birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Biyomekanik, nöromusküler, biyopsikososyal ve nörobiyolojik faktörlerin rol oynayabileceği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar hastalığın oluşumunda hazırlayıcı (yapısal, metabolik ve/veya psikolojik durumlar), başlatıcı (travma veya çiğneme sistemine tekrarlayan yüklenmeler) ve ilerletici faktörler (parafonksiyonel, hormonal veya psikososyal faktörler) olduğunu belirtmektedir. Travma, oklüzal uyumsuzluklar, stres, parafonksiyonel alışkanlıklar, bruksizm, hipermobilite, postürel bozukluklar, yaş, cinsiyet ve kalıtım gibi faktörlerin TMD oluşumunda etkili olduğu öne sürülmekle birlikte, etkinlikleri tartışmalıdır (26, 31, 32).

Etyoloji ile ilgili bugüne kadar yapılmış çalışmalara bakıldığında, tek bir faktör yerine birçok faktörün sorumlu olabileceği sonucuna varılmaktadır (3). Bell 1990'da (33), pek çok faktörün çiğneme sisteminin farklı bölgelerini etkileyebileceğini bildirmiş ve bu faktörleri hazırlayıcı faktörler, başlatıcı faktörler ve devam ettiren faktörler olarak ayırmıştır. Örneğin; gecikmiş kas ağrıları, inflamatuar durumlar, emosyonel gerginlik, baş ve gövdenin pozisyonu gibi faktörler ile kaslarla ilgili bozukluklar, makro ve mikro travmalar, fonksiyonel aşırı yüklenme, sistemik durumlar ve yapısal uyumsuzlukların TME bozukluklarına neden olabileceğini bildirmiştir. Parker 1990'da (34), TMD'nin etyolojisinde dinamik model üzerinde durmuş ve TMD'nin adaptif mekanizmalar ile destrüktif süreçler arasındaki dengesizlikten kaynaklandığını savunmuştur. Parker'a göre travma, sağlık durumu, beslenme, yapısal özellikler, cinsiyet gibi pek çok faktör kişinin yapısal, fonksiyonel ve psikolojik temelleri üzerindeki adaptif mekanizmaları etkilemektedir. İstenmeyen postür, oklüzyon, ağrı, depresyon, uyku bozuklukları ve yaşamla ilgili stresörler gibi faktörler bu teoriye eklenmesi gereken durumlar olarak bildirilmiştir. Bu etyolojik model tedavi yaklaşımlarına yönelik fayda sağlamış ancak yine de TMD'nin etyolojisindeki çeşitli faktörleri tam olarak aydınlatamamıştır (3).

Biyomekanik faktörler yanında psikolojik faktörlerin de etyolojide rol aldığı düşünülerek; ruhsal, davranışsal ve çevresel kökenli çok sayıda etken de araştırılmıştır. 1969'da Laskin'in (20) TME sorunlarının oluşumunda emosyonel faktörlerin etkili olduğunu vurgulamasından sonra, 1979'da Mercuri ve arkadaşları (35), 1988'de Van der Laan ve arkadaşları (36), 1991'de Grzesiak (37)'ın TMD'deki psikolojik sorunlar üzerine yaptığı çalışmalar sonucu; TME işlev bozukluğu olan hastalarda, belirtilerin oluşumunda stres ile bir dizi psikososyal, nöropsikolojik ya da bilişsel etkenin rol oynadığı gösterilmiştir.

1992'de Dworkin ve arkadaşları (25); TMD'yi de içeren, kronik ağrıyı anlamada odak haline gelen, "biyo-psiko-sosyal model" kavramını sunmuşlardır. Tanımlanan bu model, kişiye ait biyolojik faktörler olan fiziksel bozukluk faktörlerini ve hastalığı etkileyen psikolojik ve sosyal faktörleri birleştirmiştir. Bu model fiziksel, psikolojik ve sosyal nedenlerin, ağrı ve ağrı disfonksiyonunun oluşmasında dinamik ve çok seviyeli olarak etkileşimini ortaya koymuştur (Şekil 2). Biyo-psiko-sosyal model; nozisepsiyon, ağrı algısı, ağrıya değer biçme gibi intrensek kişisel faktörler ile ağrıya cevap olarak gösterilen davranışlar, kişinin ailevi durumu, işsel durumu, sosyal sağlık sistemi içindeki durumu gibi TMD'de etkili ekstrensek kişisel faktörleri tanımlamıştır. Etyolojide fiziksel, psikolojik ve psikososyal faktörleri içeren entegre bir kavram olan biyopsikososyal modelin tanımlanmasının ardından daha sonraki yıllarda, bu görüşü destekleyen; TMD'nin anlaşılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır (3).



Şekil 2. Temporomandibular düzensizliklerin etyolojisindeki biyopsikososyal konseptlerin özeti (3).

Temporomandibular bölgede fonksiyonel bozukluğu olan hastalarla gerilim tipi baş ağrısı, bel ağrısı veya artritik ağrı gibi kronik kas iskelet ağrı bozukluğu olan hastaların benzer psikolojik profil ve fonksiyon bozukluğuna sahip oldukları gösterilmiştir (38). Ayrıca kronik miyoartropatik ağrı (TMD ile eş anlamlı olarak kullanılmış) ile fibromiyalji sendromu (FMS), gerilim tipi baş ağrısı, irritable barsak sendromu, kronik interstsiyel sistit ve premenstürel sendrom gibi diğer stres ilişkili durumların birliktelik gösterebileceği rapor edilmiştir (39, 40, 41, 42). Bu durum, stres ilişkili bozukluklar ile TMD arasında etyolojik açıdan ortak bir patofizyolojik bozukluk olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (43). FMS ve kronik yorgunluk sendromu (CFS) (44), whiplash-ilişkili bozukluk (45), kronik pelvik ağrı (46), bel ağrısı (47), irritable barsak sendromu (48), kronik veya travmatik strese maruziyet (49) gibi kronik ağrı ve yorgunluk semptomları olan hastalarda ve travmaya uğramış kişilerde HPA aksın negatif feedback duyarlılığında bozukluk; azalma veya artma olduğu gösterilmiştir (44, 50).

Temporomandibular düzensizliklerin etyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış olup, hastalığın gelişiminde, pek çok faktörün rolü olduğu sanılmaktadır. Sonuçta multifaktöriyel ve çok yönlü olan bu hastalığa yaklaşım, ayrıntılı bir değerlendirme gerektirmektedir. Bu nedenle problemin kaynağının anlaşılabilmesi için, öykü alımı ve hastaların fizik muayeneleri dikkatli yapılmalıdır (31). Hastalığa ait etyolojik faktörlerin iyi tanımlanması, TMD'li hastaya yaklaşım konusunda yarar sağlayacaktır.

2.2.4. Temporomandibular düzensizliklerin teşhisi

Yapılan çalışmalar, TMD tanısının; klinik değerlendirme, uluslararası sınıflandırma şeması ve standardize klinik testlere dayalı olması gerektiğini ortaya koymaktadır. Görüntüleme teknikleri, TME iç yapısı hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlar. TMD teşhisinin koyulabilmesi hastanın hikâyesi, fiziksel muayenesi ile davranışsal ve psikolojik değerlendirmesini gerektirir (25, 51). Ağız açıklığı, açma yönü, eksentrik çene hareketlerinin yönü, palpasyon ile kaslarda, çene ekleminde ağrı olup olmadığı gibi nesnel bulguları içerdiği kadar detaylı ağrı ve çene fonksiyon hikâyesini de içermelidir. TME sesleri tanımlanmalı ve bulgularla ilişkilendirilmedir. Psikolojik ve davranışsal faktörlerin fiziksel değişimler kadar önemli olduğu unutulmamalıdır (25).

Kas, eklem ve diskteki fiziksel bulgular kadar davranış ve psikolojik durumun da değerlendirildiği "çift yönlü teşhis" yaklaşımı TMD'nin doğru teşhisinde güncel bilimsel temelli standardı oluşturur (25, 51, 52).

Temporomandibular eklem ve ilişkili yapıların görüntülenmesinde konvansiyonel radyografi, ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir (53). Konvansiyonel radyografi, TMD'de kemiksel çene yapısının değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olup, BT ve MRG gibi daha ileri tetkikler, klinik bulgular ışığında, konvansiyonel radyografi temelinde yardımcı olabilir. MRG son zamanlarda sıkça kullanılan eklem fonksiyonunun direkt olarak görüntülenmesine ve diskin morfolojisi ve ağız açık-kapalı pozisyonlarda iken lokalizasyonunun değerlendirilmesine imkân veren bir yöntemdir (54). USG; eklem içi efüzyon artışı, kondiler erezyonlar ve disk deplasmanlarının görüntülenmesinde kullanılabilir (55).

2.2.5. Temporomandibular düzensizlikler tanı kriterleri ve sınıflandırma

Temporomandibular düzensizlikler ile ilgili günümüze kadar pek çok sınıflandırma yapılmıştır. Laskin (24) 1983'de, Amerikan Diş hekimleri Birliği konferansında, TMD'yi akut kas rahatsızlıkları, disk bozuklukları, inflamatuar bozukluklar, kronik mandibular hipomobilite, büyüme bozuklukları olarak sınıflamıştır.

Eversole ve Machado (56)'nun 1985'de yaptığı sınıflama, klinik ve bilimsel çalışmalarda kullanmaya daha uygun bir sınıflama şeması olarak kabul görmüştür. TMD, üç ana başlıkta; miyojenik yüz ağrısı, internal derangementler, dejeneratif eklem hastalığı olarak sınıflandırılmıştır.

Temporomandibular düzensizlikler, 1987 yılında Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi'nin işbirliği ile Uluslararası Baş Ağrısı Birliği tarafından hazırlanan sınıflamada yer almıştır. Bu sınıflamanın Okeson tarafından modifiye edilmiş şeklinde TMD, çiğneme kası rahatsızlıkları, temporomandibular eklem rahatsızlıkları, kronik mandibular hipomobilite ve gelişimsel rahatsızlıklar olarak dört başlık altında sınıflandırılmıştır (57).

Dworkin ve arkadaşları (25) 1992 yılında, temporomandibular düzensizlikler için araştırma teşhis kriterleri (TMD/ATK) ile birlikte hastalığın sınıflamasını da tanımlamışlardır.

Hasanain ve arkadaşları (58) 2009'da, TMD/ATK'nın rutin klinik pratikte kullanımının zor olduğunu belirterek, TMD/ATK'ya göre kullanımının daha pratik ve hızlı olduğunu öne sürdükleri "Temporomandibular Düzensizlikler /Klinik Muayene Protokolü"nü (TMD/KMP) önermişlerdir. Ancak henüz geçerlilik ve güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışmalar mevcut değildir.

Çalışmamızda; geçerlilik ve güvenilirliği klinik çalışmalarla gösterilmiş olan, temporomandibular düzensizlikler için araştırma teşhis kriterleri (TMD/ATK) kullanıldı (25, 52). TMD/ATK; Amerika Ulusal Dental ve Kraniofasiyal Araştırma Enstitüsü ve uluslararası bir araştırma uzmanları ekibi tarafından, Dworkin ve arkadaşlarının önderliğinde yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilmiştir (25). TMD/ATK biyopsikososyal model içinde tanı ve sınıflandırma yapan iki eksenli bir sistemdir:

Eksen I- Çiğneme kasları, TME ve/veya ilişkili yapıların rahatsızlıklarını teşhis etmeye yarayan kriterler içerir (EK 1).

Eksen II- TMD ağrısının şiddeti, ağrı nedeniyle yetersizlik, depresyon ve somatizasyon (fiziksel bir nedene bağlı olmayan ruhsal gerilimlerin meydana getirdiği semptomlar) gibi ağrının ve psikolojik rahatsızlıkların, psikososyal bozuklukların değerlendirilmesine yönelik kriterler içerir (EK 2).

Araştırmalarda kullanılmak üzere standardize edilmiş kriterler sağlayan TMD/ATK; TMD var veya yok şeklinde yüzeysel bir yargıya varılmasını sağlamak yerine, TMD alt gruplarının teşhisi için de kriterler tanımlar. Bu kriterler birden fazla alt grup TMD'si olan hastalar için her bir teşhisin ayrı ayrı konulmasına da olanak sağlar. TMD/ATK ile ilgili ayrıntılı bilgiler ve uygulamalı video görüntüleri ile eksen I ve II formlarının nasıl değerlendirildiği, "*http://rdc-tmdinternational.org*" (59) uluslararası resmî internet sitesinde bulunmaktadır.

Bu sınıflamada yer almayan daha az rastlanan rahatsızlıklar da vardır ancak teşhis edilmeleri için güvenilir veriler henüz mevcut olmadığından bu rahatsızlıklar için standart kriterler oluşturulamamıştır. Bu rahatsızlıklar sınıflamada yer almamış, bunun yerine bu rahatsızlıklarla ilgili genel yönlendirmeler verilmiştir. Eklem ve kas ile ilgili olabilecek bu durumlar; kas spazmı, kontraktür ve miyozit olabilir. Kas spazmı, devamlı kas kasılması ile karakterizedir. Kontraktür, pasif germede üstesinden gelinemeyen sertlik nedeniyle kısıtlanmış çene hareketleri ile karakterizedir. Miyozit, bilinen bir travma ve enfeksiyonla birlikte spesifik bir kasta yaygın hassasiyet ile karakterizedir (60). Ayrıca TME artraljisi ile birlikte vücuttaki diğer eklemlerde de şikâyetler varsa sistemik poliartritik durumlar açısından değerlendirme yapmak gerekir. Akut vakalar (yüzüne veya çenesine aldığı travma nedeniyle) muhtemel akut travmatik TME artropatisi şüphesiyle muayene edilmelidir. Bu hastalarda etkilenen TME'de ağrı ve hassasiyet, çene hareketlerinde kısıtlılık, eklem içi basınçtan dolayı etkilenen tarafta karşılıklı diş temaslarında azalma veya yetersizlik olabilir.

Temporomandibular düzensizlikler/ Araştırma teşhis kriterleri formu; TMD’nin teşhis edilmesinde kullanılacak kriterleri belirlemiş ve bu sisteme göre TMD üç ana grupta sınıflanmıştır:

Grup I: Kas Rahatsızlıkları

I a) Miyofasiyal ağrı

I b) Ağız açmada kısıtlılık olan miyofasiyal ağrı

Grup II: Disk Deplasmanları

II a) Redüksiyonlu disk deplasmanı

II b) Ağız açmada kısıtlılık olan reduksiyonsuz disk deplasmanı

II c) Ağız açmada kısıtlılık olmayan reduksiyonsuz disk deplasmanı

Grup III: Artralji, Artrit, Artroz

III a) Artralji

III b) TME'nin osteoartriti

III c) TME'nin osteoartrozu

Kas rahatsızlıkları; kas, tendon veya fasyalarda lokalize hassas noktalar (tetik noktalar) ile karakterize bölgesel ağrıdır. Miyofasial ağrıda bir grup kasta kasılma olur. Tetik noktalar aktif veya latent olabilir. Aktif tetik noktalar palpe edildiklerinde ağrı oluşturabilecekleri gibi provoke edildiklerinde tipik bölgesel yansıyan ağrı paternleri oluşturabilirler. Latent tetik noktalar ise palpasyonla hassas değildir ve yansıyan ağrı oluşturmazlar (57,61).

Disk deplasmanları genellikle iç düzensizlikle eş anlamlı olarak kullanılmakla birlikte, iç düzensizliğin bir tipidir (62). Disk deplasmanları; redüksiyonlu disk deplasmanı, ağız açmada kısıtlılık olan redüksiyonsuz disk deplasmanı, ağız açmada kısıtlılık olmayan redüksiyonsuz disk deplasmanı olarak gruplandırılır. Kondile göre yanlış pozisyonda olan disk, ağız açma esnasında yakalanabiliyorsa, bu durum “Redüksiyonlu Disk Deplasmanı” olarak isimlendirilir. Redüksiyonlu disk deplasmanının klinik bulguları; açmanın ve kapamanın değişik pozisyonlarında meydana gelen karşılıklı klik olması, lateral veya protruziv hareketler sırasında oluşan klik olması, alt çene protruziv pozisyonda açılıp kapatıldığında, klik sesinin kaybolmasıdır. Ağız açma sırasında etkilenen tarafa doğru deviasyon, açma kliğinden önce kontralateral tarafa sınırlı lateral hareket, eklem hareketleriyle artan ağrı, kondil-disk ilişkisi normale döndüğünde bütün çene hareketlerinin hiçbir kısıtlama olmadan yapılabilmesi klinik bulgulara eşlik edebilir. Redüksiyonsuz disk deplasmanı, diskin kondilden uzaklaştığı ve kondil hareketleri sırasında normal pozisyonuna dönemediği klinik durumdur (25, 57, 61, 63).

Artralji; TME’nin eklem kapsülü veya sinovyal tabakasındaki ağrı veya hassasiyet (sinovit, kapsülit) olarak tanımlanır (63).

Eklem yapılarının dejenerasyonu sonucu oluşan osteoartrit, yavaş ilerleyen bir rahatsızlık olup palpasyonda ağrı, sürtünme sesi, ağız açmada kısıtlılık ve etkilenen tarafa deviasyon ile birlikte olabilir. Eklem yüzeylerindeki adaptif kapasitede azalma ve/veya ekleme olan fonksiyonel yüklenme sonucu oluşan disfonksiyonel remodeling sürecinin, TMD osteoartritinde rol aldığı düşünülmektedir (64). Kaba

sürtünme sesi teşhise yardımcı olmakla birlikte, teşhisin doğrulanması için ağrı varlığı ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımı gereklidir (57, 63).

Eklem formunun ve yapılarının bozulduğu, eklemin dejeneratif rahatsızlığı olan osteoartroz, non-inflamatuar orjinlidir. Ekleme gelen stres ile fizyolojik şok emicilerin (yumuşak dokular, kıkırdak ve kemik) yüklenme stresini başarılı olarak dağıtamaması sonucu oluşan fizyolojik dengesizliğin patofizyolojide rolü olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak ağrı yoktur. Dejenerasyonun sonucu olarak muhtemelen krepitus (sürtünme sesi), genellikle ağız açmada kısıtlılık ve etkilenen tarafa deviasyon görülebilir. İleri safhalarda radyografik olarak kemikte yapısal değişiklikler gözlenebilir, ancak kıkırdaktaki dejenerasyon biyopsi veya artroskopi ile görülebilir (57, 61).

2.2.6. Temporomandibular düzensizliklerde tedavi yaklaşımları

Temporomandibular düzensizliklerde tedavi yaklaşımları geçmişteki mekanik dental konseptlerden biyolojik, psikolojik ve sosyal ve medikal konseptlere doğru gelişim göstermektedir. Tedavide multidisipliner yaklaşım çok önemli olup kombine tedaviler önerilmektedir. Hastada birden fazla TMD alt tipi olabileceği de unutulmamalı ve her bozukluğa yönelik etyolojik faktörler göz önüne bulundurulmalıdır. Genellikle kombine konservatif yöntemlerle başlanır, cerrahi ise son seçenek olarak tercih edilmektedir. TMD’de konservatif tedavi seçenekleri; hastanın eğitimi ve kendi kendine koruma, davranışsal tedavi, ilaç tedavisi ve intraartiküler enjeksiyonlar, fizik tedavi, manüel manüplasyon, oklüzal splint tedavisidir. Konservatif olmayan tedaviler ise; artrosentez ve cerrahi yöntemlerdir (65, 66).

2.3. HİPOTALAMO-HİPOFİZER AKS

1940’lı yıllardan sonra hipotalamusun, ön hipofiz hormon salınımında santral role sahip olduğunun bulunmasıyla, beyin ve endokrin sistemin birbirleriyle bağlantılı olduğu anlaşılmıştır. Hipotalamus histolojik olarak, geniş (magnoselüler) ve küçük (parvoselüler) nöronlar olmak üzere iki tip nöron içerir. Magnoselüler nöronlar; arjinin vazopressin (AVP) ile nörofizin II ve oksitosin ile nörofizin I sekrete eden

nöronlar olmak üzere iki sınıftır. Hipotalamustan salınan hipofizotropik hormonlar; gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH), kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH), tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH), prolaktin-serbestleştirici hormon (PRH), prolaktin-salımını inhibe edici hormon (PİH) , growth hormon-serbestleştirici hormon (GHRH), growth hormon salınımını inhibe edici hormon (somatostatin)'dur.

Hipofiz bezi, anatomik olarak adenohipofiz ve nörohipofiz denilen iki parçadan oluşur. Ön hipofizden; folikül-stimülan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), pro-opiyomelanokortin (POMC; adrenokortikotropik hormon ve beta-endorfini içerir), tiroid stümülan hormon (TSH), prolaktin (PRL), growth (büyüme) hormon (GH) salınır ve her bir hormonun salınımı bir veya daha fazla hipotalamik nöropeptidin ve pek çok diğer klasik nörotransmitterin kontrolü altındadır (67). Hipofiz bezi diğer endokrin bezlerin fonksiyonlarını düzenler. Ön hipofiz hormonlarına ait hedef endokrin bezler Tablo 1'de gösterilmiştir (68).

Hipotalamo-hipofizer aks için bazal değerlendirme tropik hormon ve hedef hormon seviyelerini içermelidir. Daha sonra ise araştırılan veya şüphelenilen endokrin bezin, hipo veya hiper fonksiyonu olup olmadığına bakılır. Stimülasyon testleri hipo fonksiyonu, süpresyon testleri ise hiper fonksiyonu ortaya çıkarır (68).

Tablo 1. Ön hipofizden salgılanan hormonlar ve hedef bezler (68)

Pituiter Hormon	**Hedef Bez**	**Feedback Hormonu**
Growth hormon (GH)	Karaciğer, kemik, adipozitler ve diğer dokular	IGF-1
Luteinizan hormon (LH)	Gonad	Testosteron (erkek) Östradiol (kadın)
Folikül-stimülan hormon (FSH)	Gonad	Testosteron (erkek) Östradiol (kadın)
Tiroid stümülan hormon (TSH)	Tiroid	T4, T3
Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Adrenal	Kortizol
Prolaktin	Meme	Bilinmiyor

Bu bölümde hipotalamo-hipofizer aks ile ilgili özellikle GH (Büyüme Hormonu) eksikliği üzerinde durulacaktır.

2.4. GROWTH HORMON (BÜYÜME HORMONU) EKSİKLİĞİ

Growth hormon, pituiter somatotroplardan pulsatil olarak salınır. GH salınımı, hipotalamik somatostatinin tonik inhibisyonu ve pulsatil GHRH sekresyonunun kontrolü altında olup; hipotalamik GHRH ve mideden salınan girelin GH salınımını artırırken; somatostatin GH salınımı üzerine negatif etkilidir. İGF-1 ve glukokortikoidler gibi pek çok sistemik faktör de GH salınımını azaltırlar. GH salınımının yaklaşık %70' i yavaş dalga uykusunun ilk saatlerinde olmaktadır (69, 70).

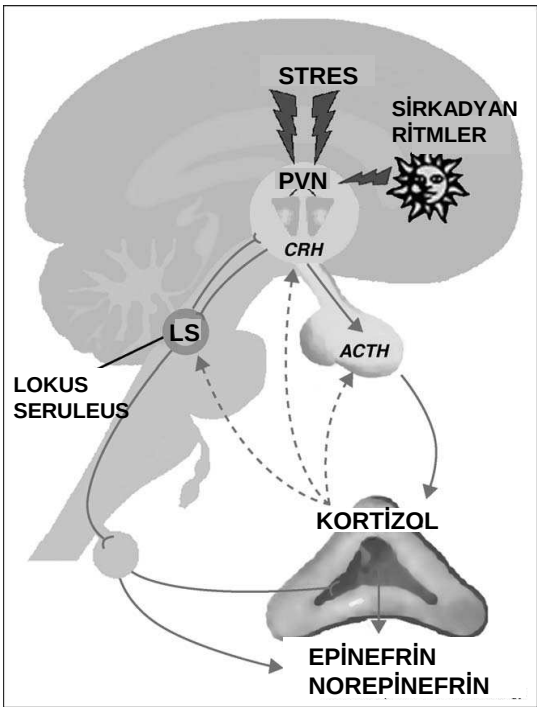
Growth hormon, etkilerini İGF sistemi (İGF-I, İGF-II, İGF-bağlayıcı proteinler, İGF-reseptör) aracılığıyla veya direk GH etkisi ile İGF'den bağımsız olarak da gösterebilir (71). Yarı ömrünün çok kısa olması, salınımının pulsatil olması, daha çok gece veya egzersiz sonrası salınması nedeniyle, tek başına GH düzeyi ölçümü faydasızdır ve pratik değildir (70). İnsülinle indüklenmiş hipoglisemi testi, GH eksikliğini tespit etmede kullanılan standart testtir. Diğer stimülasyon testleri; GH-serbestleştici faktör, arjinin, L-dopa veya glukagon verilerek yapılır (68). Erişkin GH yetmezliğinin tespiti için stimülasyon testleri veya İGF-1 düzeyleri ölçümü önerilmektedir. İGF-1'in yarı ömrü yaklaşık 22 saat olup minimal diürnal varyasyon gösterir (70). İGF-1; GH'nin sekretuar durumuyla ilgili iyi bir göstergedir. Normalin altındaki serum İGF-1 düzeyleri, GH eksikliği için anlamlıdır ancak normal İGF-1 düzeyleri GH eksikliğini ekarte ettirmez (72).

Growth hormon, güçlü metabolik bir hormon olup eksikliğinde; trunkal obezite, yağsız vücut kitlesinde azalma, vücut yağında artma, extraselüler sıvıda azalma, soğuk intoleransı, egzersiz kapasitesi ve kardiyak kapasitede azalma, yorgunluk, depresif duygu durumu, enerjide azalma, sosyal izolasyon durumunda artış, emosyonel reaksiyonlarda bozukluk ve anksiyete de artış gibi psikiyatrik problemler, ciltte incelme ve kuruma, kemik mineral dansitesinde azalma olabilir (70, 72). Yetişkin GH yetmezliğine götüren, suboptimal GH sekresyonlarının; kronik inflamatuar hastalıkların oluşum safhası, kronik kortikosteroid kullanımı ve

fibromiyalji ile birlikte bulunabileceğine dair artan fikir birliği mevcuttur (70). GH tedavisinin fibromiyaljili hastalarda semptom ve bulguları azalttığı ve iyi tolere edildiği görülmüştür (73).

2.5. HİPOTALAMO-PİTUİTER-ADRENAL (HPA) AKS

Stres sisteminin kontrolü başlıca; hipotalamus, beyin sapı ve lokus seruleus-norepinefrin sistemi tarafından sağlanır (Şekil 3) (74). Stres durumunda organizma, hemostazı sağlamak için tehlikeye yanıt olarak bu sistem tarafından çeşitli koruyucu yanıtlar oluşturur.



Şekil 3. Hipotalamo-pituiter-adrenal aksın şematik olarak gösterilmesi (74) PVN: paraventriküler nükleuslar, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, CRH: kortikotropin-serbestleştirici hormon

Bu sisteme ait santral etkili faktörler; hipotalamik hormonlar olan AVP, CRH ile pro-opiomelanokortin kaynaklı peptidler, beyin sapı kökenli norepinefrin ve periferal etkili faktörler ise; glukokortikoidler, norepinefrin ve epinefrindir. Beynin kognütif ve korku sistemleri, uyku-uyanıklık merkezleri yanında büyüme ve üreme sistemleri, tiroid hormon aksı ve gastrointestinal, kardiyorespiratuar, metabolik ve immün sistem; stres sisteminin kontrolü altındadır. Sonuçta bu sisteme ait disfonksiyonlar

büyüme, gelişme, davranış ve metabolizmayı bozarak, çeşitli akut ve kronik bozukluklara neden olurlar. Modern toplumlarda stresli hayat koşulları, özellikle stres ilişkili bozukluklara zemin hazırlamaktadır (7).

Hipotalamik CRH ve AVP ile hipofizden salınan ACTH ve adrenal glukokortikoidler HPA aksı oluştururlar (75). HPA aksın aktivasyonu hipotalamusun paraventriküler nükleuslarından CRH salınımı ile başlar (76). Strese karşı cevap olarak hipotalamustan salınan CRH, ACTH'ın sentez ve salınımını stimüle eder. CRH, HPA aksın ritmini düzenlemede ve stres durumlarında hipofizin artmış ACTH cevabında önemlidir (77). Paraventriküler çekirdeklerin, parvoselüler sinir uçlarından salınan AVP de hipofizden ACTH salınımını uyarır. Ancak bu AVP, magnoselüler sinir uçlarından salınan ve karaciğerden serbest su klirensini sağlayan AVP'den farklıdır (78). Bu şekilde sirkadyan ritimle, portal sisteme senkronize bir şekilde salgılanan CRH ve AVP, sabah erken saatlarinde ACTH ve kortizol seviyelerinin artmasına neden olurlar. Bu diürnal ritim stres durumunda bozulabilir. Dolaşımdaki ACTH ise adrenal kortexten; HPA aksın son mediyatörü olan ve strese adaptif cevapta kritik rolü olan glukokortikoid salınımını uyarır. Glukokortikoidler de yaygın olarak bulunan; glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla yaşamsal metabolik olaylarda rol alırlar. Glukokortikoidler, hipotalamus ve hipofiz düzeyi ve daha yüksek beyin merkezlerini, negatif feedback mekanizması ile kontrol ederek; bazal HPA aks aktivitesinde ve stres cevabının uygun biçimde sonlandırılmasında kritik rol alırlar (74) . Bu sistemde strese cevap olarak salınan CRH ve AVP'nin salınımları, çeşitli hormonal ve nöronal inputlarla kontrol edilmektedir. Glukokortikoid negatif feedback mekanizması, aynı zamanda parvoselüler nöronlara direk etki ile CRH ve AVP'yi de süprese eder. Ayrıca son zamanlarda tanımlanan bir negatif feedback mekanizması da; glukokortikoidlerin hipotalamustaki CRH'yı, çok sayıda glukokortikoid reseptörü eksprese eden hipokampüsten gelen inputlarla inhibe ettiği şeklindedir (76, 78).

2.6. HPA AKS FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Hipotalamo-pituiter-adrenal aksa ait fonksiyonel yetmezliğin tespiti için ilk önce bazal kortizol, ACTH, DHEA veya DHEAS seviyeleri ölçülmelidir. Adrenal bozukluğun tanısında DHEA veya DHEAS'ın önemi tam olarak bilinmemektedir. O

nedenle rutinde bakılmamaktadır. HPA aks fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sık olarak dinamik testler kullanılmaktadır. HPA aks fonksiyonlarının değerlendirilmesinde İTT, kısa ACTH (standart veya hızlı, 250 µg'lık) stimülasyon testi, düşük doz ACTH (1 µg) stümülasyon testi, CRH stümülasyon testi, metirapon testi, glukagon testi ve AVP stimülasyon testleri kullanılmaktadır (50, 79).

2.6.1. Serum kortizol düzeyi ölçümü

Sabah serum kortizolü ölçümü, HPA aksın pik endojen aktivasyonunu yansıttığı için, strese maruz kalmayan hastalarda adrenal fonksiyonun bir indeksi olarak kullanılmaktadır. Hastadan sabah saat 06-08 arası alınan kanda ölçüm yapılır (80). Sabah bazal serum kortizolü ölçümü, provakatif test yapılacak vakaların sayısını azaltmaktadır. Adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda yapılacak ilk testtir (81). Normal şartlarda sabah ölçülen serum kortizol düzeyi 250-690 nmol/L (9-25µg/dl)'dir (82).

2.6.2. İnsülin tolerans testi (İTT)

HPA aksın değerlendirilmesinde ve sekonder adrenal yetmezliğin gösterilmesinde standart testtir (83). ACTH ve GH rezervini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Test sırasında, hipoglisemi semptomları olması ve plazma glukozunun 40 mg/dl'nin altında olması gerekir. Plazma kortizol seviyesi 20 mg/dl'yi geçmeli ve GH seviyesi 5 mg/L'nin üzerinde olmalıdır. Bu seviyelere ulaşılamamışsa muhtemelen ACTH ve/veya GH eksikliğinden söz edilir (68). Ancak bu test yaşlılarda, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olanlarda ve konvülzif bozukluklarda kontrendikedir (81).

2.6.3. ACTH stimülasyon testi

Test için bazal olarak 0.dakika kortizolü alındıktan sonra sentetik ACTH intravenöz yolla verilir ve ardından 30. ve 60. dakikalarda kan alınarak kortizol düzeyi ölçülür (83). Bu test doğrudan adrenal bezin fonksiyonel durumunu test ederken, dolaylı olarak HPA aksı değerlendirir. 1 µg ACTH'nın, adrenal bezlerden en fazla kortizol yanıtını sağlayabilecek, en düşük doz olduğu belirtilmektedir. Stimülasyon testinde 1μg ACTH dozunun kullanılmasının HPA aks yetmezliğinin, özellikle sekonder

adrenal yetmezlik ve çok hafif HPA aks anormalliklerinin belirlenmesinde 250 μg ACTH testinden daha kullanışlı olduğu öne sürülmektedir (84,85). 1 μg ACTH stimülasyon testinde, serum yerine tükrük kortizolü de kullanılabilir. Tükrük kortizolünün sensitivitesi ve spesifitesi daha düşüktür; serum kortizolüne üstünlüğü yoktur, ancak yalnızca östrojen tedavisi alan kadınlarda serum yerine tükrük kortizolünün kullanılması daha üstündür (86).

2.6.4. Metirapon testi

Metirapon, adrenal bir enzim olan ve 11-deoksikortizolü kortizole çeviren; 11beta-hidroksilazı inhibe eder. 30 mg/kg (maximum 3 gr) olarak gece yarısı hafif bir yemekle birlikte verilir. Sağlıklı bireylerde, HPA aksın feedback mekanizması nedeniyle, metirapon verildikten sonra sabah 08.00'da bakılan 11-deoksikortizol düzeyleri artar ve serum kortizolü 230 nmol/L'nin altında kalır. Sekonder adrenal yetmezlik durumunda ise 200 nmol/L'yi geçmez (83). İnsülin hipoglisemisinin risklerinden dolayı, sekonder adrenal yetmezlik düşünülen hastalar için alternatif olarak İTT yerine kullanılabilir (81). Ancak ciddi kortizol yetmezliği olanlarda metirapon testi ile adrenal kriz gelişebileceğinden dolayı, test yapılmadan önce bakılan sabah kortizol konsantrasyonlarının 200 nmol/L'nin üzerinde olması gerekir (83).

2.6.5. Glukagon stimülasyon testi

Glukagonla indüklenmiş kortizol salınımının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Glukagonun intramuskuler veya subkutan verilmesinden sonra hipofizdeki hücrelerden ACTH ve GH salınımı indüklenir (87).

2.7. ARTMIŞ ADRENAL FONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI

Endojen hiperkortizoleminin klinik ve biyokimyasal sonuçlarının görüldüğü veya hiperkortizolemiden şüphelenilen hastalar, adrenal fonksiyonlar açısından değerlendirilmelidir. Özellikle kortizol yüksekliğinin sınırda olduğu hastalarda bu değerlendirme önem taşır. Kullanılan başlıca tarama testleri; plazma kortizol sirkadiyen ritmi, idrar serbest kortizol düzeyi ölçümü, tükrük kortizol düzeyi ölçümü,

pituiter-adrenal supresyon testleri olan bir gecelik deksametazon supresyon testi ve düşük doz 48 saatlik deksametazon supresyon testidir (78).

1 mg'lık (bir gecelik) dexametazon supresyon testi (DST) basit bir tarama testidir. 1 mg dekzametazon sıklıkla gece 23.00 ile 24.00 arasında verilir ve ertesi sabah 08.00 ile 09.00 arasında kortizol ölçülür. 1,5 veya 2 mg dekzametazon verilerek yapıldığında testin doğruluğu artmaz. Araştırmalarda bir gecelik 1 mg'lık DST için, radiyoimmünassay (RİA) ile bakılan, suprese olan serum kortizolü cut-off değerleri 3.6-7.2 µg/dL (100-200 nmol/L) arasında rapor edilmiştir. Normal serum kortizol cevabı 5 µg/dL (140 nmol/L)'nin altında olmalıdır. Uzmanlar testin sensitivitesini artırmak için dekzametazon sonrası serum kortizolü cut-off değerlerinin 1.8 µg/dL (50 nmol/L)' nin altının alınmasını önermektedir (88, 89).

Düşük doz 48 saatlik deksametazon supresyon testinde; iki gün boyunca 6 saatte bir 0,5 mg deksametazon (2mg/gün, 2 gün süreyle) verilir. Normal bireylerde ACTH ve kortizol sekresyonu baskılanır. Plazma kortizol seviyesinin 50 nmol/L (1,8 µg/dL)'den düşük olması veya iki günlük testle idrarda serbest kortizol düzeylerinin 27 nmol/24 saat (veya 10 µg /24 saat)'ten düşük olması Cushing sendromunu dışlarken, iki günlük testle idrarda bakılan serbest kortizol düzeylerinin bazal değere göre %50'den az baskılanmış olması ve 17 hidroksikortikosteroid atılımının > 4 mg/dl bulunması Cushing sendromunu düşündürür (78, 89).

2.8. DEHİDROEPİANDROSTERON-SÜLFAT (DHEAS)

Erişkinlerde DHEA ve sülfat eklenmiş metaboliti olan DHEAS, adrenal korteksin zona retikularisinde sentezlenip salgılanır. DHEA ayrıca over ve testislerde de sentez edilir. DHEA aktif form olup, DHEAS enzimatik yollarla çevresel dokularda DHEA'ya çevrilir. DHEAS'ın yarılanma süresi yaklaşık 10-20 saat olup plazma seviyeleri çok değişiklik göstermez. DHEA'nın yarılanma süresi ise yaklaşık 1-3 saattir olup ACTH ile bağlantılı sirkadiyen bir salınımı vardır. Zayıf etkili androjenler olsalar da androjen reseptörlerine bağlandıklarına dair bulgu yoktur. Ancak DHEA ve DHEAS, androstenediona, güçlü androjenlere ve östrojenlere dönüşebilirler. Yirmili yaşların ortalarında kanda pik seviyelere ulaşırken, yaşla birlikte yaşlanmayla ilişkili hastalıkların ortaya çıkış zamanlarında plazma seviyeleri

azalır. Dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron-sülfat ve metabolitlerinin anti inflamatuvar, immunmodülatör, anti-glukokortikoid, anti-oksidan etkilerinin olduğu, beyinde de sentezlendiği, beyin fonksiyon ve gelişimde rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Nöronlar üzerinde koruyucu, büyümelerine katkı sağlayıcı ve yaşam sürelerin uzaması üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (90). Seks hormonlarının her iki cinste de ruh durumu ve iyilik hali üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. DHEAS'ın beyinde ve özellikle hipotalamik bölgede serotonin seviyesini artırdığı gösterilmiştir. DHEA'nın, uyarıcı etkili maddelerin bağlandığı N-metil-D-aspartat reseptörüne bağlanıp benzer bir etki ortaya çıkardığı düşünülmektedir. DHEA ve DHEAS'ın etkiledikleri çeşitli reseptörler üzerinden insanların ruh durumu ve iyilik halini değiştirebildikleri ve reseptör düzeyinde antidepresif etki gösterebilecekleri düşünülmektedir (91). Ayrıca serum DHEAS seviyelerindeki azalmanın psikososyal stres, hayat memnuniyetinde azalma ve fonksiyonel kısıtlanmalar, kişisel stres ve anksiyete ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde DHEAS seviyelerinin yüksek olması; fonksiyonellik, bağımsız biçimde yaşam isteğinde artış ve organik beyin sendromunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Genel olarak DHEAS'ın, insanların yaşamdan aldıkları keyfin ve yaşam kalitesinin artmasını sağladığı düşünülmektedir (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma, Ocak 2009 – Aralık 2009 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve TMD/ATK'ya göre TMD tanısı alan 17 hasta ve kontrol grubu olarak 15 sağlıklı gönüllü ile yapıldı.

Enfeksiyöz hastalıklar, inflamatuar romatolojik hastalıklar, kardiyo-pulmoner, böbrek ve karaciğer hastalıkları, malignensi, epilepsi, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, hipofiz hastalıkları, klinik olarak FMS, CFS ve tanı konmuş majör psikiatrik hastalık gibi HPA aksını etkileyebilecek hastalığı olanlar, TME ve ilişkili yapılara yönelik cerrahi, travma öyküsü olanlar, kafa travması öyküsü olanlar, kortikosteroid, sitotoksik ajan, fenotiazin, dopaminerjik ilaçlar, antidepresan, beta blokör, östrojen ya da androjen preparatları, oral kontraseptif gibi HPA aksını etkileyen ilaç kullananlar, gebeler ve emziren anneler çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu ise HPA aksını etkileyebilecek herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan; cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi, meslek yönünden benzer 15 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubundan 2 kadın postmenapozal dönemdeydi.

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen B-728 proje numaralı çalışmamız, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan 09/24 karar numarası ile onay almıştır. Çalışmamız "Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi–2001 versiyonu" ve "İyi Klinik Uygulamalar"

prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Aranan şartlara uyan hasta ve kontrollere planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak; çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar, yazılı "Bilgilendirilmiş Katılımcı Onam Belgesi" imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.2. KLİNİK MUAYENE

Sistemik fizik muayene sonrası, temporomandibular bölge muayeneleri TMD/ATK eksen I klinik muayene formuna göre (EK 1), Dworkin ve arkadaşlarının standardize ederek tanımladığı şekilde yapıldı (25, 59).

3.3. EKSEN II ANAMNEZ FORMU (AĞRI BİLGİ FORMU) DEĞERLENDİRİLMESİ

Tipik ağrı yoğunluğu, ağrı nedeniyle kısıtlılık değeri, kısıtlılık günleri, yetersizlik puanı, kronik ağrı şiddetinin sınıflandırılması, depresyon - somatizasyon skorları ve dereceleri TMD/ATK eksen II formu (EK 2) kullanılarak hesaplandı. Formun doldurulması ve tüm hesaplamalar Dworkin ve arkadaşlarının önerdiği şekilde yapıldı (25, 59). Depresyon ve somatizasyon için puanlama sonrası değerlendirmede Türkiye verileri olmadığı için Dworkin ve arkadaşlarının önerdiği cut-off değerleri kullanıldı. Dr. Mehmet Kürkçü tarafından Türkçeye çevrilen ve en son 15 Ağustos 2005 tarihinde yenilenen eksen II formu, Washington Üniversitesi, "Oral Medicine'' Departmanı, Orofasiyal Ağrı Araştırma Grubu tarafından hazırlanan "*http://rdc-tmdinternational.org*" resmî internet sitesinden (59) alınmıştır.

Eksen II ağrı bilgi formu, hasta ve sağlıklı gönüllünün kendisi tarafından, tek başına sessiz bir ortamda dolduruldu ve formu doldururken çevre etkisi dışında kalmalarına özen gösterildi. Sadece okuma-yazma bilmeyen hastaların yanında kendilerine yardımcı olabilecek bir yakınlarının bulunmasına izin verildi.

3.4. RUTİN TETKİKLER ve BAZAL HORMON ÖLÇÜMLERİ

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve yazılı onamları alınan hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımı, biyokimyasal testler, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, romatoid faktör tetkikleri yapıldı. Hasta grubunun ağzı açık ve kapalı TME röntgen grafileri çekildi. Hasta ve kontrol grubunun bazal östrojen (kadınlar için), testesteron (erkekler için), T3, T4, TSH, PRL, FSH, LH, İGF-1 seviyeleri

ölçüldü. Daha sonra katılımcılara 1 mg'lık deksametazon supresyon testi ve 1 µg'lık ACTH stimülasyon testleri yapılarak kortizol ve DHEAS cevapları bakıldı. Testler arasında en az 2 gün ara verildi. Hormonal tetkikler EÜTF Nükleer Tıp ve Biyokimya Anabilim Dalı laboratuarlarında aşağıdaki yöntemlerle değerlendirildi. Hormon tayinleri için elde edilen tüm kanların serumları ayrılarak laboratuar çalışmasına kadar -70 derecede derin dondurucuda saklandı ve toplu olarak çalışıldı.

Kortizol düzeyi; radiyoimmünassay (RIA) yöntemiyle (Diagnostic System Laboratories, Webster, Texas, USA; DSL-2100 kitleri) ölçüldü (intra-assay CV: 8.4, inter- assay CV: 9.1). Normal kortizol değerleri sabah 1-39 µg/dl, öğle sonu 3-18 µg/dl (intra assay CV: 8.4, inter assay CV: 9.1) olarak alındı.

DHEAS düzeyi; RIA yöntemiyle (KS19CT-DHEA-S RIA CT, Pomezia (Roma) Italia) ölçüldü (intra-assay CV: 9.6, inter-assay CV: 9.7). Normal aralık her iki cinste de yetişkinlerde; 1200-3600 ng/ml, menapoz/andropozda: 100-800 ng/ml olarak alındı.

İnsulin-Like Growth Factor-1 (İGF-1); immunoradiometrik assay (IRMA) yöntemi ile (non-extraction IGF-1 with DSL-2800, Diagnostic Systems Laboratories, Inc, Texas, USA) çalışıldı. Normal değerler; 18-20 yaş arası kadınlarda 193-575 ng/ml, erkeklerde 197-956 ng/ml; 20-23 yaş arası kadınlarda 110-521 ng/ml, erkeklerde 215-628 ng/ml; 23-25 yaş arası kadınlarda 129-480 ng/ml, erkeklerde 169-591 ng/ml; 25-30 yaş arası kadınlarda 96-502 ng/ml, erkeklerde 119-476 ng/ml; 30-40 yaş arası kadınlarda 130-354 ng/ml, erkeklerde 100-494 ng/ml; 40-50 yaş arası kadın ve erkeklerde 101-303 ng/ml, 50-70 yaş grubunda 78-258 ng/ml (intra assay CV: 7.0, inter assay CV: 7.4) olarak alındı.

Testesteron; RIA yöntemiyle (BioSource Europe S.A.-Rue de I'Industrie, 8- B-1400 Nivelles, Belgium) çalışıldı. Normal değerler erkeklerde 1.34-6.25 ng/ml olarak alındı (Intra-assay CV:4.6, inter-assay CV: 6.2).

Serbest T3 hormonu (sT3), serbest tiroksin (sT4) hormonu, tiroid stimülan hormon (TSH); Beckman Coulter, UniCel DxI, Access, Immunoassay System cihazında kemiluminesans yöntemi ile Access free T3 (A13422), Access free T4 (A31107B), Access TSH (33820) kitleri kullanılarak çalışıldı. Prolaktin (PRL), follikül stimülan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol; ADVIA Centaur, Siemens,

Immunoassay system cihazında, kemiluminesans yöntemi ile kendilerine ait ADVIA Centaur, Siemens Ready Pack kitleri kullanılarak çalışıldı.

3.5. ACTH STİMÜLASYON TESTİ

Hasta ve kontrol grubundakiler gece 24'den sonra aç bırakıldı, sabah saat 07-08 arasında EÜTF Endokrin Bölümü test odasında, 1 µg ACTH testi başlatıldı. Testler için sentetik ACTH (Synacthen® 0.25 mg, Novartis, Germany) kullanıldı. 250 ml steril serum fizyolojik ile seyreltilerek (1µg/ml) kullanılana kadar +4°C' de saklandı. Test için antekubital bölgeye venöz damar yolu açıldı. Bazal kortizol, DHEAS için 0.dakika kan örneği alındıktan sonra 1 µg ACTH iv olarak uygulandı. 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kortizol ve DEHAS için kan örnekleri alındıktan sonra hemen santrifüj edilerek -70 derecede buzlukta muhafaza edildi. Test yapılan hiçbir katılımcıda istenmeyen yan etki gözlenmedi.

3.6. DEKSAMETAZON SÜPRESYON TESTİ

1 mg'lık (bir gecelik) deksametazon supresyon testi için hastalar ve kontrol grubundakiler gece 23'de oral yolla 2 adet 0,5 mg deksametazon tablet (Dekort ® 0,5 mg/tablet, Deva İlaç, Türkiye) aldılar. Ertesi gün saat 08'de aç karnına, serum kortizol ve DHEAS seviyesinin ölçümü için venöz kan örneği alındıktan sonra hemen santrifüj edilerek -70 derecede dondurucuda saklandı. Test yapılan hiçbir katılımcıda istenmeyen yan etki gözlenmedi.

3.7. İSTATİSTİK

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 15.0 kullanıldı. Değerlerin normal dağılım gösterip göstermediğine "*Kolmogorov-Smirnov Testi*" ile bakıldı. Dağılımı normal olmayan gruplara non-parametrik "*Mann-Whitney U Testi*" uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik testlerden "*t-testi*" kullanıldı. Cinsiyet, meslek dağılımları, depresyon ve somatizasyonun derecelerinin karşılaştırılmasında "*Chi-Square Testi*" kullanıldı. Hormonal analizlerde ACTH uyarımına kortizol cevapları için, trapezoidal yöntemle hesaplanan eğrinin altındaki alan (EAA) değerleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı. Sayısal veriler; ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) olarak verildi. Korelasyon analizleri; normal dağılım gösteren verilerde "*Pearson Testi*", normal dağılım göstermeyen verilerde "*Spearman Testi*" kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya TMD/ATK tanı kriterlerine göre TMD tanısı konulan 17 hasta ile 15 sağlıklı gönüllü kişi alındı. Hasta ve kontrol grubunun temel özellikleri, laboratuar sonuçları ve TMD/ATK eksen I, II form sonuçları aşağıda sunulmuştur**.** Sayısal veriler; ortalama ± standart sapma (minimum-maximum) olarak verilmiştir.

1. Yaş ortalaması: Hasta grubun yaş ortalaması 33,2 ± 11,07 (18 - 52) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 32,8 ± 9,9 (18 - 52) idi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 2). Ayrıca TMD'li kadınların yaş ortalaması; 32 ± 11,5 (18 - 52), kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması ise 34 ± 11,5 (18 - 52) idi. TMD'li kadınların yaş ortalaması ile hasta gruptaki kadınların yaş ortalaması arasında istatiksel açıdan fark yoktu (p>0,05). TMD'li erkeklerin yaş ortalaması; 34 ± 11,0 (21 - 49), kontrol grubundaki erkeklerin yaş ortalaması ise 30 ± 5,8 (23 - 36) idi. TMD'li erkeklerin yaş ortalaması ile hasta gruptaki erkeklerin yaş ortalaması arasında da istatiksel açıdan fark yoktu (p>0,05).

2. Cinsiyet: Hasta grubundaki 17 hastanın; 12'si kadın, 5'i erkekti. Kontrol grubundaki 15 hastanın ise 10'u kadın, 5'i erkekti. İki grubun cinsiyet dağılımları birbirine benzemekteydi (p>0,05). (Tablo 2)

3. Meslek: Hasta grubunun 7'si ev hanımı, 6'sı çalışan, 4'ü diğer gruptan (lise, açık öğretim lise, üniversite, doktora öğrencisi) iken, kontrol grubunun 6'sı ev hanımı, 8'i çalışan, 1'i diğer gruptan (üniversite öğrencisi) idi. Her iki grup meslek bakımından birbirine benzemekteydi (p>0,05).

4. Beden kitle indexi (BKİ): Hasta grubun BKİ ortalaması 21,2 ± 1,01 (20,10 – 24,0) iken, kontrol grubunun 21,5 ± 1,14 (20,07 – 24,20) idi. İki grup arasında BKİ ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu (p>0,05).(Tablo 2)

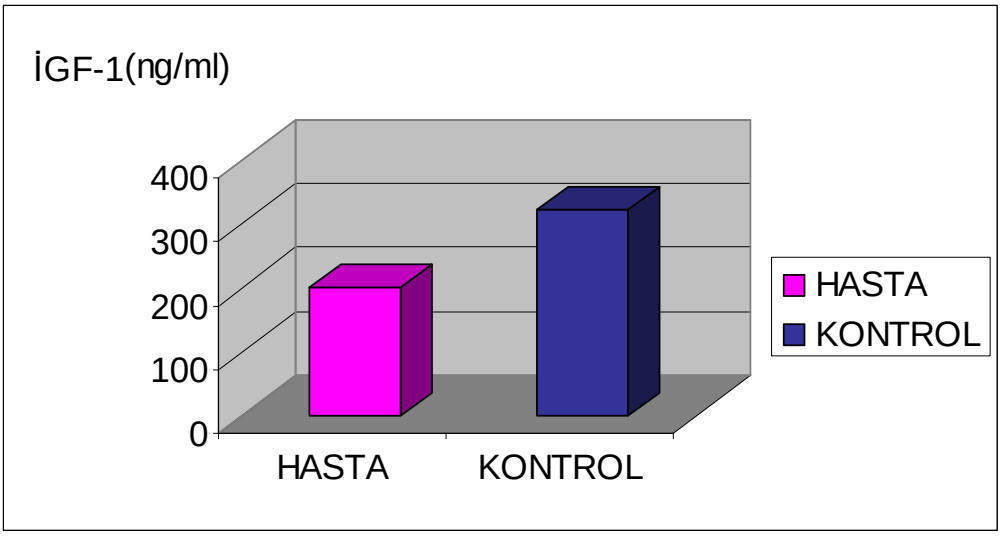
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

		Hasta	Kontrol	p
Sayı (n)		17	15	-
Cinsiyet (n)	Kadın	12	10	>0,05
	Erkek	5	5	>0,05
Yaş (x ± SS)		33,2 ± 11,07	32,8 ± 9,9	>0,05
BKİ (x ± SS) (kg/m^2)		21,2 ± 1,01	21,5 ± 1,14	>0,05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma BKİ: beden kitle indeksi

5. TMD alt grupları ve hastalık süreleri: TMD'li 17 hastanın; 10'u grup Ia-IIIa, 3'ü grup Ib-IIIa, 1'i grup Ia, 1'i grup Ia-IIb-IIIa, 1'i grup Ia-IIc-IIIa, 1'i grup IIb-IIIa idi. Hastalık süreleri ortalama 23,9 ay (4 ay ile 5 yıl arasında) idi.

6. Bazal hormon düzeyleri: sT3, sT4, TSH, LH, FSH, PRL düzeyleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ancak iki grubun İGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında ise hasta grubunun İGF-1 düzeyi ortalaması 202 ± 101 (86 – 404) iken, kontrol grubunun 323 ± 131 (112 – 521) idi. TMD'li hastaların ortalama İGF-1 düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre istatiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,007). (Şekil 4) (Tablo 3)



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun serum İGF-1 düzeyleri

Temporomandibular düzensizliği olan kadın hastalarla, sağlıklı kontrol grubundaki kadın olguların E2 düzeyleri karşılaştırıldığında, kadın hastaların E2 düzeyi ortalaması 99,19 ± 108,7 (0,01 – 347) iken, sağlıklı kadınların 81,29 ± 57,96 (0,01 – 176) idi. Kadın hastalarla sağlıklı kadınlar arasında serum E2 seviyeleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 4)

Temporomandibular düzensizliği olan erkek hastalarla, sağlıklı kontrol grubundaki erkek olguların T düzeyleri karşılaştırıldığında ise, erkek hastaların T düzeyi ortalaması 196 ± 65 (93- 259) iken, sağlıklı erkeklerin 362 ± 116 (205 - 530) idi. Erkek hastaların ortalama T düzeyleri, sağlıklı erkeklere göre istatiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). (Tablo 5)

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun bazal hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (x ± SS) n=17	Kontrol (x ± SS) n=15	p
sT3 (pg/ ml)	2,87 ± 0,23	2,91 ± 0,28	>0,05
sT4 (pg/ ml)	8,48 ± 1,37	8,42 ± 0,86	>0,05
TSH (µU/ml)	1,74 ± 0,86	1,66 ± 0,89	>0,05
İGF-1 (ng/ml)	202 ± 101	323 ± 131	**<0,05**[a]
LH (mIU/ml)	9,68 ± 12,69	9,91 ± 11,36	>0,05
FSH (mIU/ml)	12,59 ± 19,72	13,39 ± 23,01	>0,05
PRL (ng/ml)	9,04 ± 5,40	8,81 ± 5,53	>0,05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma [a]: (p=0,007)

Tablo 4. Hasta grupdaki kadınlar ile kontrol grubundaki kadınların östradiol değerlerinin karşılaştırılması

	TMD (n=12)	Kontrol (n=10)	p
E2 (pg/ ml)	99,19 ± 108,7	81,29 ± 57,96	>0,05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma E2: östradiol

Tablo 5. Hasta grupdaki erkekler ile kontrol grubundaki erkeklerin testesteron değerlerinin karşılaştırılması

	TMD (n=5)	Kontrol (n=5)	p
T (ng/ml)	196 ± 65	362 ± 116	**<0,05**[*]

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma T: testesteron [*]: (p=0,023)

7. Bazal kortizol düzeyleri: Hasta grubun serum bazal kortizol seviyeleri ortalaması 13,55 ± 4,47 (6,09 – 22,93) iken, kontrol grubunun 14,36 ± 3,86 (7,27 – 21,23) idi. İki grup arasında bazal kortizol seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). (Tablo 6)

8. Bazal DHEAS düzeyleri: Hasta grubun serum bazal DHEAS seviyeleri ortalaması 1374 ± 985 (459 – 3835) iken, kontrol grubunun 1892 ± 1237 (374 – 4596) idi. İki grup arasında bazal DHEAS seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). (Tablo 6)

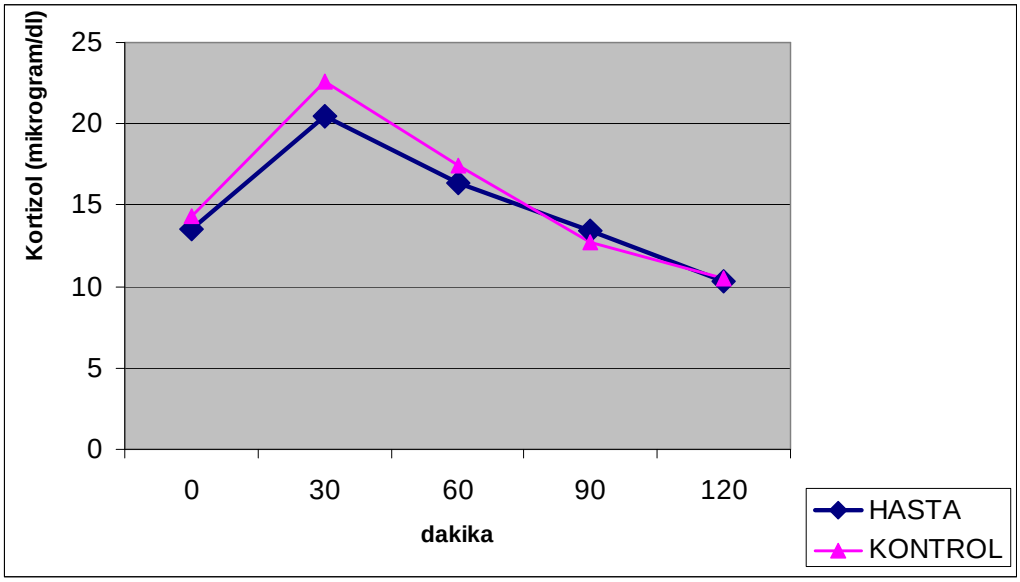
9. DHEAS/Kortizol oranı: Her hasta ve kontrol grubu için serum bazal DEHAS ve bazal kortizol değerlerinin oranı hesaplandı. Hasta grubun DHEAS/Kortizol oranı 109,76 ± 71,82 (20,13 – 321,99) iken, kontrol grubunun 134,56 ± 84,12 (29,01 – 328,88) bulundu. Hasta ve kontrol grubunun DHEAS/Kortizol değerleri benzer bulundu (p>0,05). (Tablo 6)

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun serum bazal kortizol, DHEAS seviyeleri ve DHEAS/ Kortizol oranlarının karşılaştırılması

	Hasta (x ± SS) n=17	Kontrol (x ± SS) n=15	p
Kortizol (µg/dl)	13,55 ± 4,47	14,36 ± 3,86	>0,05
DHEAS (ng/ml)	1374 ± 985	1892 ± 1237,5	>0,05
DHEAS/ Kortizol	109,76 ± 71,82	134,56 ± 84,12	>0,05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma

10. 1 µg ACTH stimülasyon testine kortizol yanıtları: Hasta ve kontrol grubunun 0.dakika ve 1 µg ACTH verildikten sonra 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda bakılan serum kortizol cevapları istatistiksel açıdan benzer bulundu (p>0,05). (Tablo 7) (Şekil 5)



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun 1µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre kortizol cevap grafiği

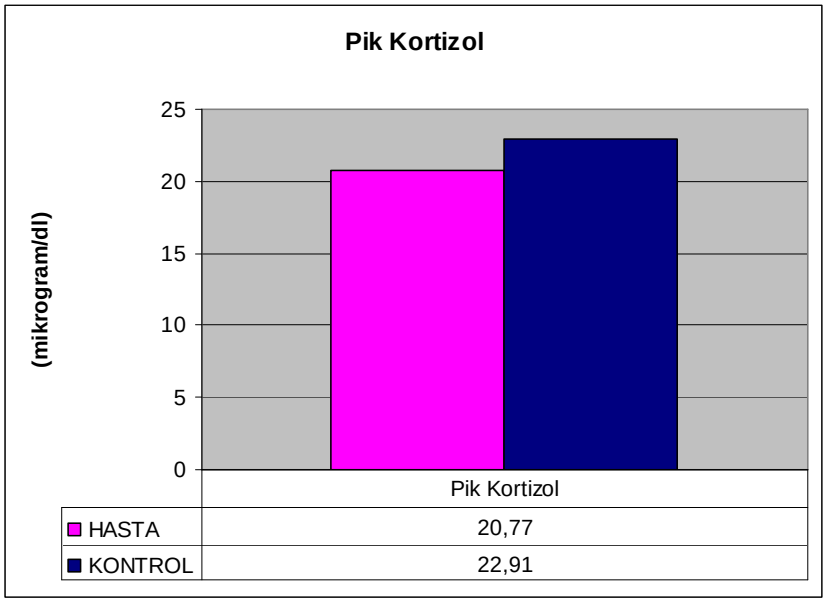
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının 1 µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre kortizol cevaplarının karşılaştırılması

Kortizol (µg/dl)	Hasta (x ± SS) n=17	Kontrol (x ± SS) n=15	p
0.dakika	13,55 ± 4,47	14,36 ± 3,86	>0,05
30. dakika	20,43 ± 3,46	22,64 ± 5,10	>0,05
60. dakika	16,35 ± 2,44	17,41 ± 3,66	>0,05
90. dakika	13,43 ± 3,43	12,76 ± 2,43	>0,05
120. dakika	10,33 ± 2,74	10,46 ± 199	>0,05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma

11. 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları: Hasta ve kontrol grubunun pik kortizol cevapları 30. dakikada tespit edildi. Hasta grubunda 1 µg

ACTH stimülasyon testine pik kortizol cevabı 20,77 ± 3,52 (13,83 – 25,96) iken kontrol grubunun 22,91 ± 4,85 (18,20 – 32,60) idi. Hasta grubun 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol cevabı daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 8) (Şekil 6)



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun 1µg ACTH stimülasyon testine, pik kortizol cevapları (p>0,05).

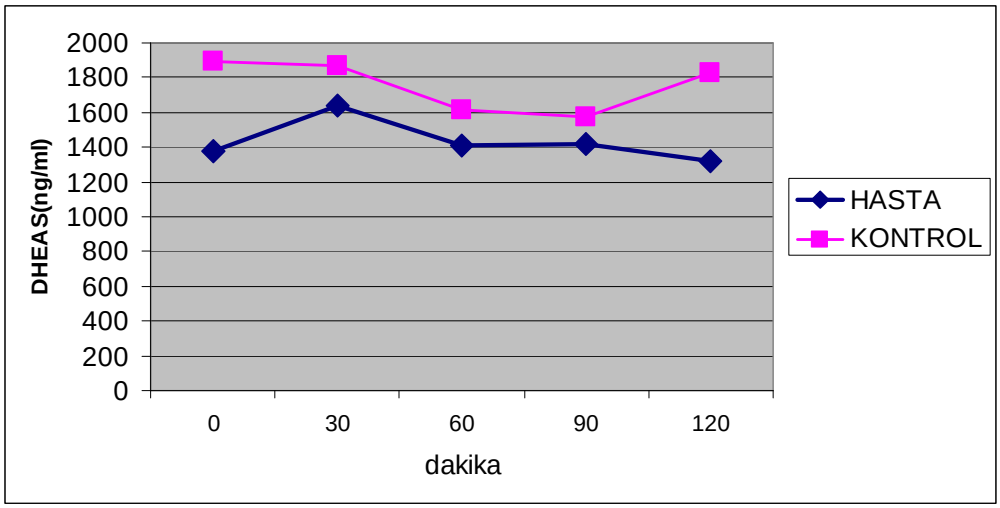
12. EAA kortizol düzeyleri: Hasta ve kontrol grubunda kortizol artış değerleri arasındaki farkı daha anlamlı bir şekilde ifade etmek için her hastanın 1µg ACTH stimülasyon testi sırasındaki kortizol seyir grafiğinden ortalama EAA değerleri hesaplandı. Hasta grubun EAA ortalaması 1864,95 ± 316,74 (1232,25 – 2513,85) iken, kontrol grubunun EAA ortalaması 1962,91 ± 340,33 (1536,60 – 2535,75) idi. İki grup arasında ortalama EAA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol, pik DHEAS cevapları ve 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol için hesaplanan EAA değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (x ± SS) n=17	Kontrol (x ± SS) n=15	p
Pik Kortizol (µg/dl)	20,77 ± 3,52	22,91 ± 4,85	>0,05
EAA	1864,95 ± 316,74	1962,91 ± 340,33	>0,05
Pik DHEAS (ng/ml)	1789 ± 1098	2107 ± 1345	>0,05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma EAA: Eğri Altındaki Alan

13. 1 µg ACTH stimülasyon testine DEHAS yanıtları: Hasta ve kontrol grubunun 0.dakika ve 1 µg ACTH verildikten sonra 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda bakılan serum DEHAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 9) (Şekil 7)



Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunda 1µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre DHEAS cevap grafiği

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

DHEAS (ng/ml)	Hasta (x ± SS) n=17	Kontrol (x ± SS) n=15	p
0.dakika	1374 ± 985	1892 ± 1237	>0,05
30. dakika	1642 ± 1098	1872 ± 1289	>0,05
60. dakika	1411 ± 966	1612 ± 1107	>0,05
90. dakika	1401 ± 1016	1573 ± 1196	>0,05
120. dakika	1361± 840	1827 ± 1364	>0,05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma

14. 1 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevapları: Hasta grubun 1 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevap ortalaması 1789 ± 1098 (536 – 4531) iken, kontrol grubununki 2107 ± 1345 (697 – 5596) idi. Hasta ve kontrol grubunun 1 µg ACTH stimülasyon testine pik DHEAS cevap değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). (Tablo 8)

15. 1 mg deksametazon supresyon testine kortizol yanıtları: Hasta grubun 1 mg deksametazon süpresyonuna kortizol cevabı 1,84 ± 0,53 (0,63 – 2,61) iken, kontrol grubununki 2,2 ± 0,56 (1,12 – 2,99) idi. Hasta grubun 1 mg deksametazon supresyonuna kortizol cevabı kontrol grubununkine göre düşük bulundu. Ancak bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,060). (Tablo 10)

16. 1 mg deksametazon supresyon testine DHEAS yanıtları: Hasta grubun 1 mg deksametazon süpresyonuna DHEAS cevabı 1150 ± 795 (233 – 3208) iken, kontrol grubununki 1344 ± 1069 (415 – 2296) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında, 1 mg

deksametazon sonrası bakılan DHEAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 10)

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun 1 mg dekzametazon supresyon testine kortizol ve DHEAS cevaplarının karşılaştırılması

	Hasta (x ± SS) n=17	Kontrol (x ± SS) n=15	p
Dex Kortizol (µg/dl)	1,84 ± 0,53	2,2 ± 0,56	>0,05
Dex DHEAS (ng/ml)	1150 ± 795	1344 ± 1069	>0,05

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma
Dex Kortizol: dekzametazon süpresyon testi sonrası kortizol seviyesi.
Dex DHEAS: dekzametazon süpresyon testi sonrası DHEAS seviyesi.

17. TMD/ATK eksen II form sonuçları: Hasta gruba ait karekteristik ağrı yoğunluğu, ağrı nedeniyle kısıtlılık değeri, yetersizlik puanı ve kronik ağrı şiddetinin sınıflandırılması sonuçları sunulmuştur:

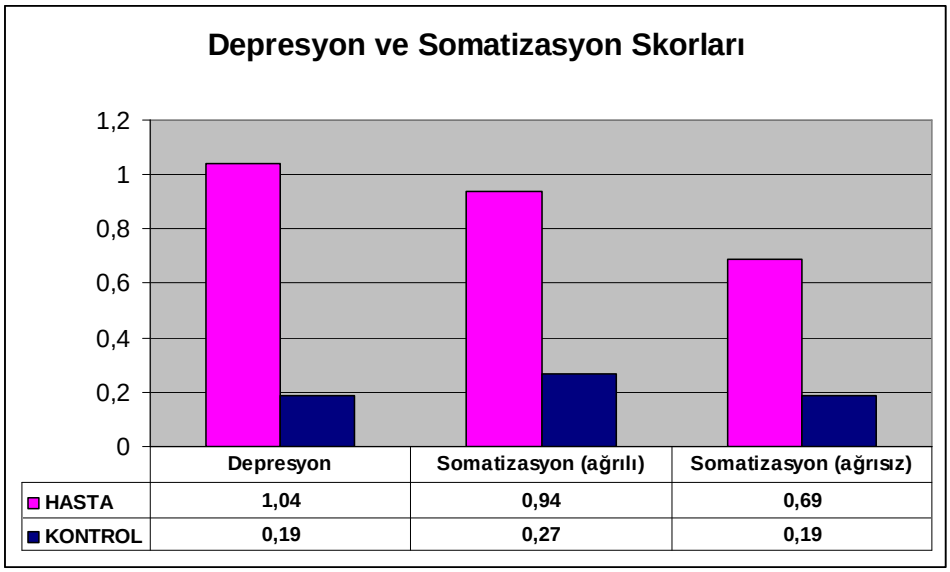
a) Karekteristik ağrı yoğunluğu (KAY): TMD'li hastalarda KAY ortalaması 80 ± 8,87 (70 – 93,30) olarak hesaplandı.

b) Ağrı nedeniyle kısıtlılık değeri (ANKD): TMD'li hastalarda ANKD ortalaması 69 ± 14,4 (50 – 90) olarak hesaplandı.

c) Yetersizlik puanı (YP): TMD'li hastalarda ANKD ortalaması 3,1 ± 1,50 (2 – 6) olarak hesaplandı.

d) Kronik ağrı şiddetinin sınıflandırılması (KAŞS): Bu sınıflamaya göre TMD'li hastalardan 9'u; derece 2 (fonksiyonel kronik ağrı; düşük seviyeli yetersizlik, yüksek seviyede ağrı yoğunluğu ile uyumlu), 4'ü; derece 3 (disfonksiyonel kronik ağrı; yüksek seviyeli yetersizlik, orta seviyede kısıtlılık ile uyumlu), 4'ü; derece 4 (disfonksiyonel kronik ağrı; yüksek seviyede yetersizlik ciddi seviyede kısıtlılık ile uyumlu) idi.

e) Depresyon durumu: Hasta ve kontrol grubu TMD/ATK eksen II formuna göre değerlendirildiğinde, hasta grubunun depresyon skoru 1,04 ± 0,63 (0,300 – 1,950) iken, kontrol grubunun 0,19 ± 0,084 (0,00 – 1,00) idi. Bu fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). (Tablo 11) (Şekil 8)



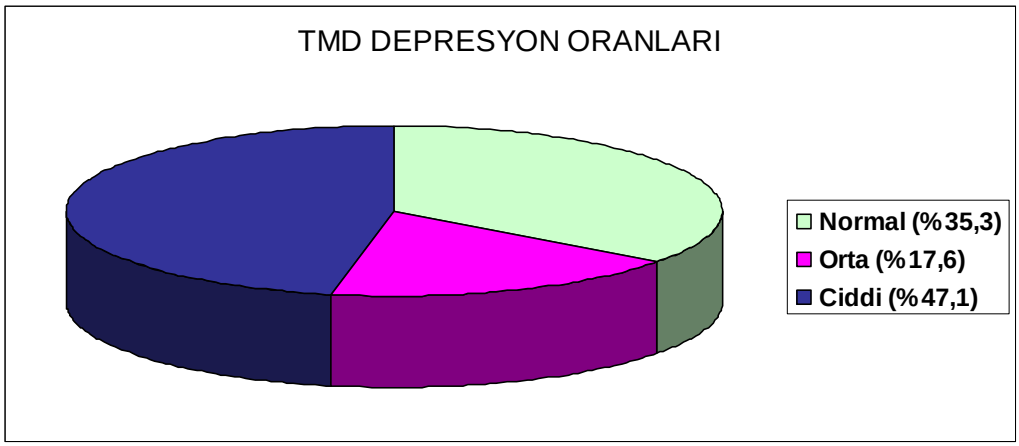
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun depresyon, somatizasyon (ağrılı-ağrısız) skorları

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun depresyon ve somatizasyon skorlarının karşılaştırılması

	Hasta (x ± SS) n=17	Kontrol (x ± SS) n=15	p
Depresyon	1,04 ± 0,63	0,19 ± 0,084	**< 0,05**
Somatizasyon (ağrılı)	0,94 ± 0,50	0,27 ± 0,15	**< 0,05**
Somatizasyon (ağrısız)	0,69 ± 0,45	0,19 ± 0,20	**< 0,05**

n: olgu sayısı x: ortalama SS: standart sapma

Hasta grubunun %64,7'si orta-ciddi derecede depresyon değerlerine sahipken, kontrol grubunun tamamı depresyon açısından normal değerlere sahipti. (Tablo 12) (Şekil 9)



Şekil 9. TMD'li hastaların depresyon oranları

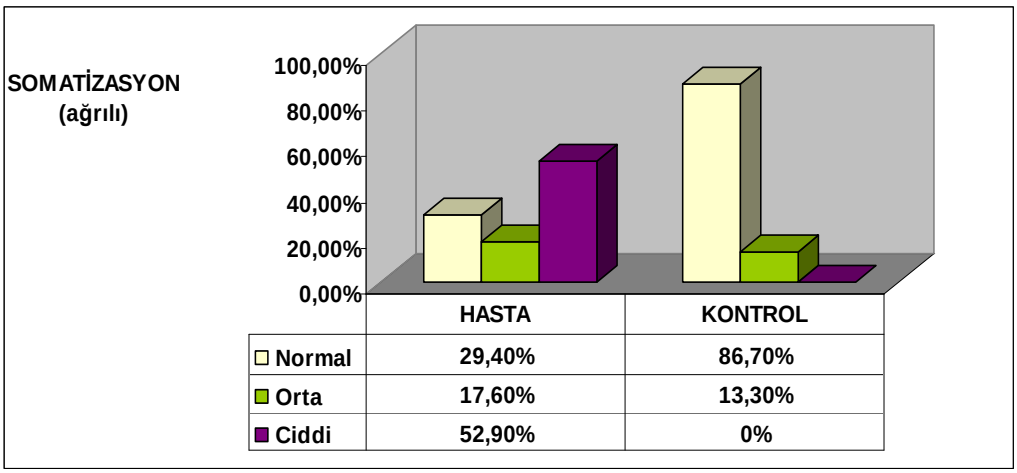
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun eksen II formu; depresyon sonuçları

		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Toplam n (%)
Depresyon	Normal	6 (35,3)	15 (100)	21(65,6)
	Orta	3 (17,6)	0 (0)	3 (9,4)
	Ciddi	8 (47,1)	0 (0)	8 (25,0)
	Toplam	17 (100)	15 (100)	32 (100)

x^2:14,7 p:0,01

f) Somatizasyon durumu (ağrılı): Hasta ve kontrol grubu TMD/ATK eksen II formuna göre değerlendirildiğinde, hasta grubunun somatizasyon (ağrılı) puanı 0,94 ± 0,50 (0,250 – 1,750) iken, kontrol grubunun 0,27 ± 0,15 (0,00 – 1,50) idi. Bu fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). (Tablo 11) (Şekil 8)

Hasta grubunun %29,4'ü normal, %70,6'sı orta-ciddi derecede somatizasyon (ağrılı) değerlerine sahipken, kontrol grubunun %86,7'si normal, %13,3'ünde ise orta derecede somatizasyon (ağrılı) mevcuttu. (Tablo 13) (Şekil 10)



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun somatizasyon (ağrılı) durumları

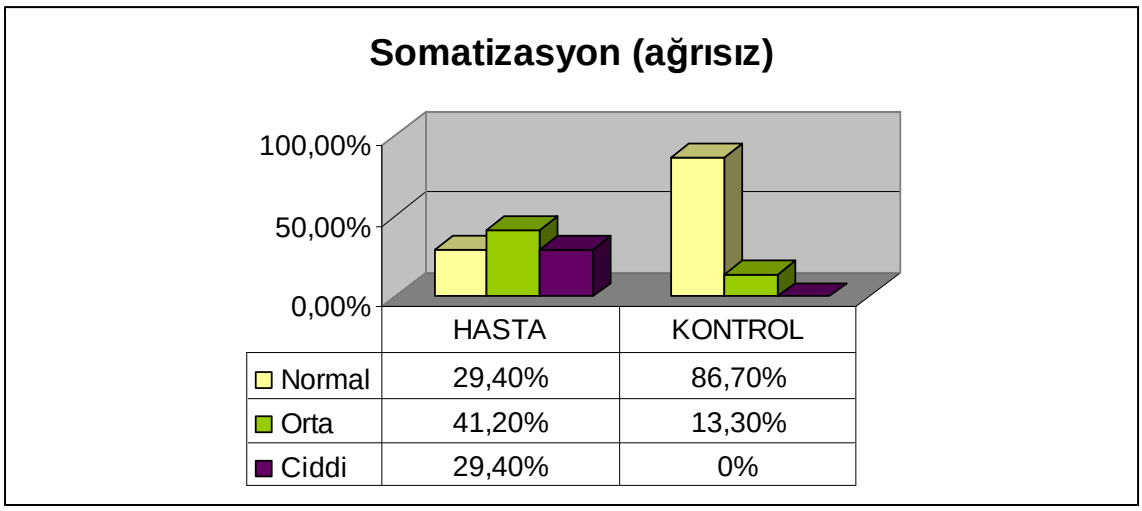
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun eksen II formu; somatizasyon (ağrılı) sonuçları

		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Toplam n (%)
Somatizasyon (ağrılı)	Normal	5 (29,4)	13 (86,7)	18 (56,3)
	Orta	3 (17,6)	2 (13,3)	5 (15,6)
	Ciddi	9 (52,9)	0 (0)	9 (28,1)
	Toplam	17 (100)	15 (100)	32 (100)

x^2: 12,6 p: 0,002

g) Somatizasyon durumu (ağrısız): Hasta ve kontrol grubu TMD/ATK eksen II formuna göre değerlendirildiğinde, ağrı ile ilgili paremetreler çıkarılıp bakıldığında da hasta grubunun somatizasyon puanı 0,69 ± 0,45 (0,140 – 1,86) iken, kontrol grubunun 0,19 ± 0,20 (0,00 – 0,710) idi. Bu fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). (Tablo 11) (Şekil 8)

Hasta grubunun %29,4'ü normal, %70,6'sı orta-ciddi derecede somatizasyon (ağrısız) değerlerine sahipken, kontrol grubunun %86,7'si normal, %13,3'ünde ise orta derecede somatizasyon (ağrısız) mevcuttu. (Tablo 14) (Şekil 11)



Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunun somatizasyon (ağrısız) durumları

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun eksen II formu; somatizasyon (ağrısız) sonuçları

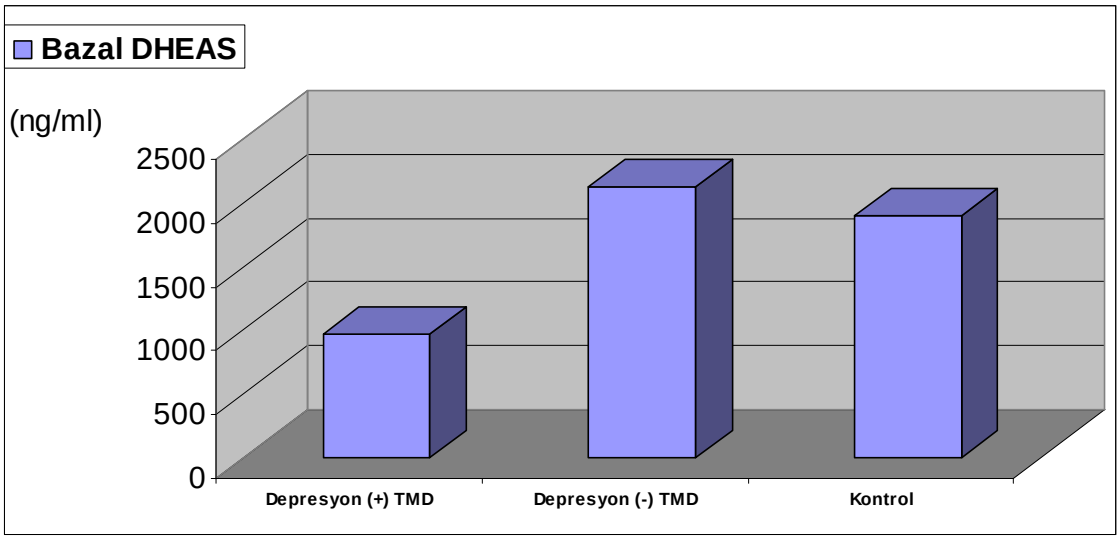
		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	Toplam
Somatizasyon (ağrısız)	Normal	5 (29,4)	13 (86,7)	18 (56,3)
	Orta	7 (41,2)	2 (13,3)	9 (28,1)
	Ciddi	5 (29,4)	0 (0)	5 (15,6)
	Toplam	17 (100)	15 (100)	32 (100)

x^2: 11,2 p: 0,004

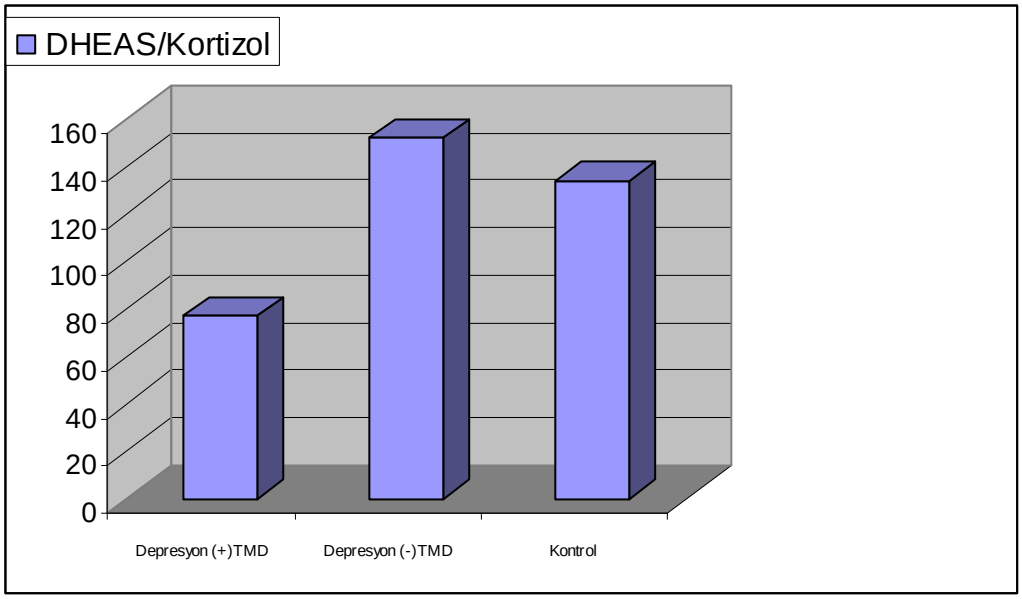
18) Depresyon ve bazal DHEAS, DHEAS/Kortizol sonuçları: TMD/ATK eksen II formuna göre depresyondaki TMD'li hastaların serum DHEAS seviyeleri 968 ± 681 (297 – 2372), depresyonda olmayan TMD'li hastalarınki 2118 ± 1072 (917 – 3835) ve sağlıklı kontrol grubununki ise 1892 ± 1237 (374 – 4596) idi. Depresyondaki TMD'li hastaların serum DHEAS seviyeleri depresyonda olmayan TMD'li hastalarınkinden anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). Depresyondaki TMD'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum DHEAS düzeyleri arasındaki fark da istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Depresyonda olmayan TMD'li hastaların, serum DHEAS seviyeleri, kontrol grubu ile benzer bulundu ($p>0,05$). (Tablo 15) (Şekil 12)

Depresyondaki TMD'li hastaların DHEAS/Kortizol seviyeleri ortalaması 77 ± 47 (20,13 – 162,87), depresyonda olmayan TMD'li hastalarınki 152 ± 91 (75,35 – 321,99) ve sağlıklı kontrol grubununki ise 134 ± 84 (29,01– 328,88) idi. Depresyondaki TMD'li hastaların DHEAS/Kortizol seviyeleri, depresyonda olmayan TMD'li hastalarınkinden anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). Depresyondaki TMD'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun DHEAS/Kortizol oranları arasındaki fark ise istatiksel olarak anlamlılık sınırındaydı ($p=0,05$). (Tablo 15) (Şekil 13)

Depresyondaki TMD'li hastaların bazal kortizol değerleri, ACTH stimülasyonu sonrası pik kortizol yanıtları ve 1 mg DST'ye kortizol ve DHEAS cevapları; hem depresif olmayan TMD'li hastaların hem de kontrol grubunun sonuçları ile benzerdi ($p>0,05$). (Tablo 15)



Şekil 12. TMD/ATK eksen II formuna göre depresyonlu ve depresyonu olmayan TMD'li hastalar ile kontrol grubunun DHEAS seviyeleri



Şekil 13. TMD/ATK eksen II formuna göre depresyonlu ve depresyonu olmayan TMD'li hastalar ile kontrol grubunun DHEAS/Kortizol oranları

Tablo 15. TMD/ATK eksen II formuna göre depresyondaki TMD'li hastalar, depresyonda olmayan TMD'li hastalar ve kontrol gruplarının hormonal değerler açısından karşılaştırılması

	Depresyon (+) TMD (x ± SS) n=11	Depresyon (-) TMD (x ± SS) n=6	Kontrol (x ± SS) n=15
Bazal DHEAS (ng/ml)	968 ± 681 [*] [a]	2118 ± 1072	1892 ± 1237
Bazal Kortizol (µg/dl)	12,9 ± 4,4	14,6 ± 4,6	14,3 ± 3,86
DHEAS/Kortizol	77 ± 47 [&] [b]	152 ± 91	134 ± 84
Dex Kortizol (µg/dl)	1,81 ± 0,53	1,86 ± 0,55	2,2 ± 0,5
Dex DHEAS (ng/ml)	949 ± 686	1518 ± 912	1344 ± 1069
Pik kortizol (µg/dl)	20,3 ± 3,6	21,5 ± 3,4	22,9 ± 4,8

[*]: depresyonda olmayan TMD'lilere göre farklı (p = 0,01)
[a]: kontrol grubuna göre farklı (p= 0,03)
[&]: depresyonda olmayan TMD'lilere göre farklı (p = 0,03)
[b]: kontrol grubuna göre anlamlılık sınırında (p = 0,05)
n:olgu sayısı x: ortalama SS:standart sapma

19. Korelasyonlar: KAY ile depresyon arasında pozitif yönde (r = 0.697, p = 0.002) korelasyon saptandı.

ANKD ile depresyon arasında pozitif yönde (r = 0.716, p = 0.001) korelasyon saptandı.

YP ile depresyon (r = 0.869, p= 0.0006) ve ağrısız somatizasyon (r = 0.798 p= 0.0001) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Kronik ağrı şiddetinin derecesi ile depresyon (r = 0.865 p = 0.0007) ve ağrısız somatizasyon (r = 0.800 p = 0.0001) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Depresyon ile ağrılı somatizasyon (r = 0.653, p = 0.005) ve ağrısız somatizasyon arasında pozitif yönde (r = 0.860, p = 0.0009) korelasyon saptandı.

Depresyon, somatizasyon (ağrılı-ağrısız), KAY, ANKD, YP, kronik ağrı şiddetinin derecesi ile hormonal değerler arasında korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Temporomandibular düzensizlikler; çiğneme kaslarını, temporomandibuler eklemi ve onunla ilişkili yapıları ya da her ikisini de içeren bir dizi klinik problemi ifade eden ortak bir terim (1) olup, meydana gelmesinde psikososyal etkenlerin de rol aldığı çok yönlü bir rahatsızlıktır (3). TMD'den kaynaklanan ağrı, yetişkinler arasında %10 oranında görülebilmekte ve toplumsal sağlık açısından önem taşıyan bir durum olarak kabul edilmektedir (2). Kadınlarda daha yaygın görülmekte ve yaşla birlikte meydana gelmesi azalmaktadır. TMD' de etyolojinin multifaktöriyel olduğu, ağrı ve fonksiyonel bozukluğun oluşmasında pek çok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Biyomekanik, nöromusküler, nörobiyolojik faktörler yanında biyopsikososyal faktörlerin de etyolojide rol alabileceği bildirilmiştir (3). TMD'li hastaların %10-15'inde ağrıya bağlı yüksek dizabilite ve psikososyal sıkıntı oranları rapor edilmiş olup, bu nedenle bu hastaların kronik ağrı hastaları gibi değerlendirilmeleri önerilmektedir (30).

Kronik miyoartropatik ağrı (TMD ile eş anlamlı olarak kullanılmış) ile fibromiyalji sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, irritable barsak sendromu, kronik interstsiyel sistit ve premenstürel sendrom gibi diğer stres ilişkili durumların birliktelik gösterebileceği rapor edilmiştir (39, 40, 41, 42). FMS ve CFS (44), whiplash-ilişkili bozukluk (45), kronik pelvik ağrı (46), bel ağrısı (47), irritable barsak sendromu (48), kronik veya travmatik strese maruziyet (49) gibi kronikleşen ağrı ve yorgunluk semptomları olan hastalarda ve travmaya uğramış kişilerde HPA aksın negatif feedback duyarlılığında bozukluk; azalma veya artma olduğu gösterilmiştir. Stres ilişkili sendromlarda HPA aksında bozuklukların gösterilmesi, temporomandibular

düzensizliği olan hastalarda da etyopatogenezde HPA aksında bozukluk olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda TMD'li hastalarda hormonal bozukluklar ve HPA aksını araştırmak amacıyla; hasta ve kontrol grubunun bazal östradiol (kadınların), testesteron (erkeklerin) düzeyleri ile T3, T4, TSH, FSH, LH, PRL, İGF-1 seviyeleri ölçüldü. Daha sonra HPA aks fonksiyonlarını değerlendirmek için; 1 µg ACTH stimülasyon testi ve 1 mg'lık DST yapılarak, kortizol ve DEHAS cevaplarına bakıldı.

Temporomandibular düzensizliklerin prevelans paternleri incelendiğinde; ağrının genellikle ergenlik sonrası olması, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi ve postmenapozal kadınlarda TMD sıklığının, üreme çağındaki kadınlardan daha az olması; endojen üreme hormonlarının etyopatogenezde rolü olduğunu düşündürmektedir (93). Serum östrojeni ve sinovyal sıvıda lokal olarak sentezlenen östrojenler, kıkırdak fonksiyonlarını etkilemektedir (94). Eklem diski, sinovyal zar ve mandibular kondilde yüksek afiniteli östrojen reseptörleri gösterilmiş ve östrojenin; TME ve TME'yle ilişkili kemik, kıkırdak ve eklem diski gibi yapıların gelişimi ve metabolizmasını etkileyebildiği rapor edilmiştir (93). Aşırı ekzojen hormon kullanımı, kadınlarda TMD için risk oluştururken; bir yandan da endojen hormonlar TME remodellingi için gerekmektedir (95). Yapılan çalışmalarda postmenapozal kadınlarda, ekzojen östrojen kullanımının TMD açısından risk oluşturduğu (96) ve TMD'li kadınların kontrollere göre daha yüksek oranda ekzojen hormon kullandıkları bulunmuştur (97).

Landi ve arkadaşları (98); TMD'li kadın ve erkek hastalarda, serum östrojen seviyelerinin kontrollere göre yüksek olduğunu, serum progesteron düzeylerinin ise her iki grupta benzer olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada serum örnekleri, aynı menstürel siklusun hem luteal fazında hem foliküler fazında alınmış; luteal fazda bakılan östrojen seviyelerinin, hasta ve kontrol grubundaki kadınlarda birbirinden farklı olduğu, foliküler fazda ise serum östrojen seviyeleri açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ise kadınların serum östrojenleri, menstrüyel siklusun herhangi bir fazında alınmış ve TMD'li kadın hastalarla, sağlıklı kadınların östrojen seviyeleri istatiksel olarak benzer bulunmuştur. Bu sonuç,

çalışmamızda serum östrojen örneklerinin, menstrüyel siklusun herhangi bir zamanında alınmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan çalışmalar artmış androjen seviyelerinin, özellikle de testesteronun, kadınlarda ve erkeklerde ağrıyı azaltmada rolü olduğunu düşündürmektedir (99). Kadınlarda testesteron seviyeleri yüksekliği ile birlikte, iş ile ilişkili olarak boyun ve omuzda oluşan kas ağrılarında azalma olduğu gösterilmiştir (100). Romatoid artritli hastalarda uzun dönem testesteron verilmesinin, hem kadınlarda hem de erkeklerde hastalıkla ilişkili ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (101). TME ve testesteronun ilişkisini araştıran hayvansal çalışmalarda, TME'ye ağrı oluşturan ajanların enjeksiyonu sonrası erkek hayvanlarda, dişi hayvanlara göre daha az ağrı davranışı olduğu gözlenmiştir (102, 103). Bunun sebebi henüz net olarak aydınlatılamamış ve testesteronun bu duruma etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır.

Fischer ve arkadaşları (104), T'nin erkek farelerde TME ağrısı gelişme olasılığını azalttığını göstermişlerdir. Bu bulgu, pek çok ağrı durumunun erkeklerde kadınlara göre, neden daha düşük sıklıkta ve ciddiyette olduğunu açıklayabilir. Androjenlerin rolünü araştıran çalışmalarda en büyük dezavantaj kullanılan testesteronun aromataz enzimlerince östrojene dönüşmesidir (105). Kolaylıkla östrojene çevrilemeyen dehidroksitestesteron kullanılarak yapılan bir çalışmada, kadın ve erkeklerde romatoid artrite bağlı eklem inflamasyonunda azalma olduğu tespit edilmiştir (106). Androjenlerin kıkırdak bozulması ve eklem inflamasyonunu azaltarak artrite bağlı ağrıyı azalttığı düşünülmektedir (99). Ancak çok kısıtlı da olsa literatürde bu bulguları desteklemeyen farklı çalışmalar da rapor edilmiştir. Flake ve arkadaşları (107), erkeklerde testesteronun çene eklem inflamasyonunu ve inflamatuar çene eklemi hasarını artırdığını göstermişlerdir. Yine Barros ve arkadaşları (108), sporcu atletlerle yaptıkları bir pilot çalışmada; androjenik anabolik steroid kullanan atletlerde, kullanmayanlara göre TMD insidansının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu pilot çalışma hasta sayısının çok az olması nedeniyle kısıtlıdır.

Çalışmamızda TMD'li erkek hastalarla, sağlıklı kontrol grubundaki erkek olguların T düzeyleri karşılaştırıldığında; TMD'li erkeklerin serum testesteron düzeyleri, sağlıklı erkeklere göre düşük bulundu. TMD grubundan 1 erkek olgunun serum T seviyesi

normalin altında, diğer erkek hastaların serum T seviyeleri normal ancak kontrollerden düşüktü. Bu sonuç erkek TMD'li hastalarda hipogonadizm diyebilmek için yeterli değildir. Zaten bir erkek hasta hariç tüm erkek hastalarda, normal T seviyeleri elde edilmiştir. TMD'li erkek hastalarda serum T düzeylerinin kontrollere göre düşük tespit edilmesi, bu hastalarda sağlıklı erkeklere göre testesteron düşüklüğünün, TMD ağrısı için risk oluşturmuş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu hipotezi desteklemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1) seviyesi, büyüme hormonu sekresyonunun değerli bir göstergesidir. Serum İGF-1 düzeylerindeki azalma, büyüme hormonu eksikliği için yol gösterici olsa da normal İGF-1 düzeyleri, büyüme hormonu eksikliği olasılığını dışlamaz (72). Growth hormon, güçlü metabolik bir hormon olup eksikliğinde; trunkal obezite, yağsız vücut kitlesinde azalma, vücut yağında artma, extraselüler sıvıda azalma, soğuk intoleransı, egzersiz kapasitesi ve kadiyak kapasitede azalma, yorgunluk, depresif duygu durumu, enerjide azalma, sosyal izolasyon durumunda artış, emosyonel reaksiyonlarda bozukluk ve anksiyete de artış gibi psikiyatrik problemler, ciltte incelme ve kuruma, kemik mineral dansitesinde azalma olabilir (70, 72). Çalışmalarda strese cevap olarak GH salınımıyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ancak son çalışmalarda özellikle çocuklarda stres durumunda GH salınımında azalma olduğu ve stresli ortamdan uzaklaşıldığında, GH salınımının tekrar normal seviyelere geldiği ileri sürülmüştür (109). Daha önce yapılan çalışmalarda, stres ilişkili sendromlardan olan FMS'de GH ve İGF-1 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (70, 110). FMS'de düşük GH düzeyi, sebepten çok sonuç olarak düşünülmektedir. GH, en fazla derin uyku fazında salınmakta ve fibromiyaljide derin uykunun 3. ve 4. fazında bozukluk olduğu bilinmektedir. FMS'de hastalığın ilerlemesiyle GH'nun daha fazla düştüğü ileri sürülmektedir. Ayrıca fibromiyaljide görülen yorgunluk, egzersiz kapasitesinin düşük olması, soğuk intoleransı gibi birçok klinik bulgu GH eksikliği ile açıklanabilmektedir (109). FMS'li hastalarda, İGF-1 düzeylerinde düşüklük olduğunun tespit edilmesi üzerine, büyüme hormonu düzeylerini artırmaya yönelik yeni tedavi yaklaşımları denenmiş, GH tedavisinin, FMS'li hastalarda semptom ve bulguları azalttığı ve iyi tolere edildiği görülmüştür (73).

Çalışmamızda, ilginç olarak TMD'li hastalarda serum İGF-1 düzeyleri, kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmiştir. Bizim bilgilerimize göre TMD'li hastalarda, serum İGF-1 düzeyleri ile ilgili literatürde daha önceden yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız TMD'li hastalarda serum İGF-1 düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Her ne kadar HPA aksları sağlıklı kontrollerden farksız çıkmış olsa da, İGF-1 düzeylerinin aynı yaş ve BKİ ortalamaları olan sağlıklı kontrollerden düşük olması, TMD'li hastalarda GH – İGF-1 aksında bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu hastalarda GH – İGF-1 aksının dinamik testlerle değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. TMD'li hastalarda İGF-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden düşük olduğunun gösterilmesi, bu hastalarda semptomların azaltılmasında; FMS'de olduğu gibi GH'la ilişkili tedavilerin faydalı olabileceğini akla getirmektedir.

Literatürde TMD'li hastalarda HPA aksını araştıran çok kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamız TMD'li hastalarda HPA aks fonksiyonlarını, bazal hormon düzeyleri yanında 1 µg ACTH stimülasyon testi ve 1 mg'lık dekzametazon supresyon testi ile birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Literatürdeki kısıtlı sayıda çalışmada, daha çok TMD'li hastaların bazal kan, tükrük ve idrar kortizol seviyeleri, gün içindeki kortizol seyirleri ve akut deneysel stres sonrası kortizol cevapları değerlendirilmiştir. Daha önce stres ilişkili diğer sendromlarda yapılan çalışmalarda, bazal kortizol seviyeleri ile ilgili azalmış, değişmemiş veya artmış sonuçlar rapor edilmiş olsa da, kronik somatik semptomları olan hastalarda daha çok bazal hipokortizolemi olduğu ve strese karşı değişmiş kortizol yanıtları bulunduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur (44, 50). TMD'li hastalarla yapılan çalışmalarda ise bazal kortizol seviyelerinin değişmediği veya beklenilenin aksine arttığı rapor edilmiştir. Literatürde TMD'li hastaların bazal hormonal sonuçlarıyla ilgili farklı sonuçlar olması ve HPA aks fonksiyonlarının daha iyi değerlendirilmesi açısından, çalışmamızda bazal değerlerle birlikte dinamik testler yapılmıştır.

Evaskus ve Laskin (111) 1972'de; miyofasial tip TMD'li hastalarda idrar katekolamin ve 17-OH steroid seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve miyofasial ağrılı hastaların kontrollere göre daha fazla emosyonel strese maruz kaldıklarını bildirmişlerdir.

Geissler (112) 1985'de; stresin bir göstergesi olarak TMD'li hastaların, kontrol grubuna göre %30 oranında daha yüksek gecelik idrar kortizol/kreatinin oranlarına sahip olduklarını göstermiştir.

Jones ve arkadaşları (113); TMD'li hastalar ve sağlıklı kontrollerin önce bazal kortizol seviyelerini, daha sonra ise deneysel olarak oluşturulan strese karşı kortizol yanıtlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmada bazal tükrük kortizol değerleri açısından, TMD'li grup ile kontrol grubu arasında fark olmadığı ancak deneysel stres sonrası ölçülen kortizol değerleri yönünden TMD'li hastaların kortizol cevaplarının, kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada veriler daha yakından incelendiğinde TMD'li hastaların deneysel strese karşı kortizol cevabında iki farklı yanıt paterni olduğu; bir grup TMD'li hastanın yüksek kortizol değerleri ile, bir grup hastanın ise kontrol grubu ile istatiksel olarak farksız kortizol seviyeleri ile cevap verdiği görülmüştür.

Yoshihara ve arkadaşları (114); miyofasiyal ağrılı hastalarda psikolojik strese karşı oluşturulan nöroendokrin cevabı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 20 hasta ve 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 40 kişi çalışmaya alınmış; psikolojik olarak oluşturulan strese karşı iki grubun da plazma kortizol, adrenalin ve noradrenalin seviyeleri ölçülmüştür. İki grupta da stres sonrası ölçülen değerler başlangıç değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Ancak bu artış miyofasiyal ağrılı hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Sonuçta miyofasiyal ağrılı hastaların HPA sistem ve sempatik-adreno-medullar sistemlerinin, psikolojik strese karşı, sağlıklı kontrol grubundan daha aktif olduğu bildirilmiştir.

Deneysel ve psikolojik olarak oluşturulan strese karşı, TMD'li hastaların kortizol cevaplarını değerlendiren çalışmaların sonuçlarına göre; bu hastalar akut strese maruz kaldıklarında yüksek kortizol yanıtları göstermiş olsalar da, TMD'li hastaların sıklıkla kronik ağrılı hastalar olduğu, yaşadıkları stresin deneysel modeldekinden farklı olarak; akut değil kronik olduğu ve bu nedenle sonuçlar yorumlanırken bu durumun dikkate alınması gerektiği düşünülmüştür.

Korszun ve arkadaşları (115)'nın yaptığı bir çalışmada, miyofasiyal tip TMD'li kadınlarda, gün içindeki kortizol seviyelerinin, kontrol grubuna göre yüksek olduğu

gösterilmiştir. Bu çalışmada olguların bir kısmı oral kontraseptif (OKS) ilaç kullanmakta olup, aynı tip OKS kullanan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. OKS kullanan olguların serum kortizol seviyelerinin kullanmayanlara göre yüksek olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmada TMD'li kadınlarda yükselmiş gün içi kortizol seviyelerinin, HPA aksındaki santral aktivasyonun bir göstergesi olabileceği savunulmuş; HPA aksındaki bu hiperaktivasyonun ağrıya cevap olarak meydana gelmiş olabileceği ve bu durumun hastaların uyanık olduğu vakitlerde, yani ağrılarının farkında oldukları saatlerde kortizol sekresyonunun fazla olmasıyla da desteklendiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada yüz bölgesindeki ağrının, vücudun diğer bölgelerindeki ağrılara göre HPA aksını daha çok uyarmış olabileceği savunulmuştur.

Da Silva Andrade ve arkadaşları (116)'nın yaptığı çalışmada; 20 TMD'li ve 20 sağlıklı öğrenci çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubundaki tüm kadınlar oral kontraseptif kullanmakta olup, her iki grubun da sabah 08'de ve akşam 20'de tükrük kortizol değerleri ölçülmüş ve psikolojik durumları da TMD/ATK eksen II'ye göre belirlenmiştir. Sonuçta yalnızca kadın hastalarda, sabah bakılan tükrük kortizol değerleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kadın hastalarda depresyon oranları da daha yüksek bulunmuştur. Buna göre TMD'li hastalarda potansiyel bir stresör olan ağrının; HPA aksı uyardığı, yüksek kortizol seviyelerinin kronik strese karşı psikolojik bir cevap oluşturduğu ve artmış CRH düzeyleri veya diğer santral HPA aks mediyatörleri ile ilişkili olduğu ve böylece santral stres aksının aktive olmasının hiperaljeziyle sonuçlanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Light ve arkadaşları (117); TMD'li ve FMS'li hastalarda sempatik sinir sistemi ve HPA aksında bozukluklar olduğunu ve TMD semptomlarının bu sistemlerdeki bozukluklarla ilişkili olduğunu öne sürerek; sempatik sinir sistemi ve HPA aks fonksiyonlarındaki bozukluğu araştırmak üzere FMS'li, TMD'li ve sağlıklı gönüllü kadınların kortizol, epinefrin, norepinefrin düzeyleri ve ayrıca kalp hızları, kan basınçları, kardiyak output ve total vasküler dirençlerini değerlenmişlerdir. Bazal ölçümler yapıldıktan sonra postür değişikliği, konuşma ve iskemik ağrı şeklinde üç çeşit stres durumu oluşturulmuş ve bu esnada bir gruba intravenöz propranalol diğer

bir gruba ise intravenöz plasebo verilerek olguların cevapları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak FMS'li ve TMD'li kadınların, aynı yaş grubundaki sağlıklı kadınlara göre, plazma epinefrin ve/veya norepinefrin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Düşük norepinefrin seviyesi, daha yüksek vücut ağrı seviyesiyle ilişkilendirilmiştir. Düşük doz propranalol ile beta blokaj sonrası adrenerjik sistemdeki fonksiyonel bozukluğun kısmen normale döndüğü, ağrı şiddetini %40 oranında geçici olarak azalttığı gösterilmiştir. Propranalol tedavisinin, kortizol seviyelerinde hafif bir artışa sebep olduğu bulunmuş, bunun nedeni olarak da HPA aksı ve adrenomedullar sistem arasında bulunan normal negatif feedback mekanizmasının bozulması gösterilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu ile FMS ve TMD'li hastalar arasında bazal kortizol değerleri açısından fark saptanmamıştır.

Doepel ve arkadaşları (118); TMD'li hastalarda oklüzal splint ile tedavinin, kortizol ve Ig A düzeylerine etkisini değerlendirmişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrasında tükrük kortizol ve tükrük Ig A seviyeleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada miyofasiyal tip TMD'li hastalar, iki farklı oklüzal splint tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. Her iki oklüzal splint kullanan grupta da tedaviye yanıt iyi olmasına rağmen, oklüzal splint ile tedavi öncesi ve sonrasında bakılan tükrük kortizol ve tükrük Ig A seviyeleri açısından fark olmadığı rapor edilmiştir. Bu çalışma TMD'li hastalarda HPA aksın bozuk olduğu hipotezinden yola çıkarak yapılmış ve çalışmaya alınan hastaların bazal kortizol ve Ig A düzeyleri sağlıklı kontrollerle – karşılaştırılmamıştır –. Ancak hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında kortizol ve Ig A düzeyleri açısından fark olup olmadığına bakılmadan, tedaviden sonra hastalarda, bu değerlerin nasıl değiştiğinin değerlendirilmesi, metodolojik açıdan eksik gibi gözükmektedir. Bu nedenle başlangıçta sağlıklı kontrollere göre durumu bilinmeyen TMD'li hastalarda oklüzal splint ile tedavi öncesi ve sonrasında bakılan tükrük kortizol ve Ig A seviyeleri açısından fark olmadığı söylenebilir. Ancak bazal değerler sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldıktan sonra, eğer bu değerlerde kontrollere göre farklılık varsa; iki farklı oklüzal splint ile tedaviden sonra, hasta grubun başlangıçtaki değerleri veya sağlıklı gruba göre nasıl değiştiği rapor edilmiş olsaydı; elde edilen sonuç çok daha anlamlı olabilirdi.

Stres ve kronik ağrı ile ilişkili sendromlardan olan FMS'li hastalarda; DST sonrası sıklıkla baskılanmış kortizol değerleri (119), aşırı baskılanmış kortizol değerleri (120) ve FMS ile birlikte depresyon varlığında; DST sonrası baskılanamayan kortizol değerleri (121) rapor edilmiştir. CFS'de de FMS'de olduğu gibi sıklıkla bazal hipokortizolemi bildirilmiş (122), DST yapılan CFS'li hastalarda, baskılanamayan kortizol cevapları (123) bildirilmiştir. Papadopoulos ve arkadaşları (124) ise CFS'li hastalarda, bu sonuçlarla uyumsuz olarak bazal hiperkortizolemi olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, CFS'li hastaların DST'ye kortizol cevaplarının kontrollerle aynı olduğu, ancak CFS ile birlikte depresyon varlığında ise kortizol cevaplarında aşırı baskılanma olduğunu bildirmişlerdir. Depresyonlu hastalarla yapılan çalışmalarda ise, majör depresyonu olan hastalarda, kontrollerle aynı (125) veya yüksek (126) bazal kortizol değerleri; DST sonrası ise daha çok baskılanamayan yüksek kortizol cevapları (127) alınmıştır. Yani literatürde FMS, CFS ve depresyonlu hastaların bazal kortizol ve DST'ye yanıt olarak verilen kortizol cevaplarıyla ilgili pek çok farklı sonuç rapor edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda TMD'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre artmış veya değişmemiş bazal kortizol seviyeleri bildirilmiştir. Çalışmamızda TMD'li hastaların, bazal kortizol değerleri ve 1 mg'lık DST'ye kortizol cevapları, kontrollerle benzer bulundu. Kortizol seviyelerinin normal tespit edilmesinin, pituiter düzeyde glukokortikoid reseptör ilişkili negatif feedback duyarlılığında bozulma sebebiyle veya adrenal düzeyde bir adaptasyon sonucu gelişmiş olabileceği veya düşük ihtimalle de olsa aks fonksiyonlarında bozukluk olmaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. TMD'ye eklenen depresyonun hormonal sonuçları etkileyebileceği düşünülerek; TMD'li hastalar depresyonlu ve depresyonu olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldıktan sonra tekrar değerlendirildiğinde ise; depresyonlu TMD'li hastalarla, depresyonu olmayan TMD'li hastaların, bazal kortizol değerleri ve deksametazon supresyonuna kortizol cevaplarının benzer olduğu bulundu. Depresyonlu TMD'li hastalarla, depresyonu olmayan TMD'li hastaların 1 mg'lık DST sonrası bakılan kortizol değerleri de, kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında fark bulunmadı. Deksametazon supresyon testi sonrası, kontrol grubu ile benzer kortizol cevapları elde edilmesi ve baskılanamayan hiperkortizolemi

cevabının olmayışı; hem TMD'nin hem de üzerine eklenen depresyonun adrenal düzeyde hiperaktiviteye neden olmadığının göstergesi olarak değerlendirildi.

Literatürde TMD'li hastalarda DST ile ilgili tek çalışmada, TMD'li hastalar ve kontrol grubunun bazal tükrük kortizol seviyeleri ölçüldükten sonra 0,5 mg'lık düşük doz dekzametazon testi yapılmıştır. Bazal kortizol değerleri açısından kontrol grubu ile TMD'li hastalar arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Ancak gece 11'de 0,5 mg dekzametazon alınmasını takiben ertesi sabah 0, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda bakılan kortizol değerlerinin ve gün içinde devam eden tüm ölçümlerde TMD'li hastalarda kortizol cevabının, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir (128). DST'ye düşük kortizol cevabı elde edilmesi, bu hastalarda artmış negatif feedback duyarlılıyla ile açıklanmıştır.

Hipotalamopituiteradrenal aks fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan diğer bir dinamik test; 1 µg ACTH stimülasyon testidir. Literatürde TMD'li hastalarda 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol cevaplarının değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Diğer stres ilişkili sendromlardan; FMS ve kronik yorgunluk sendromu olan hastalarda HPA aks fonksiyonlarının araştırılması amacıyla, 1 µg ACTH stimülasyon testi kullanılan çalışmalar yapılmıştır.

Scott ve arkadaşları (129)'nın; 20 CFS'li hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, HPA aks fonksiyonları 1 µg ACTH stimülasyon testi ile değerlendirilmiş ve iki grup arasında bazal kortizol seviyeleri açısından fark olmadığı, 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası delta kortizol cevaplarının (pik kortizol değerinden bazal kortizol değerinin çıkarılması ile hesaplanan değer) ise CFS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir.

İzgi ve arkadaşları (130)'nın; 20 CFS'li hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada HPA aks fonksiyonları; 1 µg ACTH stimülasyon testi ve metirapon testi ile değerlendirilmiş ve CFS'li hastalarda, ACTH'a pik kortizol yanıtlarının ve metirapon testine 11 deoksikortizol yanıtlarının, kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir.

Kırnap ve arkadaşları (131)'nın; FMS'li hastalarda HPA aksı değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, FMS'li hastaların 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol cevaplarının, kontrollere göre düşük olduğu; İTT ve 250 µg'lık ACTH stimülasyon testine ise kontrollerle benzer pik kortizol cevapları verdikleri gösterilmiştir.

Çalış ve arkadaşları (132)'nın; 22 FMS'li hasta ve 15 kontrol grubu ile HPA aks fonksiyonlarını değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, FMS'li hastalarda 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası pik kortizol cevaplarınının ve metirapon sonrası 11 deoksikortizol cevaplarının, kontrollere göre düşük olduğu rapor edilmiştir.

Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji sendromlu hastaların 1 µg'lık ACTH uyarımına düşük kortizol piki ile yanıt vermeleri, bu hastaların HPA akslarında baskılanma olduğunu, exojen verilen ACTH'ya adrenal düzeyde yeterli kortizol cevabı oluşturulamadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda TMD'li hastalarda, 1 µg ACTH stimülasyon testi sonrası kortizol cevapları ile pik kortizol değerleri, kontrol grubu ile benzer bulundu. Her iki grupta da ACTH sonrası pik kortizol yanıtları 30.dakikada tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunda, adrenal yetmezliğin tespitinde oldukça duyarlı bir test olan 1 µg ACTH stimülasyonuna yeterli kortizol cevabının olması ve bazal kortizol değerlerinin kontrol grubu ile benzer olması; kronik ağrı ve strese sahip oldukları bilinen TMD'li hastalarda adrenal düzeyde yetmezlik olmadığını göstermiştir.

Dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron-sülfat ve metabolitlerinin; anti inflamatuvar, immunmodülatör, anti-glukokortikoid, anti-oksidan etkilerinin olduğu, beyinde de sentezlendiği, beyin fonksiyonları ve gelişiminde rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Nöronlar üzerinde koruyucu, büyümelerine katkı sağlayıcı ve yaşam sürelerinin uzaması üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (90). DHEAS ile ilgili yapılan çalışmalar, serum DHEAS seviyelerindeki azalmanın psikososyal stres, hayat memnuniyetinde azalma ve fonksiyonel kısıtlanmalar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca düşük DHEAS düzeyleri, kişisel stres ve anksiyete ile de ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde DHEAS seviyelerinin yüksekliği ise fonksiyonellik, bağımsız biçimde yaşam isteğinde artış ve organik beyin

sendromunda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak DHEAS'ın, insanların yaşamdan aldıkları keyfin ve yaşam kalitesinin artmasını sağladığı düşünülmektedir (92).

Literatürde TMD'li hastalarda depresyon ile DHEAS düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. DHEAS'ın depresyon ile olan ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. Depresyonlu hastalarda düşük (133), yüksek (134) veya değişmemiş (135) DHEAS seviyeleri bildiren çalışmalar mevcuttur. Depresyonda tek tek bazal kortizol ve DHEAS değerleri yerine, DHEAS/Kortizol oranlarına bakmanın yararlı olduğunu savunan çalışmalar vardır (90,136). Çalışmamız HPA aks ile birlikte TMD'li hastalarda bazal DHEAS ve DHEAS/Kortizol düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. TMD'li hastaların yaklaşık yarısının DHEAS değerleri yaşa göre beklenen normal değerlerin altında bulundu ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi. TMD'li hastalar; TMD/ATK eksen II formuna göre depresyonu olan ve depresyonu olmayanlar şeklinde iki alt gruba ayrılarak, gruplar arası hormonal değerlendirmeler yapıldı. Depresyondaki TMD'li hastaların serum DHEAS seviyeleri ve DHEAS/Kortizol oranları, depresyonda olmayan TMD'li hastalarınkine göre daha düşük bulundu. Ayrıca depresyondaki TMD'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubun serum DHEAS düzeyleri arasında da istatiksel olarak anlamlı fark varken, DHEAS/Kortizol oranları arasındaki fark istatiksel olarak anlamlılık sınırındaydı ($p=0,05$). Depresyonda olmayan TMD'li hastaların serum DHEAS seviyeleri ise; kontrol grubu ile benzerdi. Bu sonuçlar, TMD'nin kendisinin serum DHEAS seviyeleri ve DHEAS/Kortizol oranlarında değişikliğe yol açmadığını, ancak TMD'ye depresyon eklendiğinde serum DHEAS ve DHEAS/Kortizol oranlarının azaldığını göstermiştir. Yani tek başına TMD'de DHEAS seviyeleri normalken, depresyonlu TMD hastalarında DHEAS seviyeleri, hem depresyonsuz hastalardan hem de kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. Depresyonlu hastalarda DHEAS tedavileri ile ilgili çalışmalar yapılmış ve antidepresan etkileri olabileceği bildirilmiştir (137,138). Bu sonuçlar TMD'ye ilaveten depresyon komorbiditesi bulunan hastalarda da DHEAS'ın tedavide denenebileceğini akla getirmektedir. Ancak bu hipotezi desteklemek için, daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Temporomandibular düzensizliği olan hastalarda stresin biyolojik sebep ve sonuçları yanında psikolojik sonuçları da araştırılmaktadır. Bu hastalarda anksiyete, depresyon, somatizasyon gibi psikiyatrik rahatsızlıkların sık olduğu (139, 140) ve psikolojik durumların TMD'nin sebebi veya sonucu olabileceği bildirilmiştir (141). Depresyon ve somatizasyon, TMD'nin oluşumuna katkıda bulunabileceği gibi; tedavinin kabulü, tedaviye uyum ve hastalarda tedaviye alınan cevabı da etkileyebilmektedir (142). TMD'nin psikiyatrik rahatsızlıklarla olan sık birlikteliği, bu hastaların psikolojik açıdan gözlemlenmesini; depresyona yatkınlıklarının ve somatik sıkıntılarının olup olmadığının değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. TMD ile birlikte olabilecek bu psikiyatrik durumların tanısı, bir psikiyatrist tarafından değerlendirilmeyi gerektirir. Alternatif olarak depresyon, somatizasyon ve diğer psikiyatrik durumların seviyelerinin belirlenmesi için hazırlanmış soru formu ölçekleri kullanılabilir (143). Bu amaçla geliştirilmiş pek çok skala bulunmaktadır. Çalışmamızda TMD'li hastalarda depresyon ve somatizasyon seviyelerinin belirlenmesi amacıyla, TMD/ATK eksen II formunda yer alan, geçerlilik ve güvenilirliği kabul edilmiş olan SCL 90-R (Semptom Check List 90'nın revize edilmiş şekli) kullanıldı (25, 52).

Literatürde TMD'li hastaların normal topluma oranla daha deprese olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (139, 144). Çalışmamızda da TMD'li hastaların depresyon ve somatizasyon (hem ağrılı hem ağrısız) skorlarının kontrollerden yüksek olduğu ve depresyon ile somatizasyon (hem ağrılı hem ağrısız) arasında pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı. Bu sonuç depresif semptomları olan TMD'li hastaların, aynı zamanda somatize olabileceğini veya nonspesifik fiziksel semptomları olan TMD'li hastaların da depresif semptomları olabileceğini göstermektedir. Ayrıca TMD'li hastalarda kronik ağrıyla ilgili paremetrelerle depresyon ve somatizasyon (ağrılı ve ağrısız) arasında korelasyon olması; kronik ağrı sonucu artan psikolojik disfonksiyon ve yetersizliğin bir göstergesidir. Bu ilişkiden, TMD'li hastalarda kronik ağrıyı azaltan tedavilerin, hastanın psikolojik durumunda da iyileşme sağlayabileceği ve diğer taraftan anksiyete, depresyon, somatizasyon gibi psikolojik bozuklukların tedavi edilmesiyle de kronik ağrı ve ilişkili yetersizliklerde azalma sağlanabileceği sonucu çıkarılabilir.

Akar ve arkadaşları (143)'nın Türk toplumundaki TMD'li hastaların psikolojik statüsünü belirlemek için TMD/ATK eksen I ve SCL-90 skalasını kullanarak yaptıkları çalışmada; ağrılı hastaların büyük bir kısmının kadınlardan oluştuğu gösterilmiştir. Kadınlardaki somatizasyon oranının erkeklerden daha fazla olduğu ve ağrılı hastalarda somatizasyon skorlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kadın hastalarda somatizasyon oranının yüksek saptanması, kadınların yaşadıkları psikolojik gerginliği ifade etmek için, vücut semptomlarını erkeklerden daha çok kullandıklarını düşündürebilir.

Lee ve arkadaşları (145)'nın yaptığı çalışmada, TMD/ATK kullanılarak tanı konulan TMD'li hastaların psikolojik durum ve yetersizlik seviyeleri; TMD/ATK eksen II ile değerlendirilmiş; TMD'li hastaların % 42.5'inde orta/ciddi depresyon, % 59.7 'inde orta/ ciddi derecede somatizasyon ve %15'inde derece 3-4 psikososyal disfonksiyon bulunduğu rapor edilmiştir.

Yap ve arkadaşları (146); TMD'li hastalarda orta/ciddi depresyon oranını % 43.1, orta/ ciddi derecede somatizasyon oranını ağrıyla ilgili parametreler varken; % 50.6, ağrı ile ilgili paremetreler çıkarıldığında % 45.5 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda depresyonla somatizasyon arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Depresyonla ağrısız somatizasyon arasındaki güçlü korelasyonun, TMD ilişkili ağrının, bu hastalardaki psikiyatrik bozukluğun somatik şekilde gösterimi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda, TMD'li hastaların HPA aks fonksiyonlarının, sağlıklı kontrollerle benzer olduğu bulundu. Ancak bu hastalarda HPA aks sağlam olsa da; serum İGF-1 düzeylerinin düşük olması; GH – İGF-1 aksında bozukluklar olabileceğini göstermektedir. TMD'li erkek hastalarda testesteron seviyelerinin kontrollerden düşük tespit edilmesi de; bu hastalarda testesteron düşüklüğünün, ağrı oluşmasında risk oluşturmuş olabileceğini düşündürmektedir. TMD'li hastalarda, TMD/ATK eksen II formuna göre depresyon ve somatizasyon oranları yüksek bulunmuş ve depresyon komorbiditesi bulunan TMD'li hastalarda, serum DHEAS seviyeleri ile DHEAS/Kortizol oranları düşük tespit edilmiştir. DHEAS seviyeleri ve DHEAS/Kortizol oranlarındaki düşüklük, bu hastalarda görülen birçok semptomun biyolojik bir kanıtı gibi gözükmektedir. Ayrıca depresyon ve somatizasyon

oranlarının yüksek olması, multidisipliner tedavi yaklaşımlarını desteklemekte, klasik tedaviler yanında davranışsal tedavilerin de gerekliliğini vurgulamaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda TMD'li hastalarda, GH – IGF-1 aksı dinamik testlerle araştırılabilir ve eğer TMD'li hastalarda bu aksın bozukluğu desteklenirse, hastalığın tedavisinde GH replasman tedavilerinin denenmesi gündeme gelebilir. Ayrıca depresyon komorbiditesi bulunan TMD'li hastalarda mevcut tedavilere ek olarak DHEAS tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılabilir.

Bu çalışma hasta sayısının az olması ve özellikle bazal östrojen, FSH, LH ölçümlerinin daha standardize olması açısından kadın olguların aynı menstrüyel siklus fazında ölçümlerin yapılmış olmaması ve GH – İGF-1 aksının değerlendirilmesi için dinamik testlerinde yapılması gerekliliği açısından kısıtlı olsa da sonuç olarak elde edilen tüm bu verilerin; TMD'li hastaların değerlendirilmesi, hastalığa ait semptomlara neden olan veya hastalığı tetikleyen faktörlerin saptanması ve eliminasyonu yanında, TMD'nin etyopatogenez ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve sonuçta TMD'li hastalara uygun tedavi yaklaşımlarının sağlanması ve geliştirilmesi yönünden katkıda bulunabileceği ümit edilmektedir.

6. SONUÇLAR

1. sT3, sT4, TSH, FSH, LH ve PRL değerleri açısından TMD'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunmadı.

2. TMD'li kadın hastalar ile sağlıklı kadınlar arasında, serum E2 değerleri açısından fark bulunmadı.

3. TMD'li erkek hastalar ile sağlıklı erkeklerin serum T değerleri karşılaştırıldığında, erkek hastaların T düzeyleri, anlamlı olarak düşük bulundu.

4. TMD'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubun serum İGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında, TMD'li hastaların serum İGF-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu.

5. TMD'li hastaların serum bazal kortizol düzeyleri ve 1 µg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre verdikleri kortizol cevapları, tüm dakikalarda kontrol grubundakine benzerdi ve pik kortizol değerleri açısından da fark yoktu. TMD'li hastalarda HPA aks fonksiyonları normal bulundu.

6. Deksametazon supresyon testine verdikleri kortizol yanıtları değerlendirildiğinde, TMD grubunda kontrol grubundakine benzer suprese edilebilmiş kortizol yanıtları görüldü. Baskılanamayan hiperkortizolemik bir sonuç bulunmadı.

7. TMD'li hastaların serum bazal DHEAS düzeyleri ve 1 μg ACTH stimülasyon testine, dakikalara göre verdikleri DHEAS cevapları, tüm dakikalarda kontrol grubundakine benzerdi.

8. TMD'li hastaların serum bazal DHEAS/Kortizol oranları, kontrol grubu ile benzer bulundu.

9. Depresyon komorbiditesi bulunan TMD'li hastaların serum bazal DHEAS seviyeleri ve DHEAS/Kortizol oranları, depresyonda olmayan TMD'li hastalar ve kontrol grubuna göre düşük bulundu.

10. Deksametazon supresyonu sonrası ölçülen serum DHEAS seviyeleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu.

11. TMD/ATK eksen II'ye göre hasta grubun %64,7'sinde orta-ciddi derecede depresyon, %70,6'sında orta-ciddi derecede somatizasyon (ağrılı ve ağrısız) mevcuttu.

12. TMD ile ilişkili ağrı ve yetersizlik parametreleri ile depresyon, ağrılı somatizasyon ve ağrısız somatizasyon arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken, bu paremetreler ile hormonal değerler arasında korelasyon saptanmadı. Depresyon ile ağrılı somatizasyon ve ağrısız somatizasyon arasında da pozitif yönde korelasyon saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. de Leeuw R. Temporomandibular disorders. In: American Academy of Orofacial Pain. Orofacial pain: Guidelines for assessment, diagnosis and management. 4th ed. Chicago: Quintessence; 2008. p. 131.

2. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. Crit Rev Oral Biol Med 1997; 8: 291-305.

3. Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Könönen M, Dworkin SF. Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. Eur J Pain 2005; 9: 613-633.

4. Manfredini D, Marini M, Pavan C, Pavan L, Guarda-Nardini L. Psychosocial profiles of painful TMD patients. J Oral Rehabil 2009; 36: 193–198

5. Reißmann DR, John MT, Wassell RW, Hinz A. Psychosocial profiles of diagnostic subgroups of temporomandibular disorder patients. Eur J Oral Sci 2008; 116: 237–244.

6. Hidaka O, Yanagi M and Takada K. Mental stress-induced physiological changes in the human masseter muscle. J Dent Res 2004; 83(3):227-231

7. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat. Rev. Endocrinol 2009; 5: 374–381.

8. Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorder and Occlusion. 3nd edition, Mosby- Year Book, Inc., St. Louis, 1993

9. Fletcher MC, Piecuch JF, Lieblich SE. Anatomy and Pathophysiology of the Temporomandibular Joint. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD,

eds. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Hamilton: Ontario BC Decker Inc; 2004. pp.933-947.

10. Prentiss HJ. A preliminary report upon the temporomandibular articulation in the human. Dent Cosmos 1918;60(6):505-12.

11. Summa R. The importance of the interarticular fibrocartilage of the temporomandibular articulation. Dent Cosmos 1918;60(6):512

12. Monson GS. Impaired function as a result of closed bite. JADA 1920;7(5): 399-404.

13. Wright WH. Deafness as influenced by malposition of the jaws. JADA 1920;7(12): 979-92.

14. Goodfriend DJ. Dysarthrosis and subarthrosis of the mandibular articulation. Dent Cosmos 1932;74(6):523-35.

15. Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. Ann Otol Rhin Laryng 1934; 43 (1):1-15.

16. Laskin DM. Temporomandibular disorders A term past its time? J Am Dent Assoc 2008 Feb;139(2):124-8.

17. Schwartz LL. Pain associated with the temporomandibular joint. JADA 1955; 51(4): 394-7.

18. Shore NA. Occlusal equilibration and temporomandibular joint dysfunction. Philadelphia: Lippincott; 1959.

19. Derksen AA, Bosman F. Some aspects concerning the pain dysfunction syndrome. Ned Tijdschr Tandheelkd 1965 Feb; 72: 102-25.

20. Laskin DM. Etiology of the pain-dysfunction syndrome. J Am Dent Assoc 1969: 79: 147-153.

21. Schulte W. Guide to the use of the diagnosis and therapy scheme in myo-arthropathies of the masticatory apparatus. Dtsch Zahnarztl Z 1970; 25(3): 437-49.

22. Farrar WB. Differentiation of temporomandibular joint dysfunction to simplify treatment. J Prosthet Dent 1972; 28 (6): 629-36

23. Griffiths RH. Report of the presidents conference on examination, diagnosis and management of temporomandibular disorders. JADA 1983; 106: 75-77

24. Laskin DM, Greenfield W, Gale E, Rugh J, Neff P, Ailing C, Ayer WA, eds. "The President's Conference on the Examination, Diagnosis and Management of Temporomandibular Disorders." American Dental Association. Chicago.1983.

25. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and spesifications, critique. J Craniomandib Dis 1992; 6: 301-355.

26. Roda RP, Bagán JV, Fernández JMD, Bazen SH, Soriano YJ. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: Classification, epidemiology and risk factors. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;12: E 292-8

27. Fricton JR, Schiffmann EL. Epidemiology of temporomandibular disorders. In:Fricton JR, Dubner R, eds. Orofacial pain and temporomandibular disorders. New York: Raven Pres Ltd. 1995. p.1-14.

28. Leresche L, Drangsholt M. Epidemiology of orofacial pain: prevalence, incidence, and risk factors. In: Sessle BJ, Lavigne GJ, Lund JP, Dubner R, eds. Orofacial Pain. From basic science to clinical management. 2nd ed. Chicago: Quintessence Publishing; 2008. p.13-18.

29. Manfredini D, Guarda-Nardini L. TMD classification and epidemiology. In: Manfredini D, eds. Current concepts on temporomandibular disorders. Berlin: Quintessence Publishing; 2010.

30. Palla S. A need to redefine chronic pain? J Orofac Pain 2006; 20: 265–6.

31. Oral K, Bal Küçük B, Ebeoğlu B, Dinçer S. Etiology of temporomandibular disorder pain. Ağrı 2009; 21(3): 89-94

32. Cuccia A, Caradonna C. The relationship between the stomatognathic system and body posture. Review. Clinics (Sao Paulo) 2009; 64(1): 61-6.

33. Bell WE. Temporomandibular disorders. Classification, diagnosis, management. 3rd ed. Chicago. 1990.

34. Parker MW. A dynamic model of etiology in temporomandibular disorders. JADA 1990; 120:283–90.

35. Mercuri LG, Olson RE, Laskin DM. The specificity of response to experimental stress in patients with myofascial pain dysfunction syndrome. J Dent Res 1979; 58: 1866-71.

36. van der Laan GJ, Duinkerke AS, Luteijn F, van de Poel AC. Role of psychologic and social variables in TMJ pain dysfunction syndrome (PDS) symptoms. Community Dent Oral Epidemiol 1988; 16: 274-77.

37. Grzesiak RC. Psychologic considerations in temporomandibular dysfunction. A biopsychosocial view of symptom formation. Dent Clin North Am 1991;35: 209-226.

38. Dworkin SF, Suvinen TI. Orofacial pain/temporomandibular disorders. Review of the scientific literature on biobehavioural aspects of temporomandibular disorders. Behavioral, cognitive and emotional factors related to etiology, assessment, diagnosis and management. In: Proceedings of the World Workshop on Oral Medicine III, Chicago: IL (invited paper); August 2–5, 1998.

39. Raphael KG, Marbach JJ. Comorbid fibromyalgia accounts for reduced fecundity in women with myofascial face pain. Clin J Pain 2000; 16: 29–36.

40. Aaron LA, Buchwald D. Fibromyalgia and other unexplained clinical conditions. Curr Rheumatol Rep 2001; 3: 116–22.

41. Aaron LA, Burk MM, Dedra B. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. Arch Intern Med 2000;160:221-27

42. Korszun A, Papadopoulos E, Demitrack M, Engleberg C, Crofford L. The relationship between temporomandibular disorders and stress-associated syndromes. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86: 416–20.

43. Gameiro GH, da Silva Andrade A, Nouer DF, Ferraz de Arruda Veiga MC. How may stressful experiences contribute to the development of temporomandibular disorders? Clin Oral Invest 2006; 10: 261–68

44. Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Psychol Med 2001;31:1331–45

45. Gaab J, Baumann S, Budnoik A, Gmünder H, Hottinger N, Ehlert U. Reduced reactivity and enhanced negative feedback sensitivity of the hypothalamuspituitary-adrenal axis in chronic whiplash-associated disorder. Pain 2005;119:219–24.

46. Heim C, Ehlert U, Hanker JP, Hellhammer D. Abuse-related posttraumatic stres disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary adrenal axis in women with chronic pelvic pain. Psychosom Med 1998; 60: 309–18.

47. Griep E, Boersma JW, Lentjes EG, Prins A, Van Der Korst JK, De Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. J Rheumatol 1998; 25: 1374–81

48. Bohmelt AH, Nater U, Franke S, Hellhammer D, Ehlert U. Basal and stimulated hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. Psychosom Med 2005; 67: 288–94.

49. Meinlschmidt G, Heim C. Decreased cortisol awakening response after early loss experience. Psychoneuroendocrinology 2005; 30: 568–76.

50. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamopituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. Review. Stress 2007; 10(1): 13-25.

51. Manfredini D, Bucci MB, Nardini LG. The diagnostic process for temporomandibular disorders. Stomatologija 2007; 9(2): 35-9.

52. John MT, Dworkin SF, Mancl LA. Reliability of clinical temporomandibular disorder diagnoses. Pain 2005; 118: 61-69.

53. Wadhwa S, Kapila S. TMJ disorders: future innovations in diagnostics and therapeutics. J Dent Educ 2008; 72: 930-47.

54. Roda RP, Fernández JMD, Bazen SH, Soriano YJ, Margaix M, Sarrión G. A review of temporomandibular joint disease. Part II: Clinical and radiological semiology. Morbidity processes. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008 Feb 1;13(2):E 102-9.

55. Melis M, Secci S, Ceneviz C. Use of ultrasonography for the diagnosis of temporomandibular joint disorders: a review. Am J Dent 2007; 20(2): 73-8.

56. Eversole LR, Machado L. Temporomandibular joint internal derangements and associated neuromuscular disorders. J Am Dent Assoc 1985; 110:69-79.

57. Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 4th ed. St.Louis, Mosby-Year Book, Inc; 1998.

58. Hasanain F, Durham J, Moufti A, Steen IN, Wassell RW. Adapting the diagnostic definitions of the RDC/TMD to routine clinical practice: a feasibility study. J Dent 2009; 37: 955-62

59. “http://rdc-tmdinternational.org”

60. Atsu SS, Ardic FA. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: a review. Rheumatol Int 2006; 26: 781–87

61. Okeson JP. Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management. 1st ed. Chicago, Quintessence Publishing Co. Inc; 1996.

62. Mc Neill C. Science and Practice of Occlusion. Chicago, Quintessence Publishing Co, Inc; 1997

63. Mc Neill C. Temporomandibular Disorders: Guidelines for Classification, Assessment, and Management. Chicago; Quintessence Publishing Co. Inc; 1993

64. Tanaka E, Detamore MS, and Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: Etiology, diagnosis, and treatment. J Dent Res 2008; 87(4): 296-307

65. Mc Neill C. History and evolution of TMD concepts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 51-60

66. Ingawale S, Goswami T. Temporomandibular joint: disorders, treatments and biomechanics. Ann Biomed Eng 2009; 37(5): 976–96

67. Cooper PE. Physiology and Pathophysiology Of The Endocrine Brain and Hypothalamus. In: Becker KL. Bilezikian JP, Bremner WJ, and Hung W, eds. Principles and Practice of Endocrinology & Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins: 3rd Ed. 2001 pp. 90-97

68. Charnogursky GA, Karas TA, Emanuele NV, Emanuele MA, Nabhan F. Hypothalamic Pituitary Disorders. In: Pauline MC, Hossein G, Sizemore GW, eds. Evidence-Based Endocrinology. 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins. 2007; pp. 1-29

69. Tritos NA, Biler BM. Growth hormone and bone. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009; 16: 415–22

70. Bennett R. Growth hormone in musculoskeletal pain states. Curr Pain Headache Rep 2005; 9 (5): 331-8

71. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-İGF-1 axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. Clin Endocrinol (Oxf) 2009 Dec 29. [Epub ahead of print] (Accepted Article)

72. Tanrıverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency: benefits and cost effectiveness. Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res 2006; 6(2): 131-138

73. Cuatrecasas G. Fibromyalgic syndromes: could growth hormone therapy be beneficial? Pediatr Endocrinol Rev 2009; 6 (Suppl 4) : 529-33

74. Kyrou L, Tsigo C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism Curr Opin Pharmacol 2009; 9: 787–93

75. Papadimitriou A, Priftis KN. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Neuroimmunomodulation 2009; 16(5): 265-71

76. Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates from receptors to therapeutics glucocorticoids and mood. Ann N Y Acad Sci 2009; 1179: 1–18

77. Kageyama K, Suda T. Role and action in the pituitary corticotroph of corticotropin releasing factor (CRF) in the hypothalamus. Peptides 2009 ;30(4):810-6.

78. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 2003 Jun 17; 138(12): 980-91.

79. Giordano R, Picu A, Boneli L et al. Hypothalamus–pituitary–adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo–pituitary disorders: comparison of different provocative tests. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68: 935–41

80. Loriaux DL, McDonald WJ. Adrenal insufficiency. In: Degroot LJ, eds. Endocrinology. 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia: 1995, pp.1731-1740.

81. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Evaluation of the Corticotropin-Releasing Hormone Test and Basal Serum Cortisol in Comparison to the Insulin Tolerance Test in Patients with Hypothalamic Pituitary-Adrenal Disease. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(9): 4193–98

82. Grispoon SK, Biller BMK. Laboratory assesment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 923-31.

83. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361: 1881–93

84. Alía P, Villabona C, Giménez O, Sospedra E, Soler J, Navarro MA. Profile, mean residence time of ACTH and cortisol responses after low and standard ACTH tests in healthy volunteers. Clin Endocrinol 2006; 65: 346–51

85. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 mg) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 mg) test. Clin Endocrinol 2000; 52: 633-40

86. Schindhelm RK, van de Leur JJ, Rondeel JM. Salivary cortisol as an alternative for serum cortisol in the low-dose adrenocorticotropic hormone stimulation test? J Endocrinol Invest 2010; 33(2): 92-5.

87. Arvat E, Maccagno B, Di Vito L, Gottero C, Talliano M, Ghigo E. ACTH-releasing effect of glucagon in humans. Interaction with hCRH, AVP and hexarelin. J Endocrinol Invest 1999; 22: 10(Suppl) 82;24.

88. Nieman LK, Biler BM, Findling JW et al. The diagnosis of cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526–40

89. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab 2009;23: 607–23

90. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). Front Neuroendocrinol 2009; 30 (1): 65-91.

91. Dhatariya KK, Sreekumaran NK. Dehydroepiandrosterone: is there a role for replacement? Mayo Clin Proc 2003; 78:1257-73

92. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. Pscychopharmacology (Berl) 2003; 165: 97-110.

93. Wang J, Chao Y, Wan Q, Zhu Z. The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders. Med Hypotheses 2008; 71(4): 564–7

94. Yu S, Xing X, Liang S, Maa Z, Li F, Wang M, Li Y. Locally synthesized estrogen plays an important role in the development of TMD. Med Hypotheses 2009; 72: 720–22

95. Yasuoka T, Nakashima M, Okuda T, Tatematsu N. Effect of estrogen replacement on temporomandibular joint remodeling in ovariectomized rats. J Oral Maxillofac Surg 2000; 58(2): 189–96. discussion 196-7

96. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder. Pain 1997; 69(1/2): 153–60.

97. Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GC. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51(10):1096–100.

98. Landi N, Lombardi I, Manfredini D et al. Sexual hormone serum levels and temporomandibular disorders. A preliminary study. Gynecol Endocrinol 2005 Feb; 20(2): 99-103.

99. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. Review. Maturitas 2009 Aug 20; 63(4): 292-6.

100. Kaergaard A, Hansen AM, Rasmussen K, Andersen JH. Association between plasma testosterone and work-related neck and shoulder disorders among female workers. Scand J Work Environ Health 2000; 26(4): 292–8.

101. van Vollenhoven RF. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. BMC Med 2009; 7: 12.

102. Clemente JT, Parada CA, Veiga MC, Gear RW, Tambeli CH. Sexual dimorphism in the antinociception mediated by kapa opioid receptors in the rat temporomandibular joint. Neurosci Lett 2004; 372: 250-5

103. Bereiter DA. Sex differences in brainstem neural activation after injury to the TMJ region. Cells Tissues Organs 2001;169: 226-37

104. Fischer L, Clemente JT, Tambeli CH. The Protective Role of Testosterone in the Development of Temporomandibular Joint Pain. J Pain 2007 May; 8(5): 437-42.

105. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. Review. Eur J Pain 2004; 8: 397–411.

106. Ganesan K, Balachandran C, Manohar BM, Puvanakrishnan R. Comparative studies on the interplay of testosterone, estrogen and progesterone in collagen induced arthritis in rats. Bone 2008; 43: 758–65.

107. Flake NM, Hermanstyne TO, Gold MS. Testosterone and estrogen have opposing actions on inflammation-induced plasma extravasation in the rat temporomandibular joint. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006; 291: R343–8.

108. Barros TS, Santos MB, Shinozaki EB, Santos JF, Marchini L. Effects of use of anabolic steroids on the masticatory system: a pilot study. J Oral Sci 2008; 50(1): 19-24.

109. Altındağ Ö. Fibromiyaljide Nöroendokrin İşlev Bozuklukları. Turk J Rheumatol 2009; 24: 98-102

110. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. Semin Arthritis Rheum 2007; 36 : 357–79.

111. Evaskus DS, Laskin DM. A biochemical measure of stress in patients with myofascial pain-dysfunction syndrome. J Dent Res 1972; 51: 1464–6.

112. Geissler PR. An investigation of the stress factor in the mandibular dysfunction syndrome. J Dent 1985 Dec; 13 (4): 283-7

113. Jones DA, Rollman GB, Brooke RI. The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. Pain 1997; 72: 171–82.

114. Yoshihara T, Shigeta K, Hasegawa H, Ishitani N, Masumoto Y, Yamasaki Y. Neuroendocrine responses to psychological stress in patients with myofascial pain. J Orofac Pain 2005 Summer; 19(3): 202-8.

115. Korszun A, Young E, Singer K, Carlson NE, Brown M, Crofford L. Basal circadian cortisol secretion in women with temporomandibular disorders. J Dent Res 2002; 81: 279–83.

116. Da Silva Andrade A, Gamero GH, Pereira LJ, Junqueira Zanin IC, Gavião MB. Salivary cortisol levels in young adults with temporomandibular disorders. Minerva Stomatol 2008 Mar; 57(3): 109-16.

117. Light KC, Bragdon EE, Grewen KM, Brownley KA, Girdler SS, Maixner W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. J Pain 2009 May; 10(5): 542-52.

118. Doepel M, Söderling E, Ekberg EL, Nilner M, Le Bell Y. Salivary cortisol and IgA levels in patients with myofascial pain treated with occlusal appliances in the short term. J Oral Rehabil 2009 Mar; 36(3): 210-6.

119. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. J Rheumatol 1998; 25: 1374– 81.

120. Wingenfeld K, Wagner D, Schmidt I, Meinlschmidt G, Hellhammer DH, Heim C. The low-dose dexamethasone suppression test in fibromyalgia. J Psychosom Res 2007; 62(1): 85-91.

121. Ataoglu S, Ozcetin A, Yildiz O, Ataoglu A. Evaluation of dexamethasone suppression test in fibromyalgia patients with or without depression. Swiss Med Wkly 2003;133:241– 4.

122. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. Endocrine Rev 2003;24:236–252.

123. Gaab, J, Hüster, D, Peisen, R et al. The low dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. Psychosom Med 2002;64:311–318.

124. Papadopoulos A, Ebrecht M, Roberts AD, Poon L, Rohleder N, Cleare AJ. Glucocorticoid receptor mediated negative feedback in chronic fatigue

syndrome using the low dose (0.5 mg) dexamethasone suppression test. J Affect Disord 2009;112(1-3):289–94.

125. Burke HM, Fernald LC, Gertler PJ, Adler NE. Depressive symptoms are associated with blunted cortisol stres responses in very low-income women. Psychosom Med 2005; 67:211–6.

126. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Hormonal evidence for altered responsiveness to social stres in major depression. Neuropsychopharmacology 2000;23:411– 8.

127. Handwerger K. Differential patterns of HPA activity and reactivity in adult posttraumatic stres disorder and major depressive disorder: review. Harv Rev Psychiatry 2009;17:184–205

128. Galli U, Gaab J, Etlin DA, Ruggia F, Ehlert U, Palla S. Enhanced negative feedback sensitivity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in chronic myogenous facial pain. Euro J Pain 2009;13: 600–605

129. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. The low dose ACTH test in chronic fatigue syndrome and in health. Clin Endocrinol (Oxf) 1998 ;48(6):733-7.

130. Izgi HB, Gokce C, Calis M et al. Investigation of the hypothalamo pituitary adrenal axis by low dose (1 mg) adrenocorticotrophic hormone tests and metyrapone tests in patients with chronic fatigue syndrome. Endocrinologist 2005; 15: 89–92.

131. Kirnap M, Colak R, Eser C, Ozsoy O, Tutus A, Kelestimur F. A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo pituitary–adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55(4):455–459.

132. Calis M, Gokce C, Ates F at al. Investigation of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patient with primary fibromyalgia syndrome. J Endocrinol Invest 2004: 27(1):42–46.

133. Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women:

results from the Health ABC study. Psychoneuroendocrinology 2007; 32: 874–83.

134. Heuser I, Deuschle M, Lupa P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3130–33.

135. Hsiao CC. Positive correlation between anxiety severity and plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in medication-free patients experiencing a major episode of depression. Psychiatry Clin Neurosci 2006; 60: 746–750.

136. Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. Am J Psychiatry 2002; 159: 1237–39.

137. Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 154–162.

138. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone (DHEA). Am J Psychiatry 1999; 156: 646–49.

139. Giannakopoulos NN, Keller L, Rammelsberg P, Kronmüller KT, Schmitter M. Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls. J Dent 2010 May; 38(5) 369-76

140. Dura E´, Andreu Y, Galdo´n MJ et al. Psychological assessment of patients with temporomandibular disorders: Confirmatory analysis of the dimensional structure of the Brief Symptoms Inventory 18. J Psychosom Res 2006; 60: 365– 70

141. Slade GD, Diatchenko L, Bhalang K et al. Influence of psychological factors on risk of temporomandibular disorders. J Dent Res 2007; 86(11): 1120-25

142. Dworkin SF, Sherman J, Mancl L, Ohrbach R, LeResche L, Truelove E. Reliability, validity, and clinical utility of the research diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders Axis II Scales: depression, non-specific

physical symptoms, and graded chronic pain. J Orofac Pain 2002; 16(3): 207-20

143. Akar GC, Eryüksel G, Erdem A. The Psychological Status in Patients with Temporomandibular Disorders in Turkish Population. Acta Stomatol Croat 2007; 41(4): 345 - 54.

144. Sipila K, Veijola J, Jokelainen J et al. Association between symptoms of temporomandibular disorders and depression: an epidemiological study of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. Cranio 2001; 19(3): 183- 7.

145. Lee LT, Yeung RW, Wong MC, McMillan AS. Diagnostic sub-types, psychological distress and psychosocial dysfunction in southern Chinese people with temporomandibular disorders. J Oral Rehabil 2008; 35: 184-190

146. Yap AU, Chua EK, Tan KB. Depressive symptoms in Asian TMD patients and their association with non-specific physical symptoms reporting. J Oral Pathol Med 2004; 33(5): 305-10.

EK 1: TEMPOROMANDİBULER EKLEM KLİNİK MUAYENE FORMU

Adı Soyadı: _____ Tarih: __ / __/ ____

1-Yüzünüzün sağ, sol veya her iki yanında ağrı var mı?

Yok	0
Sağ	1
Sol	2
Her iki taraf	3

2- Hangi bölgelerde ağrı hissettiğinizi gösterebilir misiniz?

Sağ		Sol	
Yok	0	Yok	0
Çene eklemi	1	Çene Eklemi	1
Kaslar	2	Kaslar	2
Her ikisi	3	Her ikisi	3

(Eğer gösterilen nokta belirsiz ise – kas ya da eklem olduğu belli değil ise – hekim palpasyonla duyarlı alanı belirler)

3- Açılma eğrisi

Düz	0
Sağ yana düzelme olmaksızın kayma (deviasyon)	1
Sağ yana düzelerek kayma (“S”)	2
Sol yana düzelme olmaksızın kayma (deviasyon)	3
Sol yana düzelerek kayma (“S”)	4
Diğer(belirtiniz)	5

Yorumlar _____

4-Hareketin dikey sınırları

a)Yardımsız-

ağrısız açıklık_____mm

	KAS AĞRISI				EKLEM AĞRISI			
	Yok	Sağ	Sol	Her ikisi	Yok	Sağ	Sol	Her ikisi
b)Maksimum yardımsız açıklık_____mm	0	1	2	3	0	1	2	3
	Yok	Sağ	Sol	Her ikisi	Yok	Sağ	Sol	Her ikisi
c)Maksimum yardımlı açıklık_____ mm	0	1	2	3	0	1	2	3

d) Dikey yönde kesici örtüşmesi_____mm

5- Eklem sesleri

a- Açma

	SAĞ	SOL
Yok	0	0
Klik	1	1
Kaba krepitus	2	2
İnce krepitus	3	3
Açma kliğinin yeri	_mm	_mm

b- Kapama

	SAĞ	SOL
Yok	0	0
Klik	1	1
Kaba krepitus	2	2
İnce krepitus	3	3
Kapama kliğinin yeri	_mm	_mm

c- Çene öne alınarak açıldığında resiprokal kliğin ortadan kalkması

Hayır	0	0
Evet	1	1
Yok	8	8

6- Yan hareketler		KAS AĞRISI				EKLEM AĞRISI			
		Yok	Sağ	Sol	Her ikisi	Yok	Sağ	Sol	Her ikisi
a-Sağ	___mm	0	1	2	3	0	1	2	3
b-Sol	___mm	0	1	2	3	0	1	2	3
c-Öne	___mm	0	1	2	3	0	1	2	3

d- Maksimum açıklıkta kayma_____mm	SAĞ	SOL	HER İKİSİ
	1	2	8

7- Yan hareketlerde eklem sesleri

Sağ sesler	Yok	Klik	Kaba Krepitus	İnce Krepitus
Sağ yana hareket	0	1	2	3
Sol yana hareket	0	1	2	3
Öne hareket	0	1	2	3

Sol sesler	Yok	Klik	Kaba Krepitus	İnce Krepitus
Sağ yana hareket	0	1	2	3
Sol yana hareket	0	1	2	3
Öne hareket	0	1	2	3

8– 10. Maddelerin uygulanışına ait açıklamalar: Hekim hastanın yüz, baş ve boynunda değişik bölgeleri palpasyonla muayene edecektir. Hasta ağrı bildirmiyor ve hafif basınç duyuyorsa “0” , ağrı bildiriyorsa 1-3 arası skala ile değerlendirilecektir.

Hasta aşağıdaki skalaya göre değerlendirme yapacaktır:

0 = Ağrı yok/Hafif basınç duyuyorsa

1 = Hafif ağrı

2 = Orta derecede ağrı

3 = Şiddetli ağrı

8- Ağız dışı palpasyonda kas ağrısı

	SAĞ	SOL
a- Temporalis (posterior)	0 1 2 3	0 1 2 3
b- Temporalis (orta)	0 1 2 3	0 1 2 3
c- Temporalis (anterior)	0 1 2 3	0 1 2 3
d- Masseter (origo)	0 1 2 3	0 1 2 3
e- Masseter (gövde)	0 1 2 3	0 1 2 3
f- Masseter (İnsersio)	0 1 2 3	0 1 2 3
g- MandibulanınPosterior bölgesi (Stylohyoid/posterior digastrik bölgesi) "Çene/boğaz bölgesi"	0 1 2 3	0 1 2 3
h- Sunmandibular bölge (Medial pterygoid/Suprahyoid/anterior digastrik bölgesi) "Çene altı"	0 1 2 3	0 1 2 3

9- Palpasyonda eklem ağrısı	SAĞ	SOL
a- Lateral kutup "dış taraf"	0 1 2 3	0 1 2 3
b- Posterior bağlantı "Kulak içi"	0 1 2 3	0 1 2 3

10- Palpasyonda ağız içinde kas ağrısı

a- Lateral pterygoid bölgesi	SAĞ	SOL
"Üst azıların arkası"	0 1 2 3	0 1 2 3
b-Temporalisin tendonu "Tendon"	0 1 2 3	0 1 2 3

EK 2:
TEMPOROMANDİBULER DÜZENSİZLİKLER ARAŞTIRMA AMAÇLI TANI ÖLÇÜTLERİ
EKSEN II AĞRI BİLGİ FORMU

Lütfen soruları dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir seçeneği işaretleyiniz. Bu soru formu şikayetiniz hakkında daha fazla bilgi edinmeyi amaçlamaktadır. Kesinlikle bir sınav değildir ve soruların herhangi bir doğru cevabı yoktur.

1) Genel sağlığınız nasıl?

Mükemmel 1
Çok iyi 2
İyi 3
Orta 4
Kötü 5

2) Genel olarak ağız sağlığınızı nasıl buluyorsunuz?

Mükemmel 1
Çok iyi 2
İyi 3
Orta 4
Kötü 5

3) Geçen bir ay içerisinde yüzünüzde, çenenizde, alın bölgesinde, kulak içinde veya çevresinde ağrınız oldu mu?
0: Hayır 1: Evet

Eğer ağrınız yoksa 14. soruya geçiniz.
Eğer ağrınız varsa

4) Ağrılarınız ilk defa kaç yıl veya ay önce başladı
(.....ay)
(.....yıl)

5) Ağrının karakteri nasıl?
1- İnatçı
2- Tekrarlayan
3- Belli zamanda hissedilen

6) Ağrı nedeni ile daha önce tıp doktoruna veya diş hekimine gittiniz mi?
1- Hayır
2- Evet son 6 ay içinde
3- Evet 6 aydan önce

7) Şu anda eğer 0 (sıfır)'ı ağrı yok olarak kabul edersek ve 10 rakamının da tahmin edilebilecek en yüksek ağrıyı gösterdiğini varsayarsak şu anki ağrınız aşağıdaki cetvel üzerinde nerededir? Lütfen işaretleyiniz.

Hiç yok En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8) Geçen 6 ay içinde en kötü ağrınız hangi şiddetteydi ? Lütfen yukarıdaki soruya benzer olarak aşağıdaki cetvel üzerinde işaretleyiniz.

Hiç yok En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9) Geçen 6 ay içinde ağrınız ortalama olarak kaç şiddetindeydi? Lütfen cetvel üzerinde işaretleyiniz.

Hiç yok En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10) Geçen 6 ay içerisinde ağrı nedeni ile kaç gün normalde yaptığınız işleri yapamadınız? (İşe veya okula gidememek gibi)
(.....)

11) Geçen 6 ay içerisinde yüz ağrınız günlük işlerinizi ne derecede etkiledi?

Hiç etkilemedi Aşırı etkilendi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

12) Geçen 6 ay içinde yüz ağrınız sosyal (Örneğin: Sinema tiyatroya gitme, arkadaş ziyareti)ve aile ilişkilerinizi ne kadar etkiledi.

Hiç etkilemedi Aşırı etkilendi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

13) Geçen 6 ay içinde ağrı normalde yapmakta olduğuz işleri hangi oranda etkiledi? (Ev işleri dahil)

Hiç etkilemedi Aşırı etkilendi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

14a) Daha önce çeneniz hiç kilitlendi mi?

0: Hayır 1: Evet

Cevap hayır ise 15. soruya geçiniz.

14b) Ağzınızı açmakta çektiğiniz güçlük, yemek yemenize engel olacak kadar ciddi miydi?

0: Hayır 1: Evet

15a) Ağzınızı açıp kapatırken veya yemek yerken çenenizden ses geliyor muydu?

0: Hayır 1: Evet

15b) Ağzınızı açıp kapatırken veya yemek yerken çenenizden gıcırtı benzeri bir ses geliyor muydu?

0: Hayır 1: Evet

15c) Daha önce gece uyurken dişlerinizi gıcırdattığınızı veya sıktığınızı fark ettiniz mi, veya bunu başkası size söyledi mi?

0: Hayır 1: Evet

15d) Gün içerisinde dişlerinizi gıcırdatır veya sıkar mısınız?

0: Hayır 1: Evet

15e) Sabah kalktığınızda ağzınızı açmada güçlük çeker misiniz?

0: Hayır 1: Evet

15f) Kulak çınlamanız veya başka sesler duyduğunuz oluyor mu?

0: Hayır 1: Evet

15g) Dişlerinizi birleştirdiğinizde normalden farklı olarak rahatsızlık duyuyor musunuz?

0: Hayır 1: Evet

16a) Eklem romatizması (Romatoid artrit), Lupus veya sistemik eklem şikayetiniz var mı?

0: Hayır 1: Evet

16b) Ailenizde yukarıdaki hastalıklar-dan birisine sahip olan var mı?

0: Hayır 1: Evet

16c) Şu anda çene ekleminizden farklı eklemlerinizde şişlik veya ağrı var mı, veya hiç oldu mu?

0: Hayır 1: Evet

16d) Böyle bir ağrı olduysa, bu ağrı en az bir yıldır devam ediyor mu?

0: Hayır 1: Evet

17a) Yüzünüze veya çenenize darbe aldınız mı veya kaza geçirdiniz mi?
0: Hayır 1: Evet

Hayır ise 18. soruya geçiniz.

17b) Darbeden önce çenenizde ağrınız var mıydı?

0: Hayır 1: Evet

18) Son 6 ay içerisinde baş ağrısı veya migren ile ilgili probleminiz oldu mu?

0: Hayır 1: Evet

19) Var olan çene probleminiz sizin hangi aktivitelerinizi kısıtlıyor veya önlüyor?

19a) Çiğneme
0: Hayır 1: Evet

19b) İçme

0: Hayır 1: Evet

19c) Egzersiz

0: Hayır 1: Evet

19d) Sert gıdaları yeme

0: Hayır 1: Evet

19e) Yumuşak gıdaları yeme

0: Hayır 1: Evet

19f) Gülümseme/Gülme

0: Hayır 1: Evet

19g) Seksüel aktivite

0: Hayır 1: Evet

19h) Diş fırçalama veya yüz yıkama

0: Hayır 1: Evet

19ı) Esneme

0: Hayır 1: Evet

19i) Yutkunma

0: Hayır 1: Evet

19k) Konuşma

0: Hayır 1: Evet

19l) Genel yüz görünümü

0: Hayır 1: Evet

20) Geçen ay aşağıdakilerden hangisinden ne derece sıkıntı duydunuz?
(Lütfen soruları aşağıdaki değerlere göre cevaplayınız.)

Hiç	Biraz	Orta	Oldukça fazla	Çok/Aşırı
0	1	2	3	4

20a) Baş ağrısı

0 1 2 3 4

20b) Seksüel zevkin veya isteğin kaybedilmesi

0 1 2 3 4

20c) Baygınlık veya baş dönmesi

0 1 2 3 4

20d) Kalp veya göğüste ağrı

0 1 2 3 4

20e) Enerjide azalma hissetme

0 1 2 3 4

20f) Ölmeyi veya ölümü düşünme

0 1 2 3 4

20g) Zayıf iştah

0 1 2 3 4

20h) Kolaylıkla ağlama

0 1 2 3 4

(Lütfen soruları aşağıdaki değerlere göre cevaplayınız.)

Hiç	Biraz	Orta	Oldukça fazla	Çok/Aşırı
0	1	2	3	4

20i) Bazı şeyler için kendini suçlama

0 1 2 3 4

20j) Sırt aşağısında ağrı

0 1 2 3 4

20k) Yalnız hissetme

0 1 2 3 4

20l) Sıkılma (Neşesiz olma)

0 1 2 3 4

20m) Bazı şeyler için çok fazla üzülme

0 1 2 3 4

20n) Hiç bir şeye ilgi hissetmemek

0 1 2 3 4

20o) Mide bozulması veya mide bulantısı

0 1 2 3 4

20p) Ağrılı kaslar

0 1 2 3 4

20q) Uyumada problem

0 1 2 3 4

20r) Nefes almada problem

0 1 2 3 4

20s) Sıcak veya soğuk nöbet

0 1 2 3 4

20t) Vücudun herhangi bir bölümünde uyuşukluk veya sızlama

0 1 2 3 4

20u) Boğazda düğümlenme

0 1 2 3 4

20v) Gelecek hakkında umutsuzluk

0 1 2 3 4

20w) Vücudun bazı bölgelerinde güçsüzlük hissi

0 1 2 3 4

20x) Bacak ve kollarda ağırlık hissi

0 1 2 3 4

20y) Hayatına son verme düşüncesi

0 1 2 3 4

20z) Fazla yemek yemek

0 1 2 3 4

20aa) Sabah çok erken uyanmak

0 1 2 3 4

20bb) Rahatsız uyumak

0 1 2 3 4

20cc) Her şeyin bir çaba olduğunu hissetmek

0 1 2 3 4

20dd) Kendini değersiz hissetmek

0 1 2 3 4

20ee) Kendini yakalanmış veya tuzağa düşmüş hissetmek

0 1 2 3 4

20ff) Kendini suçlu hissetmek

0 1 2 3 4

21) Genel sağlığınızı korumak için harcadığınız çabaların yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?

Mükemmel 1
Çok iyi 2
İyi 3
Orta 4
Kötü 5

22) Ağız sağlığınızı korumak için harcadığınız çabaların yeterli olduğunu düşünüyor musunuz?

Mükemmel 1
Çok iyi 2
İyi 3
Orta 4
Kötü 5

23) Doğum tarihiniz nedir?
Ay/Gün/Yıl (...../...../.....)

24) Cinsiyetiniz?

1-Bayan 2-Erkek

25) Bitirdiğiniz en yüksek dereceli okul nedir?
1-Hiç gitmedim
2-İlkokul 1 2 3 4 5
3-Ortaokul 6 7 8
4-Lise okul 9 10 11
5-Üniversite 12 13 14 15 16 17
6-Master 18
7-Doktora 19

26a) Son iki hafta içinde ev haricinde herhangi bir işte çalıştınız mı?

1-Evet (27. soruya geçiniz)
2-Hayır

26b) Son iki hafta içinde çalışmamanıza rağmen herhangi bir işiniz var mı?

1-Evet 2-Hayır

26c) Bu iki hafta boyunca iş aradınız mı veya işten çıkartıldınız mı?

Evet iş aradım 1
Evet işten çıkartıldım 2
İşten çıkartıldım ve iş aradım 3
Hayır 4

27) Evlilikle ilgili durumunuz nedir?

Evliyim, eşim benimle yaşıyor 1
Evliyim, eşimle ayrı yaşıyoruz 2
Eşimi kaybettim 3
Boşandım 4
Hiç evlenmedim 6

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Süreyya Cura'ya ait **"Temporomandibular Düzensizliklerde Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi"** adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 20/5/2010

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mehmet Kırnap

Prof. Dr. Hüseyin ... Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ... Dip. No: 90044069 ... Fakültesi ...

Üye : .....

Doc. Dr. Mustafa CALIŞ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD.
Dip. No: 17413
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Üye : .....

Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri
FTR. ve Romatoloji Uzmanı
Dip. Tes. No: 77913

Üye : Sözgüç

Yrd. Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ
İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Uzmanı
Dip. No: 98011162
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Üye : .....