

HACERFULYA ÜÇEM

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BÖLGESİNE
ANKAFERD ENJEKSİYONUNUN ANTİENFLAMATUAR
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

HACER FULYA ÜÇEM

**DANIŞMAN
PROF. DR. HAKKI TANYERİ**

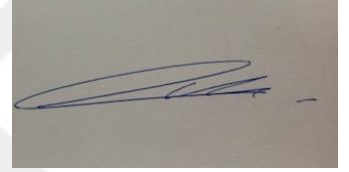
**AĞIZ, DİŞ, ÇENE CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

BEYAN

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

Dt Hacer Fulya Üçem



Tezimi çocuklarım ve aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez dönemi sürecinde değerli destek ve birikimlerini esirgemeyen danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'ye,

Doktora eğitimim sürecinde deneyimlerinden faydalandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Nedim Özer ve Prof Dr Alper Alkan'a,

Tezimin planlama ve işleyiş aşamasında ki katkıları nedeniyle tez izleme komitesi üyelerimden Prof.Dr.Sertan Ergün'e, Prof.Dr. Ceyda Özçakır Tomruk'a,

Tezimin histopatolojik değerlendirmesini titizlikle takip eden ve yol gösteren İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Vakur Olgaç'a ve histopatolojik preperatların hazırlanmasında yardımcı olan Mehmet Bozoğlu'na,

Yeditepe Üniversitesi, Yeditepe Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü çalışanlarına,

Doktora eğitimim boyunca destek olan Danışman Hocamın Saygıdeğer Eşi Dt Sengül Tanyeri'ye,

Manevi destekleri ile doktora sürecimde yanımda olan çocuklarım Kerim Efe ve Can Kerem'e ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.1.1. Temporomandibular Eklem Anatomisi.....	4
2.1.1.1. Kemik Yapı	4
2.1.1.2. Kas Yapı.....	6
2.1.1.2.1. Temporal Kas.....	6
2.1.1.2.2. Masseter Kası.....	7
2.1.1.2.3. Medial Pterygoid Kası	7
2.1.1.2.4. Lateral Pterygoid Kası	7
2.1.1.3. Eklem Kapsülü	8
2.1.1.4. Artiküler Disk.....	8
2.1.1.5. Retrodiskal Dokular	10
2.1.1.6. Sinovial Membran ve Sinovial Sıvı	10
2.1.1.6.1. Sinoviyal Sıvının Görevleri	11
2.1.1.7. Ligamentler	11
2.1.1.8. Damar Yapı	12
2.1.1.9. Sinir Yapı	12
2.1.2. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği.....	13
2.1.3. Temporomandibular Hastalıkların Etyolojisi.....	14
2.1.3.1. Travma	14
2.1.3.2. Psikolojik Faktörler	14
2.1.3.4. Maloklüzyon	15
2.1.3.5. Diş eksikliği	15
2.1.3.6. Gelişimsel ve edinsel faktörler	15

2.1.3.7. Eklem Laksisitesi	15
2.1.3.8. Sinovial sıvı ve Eklem Kayganlığının Değişimi	16
2.1.4. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Teşhis Yöntemleri	16
2.1.4.1. Anamnez	16
2.1.4.2. Fizik Muayene	16
2.1.4.3. Radyolojik Muayene	17
2.1.4.3.1. Düz Plan Radyografiler	17
2.1.4.3.2. Panoramik Radyografiler	17
2.1.4.3.3. Bilgisayarlı Tomografi	18
2.1.4.3.4. Artrografi	18
2.1.4.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.1.4.3.6. Ultrasonografi	18
2.1.4.4. Labratuar Testleri	18
2.1.4.5. Psikolojik Değerlendirme	18
2.1.5. Temporomandibular Düzensizlikler	19
2.1.5.1. Temporomandibular Düzensizlikleri Sınıflaması	19
2.1.5.2. Wilkes'in Sınıflandırma Sistemi (101)	21
2.1.6. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri	22
2.1.6.1. Kondil-Disk Kompleksi Düzensizlikleri	22
2.1.6.1.1. Redüksiyonlu Disk Deplasmanları	23
2.1.6.1.2. Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı	23
2.1.6.2. Eklem Yüzeylerinin Yapısal Bozuklukları	24
2.1.6.2.1. Şekil Değişiklikleri	24
2.1.6.2.2. Adezyonlar	24
2.1.6.2.3. Sublüksasyon (Hiper mobilite)	24
2.1.6.2.4. Spontan Dislokasyon (Açık Kilitlenme)	24
2.1.6.3. TME'nin İltihapsal Hastalıkları	25
2.1.6.3.1. Kapsülit/Sinovit	25
2.1.6.3.2. Retrodiskit	25
2.1.6.3.3. Artritler	25
2.1.6.3.3.1. Osteoartrit	25
2.1.6.3.3.2. Osteoartroz	26
2.1.6.3.3.3. Poliartrit	26
2.1.6.3.3.3.1. Travmatik Artrit	26

2.1.6.3.3.3.2. İnfeksiyöz Artrit.....	26
2.1.6.3.3.3.3. Hiperüremi	26
2.1.6.3.3.3.4. Romatoid Artrit.....	26
2.1.6.4. İlgili Yapıların İltihapsal Rahatsızlıkları.....	27
2.1.6.4.1.Temporalis Tendoniti.....	27
2.1.6.4.2. Stilomandibular Ligament Enflamasyonu	27
2.1.7. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Tedavi Yöntemleri	27
2.1.7.1. Hasta Eğitimi.....	28
2.1.7.2. Diyet.....	28
2.1.7.3. Splint Tedavisi	28
2.1.7.4. Fizik Tedavi	29
2.1.7.5. Farmakolojik Tedavi	29
2.1.7.6. Artrosentez	30
2.1.7.6.1. Çift Girişli Artrosentez	30
2.1.7.6.2. Tek Girişli Artrosentez	31
2.1.7.7. Temporomandibular Eklem İçi Enjeksiyonlar Eklem içi Enjeksiyon.....	31
2.1.7.8. Cerrahi Tedavi.....	32
2.2. Enflamasyon	32
2.2.1. Akut inflamasyon.....	33
2.2.2. Kronik İnflamasyon	34
2.2.1.1. Sitokinler.....	35
2.2.1.1.1. Tip I Interferonlar	36
2.2.1.1.2. İnterlökin-1	36
2.2.1.1.3. İnterlökin- 6(IL- 6).....	38
2.2.1.1.4. Temporomandibular Eklem ve Proenflamatuvar Sitokinler	39
2.3. Ankaferd Blood Stopper ® (ABS).....	41
2.3.1. Ankaferd'in İçeriği.....	41
2.3.1.1. Isırgan (Urtica Dioica)	41
2.3.1.2. Havlican (Alpinia Officinarium).....	42
2.3.1.3. Koruk (Vitis vinifera).....	42
2.3.1.4. Kekik (Thymus Vulgaris)	43
2.3.1.5. Meyan (Glycyrrhiza Glabra)	43
2.3.2. Ankaferd Blood Stopper (ABS) Formları.....	43
2.4. Ankaferd'in Etkileri	44

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Gereçler.....	45
3.2. Yöntem.....	46
4. BULGULAR.....	54
4.1. İstatiksel Bulgular	54
4.2. Histolojik Bulgular.....	65
4.2.1. Hematoksilen Eozin Boyama.....	65
4.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama.....	69
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ.....	82
KAYNAKLAR	83
HAM VERİLER	110
FORMLAR	111
ETİK KURUL KARARI	112
PATENT HAKKI İZNİ	113
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	114
ÖZGEÇMİŞ	115

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sinovit Değerlerinin Dağılımı.....	54
Tablo 2. Kapsülit Değerlerinin Dağılımı.....	57
Tablo 3. Retrodiskit Değerlerinin Dağılımı.....	59
Tablo 4. Osteoartrit Değerlerinin Dağılımı	62



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1:	Temporomandibular Eklem Anatomisi	3
Şekil 2-2:	TME'nin Sagittal Kesit Anatomisi	4
Şekil 2-3:	Temporal Kemik Artikülasyon Yüzeyi	5
Şekil 2-4:	TME Rejenerasyonunda Görevli Katmanların Dağılım	6
Şekil 2-5:	Medial ve Lateral Pterygoid Kas	7
Şekil 2-6:	TME Artiküler Disk Sagittal Kesit	9
Şekil 2-7:	TME'in ligamentleri	12
Şekil 2-8:	TME Biyomekaniği	13
Şekil 3-1:	CFA (Complete Freund Adjuvan)	47
Şekil 3-2:	Anatomik noktaların rehberliğinde enjeksiyon noktası	49
Şekil 3-3:	Dekalsifiye edilmiş sıçan kafası	50
Şekil 3-4:	Makroskopik sagittal kesitler	50
Şekil 3-5:	Hematoksilen eosin boyama	51
Şekil 3-6:	IL-1; IL-6; PGE Antikorları	52
Şekil 4-1:	Kontrol grubu H&E X200.	65
Şekil 4-2:	CFA grubu H&E X200	66
Şekil 4-3:	CFA+ 0.05 ABS H&E X200	66
Şekil 4-4:	CFA+0.05 ABS H&E X200.	67
Şekil 4-5:	CFA + 0.1 ABS H&E X100	67
Şekil 4-6:	CFA + 0.075 ABS H&E X400	68
Şekil 4-7:	CFA + 0.1 ABS H&E X200	68
Şekil 4-8:	CFA TNF α antikor ile boyama x400 Kıkırdak Alan	69
Şekil 4-9:	CFA IL-1 antikor ile boyama x400 Retrodiskal alan	70
Şekil 4-10:	CFA + 0.075 ABS IL-1 antikor ile boyama x400 Sinovyal alan	70

Şekil 4-11: CFA + 0.075 ABS IL-6 antikor ile boyama x400 Kıkırdak alan	71
Şekil 4-12: CFA + 0.05 ABS Prostaglandin E ile boyama x400 Kıkırdak Alan	71
Şekil 4-13: CFA + 0.075 ABS Prostaglandin E ile boyama x400 Retrodiskal alan...	72
Şekil 4-14: CFA + 0.075 ABS IL-6 antikor ile boyama x400 Sinovyal alan	72



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
ABS	: Ankaferd Kanama Durdurucu Ankaferd BloodStopper (ABS, Ankaferd Health Products Ltd, Turkey)
CFA	: Complete Freud Adjuvan
DD	: Disk deplasmanı
HA	: Hyaluronik asit
IFN	: Tip I Interferon
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1 β	: İnterlökin-1 Beta
IL-1 β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
İD	: İnternal Düzensizlik
LTB4	: Lökotrien B4
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA	: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus
NF- κ B	: Nuclear Factor kappa B
NK	: Naturel Killer
NSAİ	: Non steroidal Anti- Enflamatuar İlaçlar
OA	: Osteoartrit
PGE	: Prostaglandin-E2
PML	: Polimorfonukleer Lökosit

Post-op	: Postoperatif
Pre-op	: Preoperatif
RA	: Romatoid Artrit
TMD	: Temporomandibular Düzensizlikler
TME	: Temporomandibular Eklem
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
VAS	: Visual Analog Skala



ÖZET

Ucem Fulya (2020). Temporomandibular Eklem Bölgesine Ankaferd Enjeksiyonunun Antienflamatuar Etkisinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda deneysel olarak indüklenen Temporomandibular eklem(TME)'de artrit ile TME değişikliklerinin tedavisinde Ankaferd Blood Stopper (ABS, Ankaferd Health Products Ltd, Turkey) 'ın antienflamatuar etkinliğini histopatolojik olarak araştırmaktır.

Yöntemler: Bu çalışmada 12 haftalık 25 Sprague dawley sıçanı kullanılmış olup 5 grup oluşturulmuştur. TME artritini indüklemek, kronik enflamasyon oluşturmak amacıyla Complete Freund Adjuvanı(CFA) daha önce yapılmış olan çalışmalarda belirtilmiş olan protokola göre 0. Gün 50 µl CFA ve 15. Gün 50 µl CFA olacak şekilde ikili intraartiküler enjeksiyon ile uygulanmıştır. ABS antienflamatuar etkinliği çalışması için 4 gruba ayrı ayrı 1)CFA 2)0.05ml ABS ve CFA 3)0.075ml ABS ve CFA 4)0.1 ml ABS ve CFA simultane olarak uygulanmıştır.

Tüm sıçanlar, tedaviden 30 gün sonra sakrifiye edilmiştir. TME'yi içeren sagittal kesitler tüm sıçanlardan diseke edilmiş ve histopatolojik olarak incelenmiştir.

Bulgular: Gruplar incelendiğinde Sinovit tablosu İnterlökin-1(IL-1),İnterlökin-6(IL-6), Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve Prostaglandin-E(PGE) değerlendirmesinde 0.075ml ABS ile iyileşme gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Kapsülit, tablosu IL-6 ve PGE değerlendirmesinde 0.05ml ABS ile iyileşme gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Retrodiskit tablosu IL-1, IL-6, TNF- α ve PGE değerlendirmesinde 0.05ml ABS ile iyileşme gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Osteoartrit tablosu IL-1 ve IL-6 değerlendirmesinde 0,05ml ABS ile; , TNF- α ve PGE değerlendirmesinde 0.075ml ABS ile iyileşme gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: ABS hemostatik ajan olmasının yanında intraartiküler enjeksiyon tedavisinde antienflamatuar etkisini yaptığımız bu çalışmada ortaya koymuş olup enflamatuar eklem rahatsızlıklarının tedavisinde klinik açıdan yeni bir tedavi prensibi oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ABS (Ankaferd Blood Stopper), TME(Temporomandibular Eklem), Osteoartrit, Sitokinler, Kronik Enflamasyon

ABSTRACT

Ucem Fulya (2020) Study Of Antiinflammatory Effect of Intraarticular Ankaferd Blood Stopper Injection in the Temporomandibular Joint. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ph.D Thesis Istanbul

Purpose: The purpose of this pilot study was to evaluate the anti-inflammatory properties of Ankaferd Blood Stopper (ABS, Ankaferd Health Products Ltd, Turkey) histopathologically on temporomandibular joint disorders treatment in experimental temporomandibular joint (TMJ) arthritis of growing rats.

Methods: In this pilot study 25 Sprague Dawley growing rats (12 week old) were used and divided into 5 groups randomly.

To be able to study chronic inflammation, joint inflammation was induced by injecting complete Freund's adjuvant (CFA) into the TMJ's of Sprague-Dawley rats according to the double intraarticular injection protocol formulated in the studies with injection of 50µl CFA in first and 15th day. To study antiinflammation property of ABS each of groups received 1)CFA, 2) 0.05 ml of ABS and CFA, 3) 0,075 ml of ABS and CFA 4) 0.1 ml of ABS and CFA simultaneously. All rats were euthanized 30 days later. Sagittal sections of TMJs were dissected and evaluated histopathologically.

Results: According to the study of groups, Synovitis has recovered according to the IL-1, IL-6 TNF- α and PGE study with 0.075ml of ABS and was statistically meaningful. Capsulitis has recovered according to the IL-6 and PGE evaluation with 0.05ml of ABS and was statistically meaningful Retrodiscitis has recovered according to the IL-1, IL-6 TNF- α and PGE study with 0.05 ml of ABS and was statistically meaningful. Osteoarthritis has recovered according to the IL-1, IL-6 with 0.05 ml of ABS, TNF- α and PGE study with 0.075ml of ABS and was statistically meaningful.

Conclusion: ABS is known to be a hemostatic agent besides this, intra-articular ABS injection showed antiinflammatory effect in this TMJ model which were statistically meaningful. We can conclude that ABS can be regarded as a new antiinflammatory intraarticular agent but further study is needed

Keywords: Ankaferd Blood Stopper (ABS), Temporomandibular Joint, Osteoarthritis, Cytokines, Chronic Inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankaferd BloodStopper (ABS, Ankaferd Health Products Ltd, Turkey) bitkisel bir ekstrat olup Türk Tıp ve Diş hekimliği alanında hemostatik ajan olarak kullanılmaktadır (1,2,3). ABS; *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin standardize karışımından oluşmaktadır (1,2,3). Bu bitkiler tek başına endotel, kan hücreleri, damar oluşumu (angiogenesis), hücrel üreme, vasküler dinamikler ve mediyatörler üzerinde etkilidir (1,3). *Glycyrrhiza glabra* özü etnik farmakolojik değeri nedeniyle tüm dünyada geleneksel olarak tıpta kullanılan bir bitki türüdür. *Glycyrrhiza glabra*; *Glycyrrhizin*, *glycyrrhizinik asit*, *glabrin A* ve *B* ve *isoflavone* gibi önemli bitkisel yapıtaşları içermektedir. Etkin olarak antienflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antidiyabetik, antiviral, antiülser, antitusif, antioksidan, pigment açıcı, antidiüretik ajan olarak etkin olarak kullanılmaktadır (4,5). ABS içerisinde bulunan *Glycyrrhiza glabra* bitkisinin antienflamatuar ve antioksidan özellikleri bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (6,7,8). *Glycyrrhiza glabra* ekstraktının yapılan çalışmalarda antienflamatuar etkisi incelenmiş olup sonuçlar oldukça başarılı değerlendirilmiştir (1).

Temporomandibular Eklem (TME), Diş hekimliği açısından önemli bir kompleks fonksiyonel sistemdir. Bu yapı vücutta ki diğer kemiklere göre farklı özelliklere sahiptir. TME rahatsızlıklarının temelinde enflamatuar bir komponent yer almaktadır. TME bölgesinde ki enflamasyon oluşum mekanizması diğer sinovial eklemler çalışılarak anlaşılmaya çalışılmış olup TME bölgesinde ki enflamatuar prosesi çok az çalışma incelemiştir. TME’de ki enflamatuar ajanların konsantrasyonları diğer eklemlerdekilerden farklı olması nedeniyle TME bölgesinin direkt çalışılması önerilmektedir.

Bu çalışmanın amacı sıçanların TME bölgesine Freud Adjuvanı (CFA) enjeksiyonu ile enflamasyon tetiklenerek 0.1 ml; 0.075 ml; 0.05 ml ABS enjekte edilerek yapılacak çalışma sonucunda periartikuler dokular çıkarılarak PGE, TNF- α , IL-1 ve IL-6 değerleri aracılığı ile ABS’nin antienflamatuar etkisini immunokimyasal değer değişikliklerinin incelenerek değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Sonuçların başarılı olması hedeflenerek TME enflamasyonlarında yeni bir tedavi seçeneği

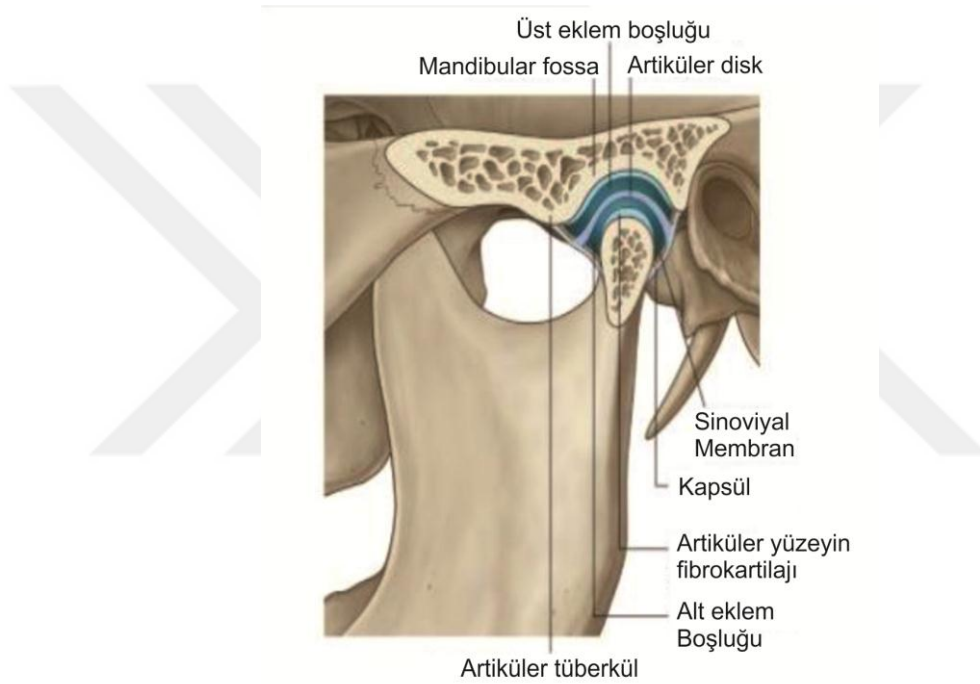
sunulacaktır. Ayrıca kapalı alanlarda antienflamatuvar etkisi ortaya konulup vücudun başka alanlarında yapılacak çalışmalara öncülük yapması planlanabilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temporomandibular Eklem

TME, temporal kemik ile mandibula arasında konumlanan kompleks yapıda bir eklem olup vücudun diğer eklemlerinden farklıdır (Şekil 2-1). En az üç kemiğin birleşiminden oluşan eklemlere birleşik eklem denmektedir. Eklem sınıflamasına göre TME, birleşik bir eklemdir (9,10,11,12).



Şekil 2-1: Temporomandibular Eklem Anatomisi (13)

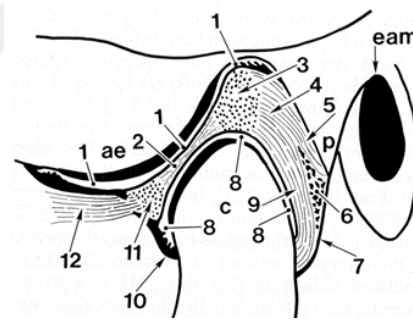
TME anatomik olarak bilateral, diartroidal, ginglimoid, sinoviyal bir eklem olup serbest hareket edebilmektedir. Eklem iki kemik parçasından oluştuğu için diartroidal, menteşeye benzer hareket komponenti içermesi nedeniyle ginglimoid olarak tanımlanmaktadır (14,15,16,17,18,19,20,21). Mandibulanın iki kondil kranium'un tek kemik olarak eklem katılması nedeniyle bazı kaynaklarda bu eklem bıkondiller eklem de denilmektedir. TME'nin bilateral senkronizasyonu önemli olup her iki eklem mandibula ile birbirine bağlıdır. Aynı birer birim gibi hareket etse de artikülasyon bilateralidir. (18,19,20,22,23).

Artiküler disk eklem alanını üst ve alt olarak iki alana ayırır (24,25). Diskin morfolojisini kondil ve mandibular fossa belirlemekte olup fonksiyonel hareketler sırasında artiküler yüzeylere uyum sağlamaktadır. Eklemde morfolojik değişim olmadığı ve yıkıcı kuvvet oluşmadığı sürece esneme ve adaptasyon kabiliyetini sürdürür (14).

TME'nin artiküler yüzeyinde fibröz bağ dokusu diğer eklemlerde ise hiyalin kartilaj bulunur (11). Bu farklılık, fibröz bağ dokunun, zamanla oluşan aşınmaya ve dejeneratif değişikliklere karşı daha dirençli ve yenilenme kabiliyetinin daha iyi olmasını sağlamaktadır (12,18,25).

2.1.1. Temporomandibular Eklem Anatomisi

Temporomandibular eklem mandibula ve temporal kemik arasında özelleşmiş yoğun fibröz doku, artiküler disk, birçok ligament ve ilişkili bulunan kaslardan oluşmaktadır (26). (Şekil 2-2).



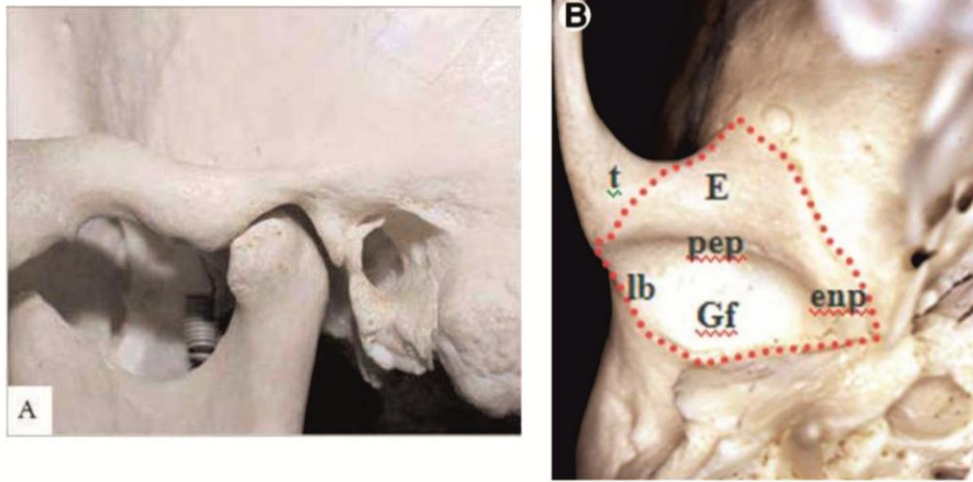
Şekil 2-2: TME'nin Sagittal Kesit Anatomisi (27)

c)Mandibular kondil, ae)Artiküler eminens, 1)Üst eklem boşluğu, 2)Intermediate zone, 3)Posterior bant, 4)Bilaminar alan, 5)Bilaminar alanın üst kısmı, 6)Sinir ve damardan zengin spongioz bölge, 7)Eklem kapsülünün posterior sınırı, 8)Alt eklem boşluğu, 9)Bilaminar alanın alt kısmı, 10)Eklem kapsülünün anterior sınırı, 11)Anterior bant, 12)Lateral pterygoid kasın üst bölümü

2.1.1.1. Kemik Yapı

TME'yi oluşturan kemik yapılar; mandibulanın kondili ve temporal kemiktir. Mandibulanın kranium ile eklem oluşturan TME'ye katılan kısmı kondil olup ön kısımdan bakıldığında kutup denilen daha belirgin olan medial ve lateral uzantıları vardır.

Temporal kemiğin skuamoz kısmı TME'in üst eklem yüzünü oluşturmakta olup mandibular kondil ile eklem yapmaktadır. Temporal kemikte ki bu konkv bölüme artiküler ya da glenoid fossa denmekte olup mandibular fossayı oluşturmaktadır. Eklem yüzeyi anterior da glenoid fossa'nın önüne kadar devam eder (Şekil:2-3). Fossa mandibularis'in hemen önünde yer alan konveks kemiğe tuberculum artikulare denmekte olup fossa mandibularisin arka sınırında fissura petrotympanica bulunur (9,27).



Şekil 2-3: Temporal Kemik Artikülasyon Yüzeyi(28)

E) Artiküler eminens pep)Preglenoid yüzey lb)Mandibular fossanın lateral sınırı Gf)Glenoid fossa enp)Entoglenoid proses t)Artiküler tüberkül

Mandibulanın kondiller prosesi alt eklem yüzünü oluşturmaktadır (29,30,31). Mandibulada ki kondiller proses ve temporal kemikte ki fossa mandibularis 4 ayrı katmandan oluşmaktadır. Artiküler tabaka en yüzeysel katman olup. hyalin kartilaj yerine dens fibröz bağ dokusundan oluşmakta olup bu durum ekleme birkaç avantaj sağlamaktadır (32).

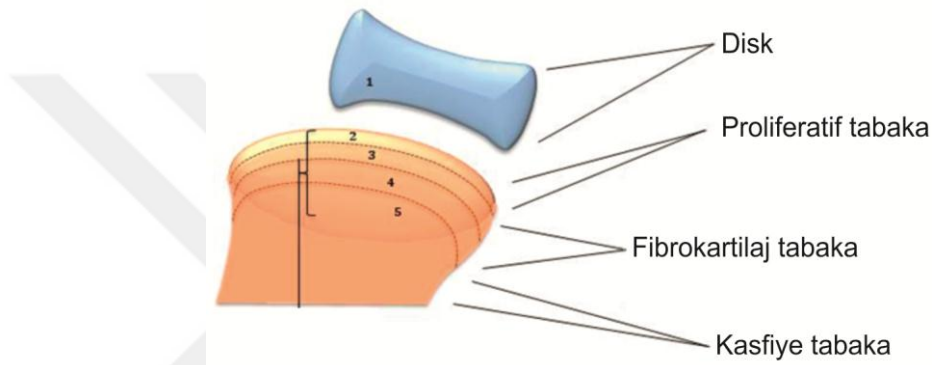
1. Eklem yaşlanmaya karşı dirençlidir
2. Eklemin kendini yenileme yeteneği fazladır.

İkinci bölge hücresel katman olup proliferatif tabakadır. Bu katmanı diferansiye olmamış mezenşimal dokular oluşturmakta olup artikuler kartilajın proliferasyonundan sorumlu tutulmaktadır (32,33).

Üçüncü bölge fibrokartilagenöz katmandır. Bu tabakada demetler halinde kollojen fibrillerden oluşmaktadır (33,32).

Dördüncü en derin katman ise kalsifiye tabaka olup artiküler kartilaj üzerine dağılım gösteren kondrosit ve kondroblasttan oluşmakta olup sürekli kendilerini yenileyebilecek şekilde çalışmaktadır (32) (şekil:2-4).

Bu katman hidrofilik yapıda olup preteoglikanlar sıvıyla karşılaşınca şişerler (32). Oluşan internal basınç proteoglikanların hacim artışı ve kollojen fibrillerin gerilmesiyle dengelenir (32).



Şekil 2-4: TME Rejenerasyonunda Görevli Katmanların Dağılımı (34)

1) Disk 2) Proliferatif tabaka 3-4) Fibrokartilaj tabaka 5) Kalsifiye tabaka

2.1.1.2. Kas Yapı

Çiğneme görevli dört çift kas vardır; masseter, temporal, medial pterygoid ve lateral pterygoid. Digastric kas da mandibular fonksiyonlarda oldukça önemli bir role sahip olup aslında çiğneme kası değildir (12). Suprahyoid kaslar, infrahyoid kaslar ve yerçekimi çenenin açılmasına yardımcı diğer elementlerdir (35).

2.1.1.2.1. Temporal Kas

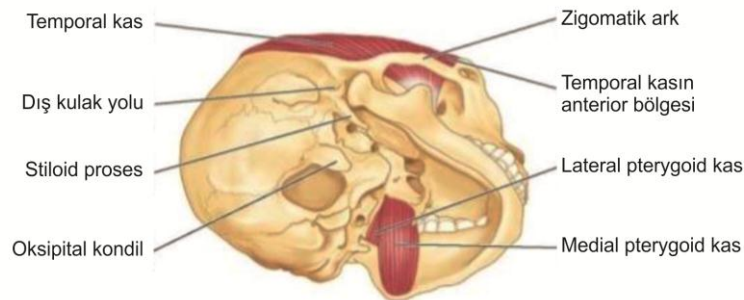
Yelpaze şeklinde bir kas olup. Lifler zigomatik ark ile kafatasının lateral yüzeyi arasından inerek ramusun ön sınırına ve koronoid proses'e yapışır. Ön bölüm vertikal, orta bölüm oblik, arka bölüm ise horizontal liflerden oluşur. Temporal kas kasıldığı zaman mandibulayı kaldırarak dişlerin temasını sağlar (12,35). İnervasyonunu mandibular sinirin bir dalı olan n. temporalis profundus'dan alır (33).

2.1.1.2.2. Masseter Kası

Dikdörtgen yapıda bir kas olup superficialis ve profundus olarak iki bölümden oluşmaktadır (36). Bu kasın lifleri zygomatic arkten başlayarak ramus mandibula boyunca aşağı doğru uzanarak ramus mandibulanın dış yüzeyinde bulunan masseterik tuberosity’de son bulur (36,37). Bu kas mandibulayı yukarı kaldırarak çenenin kapanmasını sağlar ve protrusiv hareketlerde aktiftir (36). Bu sebeple çiğneme fonksiyonunda çok etkin görev almaktadır. Derin bölüm mandibulanın retrüzyonuna yüzeyel bölüm mandibulanın protrüzyonuna yardımcı olur (37). Sinir inervasyonunu nervus massetericus da almaktadır.

2.1.1.2.3. Medial Pterygoid Kası

Ramus mandibulanın iç yüzeyinde yer alan bu kas dikdörtgen yapıdadır. Kas lifleri kuvvetli tendonöz yapıda olup sphenoid kemiğin prosesus pterygoid lamina lateralis’inin iç yüzeyinden başlamakta olup angulus mandibulanın iç yüzeyinde ki pterygoid tuberosity’de sonlanır (şekil 2-5) (37,38). Bu kas ile mandibula arasından sphenomandibular ligament, arter ve ven maxillaris, nervus lingualis, arter ve ven ve nervus alveolaris inferior geçer (32,37). Asıl fonksiyonu çenenin kapatılması olup masseter kas ile beraber çeneyi askıya alır ve mandibulanın protrüzyonundan sorumludur (12,37,39). Mandibular sinirin dalı olan n. pterygoideus medialisden inerve olur (12,39).



Şekil 2-5: Medial ve Lateral Pterygoid Kas (28)

2.1.1.2.4. Lateral Pterygoid Kası

Pars superior ve pars inferior olarak iki bölümden oluşmakta olup iki ayrı fonksiyona sahiptir (12, 39). Alt bölümü üst bölümünün yaklaşık 3 kat daha büyüktür. Superior lateral pterygoid kas aşağı geriye ve dışa doğru pterygoid çukurun üst kısmına, artikuler kapsüle, diskin medial kısmına ve kondilin medial kutbuna tutunur.

Liflerin büyük bir bölümü kondil boynuna tutunmaktadır (12,39). Bu kas çoğunlukla çenenin kapanmasına, retrüzyonda ve ipsilateral hareketlerden sorumludur (36). Diski kondil ve eminens arasında tutarak eklem stabilitesinin devam etmesine yardımcı olur (12). Alt bölüm pterygoid prosesin lateral laminasından başlar. Kas lifleri horizontal yönde arkaya ve dışa doğru uzanarak mandibula kondil boynuna tutunur (12,39).

Suprahyoid (digastrik, geniohyoid, mylohyoid, stylohyoid) ve infrahyoid (sternohyoid, omohyoid, sternothyroid, tirohyoid) kaslarda mandibulanın hareketlerinden sorumlu yardımcı kaslardır (12).

2.1.1.3. Eklem Kapsülü

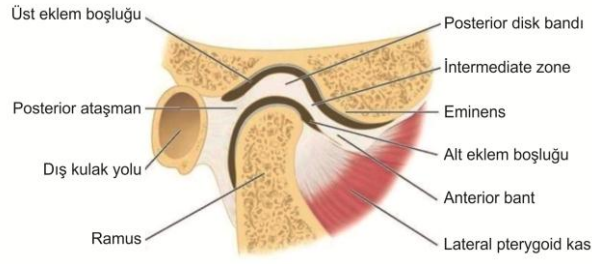
Artiküler yüzeyleri çevreleyen ve diski saran kapsül, fibroelastik, vaskülerite ve innervasyon açısından zengin, dens, konnektif bir dokudur. Sinovyal sıvı birikimini sağlamaktır (40,41).

Eklem kapsülü lateral yüzeyinde zigomatik tüberküle, glenoid fossaya ve postglenoid fossaya bağlanmaktadır. Lateral kapsül midsagittal plana kadar medial olarak devam eder ve sonra lateral pterygoidlerin superior ve inferior başlarının desteklediği anterior bilaminar katman bölgesinde anteriora doğru daha yakın olmaktadır (42).

Medial yönde, kapsül glenoid fossanın medial kenarına tutunmaktadır. Posterior yönde, kapsül petrotimpanik fissüre bağlanmaktadır ve posterior bilaminar katmanın superior katmanı ile birleşmektedir. Posterior kapsül ve postglenoid tüberkül arasında vasküler dokudan zengin vasküler cisim bulunmaktadır (43). Kan damarlarına ek olarak parotis bezi, posterior kapsül ve postglenoid tüberkül arasında bulunmaktadır. Lateral kapsülün temporomandibular ligamenti oluşturmak için kalınlaştığı düşünülmektedir. Fakat kadavra üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bu ligamentin varlığı hakkında şüpheler olduğu ortaya çıkmaktadır (44).

2.1.1.4. Artiküler Disk

Artiküler disk, eklem boşluğunda serbestçe uzanan, bikonkav, vasküler olmayan ve innerve olmayan bir fibrokartilaj dokusudur (9,12,15,45,46).



Şekil 2-6: TME Artiküler Disk Sagital Kesit (13)

Disk, kalınlığı uniform olmayıp eklemi iki bölgeye ayırır (12,47). Diskin alt tarafı konkav olup sağlıklı bir eklemden fossa ile kondil arasında kondil başı ile uyumludur (12,47). Disk sagittal planda anterior, santral ve posterior olmak üzere kalınlığına göre 3 bölüme ayrılır (11). Disk bu sınıflamaya ek olarak anteroposterior olarak beş zona ayrılabilir (12,47).

1. Önde lateral pterygoid kas ile devam eden inferior yüzeyi vasküler olan anterior genişleme vardır. Bu yapı kapsüler ligament olarak adlandırılmakta olup superior ve inferior ataşmanları eklemde tamamını sarar (12).
2. Posteriorde çok sayıda vasküler ve elastik alanlar içeren retrodiskal ped olarak adlandırılan bilaminer zon (retrodiskal lamina, posterior ataşman) bulunur (12,30,31,47,48,49).
3. İntermediate zon; İntermediate zonda herhangi bir vasküler yapı olmayıp 1mm'lik kalınlığı ile merkezi en ince kısmı oluşturur (12,48,50).
4. Daha kalın olan 2 mm'lik anterior bölüm (12).
5. En kalın bölüm olan 3 mm'lik posterior bölüm (12).

Artiküler disk hücrelerin çoğunluğu fibroblastlardan oluşmaktadır, az miktarda kondrosit de mevcuttur (42,51).

Disk ve ligamentlerin hücreleri elastini, serbest elastazın etkisinden korumak amacıyla proteaz inhibitörü salgılamaktadırlar. Serbest elastazın travmaya maruz kalınan süre boyunca salındığı rapor edilmektedir. Bilaminer zon diğer fibröz konnektif dokulara benzer olarak sadece Tip I kollagen ve glikozaminoglikan içermektedir (42). Redüksiyonsuz disk deplasmanı olan eklemlerde bilaminer zon fibrotik değişikliklere uğramakta ve psödodisk (yalancı disk) denilen disk benzeri bir yapı haline gelmektedir

(42). Hastalığın deneysel modelinde, fibrokartilajın karakteristiği olan sülfat proteoglikanlar ve tip II kollagenin ortaya çıktığı tavşan bilaminar zonundaki disk dokusunun aşırı yükleme sırasında yalancı disk yapısına döndüğü ve ayrıca bilaminar zon kan damarlarının oblitere olduğu rapor edilmektedir (42,52).

Medial ve lateral kondilodiskal ya da kollateral ligamentler kollagenözdür ve diski kondilin lateral ve medial kutuplarına sıkıca bağlamaktadır. Elastik kollateral ligamentler disk ve kondile lateral hareketler sırasında yardımcı olmaktadır. Bu yüzden lateral kollateral ligamentler travmaya maruz kaldığında sublüksasyona ve diskin medial deplasmanına yol açabilmektedir. Her iki kollateral ligament de iyi derecede innerve ve vaskülerdir (42,52).

2.1.1.5. Retrodiskal Dokular

Retrodiskal doku olarak adlandırılan bu yapı superior ve inferior olarak iki tabakalıdır. Superior retrodiskal lamina elastik liflerden oluşması nedeniyle kondil üzerinde diski retrakte eden tek yapı olma özelliğini taşır. Inferior retrodiskal lamina ise, hareketleri pasif olarak sınırlandırır (9). Retrodiskal doku arka kısımda, venöz pleksuslar içeren oldukça gevşek bağ dokusuna bağlanır.

2.1.1.6. Sinovial Membran ve Sinovial Sıvı

Temporomandibular eklemin (TME) iç kısmı ve disk ligamentlerinin artikülasyona gelmeyen yüzeyleri sinoviyal membranla örtülmektedir. Histolojik olarak, sinoviyal membran intima ve subintima tabakalardan oluşmaktadır. İntima tabakasını subintimal konnektif dokudan ayıran gerçek bir bazal lamina yoktur. Subintimal doku vasküler olup kollagen ve elastik(fibroareolar) lifler içeren gevşek areolar konnektif dokuyu, hem de dens fibröz dokuyu içermektedir (42). Birbirleriyle bağlantılı olmayan iki tip hücre RNA içerikleriyle de birbirlerinden farklıdır (42,52,53).

Üst eklem boşluğundaki sinoviyal sıvı miktarı 1,2 ml iken alt boşluktaki sinoviyal sıvı miktarı 0,9 ml'dir (53,54). Sıvı negatif intraartiküler basınçta mevcuttur. Sinoviyal sıvı; sinoviyal eklemlerin artiküler yüzeyleri arasında sürtünmeyi azaltan ve lubrike eden lubrisin adı verilen bir glikoprotein içermekte olup kondiler hareketler boyunca eklem lubrikasyonu yapan kapiller bir film gibi sıvının artiküler yüzeylere yayılmasını sağlamaktadır. Osteoartritin patogeneğinde intraartiküler sinoviyal sıvı basıncındaki artış, ağrıya sebebiyet veren bir faktör olabilmektedir. Westessen ve

Brooks MRI kullanarak internal düzensizliği olan birçok hastada sinoviyal efüzyonun varlığını tespit etmişlerdir (55,56).

2.1.1.6.1. Sinoviyal Sıvının Görevleri

Artiküler disk, eklemi üst ve alt olarak iki alana ayırmaktadır. Bu kaviterlerin iç yüzeylerindeki özelleşmiş endotelyal hücreler, eklem kaviterlerini dolduran sinoviyal sıvıyı üreten, sinoviyal membranı oluştururlar (57). Artiküler disk, arka bölgede damar ve sinirden zengin gevşek bir bağ dokuya bağlıdır. Bu döşeme, retrodiskal dokuların anterior kenarında yerleşmiş olan özelleşmiş sinoviyal saçak boyunca tüm eklem kaviterlerini dolduran sinoviyal sıvı üretmektedir. Bu yüzden temporomandibuler eklem sinoviyal eklem olarak bilinmektedir.

Bu dokuların metabolik gereksinlerini sinoviyal karşılamakta ve kompresyon basıncı altında artiküler yüzeylerin yapışmasını engelleyen lubrikant görevi yapmaktadır (56,57). Sinoviyal sıvı artiküler yüzeyleri iki mekanizma ile lubrike etmektedir. Eklem yüzeylerinin yağlanması (lubrikasyon), sınır yağlanması ve ıslatma yağlanması olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Sınır yağlanması, eklem hareketi ile sıvının bir yerden diğerine akmaya zorlanması ile oluşurken, ıslatma yağlanması, artiküler yüzeylerin bir miktar sıvıyı absorbe etmesi ve kuvvet uygulanması durumunda sıvıyı bırakması ile oluşmaktadır (56,58).

2.1.1.7. Ligamentler

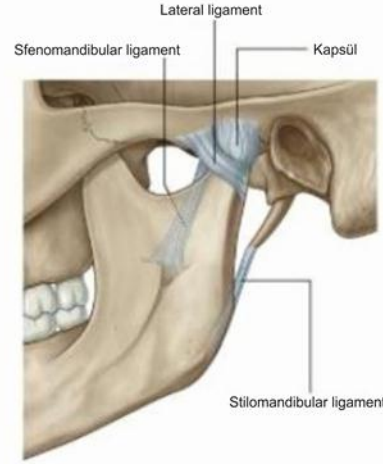
Kollajen bağ dokusundan oluşmuş yapılardır. Eklem hareketlerine aktif katılım göstermeyip eklem kapsülüyle beraber eklem fonksiyonlarını kısıtlayarak eklem bünyesindeki yapıların korunmasında önemli rol oynarlar. TME'nin üç fonksiyona gören ve iki yardımcı ligamenti vardır. Fonksiyonel ligamentler; Kollateral (diskal) ligament, kapsüler ligament ve temporomandibular ligamentdir.

Kollateral (diskal) ligamentler: Artiküler diskin medial ve lateral kenarını, kondilin medial ve lateral kutuplarına bağlamakta ve diskin kondilden uzaklaşmasını engellemektedir (59,60).

Kapsüler Ligament: Eklemi sarmalayıp sinovyal sıvıyı tutar. Sinirlerden zengindir (56,59,60).

Temporomandibular (Lateral) Ligament: Kapsüler ligamentin lateral kısmı kuvvetlenerek bu yapıyı oluşturur. Dış oblik ligament kondilin aşağıya doğru hareketini

böylece ağzın çok açılmasını engeller. İç yatay ligament ise kondilin posterior yer değiştirmesiyle oluşan travmalara karşı retrodiskal dokuyu korur (56,61).



Şekil 2-7: TME'in ligamentleri (14)

Sphenomandibuler ve styломandibuler ligamanlar, ikincil ligaman olarak bilinmekte olup. ağrının algılanması, alt çenenin pozisyon ve hareketlerinin kontrol edilmesinde görevlidirler. Çene hareketlerini kısıtlamada aktif olarak görev almayıp duyuşal reseptörlere sahiptir. Bunlar;

1. Sphenomandibular Ligament: Sphenoid kemiğin spinasından, aşağı ve laterale lingula mandibulaya uzanır (56).
2. Stylomandibular Ligament: Prosesus styloideus'dan stilomandibuler ligament yukarıda stiloid çıkıntından, aşağı ve ileri doğru ramusun arkasına mandibula angulusuna tutunur. Bu ligament mandibulanın aşırı ileri hareketini sınırlar (40,62,63).

2.1.1.8. Damar Yapı

TME vasküler olarak zengin bir ağı sahiptir. Primer olarak posteriordan yüzeysel temporal arter, anteriorda orta meningeal arter, inferiorda maksiller arter ile beslenmektedir (11,24,25,64).

2.1.1.9. Sinir Yapı

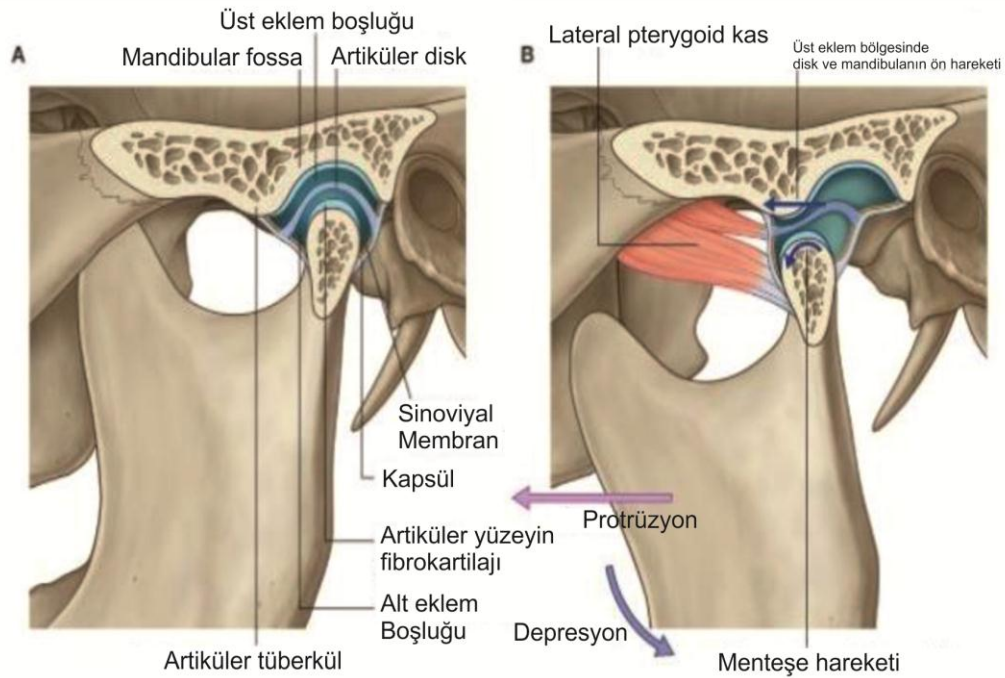
TME afferent (sensoryal) innervasyonu, trigeminal sinirin mandibular dalının 3. Siniri ile sağlanmaktadır (24,25,64,65).

Venöz direnaj ise, superfisiyal temporal ve pterygoid ven pleksusu ile sağlanmaktadır (56).

2.1.2. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği

Mandibulanın tamamen açılması hem rotasyon hem de kayma hareketinin kombinasyonu ile gerçekleşmektedir. Hareket esansında her iki eklemdaki stabilite, kondil ile eminens arasındaki diskin intermediate bölgesini tutan anterior ve posterior disk rotasyonu ile sağlanmaktadır. Superior retrodiskal lamina diske posterior yönde rotasyon yaptırırken, superior lateral pterygoid kas diski anterior yönde hareket ettirmektedir (65,66,67).

Mandibular hareket, rotasyon ve translasyon hareketlerinin birleşimi olup eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir (16). İstirahat pozisyonunda diskin ince intermediate bölgesi kondil ile eminens arasında kalmaktadır. Superior retrodiskal lamina istirahat pozisyonunda gevşektir ancak, disk-kondil kompleksi eminens üzerinde öne doğru hareket ederken, superior retrodiskal lamina kondil üzerindeki diski posteriora doğru çekerek aktif hale gelmektedir. Bu hareket, ağzın açılması esnasında diskin anteriora yer değiştirmesini önlemektedir (10,68).



Şekil 2-8: TME Biyomekaniği (14)

Eklem stabilizasyonu kaslar tarafından sağlanır. (10,69,70).

Öne doğru yapılan hareket sırasında superior lateral pterygoid kas inaktif olmaktadır. Ağız kapanması sırasında yani geri harekette, superior retrodiskal lamina inaktif olmaktadır ve superior lateral pterygoid kas, kondil üzerindeki diski anterior yönde rotasyon yaptırmak için kasılmaktadır (70).

2.1.3. Temporomandibular Hastalıkların Etiyolojisi

Temporomandibular düzensizliklerin belirtileri belirgin olmasına karşın neden olan faktörler kompleks ve multifaktöriyeldir (11). Etiyolojisinde TMD riskini arttıran, hastalığı başlatan ve iyileşmesini engelleyen faktörler yer almaktadır (10,11). Majör etyolojik faktörler, travma, kapanış bozuklukları, psikiyatrik etkenler, parafonksiyonel alışkanlıklardır (10). Sistemik hastalıklar, yaş, cinsiyet, genetik, postür bozuklukları ve entübasyon da etyolojik faktörlerden sayılabilir (71).

2.1.3.1. Travma

Çiğneme sistemine gelen normal yüklemeyi aşan boyutlardaki her türlü kuvvet “travma” olarak adlandırılır (72). Makrotravma ve mikrotravma olarak ikiye ayrılır (10,71).

Makrotravma, eklemden yapısal değişikliklere sebep olabilecek ani bir kuvvet olarak tanımlanır (11). Makrotravma internal düzensizliklerin oluşmasında önemli faktörlerin başında gelmektedir. (16). Ayrıca eklem gelen kuvvetler eklem içi basıncı arttırdığında sinovial sıvı azalmakta ve adezyonlarda artış oluşmaktadır (73,74).

Mikrotravma ise, uzun periyot boyunca eklem dokuları üzerine tekrarlanan küçük kuvvetlere denmektedir (16).

2.1.3.2. Psikolojik Faktörler

TME'nin işlev bozukluğu olan hastalarda duygusal stres düzeyindeki artışın, nöropsikolojik etkenlerin rol alabileceği düşünülmektedir (10,75,76). Duygusal stres düzeyinde ki artış akut TMD'nin kronikleşmesine neden olan bir etken olduğu saptanmıştır (77).

2.1.3.3. Parafonksiyonel Alışkanlıklar

Parafonksiyonel alışkanlıklar diş sıkma, gıcırdatma ve oral alışkanlıkları içermekte olup (78) gün içinde ve uyku sırasında görülebilir (10). Parafonksiyonel alışkanlıklar değerlendirilirken, kas aktivitesi de değerlendirilmelidir.

Bruksizm

Gece veya gündüz gerçekleşebilen, diş sıkma ve gıcırdatma alışkanlıkları genellikle gerginlik ve anksiyete durumlarında oluşmakta olup toplumun yaklaşık % 20'sinde görülen mandibular parafonksiyonel aktivitelerdir (78).

Bruksizmin klinik belirtileri: Diş gıcırdatma sesinin duyulması, diş yüzeylerinin aşınması, dikey boyutun azalması, masseter kas hipertrofisi, sabahları uyanınca çiğneme kaslarında yorgunluk hissi, temporal kas bölgesinde ağrı, TME'nin kilitlenmesi veya klik sesinin duyulması, dil ve yanakta diş izlerinin bulunmasıdır (78).

2.1.3.4. Maloklüzyon

Temporomandibular düzensizliklerde rol oynayıp oynamadığı uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Son zamanlarda birçok araştırmacı temporomandibular düzensizliklerde oklüzal faktörlerin rolünün yok denecek kadar az olduğunu savunmaktadır (11).

2.1.3.5. Diş eksikliği

Arkta ki dişlerin eksik olması ile beraber çenelerarası ilişkilerin değişmesine bağlı olarak vertikal boyutta azalma meydana gelebilir. Yapılan çalışmalarda diş kaybı olan hastalarda ve özellikle posterior diş kayıplarında TME disfonksiyonlarının daha sık görüldüğü belirtilmiştir (79,80,81).

2.1.3.6. Gelişimsel ve edinsel faktörler

İskeletsel anomaliler ve kondilde ki deformiteler TME'de farklı rahatsızlıklara neden olabilmektedir (82).

2.1.3.7. Eklem Laksisitesi

Kolajen metabolizmasında ki değişiklik eklem laksisitesinde rol oynamakta olup sistemik eklem laksisitesi vücutta ki bütün eklemleri etkileyen kalıtsal bir bozukluktur. Ağrılı disk deplasmanlı eklemler ile asemptomatik eklemler arasında

kolajen kompozisyonu arasında farklılık mevcuttur. Ancak genel popülasyonda disk düzensizliklerinin görülme sıklığı ile eklem laksitesi paralel değildir (83).

2.1.3.8. Sinovial sıvı ve Eklem Kayganlığının Değişimi

Etyolojik faktör ne olursa olsun TME disk düzensizliğinin intraartiküler sürtünmenin artması sonucu diskin rahat kayamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir (84). Sürtünmenin artışı, eklem kayganlığı ve beslenmesinin sağlayan sinoviyal sıvının içeriğinin değişmesine ve eklem yüzeylerinin değişmesinden kaynaklanabilir.

2.1.4. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Teşhis Yöntemleri

2.1.4.1. Anamnez

Bir hastalığı teşhisi, rahatsızlığın başlangıcı, ilerleme ve o kişinin durumuyla ilgili bilgilerin değerlendirilmesine bağlıdır. Ağrı sadece hasta tarafından hissedilip, tarif edilebildiği için hekim hastayı dikkatli bir şekilde dinlemelidir. Ağrının şiddeti ve aralığı, ağrıyı hızlandıran, arttıran ve hafifleten faktörler, ağrının ne zaman başladığı, geçmişte ve şu anda gördüğü ilaç tedavisi, cerrahi ve diğer tedaviler öğrenilmelidir. Hastanın kendi tarafından iletilen şikayetlerini öğrenmek, planlanacak tedavinin doğru planlanması için oldukça önemlidir (85).

Ağrının lokalizasyonu ve derecesi, ne sıklıkla görüldüğü tespit edilmelidir. Hastanın diş sıkma veya diş gıcırdatma gibi parafonksiyonel alışkanlığı olup olmadığı öğrenilmelidir. Hasta sistemik olarak da değerlendirilmeli ve sistemik hastalıkların TME’de ağrı ve disfonksiyon oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayene esnasında oskültasyonu, perküsyonu, palpasyonu, inspeksiyonu disfonksiyon tespiti için yapılmalıdır (42). Kas eklem ve ağız içi bölgeler muayene edilmelidir. TME’in fiziki muayenesinde ses ve kısıtlanma mutlaka değerlendirilmelidir (9).

TME mandibulanın statik konumda ve fonksiyonel hareketler esnasında dijital palpasyon ile muayene edilmelidir. Hasta ağzı maksimum açıklıkta iken serçe parmağı her iki dış kulak yoluna yerleştirilerek hafif basınç uygulanarak posterior kapsülüt ve retrodiskit değerlendirilir.

Eklem sesleri ‘klik’ ya da ‘krepitasyon’ olarak sınıflandırılır. Eklem sesleri disk pozisyonunu anlamamıza yardımcı olmakla beraber seslerin olmaması eklem normal disk pozisyonunda olduğu anlamını taşımaz (9). Maksimum ağız açıklığı ile beraber protruzif ve lateral hareketlerin miktarı milimetre olarak kayıt edilir (9). Bu hareketler sırasında eklem seslerinin görülme safhaları teşhis için önem arz edebilir.

Hastada ki ağrı özellikle dikkate alınarak ağrının kas kökenli mi yoksa intraartiküler kökenli mi olduğunu ayırt etmek gerekir. Ağrının en çok hissedildiği yer eğer eklem bölgesi ise daha çok eklem içi bozukluk düşünülmelidir. Buna karşılık hasta daha yaygın bölgelerden veya birden fazla bölgeden şikayet ediyorsa daha çok kas bozuklukları üzerinde durulabilir. Bunun yanında intraartiküler bozuklukların söz konusu olduğu durumlarda gün ilerledikçe şikayetlerde artma ifade edilir. Kas kökenli ağrılar ise genellikle günün erken saatlerinde yani sabahları daha fazla olabilmektedir (86). Hareket kısıtlılığı da hem kas hem intraartiküler nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bulgudur. İntraartiküler problemlerden kaynaklanan kısıtlılıkta ağız açıklılığı genellikle 25-30 mm’dir. Pasif zorlama ile ağız açıklığı daha fazla artmaz. Kas hastalıklarına bağlı kısıtlılıkta pasif zorlama ile kaslar bir miktar uzar ve ağız açıklığında hafif artış görülür. İntraartiküler düzensizliklerden kaynaklanan kısıtlılık bulunan hastalarda kontralateral eksentrik hareket sınırlı iken, ipsilateral eksentrik hareket normaldir (11).

2.1.4.3. Radyolojik Muayene

TME’nin görüntülenmesinde sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri; düz plan radyografileri, panoramik radyografi, bilgisayarlı tomografi, atrografi, manyetik rezonans görüntülemesidir.

2.1.4.3.1. Düz Plan Radyografiler

Düz plan radyografiler, sabit bir x-ışını kaynağı ve filmde oluşan radyografilerdir. Bitişik anatomik yapıların superpozisyonu nedeniyle eklem yapılarının görüntülenmesi zorlaşmaktadır. Düz plan radyografi ile eklem mineralize yapıları değerlendirilebilir kartilaj ve yumuşak dokular değerlendirilemez (86).

2.1.4.3.2. Panoramik Radyografiler

Temporomandibular eklem panoramik radyografisi, yalnızca kondil kırıkları, sendromlara bağlı eklem bulguları, tümörler, kistler, osteomyelit, hiperplaziler,

hipoplaziler ve aplaziler gibi kondilin ileri derecede dejeneratif değişimlerin ve birincil eklem sorunlarının belirlenmesi amacıyla kullanılır (9,24,25 87,88).

2.1.4.3.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi, diğer görüntüleme tekniklere göre çok daha detaylı görüntü ve bilgi verebilmektedir. Kondiler erozyon, kırık, ankiloz, dislokasyon gibi patolojik değişimler ve kondiler hiperplazi gibi iskeletsel ve gelişimsel anomalilerin teşhisinde yararlanılabilir.

2.1.4.3.4. Artrografi

Artrografi üst veya alt eklem boşluklarından birine ya da her ikisine radyoopak kontrast maddenin enjekte edilmesi ve eklem içi yapıların indirekt değerlendirilmesi olarak tanımlanabilir. Daha sonra düz plan radyografileri veya tomografiler ile görüntü alınır. Bu yöntem internal düzensizliklerin teşhisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. (89,90,91,92).

2.1.4.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRI görüntüleme yöntemi ile diskin konumu ve yapısı net olarak görülmekte olup, dejeneratif eklem hastalıklarının ve disk deformasyonlarının teşhisinde güvenilir bir yöntemdir. Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik alan ve radyofrekans dalgaları kullanılarak görüntünün elde edildiği noninvaziv bir tekniktir (87,93).

2.1.4.3.6. Ultrasonografi

Yumuşak dokulara ait yapıların görüntülenmesinde; eklem diskinin konumu ve enflamatuar efüzyon gibi değişimlerin tespitinde kullanılır.

2.1.4.4. Labratuar Testleri

Bu tetkikler romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, sklorederma, poliartritis nodoza, psoritik artrit ve reiter sendromu gibi rahatsızlıklardan izole dejeneratif eklem rahatsızlığının ayırt edilmesi için kullanılır (85).

2.1.4.5. Psikolojik Değerlendirme

TME ağrı ve disfonksiyonlarında stres etken bir faktör olup bazı rahatsızlıklarda tek sorumlu bile olabileceği düşünülmektedir. (85).

2.1.5. Temporomandibular Düzensizlikler

TME düzensizlikleri ile ilgili ilk çalışmalar 1950’li yıllarda başlamıştır. ‘Eklem Ağrı ve Disfonksiyon’ terimini 1956 yılında Schwartz tarafından önerilmiş olup ‘Temporomandibular Eklem Disfonksiyon Sendromu’ terimini, 1959’da Shore tarafından kullanmıştır (94,95). “Myofasiyal Ağrı-Disfonksiyon” terimini 1969 yılında Laskin önermiş olup Ramfjord ve Ash, ‘Fonksiyonel TME Bozuklukları’ terimini kullanmışlardır (96,97). Semptomların TME ile sınırlandırılmayacağını düşünen McNeil ve ark. ‘Kraniomandibular Düzensizlik’ ifadesini kullanmışlardır (98). Sorunları, yalnızca eklemlere yönelik değil, aynı zamanda çiğneme sisteminin fonksiyonu ile beraber tüm rahatsızlıklara işaret eden birleştirici bir terim olarak, Bell tarafından önerilen ‘Temporomandibular Düzensizlikler’ terimi, günümüzde de Amerikan Diş Hekimleri Birliği tarafından çiğneme sisteminin tüm fonksiyonel rahatsızlıkları için kabul edilmiştir (11,98,99).

Temporomandibular düzensizliklerin semptomları birbirine benzer olduğundan etkin tedavi için doğru teşhis konulması esastır. Etkili tedavi yönteminin belirlenmesi için detaylı bir sınıflandırma önem teşkil etmektedir.

Uzun yıllar temporomandibular düzensizlikler (TMD) ile ilgili bir çok sınıflama yapılmıştır. Yapılan birçok sınıflamanın ardından Welden Bell (1986) tarafından geliştirilen ve Okeson (1996) tarafından ilave modifikasyonlarla uyarlanan sınıflama, Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi ile Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin birkaç düzeltmesi ile kabul edilmiş olup günümüzde kullanılmaktadır (12,99,100). Bu sınıflandırma ile TMD; çiğneme kası hastalıkları, temporomandibular eklem düzensizlikleri, kronik mandibular hipomobilité ve gelişimsel rahatsızlıklar olarak dört ana başlık olarak toplanmıştır (12,99,100).

Bu sınıflamaya ek olarak Wilkes’in yalnızca TME iç düzensizliklerinde klinik ve radyografik bulgulara dayanarak oluşturduğu sınıflandırma sistemi de günümüzde sıkça kullanılmaktadır (101).

2.1.5.1. Temporomandibular Düzensizlikleri Sınıflaması

1. Çiğneme Kası Rahatsızlıkları

a) Koruyucu Kas Kasılması

b) Lokal Kas Ağrısı

- c) Miyofasiyal Ağrı
- d) Miyospazm
- e) Miyozit
- f) Fibromiyalji

2. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri

a) Kondil-Disk Kompleksi Düzensizlikleri (TME İnternal Düzensizlikleri)

- i. Redüksiyonlu Disk Deplasmanı
- ii. Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

b) Eklem Yüzeylerinin Yapısal Bozukluklar

i. Şekil Değişiklikleri

- Diskte
- Kondilde
- Fossada

ii. Adezyonlar

- Kondil Disk Adezyonu
- Disk fossa Adezyonu

iii. Sublüksasyon

iiii. Spontan Dislokasyon

c) Temporomandibular Eklem İltihapsal Rahatsızlıkları

i. Sinoviyit

ii. Kapsülit

iii. Retrodiskit

iiii. Artrit

- Osteoartrit
- Osteoartroz
- Poliartrit

d) İlgili Yapıların İltihapsal Rahatsızlıkları

- i. Temporal Tendonit
- ii. Stilomandibular Ligamanın İltihabı

3. Kronik Mandibular Hipomobilité

a) Ankiloz

- i. Fibröz
- ii. Kemiksel

b) Kas kasılması

- i. Miyostatik
- ii. Myofibrotik

c) Koronoid Engellemesi

4. Gelişim Bozuklukları

a) Konjenital ve Gelişimsel Kemik Bozuklukları

- i. Agenezi
- ii. Hipoplazi
- iii. Hiperplazi
- iiii. Neoplazi

b) Konjenital ve Gelişimsel Kas Bozuklukları

- i. Hipotrofi
- ii. Hipertrofi
- iii. Neoplazi

2.1.5.2. Wilkes'in Sınıflandırma Sistemi (101)

TME içi düzensizliklerinin erken, ara ve geç dönemde ki klinik ve radyografik bulguları değerlendirilerek yapılmıştır.

Evre 1 (erken dönem): Ağrı ve çene hareketlerinde kısıtlılık görülmemektedir, ağız açarken erken kapatırken geç safhada çok az resiprokal klik duyulabilir. Radyolojik

değerlendirmede diskin anatomik yapısı normal olup hafif anterior disk deplasmanı, görülebilir (101).

Evre 2 (erken/ara dönem): Hafif ve orta derecede ağrı görülmekte olup temporal baş ağrısı ile eklem hassasiyeti eşlik edebilir ağız açarken geç safhada şiddetli klik sesi, geçici sublüksasyon veya kilitlenmeler görülebilir. Radyolojik değerlendirmede diskte deformite başlangıçları posterior bantta kalınlaşma ve hafif anteriora disk deplasmanı görülebilir (101).

Evre 3 (ara dönem) : Ağrı daha sık olarak görülmekte olup eklemde hassasiyet, temporal ağrılar, kapalı kilitlenmeler, fonksiyonda zorluk bu tabloya eşlik edebilir. Radyolojik değerlendirmede diskte anatomik deformasyon, anterior deplasman, adezyonlar, disk posterior bandında kalınlaşma görülebilmektedir. (101).

Evre 4 (ara/geç dönem) : Çene hareketlerinde kısıtlılık ve ara ara şiddetlenen kronik ağrı görülebilmektedir. Radyolojik değerlendirmede diskin morfolojisi ve konumunda evre 3'e göre daha belirgin olup, sert dokuda orta derecede dejeneratif değişiklikler görülmektedir. (101).

Evre 5 (geç dönem) : Krepitasyon sesi duyulmakta olup ağrı, kronik hareket kısıtlılığı ve fonksiyon zorluğu. Görülmektedir. Radyolojik değerlendirmede sert dokularda ve eklem diskinde ileri derecede dejeneratif değişiklikler mevcuttur. (101).

2.1.6. Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri

2.1.6.1. Kondil-Disk Kompleksi Düzensizlikleri

TME internal düzensizliği (İD), ilk kez 1887 yılında Annandale tarafından eklem kemik elemanlarında serbest fonksiyonunu sağlayan bağların gevşemesine ve intraartiküler kıkırdığın yer değiştirmesine bağlı bir rahatsızlık olarak tanımlanmıştır (84).

Temporomandibular eklem internal düzensizlikleri asemptomatik bireylerde bile görülebilen eklem diski, mandibular kondil ve artiküler eminens arasında anormal pozisyonel ilişkiyi tarif etmekte olup Bu rahatsızlıkta ağrı, eklem sesi ve çene hareketlerinde kısıtlılık karakteristik bulgulardır (9,102).

TME'nin inflamatuvar olmayan en yaygın patolojisi olup TME dokularının yapısı değişmediğinden dejenerasyondan farklıdır (9, 103,104).

- Travma, kronik kas hiperaktivesi, ortopedik dengesizlik, bruksizm gibi etyolojik faktörler sorumlu tutulmaktadır (11).
- Diskin kondilin artiküler yüzeyi üzerinden farklı bir şekilde konumlanmasına “disk deplasmanı” denir (39).

2.1.6.1.1. Redüksiyonlu Disk Deplasmanları

Redüksiyonlu disk deplasmanında disk ve kondil artikülasyona gelene kadar kondil diskin posterior kısmında konumlanmakta olup ağız açma sırasında kondil ve disk normal olmayan bir hareketle öne doğru gider ve kondilin posterior bandı atlayıp geçmesi ve disk ile normal ilişkiye tekrar dönmesi esnasında klik adı verilen ses oluşmaktadır. Bu faza redüksiyonlu anterior disk deplasmanı denir (90). Ancak bu duruma anterior deplasman denilmesine rağmen kondilin açısı ve lateral pterygoid kasın çekim doğrultusundan dolayı disk genellikle anatomik olarak anteromedial pozisyonda yer alır (84). Redüksiyonlu anterior disk deplasmanı olan bazı hastalarda ağzın kapanması esnasında diskin posterior bandının kondili atlaması ile meydana gelen sese resiprokal klik denmektedir (24,25). Resiprokal klik her hastada olmamasına rağmen, ağzın açılırken tekrar klik oluşması için kapatma sırasında disk kondilin üzerinden kayar ve ilk konumuna gelir. Resiprokal kliğin varlığı veya yokluğunun klinik olarak bir önemi yoktur (10,16,84,103,104).

12.1.6.1.2. Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

Redüksiyonsuz disk dislokasyonunda kondil ve disk adaptasyonu bozulmuş olup disk kondilin anterior kısmında konumlanmaktadır ve bu durum kilitlenme olarak da bilinmektedir (90). Superior retrodiskal lamina elastikiyetini kaybettiği için disk yerine oturamaz ve ileri translasyonunda önde yer alan disk engel oluşturur (39,56,105). Kondil rotasyona yapabilmekte ancak translasyona geçemez (16). Translasyon hareketi gerçekleşemediği için ağız açılma miktarı bu yüzden maksimum rotasyon miktarına eşittir ve 25-30 mm arasındadır. Ağız açıldığında sert bir sonlanma hissi mevcuttur (40,56,106).

Akut ve kronik olabilir. Akut tabloda, ağız açıklığının aniden sınırlanması, çene açılma esnasında etkilenmiş tarafa doğru kayması, fonksiyon sırasında eklem ağrısı, pasif açma hareketinde sert sonlanma hissi, etkilenen tarafta kısıtlılığın başlamasıyla

ortadan kalkan ses hikayesi şeklinde klinik bulgular gözlenir (40,56). Kronik tabloda, ligamentlerin kollajen lifleri gerginliğini kaybeder ve krepitasyon hissedilir (56,62).

2.1.6.2. Eklem Yüzeylerinin Yapısal Bozuklukları

Bu bozukluklarda normalde düzgün ve muntazam kayan yüzeyler değişmiş olup artan friksiyon ve yapışıklık normal eklem hareketlerini engellemektedir. Etiyolojisinde yaygın olarak makrotravma yer almaktadır. 4 bölümden oluşmaktadır (9,107).

2.1.6.2.1. Şekil Değişiklikleri

Kondil, fossa ve diskin normal konturlarının sapması sonucu oluşur. Kondilinveya fossa da düzleşme, eklem yüzeylerinde kemik çıkıntılarının oluşması, eklem diskinin incilmesi veya perforasyonlar gibi durumlarda eklem disfonksiyonları ortaya çıkar. Açma kapama esnasında disfonksiyon gözlenirken ağrı yoktur (39,108,109).

2.1.6.2.2. Adezyonlar

Fossa veya kondil ile disk veya etrafını çevreleyen dokular arasında ki artiküler yüzeylerin yapışmasıdır. Disk ve fossa arasında adezyon olursa kondil sadece rotasyon yapar (12). Adezyonlar kondil ile disk arasında ise bu iki yapı arasındaki rotasyon hareketi sınırlanmış olup disk ve fossa hareketi normaldir. Hasta ağzını normal sınırlarda açabilir ancak açma işlemi sırasında bir atlama hissi alır (9).

2.1.6.2.3. Sublüksasyon (Hipermobilete)

Sublüksasyon patolojik bir durum değildir. Artiküler eminensi dik, kısa olan kişilerde sublüksasyon görülme ihtimali fazladır. Bu durumun görüldüğü hastalarda olay ağzı açma sırasında eklemin çıkması olarak açıklanır. Fossanın anatomik yapısından kaynaklanmaktadır (39,56,62). Bu klinik durum ağrısız olup bazı hastalarda kütleme sesi duyulabilir. (9,56).

2.1.6.2.4. Spontan Dislokasyon (Açık Kilitlenme)

Kondilin tuberculum articulare veya diskin önünde yer alması ve tekrar yerine geçememesi durumu olup sadece hekim yardımıyla redukte edilebilir. Dislokasyon sırasında ağrı oluşur ve daha sonra devam eder (110). Uzun süreli ağzın açık kalması ve kuvvet uygulanması hikâyesinde yer almaktadır (9).

2.1.6.3. TME'nin İltihapsal Hastalıkları

2.1.6.3.1. Kapsülit/Sinovit

Sinovit, eklemin iç kısmını saran sinoviyal yüzeylerin enflamasyonudur. Eklem alanı palpasyona duyarlı olup eklem hareketi ile ağrı artmaktadır.

Kapsülit, genellikle sinovium iltihabını da içeren kapsüler ligamentlerin enflamasyonudur. Kondilin lateral kısmına palpasyon yapıldığında meydana gelen hassasiyet klinik bulgusudur. Hasta ağzını kapattığında ağrı vardır. Bu iki durumu klinikte kesin olarak ayırmak mümkün değildir. Her iki durumda da TME palpasyonunda hassasiyet mevcuttur (110).

2.1.6.3.2. Retrodiskit

Çeneye darbe gelmesi gibi bir makrotravma retrodiskal dokuların iltihabını tetikleyerek retrodiskit e sebep olabilir. Kliniğinde şişlik, enflamasyon, kısıtlı çene hareketi ve maloklüzyon görülebilir. Şiddetli bir travmaya maruz kalındığında intrakapsüler kanama ve eklem ankilozu görülebilir (9,111).

2.1.6.3.3. Artritler

2.1.6.3.3.1. Osteoartrit

Eklemin artiküler yüzeylerinin iltihabı anlamına gelen artritler eğer kondil ve fossada destrüktif bir durum olarak karşımıza çıkarsa osteoartrit denmekte olup dejeneratif eklem rahatsızlığı olarak da bilinmektedir adını alır (9,111).

Primer ve sekonder olarak görülür. Primer dejeneratif artrit sıklıkla yaşlılarda görülmekte olup şikayet oluşturmaz. Travma ve internal düzensizlik sekonder osteoartrit için en yaygın sebep olup 20-40 yaşlarda görülebilir. Fonksiyon ile artan eklem ağrısı, gerginlik hissi, ağız açmada sınırlılık, veya popping sesi işitilmekte olup ileri safhalarda krepitasyon alınır (111).

Bu durumu hasta mandibula hareketleri sırasındaki tek taraflı eklem ağrısı ile ifade eder. Ağrı gün içinde genellikle stabildir ama akşam'a doğru artabilir.

Osteoartritin tedavisinde öncelikle fazla kuvvetlerin eliminasyonu, egzersizler ve psikolojik tedavi gibi konservatif yöntemler tercih edilir. Tedaviye cevap alınamayan radyolojik bulguların gözlendiği vakalarda eklem içi uygulama yapılabilir (112).

2.1.6.3.3.2. Osteoartroz

Kemik değişimleri aktif olduğunda bu durum osteoartrit, değişimler sabit kalır ancak kemik morfolojisi değişmiş olarak gözlenirse bu durum osteoartroz olarak isimlendirilir (9). Sınırlı ağız açıklığı ve ağrı vardır. Krepitasyon hasta tarafından tarif edilebilir veya klinik muayene sırasında hissedilebilir. Teşhis TME radyografileri ile desteklenmelidir.

2.1.6.3.3.3. Poliartrit

Eğer artrit artiküler yüzeyleri enflame eden bir grup rahatsızlıkları içeriyorsa poliartrit adını alır.

Poliartritler kendi içinde travmatik artrit, enfeksiyöz artrit, hiperürisemi (gut hastalığı) ve romatoid artrit olarak sınıflandırılabilirler.

2.1.6.3.3.3.1. Travmatik Artrit

Çeneye gelen travma sonucunda intraartiküler yumuşak dokularda sıkışma sonucu , eklem posterior yüzü ve diskin periferinde kanama ve takibinde ani iltihabi reaksiyon ortaya çıkar. Ağrı sebebiyle ağız açmakta zorlanma, deviasyon ve ağrı gibi karakteristik bulgular görülebilmekte olup bu süreçte tedavilerden kaçınarak beklemekte fayda vardır.

2.1.6.3.3.3.2. İnfeksiyöz Artrit

Enfekte diş, periostitis, infratemporal fossayada parotis abseleri, mandibulanın osteomyeliti gibi nedenlerle oluşmaktadır (111,112). Etken mikroorganizmalar stafilokoklar ve streptokoklardır.

Başlangıçta radyolojik bulgu görülmeyebilir, fakat ileri safhalarda kemik destrüksiyonu görülebilir. (111,112).

2.1.6.3.3.3.3. Hiperüremi

Ağırlıklı olarak yaşlı kişilerde görülür. Kan testleri veya eklemden aspire edilen materyalde ürik asit kristalleri görülebilir (103).

2.1.6.3.3.3.4. Romatoid Artrit

Pek çok eklemi etkileyen kronik sistemik bozukluk olup sinoviyal membranların iltihaplanmasıdır. İlk olarak çevreleyen bağ dokusu ve artiküler yüzeyleri

ikincil olarak ise eklem kartilajını ve subkondral kemiği tutarak bu yüzeylerin kalınlaşmasına ve hassaslaşmasına neden olur (109,111).

Temporomandibular eklem etkilendiği zaman sıklıkla bilateral ağrı, hassasiyet ödem görülmekte olup çene hareketlerinde sınırlanma vardır. İlerleyen aşamada radyolojik olarak artiküler yüzeylerin yıkıma uğradığı ve eklem boşluğunun daraldığı görülür. Anterior açık kapanış oluşabilmektedir. Tüm hastalarda ankiloz görülebilir (9,111).

2.1.6.4. İlgili Yapıların İltihapsal Rahatsızlıkları

2.1.6.4.1. Temporalis Tendoniti

Temporal kasın uzun süreli ve devamlı aktivitesi sonucu görülen bir durumdur. Genelde tek taraflı olan bu durum, esneme ve çiğneme gibi fonksiyon sırasında ağrı ile karakterize olup ligamentin koronoid process'e yapıştığı bölge palpasyonda çok ağrılıdır. Tedavilerinde kası rahatlatmaya yönelik ilaç, fiziksel tedavi (ultrasound), tendon içine kortikosteroid enjeksiyonu ve bruksizm'den şüpheleniliyorsa stabilizasyon splinti önerilmektedir (9).

2.1.6.4.2. Stilomandibular Ligament Enflamasyonu

Ernest (1987) tarafından tanımlanan stilomandibular ligamentin enflamasyonuna ait temel semptom eklem ve kulağa yansıyan, ligamentin mandibulaya yapıştığı bölgedeki ağrıdır. Tedavide kası rahatlatmaya yönelik, ilaç (antienflamatuar veya analjezik), kas içi kortikosteroid enjeksiyonu ve fiziksel tedavi (ultrasound) etkili olabilmektedir (9,113).

2.1.7. Temporomandibular Eklem Hastalıklarının Tedavi Yöntemleri

Temporomandibular eklem hastalıkları maksillofasiyal ağrı etkenleri içerisinde tedavisi en zor olan hastalıklardan olup amaç, etyolojik ve patojenik semptomların eliminasyonu, eklem mobilitesinin ve postüral iyileşmenin sağlanmasıdır. (15,17,114,115). TME rahatsızlıkları konservatif ve cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Konservatif tedavi yöntemleri hasta eğitimi, yumuşak beslenme, parafonksiyonel alışkanlıkların eliminasyonu, fizik tedavi, medikal tedavi ve oklüzal splint gibi basit tedavi uygulamasını içerir (20,116). Artrosentez genellikle cerrahi yöntemler arasında yer alsa da minimal invaziv olma özelliği ile bu yöntemden biraz ayrılmaktadır. Seçilecek tedavi prosedüründe agresif ve geri dönüşümsüz tedavilerden kaçınılmalı;

maliyet, invaziv olma oranı, olası komplikasyonlar ve uzun dönem sonuçları gibi kriterler değerlendirilmelidir (117,118).

Fonksiyonel bir tedavide öncelik olarak ve hastalık yapıcı etken ortadan kaldırılır (15). Hastalığın kendini sınırlandırma özelliğinden dolayı çoğu vakada tedavisiz zaman içerisinde gerileme olduğu ya da yüksek oranda iyileşme gösterdiğini; literatürde bildirildiğinden konservatif tedavi seçeneklerinin başlangıç tedavisi olarak tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir (115,119,120,121). Temporomandibular düzensizlikte aşağıdaki yöntemler kombine olarak kullanılmaktadır:

2.1.7.1. Hasta Eğitimi

Hastaya rahatsızlığın durumu anlatılarak, uygulanacak tedavi ve olası sonuçlarından bahsedilerek hastanın tedavi süresince yapması ve yapmaması gerekenler anlatılmaktadır (3,85, 122).

Diş sıkma, tırnak yeme gibi parafonksiyonel aktivitelerden kaçınarak etkilenen eklem ve kaslarının kullanımını azaltmalıdır. Ufak lokmalar halinde yemeli, yavaş çiğnemeli, fındık, fıstık gibi sert kuruyemişleri yemekten kaçınılmalıdır. Hasta nasodiafragmatik solunum yapmalıdır (20).

2.1.7.2. Diyet

Yumuşak diyet cerrahi olmayan tedavinin en basit ve önemli yöntemlerinden biri olup kronik ağrının tedavisinde yardımcı bir tedavi olabileceği bildirilmiştir (85,110). Eklem üzerine gelen kuvvetlerinin azaltılması ve hipertonic kasların rahatlatılması için sert gıdaların çiğnenmesinden, hastaların ağızlarını fazla ölçüde açılmasına neden olan yiyecekleri ısırılmasından kaçınılmalıdır. Travma kaynaklı eklem enflamasyonunda 2 haftalık yumuşak diyet protokolü uygulaması önerilmektedir.

2.1.7.3. Splint Tedavisi

Oklüzal splintler çiğneme sistemini düzenlemek amacı ile akrilikten yapılan, taşınabilir interoklüzal aygıtlardır (9,85,123,124).

Çenedeki fonksiyonel bozukluğu düzeltmek, çiğneme kaslarındaki miyalji ve kaslardaki asimetrik kas hiperaktivitesini çözmek için klinik uygulamalarda kullanılan splintler;

- a) Oklüzal stabilizasyon splint; bu splintin temel amacı kaslarını gevşeterek kas ağrısını azaltmak olup eklem rahatsızlıklarında sıkça kullanılmaktadır.
- b) Anterior konumlandırma plağı; alt çeneyi önde konumlandırarak kondil disk düzensizliklerini tedavi amacıyla kullanılmaktadır.
- c) Anterior ısırma plağı; posterior dişleri temastan kurtarmak amacıyla maksillaya uygulanarak sadece alt kesicilerin kontakta olmasını sağlayan splint çeşidi olup akut kas spazmının tedavisinde tercih edilir (3,125).
- d) Posterior ısırma plağı; vertikal boyutta ve mandibular konumda değişiklik yapmak amacıyla mandibular dişler üzerine yerleştirilen sadece posterior dişleri örten splint çeşididir (126).
- e) Pivoting Splint ; Ağzın her dörtte birlik bölümünde mümkün olduğunca arka bölgede tek diş kontağı sağlayarak interartiküler basıncın azaltılması hedeflenir (111,126,127).

2.1.7.4. Fizik Tedavi

Fizik tedavi yöntemleri kassal ağrıyı, inflamasyonu azaltarak ağız açıklığı mesafesini artırmaya yardımcı olmaktadır (14,110,116,128).

TME rahatsızlıklarında fizik tedavi amacıyla ultrasound, termal tedaviler, akupunktur, düşük düzeyli lazer tedavisi, iontoforez, fonoforez, yüksek voltaj stimülasyonu, çene manipülasyonu, egzersiz, biofeedback, transkutanöz elektrik sinir stimülasyonu ve kombine tedaviler kullanılabilmektedir. (110, 111, 118, 120, 123, 129, 130).

2.1.7.5. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi diğer tedavi yöntemleriyle beraber uygulanmaktadır (109,131). Analjezikler, kortikosteroidler, antidepresanlar ve kas gevşeticiler reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır (111,132,133,134).

Kas gevşeticiler Artmış kas aktivitesinin rahatlatılması amacıyla kullanılan ilaçlar olup kas tonusunu azalttığı düşünülmektedir (111). Çoğu kronik ağrılı hastada trisiklik antidepresan olan amitriptilin ve imipramin tercih edilmektedir. (20,123,132).

2.1.7.6. Artrosentez

Artrosentez eklem boşluğundaki nekrotik dokuların, kanın, enflame sinovial sıvının uzaklaştırılması ve idrolik basınç yardımıyla adezyonların uzaklaştırılması amacıyla uygulanan minimal invaziv tedavi olup üst eklem boşluğunun görüntüleme olmadan yapılan lavajı olarak tanımlanmıştır (20, 135,136).

Artrosentez ilk olarak Murakami ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup artiküler yüzeyler arasında ki sürtünmeyi azalttığı, yapışıklıkları ortadan kaldırdığı, ağrı ve inflamasyon kaynaklı kimyasal mediatörleri uzaklaştırdığı (lavaj) düşünülmektedir (136, 137,138).

Birincil endikasyonu ağız kısıtlılığına sebep olan anterior redüksiyonsuz disk deplasmanı ile kondil translasyonunun sınırlanmasıyla oluşan hipomobilité olup medikal tedaviye cevap vermeyen TME 'de ağırlı klicking olan hastalarda ağrıyı azaltmak için de kullanılabileceği bildirilmiştir (41,111,117,139).

Olası komplikasyonlar enfeksiyon, dış kulak kanal perforasyonu, yumuşak dokulara sıvı extravazasyonu, kapanış değişiklikleri, eklem diski yaralanması ve hematoma olup, son dönemlerde ekstradural hematoma, işlem esnasında ciddi bradikardi, preaurikular bölgede enfekte şişlik, eklem kapsülünün medial duvar perforasyonu, dudak ve dilde hissizlik ile fasiyal sinir paralizisi artrosentez sonrası rapor edilmiştir (117,136,139,140,141,142).

Üst eklem boşluğunun lavajı ile TME' nin internal düzensizliklerinin patogeneğinde rol oynayan IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11 ve Tümör nekrotizan faktör(TNF) alfa'nın uzaklaştırılmasında efektif bir teknik olduğu belirtilmiş olup Sinovyal sıvıdaki artmış Prostoglandin E2 (PGE2) ve Lökotrien B4 (LTB 4) seviyelerinin internal düzensizlik hastalarında TME dejenerasyonuna ağrının klinik düzeyleri ve ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (143,144,145).

Artrosentez tek girişli ve çift girişli olarak yapılabilir (136).

2.1.7.6.1. Çift Girişli Artrosentez

Lizis ve lavaj amacıyla iki kanül üst eklem boşluğuna yerleştirilmektedir. Kanüllerin gireceği noktalar tragusun ortasından dış kantusa kadar bir hat çizilerek posterior giriş noktası kantotragal hat boyunca tragusun 10 mm uzağında ve hattın 2

mm altında anterior giriş noktası ise tragusun 20 mm uzağında ve hattın 10 mm altında işaretlenir (136).

Anterior kanülü daha zor yerleştirilmesi nedeniyle ikinci kanülün ilk kanülün 3 ile 4 mm önüne yerleştirilmesi önerilmiş olup yeni bir anatomik nokta tarif edilmiş olup daha etkin olduğu belirtilmiştir (111,146).

2.1.7.6.2. Tek Girişli Artrosentez

Bu yöntem üst eklem boşluğuna tragus ile lateral kantus arası çizilen hattın 1 cm önünde ve 2 mm altındaki noktanın referans alınarak tek bir noktadan tek bir kanülle girilmesi esasına dayanmaktadır (147).

İlk olarak Guarda Nardini ve ark. (2008) solüsyonun giriş ve çıkışına aynı kanaldan izin veren, tek kanalı ve lümeni olan kanülü tanımlanmış olup uygulama kolaylık, tolerans ve işlem süresi açısından çift girişli artrosentez prosedürüne göre avantajlı olduğunu belirtilmiştir (148). İrrigasyon solüsyonunun giriş ve çıkışının aynı ağıttan yapılabilmesine izin veren iki kanalı ve lümeni bulunan Shepard kanül (Normed, Germany) isimli apleyle yapılan artrosentezin eklem lavajında daha etkili olduğu bildirilmiştir (149).

21 Gauge'lik 38 mm uzunluğundaki kanülün içine 27 Gauge'lik 50 mm uzunluğunda bir kanül'ün yerleştirildiğinin bildirildiği yöntemde irrigasyonun iç taraftaki kanülden, çıkış ise dış taraftaki kanülün merkezi boyunca gerçekleştiği "Konsentrik kanül metodu" yöntemin tercih edildiği bildirilmiştir. Tek girişli artrosenteze olanak sağlayan bu yöntemde lavaj tek bir apleyle yapılmakta olup tek kanallı artrosenteze kıyasla travma oluşturmaması ve daha çok zaman alabilmesi yöntemin dezavantajlarıdır (149,150,151,152,153,154).

2.1.7.7. Temporomandibular Eklem İçi Enjeksiyonlar Eklem içi Enjeksiyon

Diskin eminensin eğimi boyunca rahat hareketi için TME'de etkin bir lubrikasyon sistemi kesinlikle gereklidir. Bu serbest eklem hareketinden iki major yapı sorumludur. Bunlar yüzey aktif fosfolipidleri ve hyaluronik asit (HA)'tır. Lubrikantların eksikliğinde artiküler yüzeylerde yapışkanlık ve sürtünme artar (136). Eklem için önemli bir bileşen olan HA'yı sağlamak amacıyla eklem içi sodyum hyaluronat (SH) enjeksiyonu önerilmektedir. TME rahatsızlıklarında eklem içi SH enjeksiyonunun etki mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır. Ancak etkilerinin mekanik veya

metabolik yolla olduğu düşünölmektedir. Mekanik etkisi lubrikasyona bağı olarak aşınma ve kopmanın azalması şeklinde açıklanmaktadır (129,155).

Kapsölde bulunan inflamasyonun tedavisinde, konservatif tedaviye cevap vermeyen olgularda, lokal anestezi, depo steroidler veya sodyum hyaluronat intraartiküler olarak uygulanabilir (152,156,157).

2.1.7.8. Cerrahi Tedavi

Konservatif tedaviye cevap alınmayan, ağırlı eklem kliğı, redükte olamayan anterior disk kayması olan ve patolojinin intraartiküler olduğu düşünölen vakalarda cerrahi tedavi düşünölmektedir (158). Eklem rahatsızlığı olan hastalarının %5'i için cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır (159). Çalışılan bölgenin anatomik yapısı nedeniyle komplikasyon başlıkları çok olup başarı oranları tartışmalı bir konudur. Sinirlerin ve birçok vasküler yapının yaralanmaları, dış-orta-iç kulak yapılarının zarar görmesi, hemartroz, enfeksiyon, nonenfeksiyöz efüzyon ve disk delinmesi başlıca olabilecek komplikasyonlar arasında sayılabilir (160).

Artroskopi; Eklemi iç düzensizliklerinin teşhis ve tedavi uygulamaları için uygulanan bir işlemdir. Özellikle üst eklem boşluğunun artiküler yüzeylerinin, adhezyonların lizisinde ve intraartiküler ilaç uygulamalarında kullanılabilir (112,160).

Artrotomi; Artrotomi için kesin endikasyonlar ankilozlar, neoplaziler, gelişimsel bozukluklar ve kronik tekrarlayan dislokasyonlardır (160). Artroskopi ve artrosenteze yanıt vermeyen vakalarda mutlaka açık cerrahi uygulanmalıdır. Eğer disk ileri derecede harap olmuş ve yeniden pozisyon verilemiyor ise veya diskte retrodiskal yapılarda onarılamayan bir yırtılma söz konusu ise disk çıkarılmalıdır. Eklem disksiz olarak kullanılabilse de diskin yerine kulak kıkırdağı, cilt grefti veya temporal kas flebi gibi otojen bir materyal koymak tercih edilmektedir. Günümüzde popülaritesini koruyan diğeri bir açık cerrahi model de protez uygulamasıdır (artroplasti) (158,161,162,163,164,165).

2.2. Enflamasyon

Enflamasyon, organizmanın virüs,bakteri, mantar infeksiyonları, kimyasal iritanların, fiziksel ve diğeri etkenlerin sebep olduğu zararlı yıkıcı etkenlere karşı verdiğı fizyolojik yanıttır. Temel amaç, organizmayı hücre zedelenmesinin asıl etkeni

olan iritanlardan korumak ve hasarlanma sonucu oluşan nekrotik hücre ve doku artıklarından temizlemektir.

Akut ve kronik olmak üzere iki tip enflamasyon tanımlanmıştır (89).

2.2.1. Akut inflamasyon

Akut inflamasyon hasarlayıcı etkene karşı verilen ani ve erken yanıt olup iki düzeyde gerçekleşir (166).

a) Vasküler yanıt; Bu olaylar dizisinde ,vazodilatasyon, lökositlerin damar dışına çıkmasını sağlayan permeabilite artışı, buna bağlı plazma proteinleri ve lökositlerin vasküler endotele doğru yönlendirilerek vasküler endotele yapışan lökositler damar çeperinden interstisiyel dokuya geçerek damar dışına çıkışı (eksüdasyon) ve lökositin endoteli geçerek (transmigrasyon) hasarlı bölgede toplanması ile karakterize olan erken yanıttır (66,166).

Vasodilatasyon sonucu intravasküler hidrostatik basınç artar, “transüda” olarak adlandırılan az protein içeren sıvı atımı artar. İltihap oluşunca damar duvarı geçirgenliği artar ve proteinden zengin sıvı ve lökosit kaçıışı ile “eksüda” adını alır. Plasmada proteinden zengin sıvının kaybı, intravasküler osmotik basıncın düşmesine dolayısıyla interstisiyel dokudaki osmotik basıncın artmasına neden olur ve “ödem” olarak adlandırılır.

Vasküler geçirgenlikteki artış öncelikle histamin, bradikinin ve inflamasyonun diğer mediatörleriyle başlatılan endotel kontraksiyonu ile kapiller damarların endotelindeki intersellüler bağlantılarda ayrılmalar TNF ve IL -1 gibi sitokin medyatörlerince ortaya çıkan bir durumdur (66,167).

Bu yanıt kısa süreli, olup 15–30 dakika sürer. Derin doku hasarında,sıvı sızıntısı hasarlı bölgede trombosit adezyonu ve trombozisle birliktedir. Onarım esnasında oluşan yeni damarların endotel hücreleri farklılaşıp intersellüler birleşmeleri tamamlanıncaya kadar sızıntı devam eder (168).

Hücrel değişiklikler

İltihapta önemli olaylardan birisi de, zedelenme alanına lökositlerin toplanması olup davranış ve fonksiyonlarını içermektedir. Lökositlerin vasküler lümeninden ekstravasküler alana çıkmaları, “lökosit ekstravazasyonu” olarak isimlendirilir. Sırasıyla

yuvarlanma ve adezyon; imigrasyon ve kemotaksis; fagositoz ve intrasellüler parçalama; lökosit aktivasyonu görülmektedir.

Kan akımında eritrositler ile lökositler merkezde periferde ise plasma bulunur. İltihap durumunda kan akımı yavaşlayınca, lökositler damar endoteline “yuvarlanır” ve yüzeye yapışır. Bu başlangıç safhası, “marginasyon” olarak isimlendirilir.

İmigrasyon lökositlerin damar dışına göçü olup adezyondan sonra intersellüler bölgeye oradan bazal membranı aşarak damar dışına çıkarlar. İnflamasyonlu bölgede ilk toplanan lökositler nötrofillerdir. Ekstravazasyondan sonra, lökosit emigrasyonu kemotaksis olarak adlandırılır. Fagositozis üç farklı, basamak şeklinde incelenebilir. Birincisi; partikülün lökositler tarafından tanınması ikinci basamak “yutulma olayı”dır. Fagositozda ki en son aşama, yutulan materyelin öldürülmesi ve parçalanmasıdır (168,169).

2.2.2. Kronik İnflamasyon

Akut inflamasyon 1. Tam rezolüsyon 2. Skar dokusuyla iyileşme (14). Abse formasyonu 4. Kronik inflamasyona ilerleme olarak sonuçlanabilmektedir

Hücre hasarına sebep olan uyarının ve iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü ya da normal iyileşme sürecindeki bazı aksaklıklar akut inflamatuvar yanıtın , kronik hale geçmesine neden olabilir (168,170).

Sıklıkla etkene karşı yanıt kronik başlamakta olup inflamatuvar uyarılar genellikle daha az toksiktir (170). Vasküler değişiklik, ödem ve nötrofilik infiltrasyon karakteristik olup doku yıkımı ve bunun bağ dokusu rejenerasyonu ile onarımı belirgindir (168,171).

Histolojik incelemede kronik inflamasyonda makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin mononükleer hücrelerde belirgin artış görülmektedir (168).

Makrofajlar kemotaktik etkileriyle monositlerin ekstravasküler alana geçmesini sağlarlar.

Monositler makrofajlara dönüşmektedir. Makrofajlar T lenfositlerden salınan lenfokinler, bakteriyel endotoksinler ve akut inflamasyonda salınmaya başlayan bazı kimyasal maddeler gibi eksternal uyarılar ile aktive olabilirler (168).

Aktive olan makrofajlardan salınan bu enzim ve mediatörler kuvvetli bağışıklık ve direnç sağlamakta olup fibrozisi oluşturlar.

Lenfositler antijenle temas sonrası aktive olarak lenfokin salınımı yapar. Bunlardan gama interferon monosit ve makrofajları stimüle ederek aktive makrofajların sitokin salınımı yapmasını sağlamakta olup bunlar hormona benzemekle beraber tam hormon olmayan polipeptid yapıda lenfositleri de aktive eden inflamatuvar mediatörlerdir (172).

2.2.1.1. Sitokinler

Sitokinler, enflamatuvar ve immün yanıtın gelişimi ve düzenlenmesinde aracılık eden endotel, epitel ve bağ doku hücreleri gibi çeşitli hücrelerden salınan ana kaynakları makrofajlar ve T hücreleri olan peptid veya glikoprotein yapıda kimyasal ileti maddelerdir (168,173,174,175).

Organizmada spesifik bir uyarana enflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi başlangıç ve efektör basamaklarında yer alan hemen hemen tüm genel sistemik reaksiyonlarda işlev görmektedir (168,170,173,176,177,178).

Hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (173,174). Bu reseptörler serbest de olabilirler. Serbest reseptör molekülleri, sitokinlerin bağlanma noktalarını kendilerine saptırarak sitokin etkisini zayıflatırlar (174,179).

Sitokinler, hücrelerin çevresel koşullarına göre farklı etki etmekte olup reseptör moleküllerinin ortaya çıkması sitokinlerin kontrolü altında bulunur (173,174,180). Sitokinler immün sistem hücreleri ile immün sistem dışı hücrelerden algılanmakta olup tek başlarına ya da birbirleriyle sinerjik ya da antagonist olarak etki gösterirler (170,173,174,176,181).

Özelliklerinin çok çeşitli olmasından ötürü sitokinlerin sınıflandırılması oldukça zordur. Etkilerindeki çeşitlilik nedeniyle bir sitokin birkaç grubun üyesi olabilmektedir (173,176,182).

Sitokinler Temel etkilerine göre 4 gruba ayrılırlar (168,172,183).

1. Doğal bağışıklığı düzenleyen sitokinler.

2. Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiasyonunda rol oynayan, T lenfositlerinin özel antijenleri tanımlarına yanıt sağlayan sitokinler.
3. Bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler.
4. Hematopoezi uyaranlar

Doğal Bağışıklığı düzenleyen sitokinler

- Tip I interferonlar (IFN)
- Tümör nekrotizan faktör (TNF)
- İnterlökin-1 (IL-1)
- İnterlökin-6 (IL-6)
- Kemokinler

2.2.1.1.1. Tip I Interferonlar

1- İNTERFERONLAR Virüs ile enfekte hücre tarafından üretilen glikoprotein yapısındaki sitokinlere interferon denir. İnterferonlar, komşu makrofaj, fibroblast ve lenfositlerin reseptörleriyle reaksiyona girerek viral replikasyonu inhibe eder , hücre proliferasyonunu önler, Naturel killer hücrelerin (NK) litik potansiyelini ve Class I MHC molekül ekspresyonunu artırırlar, tüm bu etkileri viral enfeksiyonlar yok etmek için oluşturur.

IL-1, IL-6 ve TNF- α ise proenflamatuar sitokinler olup enflamatuar değişikliklerin oluşmasında, hızlı bağışıklık yanıt oluşumunu sağlarlar (173,184,185,186). Proenflamatuar sitokinlerin enflamasyonun önemli mediyatörleri olduğu bilinmektedir (173,184).

2.2.1.1.2. İnterlökin-1

İnterlökin- 1(IL) kronik enflamasyonda ve immün reaksiyonlarda rol alan, esas olarak mononükleer fagositler, bunun yanında sinoviyal hücreler ve kondrositler tarafından sentezlenen potent bir proinflamatuar sitokin olup agonist aktiviteye sahip IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki çeşittir. Bir çeşitte antagonist olan üçüncü bir ligand vardır ve IL-1 reseptörünün antagonistidir (42,170,174,181,185,186,187,188,189).

Osteoblastlar ve osteoklastların potent uyarıcısı olan IL-1 osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyarmakta olup dejeneratif eklem hastalıklarındaki kırıkarak dejenerasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (173,182,183,184,189).

IL - 1'in RA'nın patogeneğinde de önemli rol aldığı düşünülmektedir. 1 α ve IL-1 β RA ile ilişkili biyolojik aktiviteleri arasında: Hücre adhezyon moleküllerinin baskılanmasında artış vasküler endotelyal hücrelerin aktivasyonu bağ dokusu hücreleri ve polimorfonükleer lökositler (PML) den prostoglandin sentezinin uyarılması kondrosit ve osteoklastların uyarılması ve kemik ve kırıkarak rezorpsiyonu ile proteoglikan yıkımı, proteoglikan sentezinin inhibisyonu, kollajenaz sentezi ve kemikten kalsiyum salınımı sayılabilir (183,189).İnterlökin -1 RA'li hastalarda hem inflamatuvar eklem sıvılarında hem de aktif hastaların periferik kanlarında yüksek seviyelerde bulunmaktadır. IL-1 β 'nın kemik ve kırıkarak rezorpsiyonu üzerinde potent etkisi olduğundan ve fibroblastları stimule ettiğinden, ayrıca pannus formasyonu ve TME'in fibröz ve kemiksel ankilozu ile ilişkisi olduğuna dair şüpheler bulunmaktadır. Literatürde TME artiriti olan hastaların sinoviyal sıvısında bulunan IL- 1 β 'in VAS ile ve dijital palpasyondaki ağrı ile korelasyonu pozitif olduğu, basınç ağrısının tolerans seviyesi ile de negatif korelasyonu olduğu bildirilmiştir (174,185).

IL- 1 ayrıca kondrositler ve sinositlerde fosfolipaz aktivitesini arttırarak araşidonik asit metabolizmasını stimüle etmektedir. Primatlar üzerinde yapılan çalışmalarda IL- 1'in kondrositler aracılığı ile prostoglandin E2 yapımını arttırdığı rapor edilmektedir. Prostoglandin E2 ve leukotriene B4'ün eklem enflamasyonunu arttırmakta rol oynayarak, kemik rezorpsiyonunu stimule ederek ve immün cevabı modüle ederek dejeneratif TME hastalığının patogeneğinde etken olduğu belirtilmektedir (42,174,186).

Sinoviyal sıvıdan alınan örneklerde IL- 1 β 'nın internal düzensizliği olan bireylerde normal bireylere kıyasla daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. (173,174,181,185,187,188). Bu sonuç, internal düzensizliği olan hastaların sinoviyal sıvılarındaki artmış IL- 1 β seviyesinin hücresel kaynağının sinoviyal ve endotelyal hücreler olduğu ve TME bozukluklarının patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir (173,174,181,185,189).

Romatoid artiriti olan hastalarda sinoviyal sıvıdaki IL- 1 β seviyesi normal eklemlerdekinden daha fazladır. Yani IL- 1 β 'nın TME sinoviyal sıvısında bulunması

non-spesifik inflamatuvar hastalık varlığını yada ağrı durumunu belirten bir prognostik faktördür (173,174,185).

2.2.1.1.3. İnterlökin- 6(IL- 6)

IL6

IL-6 inflamatuvar ve immün cevapta büyük rol oynayan multifaktöriyel bir sitokin olup birçok hücrenin uyarılması sonucu sentez edilir (172,173,190,191).

IL-6 nın reseptörü; 80 kd moleküler ağırlığa sahip komponent reseptör ve tek başına IL- 6 ya bağlanamayan fakat yüksek afiniteye bağlanmak için gerekli olan 130 kd moleküler ağırlıklı sinyal ileten komponenttir (174).

Yakın dönemdeki çalışmalarda IL-1 β ve TNF - α 'dan ziyade IL- 6 ile sinovitis arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (172,173,192). Yapılan çalışmalarda IL-6 sinovyumda uzanan hücreler ve kan damarlarının periferinden infiltre olan mononükleer hücrelerde bulunmuştur (173,174,192,193). Bu hücrelerin sadece sinovyal dokulardan değil sinovyal sıvılardan da sentezlenebildiği rapor edilmiştir (173,174,193). Bu çalışmada TME internal düzensizliklerinde sinovyal sıvıda IL-6 bulunma oranı %89 olarak belirlenmiştir (173,174,193). Ancak bulunma oranı yapılan diğer çalışmalarda %21'den-100'e kadar değişen oranlarda bulunmuştur, bunun sebebi ise büyük ihtimalle hastalar, alınan sinovyal sıvılar ve kullanılan yöntem arasındaki farklılıklardır (173,181,194,195,196,197).

Sandler ve arkadaşları sinovyal sıvıdaki IL-6 seviyesinin dejeneratif eklem hastalığı olan hastaların radyografik bulgularıyla ve eklem bölgesindeki ağrı ile pozitif korelasyonda olduğunu bildirmişlerdir (194,198,199). IL-6 seviyesinin, osteoartrit bulunan hastalarda, disk düzensizliği bulunan hastalardan daha yüksek miktarda olduğunu rapor etmişlerdir. Nishimura ve ark. kondilde dejeneratif değişiklik bulunan eklemlerde dejenerasyon olmayanlara göre IL6 seviyesi daha yüksek konsantrasyonda bulunmuştur (195). IL-6, proteinazların salınımını uyararak artiküler kıkırdak yıkımına ve kemik rezorpsiyonunu sebep olabilmektedir (199,200).

Tümör Nekrozis Faktör - Alfa (TNF- α) :

TNF- α , endotoksin ile karşılaşmış makrofajlar tarafından, salınan potent bir biyolojik madde olup trimetrik bir proteindir (200). Fibroblastlardan kollagenaz sentezlenmesini indükler, konnektif doku destrüksiyonu ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir. TNF- α ve IL-1, birçok biyolojik aktiviteyi beraber yürütmektedir (201). IL-1 gibi TNF- α de in vitro olarak immün sistem üzerinde kuvvetli etkilere sahiptir. Sinovyal dokulardaki sinovyal hücrelerden lokal olarak salgılanması IL-1, Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), prostaglandin E2 ve IL-6 gibi diğer proenflamatuar sitokinlerin üretimini artırır. TNF- α reseptörleri endotel hücreleri ve schwann hücreleri de dahil hemen hemen bütün hücrelerde bulunmaktadır (202,203). IL-1 β ve TNF- α osteoartrit ve romatoid artritli hastaların sinovyal sıvısında bulunmuş olup doku degradasyonunu artırırken proteoglikan sentezinin bütünlüğünü baskılar ve kıkırdak kollagenlerinin yapımını seçici olarak azaltarak kıkırdak yapının yıkımına yol açarlar (189,203). TNF- α , IL-1'e göre yaklaşık on kat daha az etkili olmasına rağmen, IL-1 β 'nin üretimini uyarır ve IL-1 β 'nin etkisini artırır (204).

Schafer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sinovyal sıvıdaki TNF- α seviyesinin disk deplasmanı semptomları ile ilgili olduğu rapor edilmiştir (205). Miller ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada hem romatoid artrit hem de osteoartritte kartilaj-pannus formasyonunda IL-1 β ve TNF α 'nın bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Palpasyondaki TME ağrısının preoperatif TNF seviyesi ile ilgili olduğu ve inflammatuar mediyatörlerin internal düzensizliklerde ağrı oluşturduğu rapor edilmiştir (205). Rossomando ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, artroskopi ve artrotomi sırasında TME sinovyal sıvısında TNF- α 'nın bulunduğunu göstermişlerdir (206). Bu çalışmada TNF'nin seçilmiş olmasının sebebi, bu sitokinin sadece bir inflammatuar mediyatör değil ayrıca kemik rezorpsiyonunun da bir modülatörü olmasıdır. Ek olarak TNF- α , PGE2 sentezini ve IL- 6 nın kondrositler tarafından üretimini stimule eder (181).

2.2.1.1.4. Temporomandibular Eklem ve Proenflamatuar Sitokinler

Proenflamatuar sitokinlerin TME internal düzensizliği ve osteoartrit gibi eklem rahatsızlıklarının patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sorumlu tutulan sitokinlerin başlıcaları IL- 1, TNF, IL- 6 ve IL- 8 ve interferon dur (155,174,194,198,199).

Artiküler kıkırdak kondrositlerden ve proteoglikanlardan ve kollagen fibrillerden oluşan matriksten oluşmakta olup beslenmesini sinoviyal sıvı sağlamaktadır (207). Sinoviyal sıvı içeriğinde olan herhangi bir değişiklik kıkırdak metabolizmasında da değişikliğe sebep olmaktadır (208).

Normal fonksiyon sırasında yüklemekten kaynaklı eksternal basınç internal kıkırdak basıncı ile dengededir. Bu yolla proteoglikanlar kollagen ağları sabit basınç altında tutar ve artiküler kıkırdak fiziksel özelliklerini kazanmaktadır (199).

Kıkırdak dejenerasyonunda kondrositler intrinsik degradasyondan sorumlu iken makrofaj/monositler, ve polimorfonükleer lökositlerin ürettiği matriks yıkıcı enzimler ekstrensik degradasyondan sorumludur. Erken dejeneratif değişiklikler boyunca hiyalin artiküler kıkırdağın yumuşaması ve şişmesi sonucunda proteoglikan su jelinin hacim olarak artması ile sonuçlanır.

Bu durum büyük ihtimalle matriks içinde yıkılmış kollagen fibrillerin lokalize olmasından kaynaklanmaktadır. Eklem hastalığının erken evrelerinde su içeriğinde artma olmaktadır, ek olarak kollagen fibril fragmentasyonu, proteoglikan tüketimi ve kondrosit kümelenmesi görülmektedir. Hücreler prolifer olmakta, aktif hale gelmekte ve kaybolan matriksi tamir etme girişiminde bulunmaktadırlar (174, 203,204).

TNF- α ve IL-1 β sinovyal hücre ve makrofaj gibi farklı türdeki bazı hücreler tarafından üretilen eklem yaralanmalarının patogenezinde rol oynayan ve direkt etki ile kemik rezorpsiyonuna neden olan önemli inflamasyon sitokinleridir. Bu sitokinler ayrıca hem sitokinlerin artışını düzenlerken bir taraftan da kondrosit, sinovyal hücre ve fibroblastlarda bulunan matriks metalloproteinaz(MMP) gibi bazı ekstraselüler matriks-degradasyon enzimlerini de aktif ederler (209).

Kondrositlerin katabolik enzim üretme özelliği sadece kıkırdağın fizyolojik turnoverında değil internal düzensizlik, osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklarda da iyi bilinmektedir. TNF alfa ve IL- 6 kondrosit katabolizmasına sebep olabilmektedir

Eklem hastalıklarının patogenezinde sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu sitokinlere ek olarak, sitokin reseptörleri ve sitokin reseptör antagonistleri, osteoartrit ve romatoid artrit gibi diğer eklem hastalıklarının patogenezinde katkıda bulunmakta ve etki göstermektedirler (199). TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuar sitokinler temporomandibular düzensizliği olan hastaların sinovyal sıvısında konsantrasyonlarının

arttığını rapor eden birçok çalışma bulunmaktadır (181, 194, 195,199,208). Suzuki ve arkSchafer ve ark Uheara ve ark. hem radyografik olarak osteoartrit bulunan hem de redüksiyonsuz anterior disk deplasmanı bulunan hastaların sinovyal sıvısında serbest TNF reseptörlerinin (sTNF-I ve sTNF-II) bulunduğunu rapor etmişlerdir (207,208,210). Emshoff ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ağrı olmayan kontrol grubu ile sinovitis/kapsülitis bulunan eklemlerin sinovyal sıvısındaki TNF- α seviyelerini incelenmiş ve TMD bulunan grupta TNF- α seviyesinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (210,211). Suzuki ve ark. ağrı ve klinik sinovitis derecesi ile sinovyal sıvıdaki IL-1 β arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (189). Kubota ve ark. da IL-1 β seviyesinin, İD veya OA'sı bulunan hastalarda asemptomatik hastaların sinovyal sıvısından daha yüksek konsantrasyonda olduğunu belirtmişlerdir (155,189). Alstergren ve ark. palpasyon hassasiyeti ve ağrı ile sinovyal sıvıdaki IL-1 β miktarı arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (212).

Suzuki ve ark. artroskopik cerrahi uyguladıkları redüksiyonsuz disk deplasmanlı hastalara sinovyal biyopsi yapmışlardır ve aldıkları dokularda TNF- α ve IL-1 β 'nın belirgin bir şekilde bulunduğunu rapor etmişlerdir (189).

2.3. Ankaferd Blood Stopper® (ABS)

2.3.1. Ankaferd'in İçeriği

Ankaferd BloodStopper® (ABS), içeriği bitkisel ekstraktların standardize edilmiş karışımından oluşan stabil ve steril tıbbi bir üründür. 100 ml'lik ekstrakta 5 g Thymus vulgaris (Kekik), 7 g Glycyrrhiza glabra (Meyan), 8 g Vitis vinifera (Asma), 7 g Alpinia officinarum (Havlıcan) ve 6 g Urtica dioica (Isırgan) içerir (1,2).

ABS antifungal,antimikrobial,antioksidatif, antiinflamatuvar ve antioksidan anjiyogenik, antitümoral, bakteriyostatik ve antiviral etki özellikleri birçok çalışmada vurgulanmıştır. ABS nin direkt olarak antiinflamatuvar etkisini çalışan çok az çalışma vardır. Bu çalışmada amaç ABS nin TMD de ki antiinflamatuvar etkisinin incelenmesidir.

2.3.1.1. Isırgan (Urtica Dioica)

Taze yapraklarda bulunan batıcı tüyler antiinflamatuvar ve analjezik etkilidir (2,213,214). Ramm ve arkadaşları artroz ve romatoid artrit olan 1258 hastada yaptıkları çalışmada tek başına ısırgan yağı kullanımının, diğer nonsteroid antiinflamatuvar

ilaçlarla kombinasyon şeklindeki tedaviye benzer şekilde iyileşme sağladığını belirtmişlerdir (215).

Antiinflamatuvar Etki: *Urtica dioica* yaprak ekstresinin ve ana fenolik bileşeni kafeoil malik asitin araşidonik asit metabolitlerinin biyosentezinde inhibitor potansiyelleri sıçan lösemik bazofilik granülositlerinde incelenmiştir. Kafeoil malik asit siklooksijenazdan türeyen prostoglandinlerin sentezini inhibe ettiği bulunmuştur (216).

2.3.1.2. Havlican (*Alpinia Officinarium*)

Bitkinin antiinflamatuvar, antioksidan, antikanser, antiemetik ve antibakteriyel etkileri olduğu bildirilmiştir (217,218,219).

İçeriğinde flavanol ve galantinin bulunmaktadır. *A. officinarum*'un antibakteriyel, antiinflamatuvar, antioksidan, antiviral etkileri bulunur (220,221,222). İn vitro ve in vivo çalışmalar galantinin anti oksidan etkili olduğunu ve serbest radikal temizleyici etkisinin enzim aktivitelerini modüle ettiğini ve kimyasalların genotoksitesini (potansiyel olarak mutojenik veya karsinojenik etki oluşturan) baskıladığını göstermiştir (218,220).

Antiinflamatuvar Etki: %80'lik *A. officinarum*'un etanolik ekstraktı antiinflamatuvar etki gösterdiği ödemli sıçan pençe modellerinde gösterilmiştir. Bu etki bitkinin kök bölgesinden elde edilen ekstraktla sağlanmıştır (220,221,222).

2.3.1.3. Koruk (*Vitis vinifera*)

V. vinifera farmolojik olarak anti-karsinojenik, anti-oksidan, anti-enflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri vardır (223,224,225,226,227).

Rat mandibulasındaki büyüme fazının incelendiği bir çalışmada rat beslenmesi değerlendirilmiştir. Üzüm çekirdeği proantoksiyanidin ekstraktı ile beslendiğinde rat kemik kalitesi arttırdığı ve kemik gücünün fazlaştığı bulunmuştur (228,229).

Antiinflamatuvar etki : *Vitis vinifera* yapraklarının sıvı ekstraktı gastrointestinal seviyede NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) yoluna etki ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği yapılan çalışmada belirtilmiştir. İçeriğindeki prosiyanidinlerin kapiller duvarları stabilize ettiği ve ödemi inhibe eden permeabilite artışını önlediği ileri sürülmektedir (224,225).

2.3.1.4. Kekik (Thymus Vulgaris)

Thymus vulgaris iki temel biyoaktif komponent olan thymol ve carvacrol içermektedir. Thymus vulgaris spazmotik ve ekspektoran, antioksidan, antifungal, Antibakteriyal, antifungal, antiprotozoan, ve antioksidan bakterisit, etkiye sahiptir (230,231). Kekik yağının yara iyileştirici etkisinin belirlenmesi gerçekleştirilen çalışmalarda 1-10 mg/ml karvakrolün fibroblast hücrelerinde çoğalmayı arttırdığı görülmüştür (232,233,234).

Thymol ve carvacrol ayrı ayrı antienflamatuar etkileri açısından değerlendirmek amacıyla çalışılmıştır. Her iki bileşende proenflamatuar sitokinleri baskıladığı görülmüştür (233).

2.3.1.5. Meyan (Glycyrrhiza Glabra)

Glycyrrhiza glabra (Meyan Kökü): Triterpen saponinler, flavonoidler, izoflavonoidler, kümestan türevleri, hidroksikumarinler ve steroidlerden oluşmaktadır. Mukolitik, antitüssif, antitrombik, ekspektoran, antifungal, antifilojistik, antioksidan, spazmolitik, anjiyogenik, antitümoral, bakteriyostatik ve antiviral etki gösterir (235,236,237,238,239,240,241). Histamin, serotonin, prostoglandin gibi vazoaktif maddelerin salınımı vazokonstriksiyona yol açar (235).

Antienflamatuar Etki: G. glabra'dan izole edilen izoliküritin'in 0.31-3.1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandığında doza bağlı olarak anjiyogenezi inhibe ettiği gözlenmiştir (242).

Meyan kökü ve yapraklarındaki etanol bileşiklerinin adrenal kortekste endokrin hücreler tarafından salgılanan ve sodyum-potasyum metabolizması üzerinde etkili olan, iltihaplanmayı azaltmaya yardım eden iki steroid olan aldosteron ve kortison üretimini stimuli ettiği görülmüştür.

G. Glabrada ki glycyrrhetinic acid in glucocorticoids and mineralocorticoids e eşdeğer anti enflamatuar etki gösterdiği görülmüştür (230,231). Yapılan in vitro çalışmalarda glycyrrhizic asitin enflamasyona neden olan tüm faktörleri bloke ettiği görülmüştür. Siklooksijenaz aktivitesini ve prostaglandin oluşumunu özellikle de prostaglandin E2 yi inhibe etmektedir.

2.3.2. Ankaferd Blood Stopper (ABS) Formları

Ampul, sprey ve tampon formları vardır (243).

2.4. Ankaferd'in Etkileri

Kanama durdurucu primer etkisinin yanında ABS farklı etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır (244,245). Berktaş ve arkadaşlarının yaptıkları bir in vitro çalışmada bakteri süspansiyonlarına eklenen ABS'nin etkinliği incelenmiş, takip süresinde hazırlanan suşların hiçbirisinde üreme gözlenmemiş, tam bir bakteriyolitik etki olduğu ortaya konulmuştur. Yine benzer bir çalışmada hastane enfeksiyonlarına karşı ABS'nin etkinliği kontrol antibiyotiği de kullanılarak ve bununla kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Çalışmada hastane enfeksiyonlarına en sık neden olan bakterilerden olan Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus spp.*, *Eschericia coli*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* suşları kullanılmıştır (246). Sonuç olarak ABS'nin hastane enfeksiyonlarına karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu söylenmiştir.(246) Buna ek olarak bu in vitro etkinin in vivo karşılıklarının test edilmesi gerektiği önerilmiştir. (246) ABS'nin doku iyileşmesi üzerindeki etkileri de çalışma konusu olmuştur. Flep sağ kalımına ve sekonder yara iyileşmesi üzerine ABS'nin etkisinin değerlendirildiği, Yeşilada ve arkadaşlarının yürüttükleri deneysel bir sıçan çalışmasında ABS'nin flep nekroz oranını azalttığı ve flep sağ kalımını artırdığı, diğer bir çalışmada ise sırt ciltlerinde yara oluşturulan sıçanlarda sekonder yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlenmiştir (1,22,247).

ABS'nin Kemik İyileşmesiyle ilişkisi incelendiğinde yapılan çalışmalar arasında kemik iyileşmesine etkisini kesin olarak ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır. Literatürde bu yönde yapılan ilk çalışma Demircan ve arkadaşlarının erken dönem kemik dokusu iyileşmesine olan etkisini bir sıçan modeli üzerinde araştırdıkları çalışmadır (247) Bu çalışmada deneklerin bilateral tibialarında 5 mm derinliğinde ve 3 mm genişliğinde standart defektler oluşturulmuş olup Bir taraftaki tibiaya ABS uygulanmış, diğer taraf kontrol grubu olarak kullanılmış ve defektlerin üzeri sütüre edilmiştir. 7 günlük takip sonucunda kurban edilen deneklerde yapılan histopatolojik incelemeye göre; yeni kemik yapımı ABS kullanılan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara göre ise ABS uygulamasının erken dönem kemik dokusu iyileşmesini olumlu yönde etkilediği görüşü savunulmuştur.(248)

ABS nin antienflamatuar etkisini inceleyen birkaç çalışma yapmış olup TME de ki antienflamatuar etkisini incelen çalışma yapılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

Çalışmada;

- 25 adet 200 ± 20 gram 12 haftalık Spraque Dawley sıçanı
- İnsülin enjektörü
- İzofluran 2%-4%
- İzofluran 0,5% - 2%
- ABS(Ankaferd Blood Stopper)
- CFA – İnvivogen – vac-cfa-10
- Povidine %7.5
- Standart Steril Ameliyathane Seti
- Formaldehit (%10 tamponlanmış formalin solüsyonu)
- Numune doku kaseti
- Lam
- Solvent ksilole
- Alkol
- Mikrotom bıçağı
- Parafin solüsyonu
- Dikdörtgen prizma kalıp
- Formik asit %50
- Sodyum sitrat %20
- Hematoksilen eozin boya
- Anti IL-6 Antibody 100mikronlitre AB9324
- Anti Prostoglandin E2 Antibody 100 mikronlitre AB2318

- Anti IL-2 Antibody 100 mikronlitre AB239517
- Anti TNF Alfa Antibody AB6671

3.2. Yöntem

Çalışmamızın deneysel kısmında Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen 25 adet 200 ± 20 gram, 12 haftalık Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar 1 kafeste en fazla 5 adet sıçan olacak şekilde yuvalandırıldı. 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortam sağlandı. Isıtma ve havalandırma ekipmanı bulunan ortamda sıcaklık (20 ± 2 °C) ve nem (% 53 ± 2) sabit tutuldu. Deneyde kullanılacak olan sıçanlar, adaptasyon sağlamaları amacıyla deneyden 7 gün öncesinden başlayarak bu ortam şartlarında barındırıldı. Beslenme standart yem ve su ile yapıldı. Bu proje kapsamında ki hayvan deneyleri için Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alınmıştır.

Deney 13.00-14.00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Kronik artrit modeli olarak sıçanlarda adjuvan artrit modeli seçilmiş olup Complete Freund Adjuvanı (her 1 ml içinde 1 mg ısıyla inaktive edilmiş ve kurutulmuş Mycobacterium tuberculosis (H37Ra) içeren 0,85 ml parafin yağı ve 0,15 ml mannide monooleate mineral yağlarından oluşan ürün) daha önce yapılmış olan çalışmalarda belirtilmiş olan protokola göre enflamasyon oluşturmak amacıyla TME bölgesine enjekte edilmiştir. Etik kurul onayı alınmıştır. (EK1)

Çalışmamızda antienflamatuar etkisini değerlendirmek amacıyla ABS (Ankaferd Blood Stopper) kullanılmıştır.

Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda her biri 5 sıçandan oluşan 5 grup oluşturuldu.

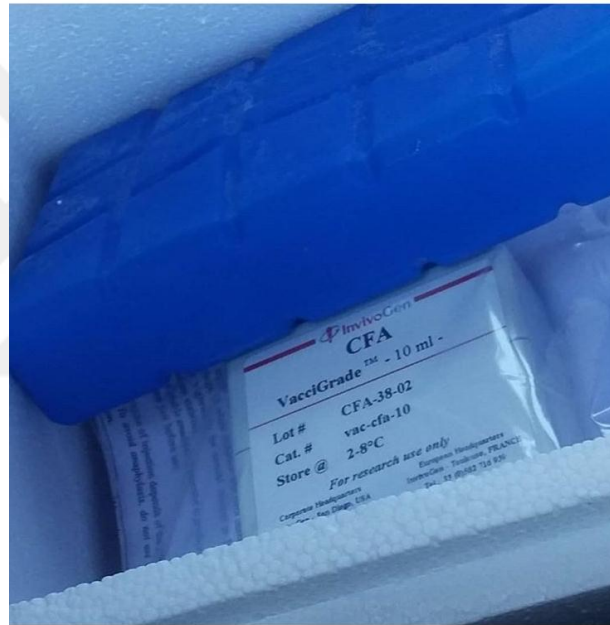
Grup 1: Temporomandibular Eklem artrit grubunu oluşturan gruptur. Sıçanların Sol TME bölgesine 0. Gün 50 µl CFA enflamasyonu başlatmak 15. Gün ise 50 µl CFA kronik enflamasyon oluşturmak amacıyla iki intra-artiküler enjeksiyon 15 gün arayla uygulanmıştır

Grup 2: Sol TME bölgesine enflamasyonu başlatmak amacıyla 0. gün 50µl, enflamasyonu arttırmak ve deney ilacının etkinliğini araştırmak amacıyla 15. günde 50µl CFA ve 0,05ml ABS enjeksiyonu yapılmıştır.

Grup 3: Sol TME bölgesine enflamasyonu başlatmak amacıyla 0. gün 50µl, enflamasyonu arttırmak ve deney ilacının etkinliğini araştırmak amacıyla 15. günde 50µl CFA ve 0,075ml ABS enjeksiyonu yapılmıştır.

Grup 4: Sol TME bölgesine enflamasyonu başlatmak amacıyla 0. gün 50µl, enflamasyonu arttırmak ve deney ilacının etkinliğini araştırmak amacıyla 15. günde 50µl CFA ve 0,1ml ABS enjeksiyonu yapılmıştır.

Grup 5; Herhangi bir ilaç enjeksiyonu yapılmamış kontrol grubu olarak alınacaktır. Daha önceki yapılan çalışmalarda çapraz etkileşim olduğu görüldüğünden kontrolateral eklem kontrol grubu olarak kullanılmayacaktır.(249)



Şekil 3-1: CFA (Complete Freund Adjuvan)

TME hastalıklarını başarılı olarak çalışabilmek için doğru deney modeli çok önemlidir. TME de akut ve kronik enflamasyon oluşturmak amacıyla farklı deney yöntemleri mevcuttur. TME enflamasyonu carrageenan ve complete Freund's adjuvant (CFA)(Şekil:3-1) gibi kimyasal iritanların bölgeye enjeksiyonu ile oluşturulabilir.(249,250,251,252,253) CFA her 1 ml içinde 1 mg ısıyla inaktive edilmiş ve kurutulmuş Mycobacterium tuberculosis (H37Ra) içeren 0,85 ml parafin yağı ve 0,15 ml mannide monooleate mineral yağlarından oluşan antijen solüsyonudur. CFA enjeksiyonu uygulaması kolay olup çoğu çalışmada tek doz enjeksiyon uygulaması ile enflamasyonun akut fazına odaklanılmış olup tekrarlı olarak eklem enflamasyonu

oluşturabilmektedir. (253,254,255,256,257,258) Önceki çalışmalarda kullanılan çoğu deney modeli tek doz CFA enjeksiyonu olup TME bölgesinde geçici, akut enflamatuar değişiklikler oluşturmaktadır. İki doz CFA enjeksiyonu eklemde sürekli, kronik enflamasyon oluşturulduğu için TME sinovyum ve diskinde dejeneratif değişiklikler oluşturmaktadır. TME dejenerasyonunda sürekli enflamasyon predispozan bir faktör olup pro inflammatuar sitokinleri up regule etmektedir. TME bölgesinde ki sürekli enflamasyon sadece sinovyum da değil disk alanında da etkili olmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda kronik enflamasyon oluşturmak amacıyla çift doz CFA etkinliği çalışılmış olan doz olan 50µl kullanılmıştır.

İndüklenmiş TME enflamasyonu ~14 günün sonunda azalmakta olup enflamatuar medyatörler 6 hafta ya kadar mevcuttur. Tek enjeksiyon kronik enflamasyon oluşturmak için yeterli değildir

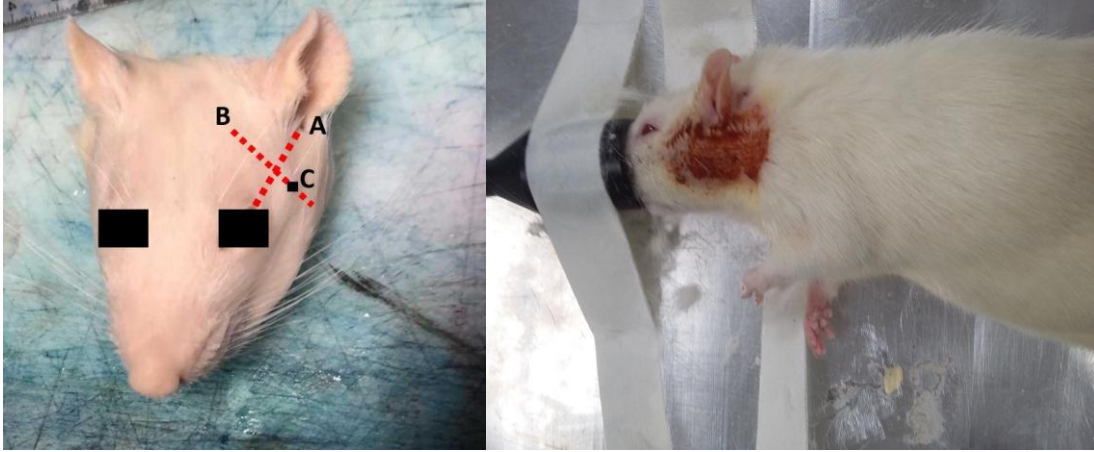
Sıçanlarda intraartiküler enjeksiyon tekniği

Intraartiküler TME enjeksiyonu steril 30 gauge iğne ile temporal kemiğin posteriordan girerek medioanterior yönde ilerleyerek üst eklem bölgesine girilir (10,11).

İlk olarak zigomatik ark üzerinden paralel olarak dış kulak noktasından göz küresine A çizgisi olacak şekilde bir çizgi çizilir. Kondil dış kulak yolunun 5 mm önünde zigomatik ark ile örtülü olarak yer almaktadır. 5mm mesafesinde A çizgisini dik kesecek şekilde (B) noktası oluşturulur.

Her iki çizginin kesiştiği noktanın 3 mm altında iğne oblik olarak 45 derece açı ile aşağıdan yukarı lateralden mediale bir yön izleyecek şekilde yerleştirilir.

İğne yerleştirildiği zaman zigomatik ark seviyesinin 5mm aşağısında ve yüzeyel olarak TME in yüzeyel olarak ön yarısını kaplamakta olup iğne bu noktanın 3mm aşağısından yerleştirilmelidir. Zigomatik arkın alt marjini iğnenin yerleştirileceği noktaya rehberlik yapmaktadır (14,256,259).



Şekil 3-2: Anatomik noktaların rehberliğinde enjeksiyon noktası

A çizgisi: Dış kulak yolundan göz kenarına zigomatik arkın üzerinden paralel olacak şekilde çizilen çizgi B çizgisi dış kulak yolunun 5 mm önü işaretlenerek A çizgisini dik kesecek şekilde c A ve B çizgisinin kesişme noktası d. A noktasını 3 mm altı işaretlenir.

ABS (Ankaferd Blood Stopper) Uygulaması İçin Dozaj Belirleme

ABS dozaj ayarlamasında bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar incenerek enflamasyonda, kartilaj hasarı ve sinovial proliferasyona sebep olmuş minimal doz olan 0.1 mL ABS sıçanlara verilecek maksimum doz olarak belirlenmiştir. Kriter belirlenmiş 0.1 mL ABS enjeksiyon olan çalışmanın histopatolojik incelemesinde kartilaj hasarı, sinovial proliferasyon, fibrin ve enflamasyon görülmüştür (260).

Minimum dozaj belirlemesi ise enjekte edildiği zaman minimal histopatolojik olarak hematoksilen eozin boyamasında kontrol grubuna yakın olan dozaj olan 0.05 mg intraartiküler ilaç uygulaması kriter olarak alınmıştır.

Histolojik Analiz

Ratların kafaları ayrıldıktan sonra 1 hafta tamponlanmış formalin solüsyonunda 1 hafta süreyle fikse edildi. Fiksasyondan sonra yumuşak dokular diseksiyonla uzaklaştırıldıktan sonra sert dokular %50 formik asit ve %20 sodyum sitrat solüsyonlarından birer ölçek alınarak hazırlanan solüsyonda dekalsifiye edildi. (Şekil 3-3) Dekalsifikasyon işleminden sonra tüm temporamandibular eklemi içeren sagittal kesitler makroskopik kesitler olarak alınmış (Şekil 3-4) ve bu parçalar rutin doku takibinden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan 3 – 5 mikron kalınlığında alınan kesitler öncelikle hematoksilen & eozin boyama yöntemi ile boyanıp kesit kalitesi açısından incelendi. (Şekil 3-5)



Şekil 3-3: Dekalsifiye edilmiş sıçan kafası



Şekil 3-4: Makroskopik sagital kesitler



Şekil 3-5: Hematoksilen eosin boyama

Boyama yüzdesi değerlendirmesinde;

Skor 0: <%10 hücrede boyanma olan olgular

Skor 1: >%10 ve <%25 hücrede boyanma olan olgular

Skor 2: >%25 ve <%50 hücrede boyanma olan olgular

Skor 3: >%50 ve <%75 hücrede boyanma olan olgular

Skor 4: >%75 ve <%100 hücrede boyanma olan olgular olarak kabul edilmiştir.

İmünohistokimyasal sonuçların değerlendirilmesi için oldukça basit ve sıkça tercih edilen bir yöntemdir. Yazarlar araştırılan imünohistokimyasal antijenin pozitif olarak boyadığı hücre sayısını sayılması esasına dayanmaktadır.

Ardından kesitlere TNF α , İnterlökin 1 ve 6 ve Prostaglandin E primer antikorları ile boyanıp inflamatuvar yanıt açısından immunhistokimyasal incelemeler yapıldı.(şekil 3-6) Tüm incelemeler ışık mikroskopu ile yapıldı ölçüm ve sayımlarda Olympus anaslySİS 5 görüntü analiz sistemi kullanıldı. Ölçümler ve sayımlar çekilen fotoğraflar üzerinden Olympus anaslySİS 5 görüntü analiz sistemi ile yapıldı.



Şekil 3-6: IL-1; IL-6; PGE Antikorları

Olgulara ait dokulardan 3µ kalınlığında kesitler alınarak anti-TNF- α (poliklonal, dilüsyon: 1/100, Abcam, USA), anti-IL-6 (monoklonal, dilüsyon: 1/150, Abcam, USA), anti-IL-17 (poliklonal, dilüsyon: 1/100, Abcam, USA) ve anti-IL-1 beta (poliklonal, dilüsyon: 1/100, Abcam, USA) antikorları ile immünohistokimyasal boyama yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışma için ABC (Avidin Biotin Complex) yöntemi kullanıldı. İl sayımları yapılırken aynı kesitlerin alınmasını takiben sırasıyla distile su ile 1 dakika, %3'lük hidrojen peroksidad ile 10 dakika, distile su ile 1 dakika, fosfat tamponlu salin (pH 7.4) ile 2x3 dakika, blocking solüsyonu ile 5 dakika işlem yapıldı. Sitrat tampon (pH 6) ile antijen retrieval işlemi uygulandı. Ardından primer antikorlar ile inkübasyon işlemi uygulandı. Daha sonra fosfat tamponlu salin ile 2x3 dakika, link solüsyonu ile 20 dakika, fosfat tamponlu salin ile 2x3 dakika, streptavidin ile 20 dakika, fosfat tamponlu salin ile 2x3 dakika, AEC kromojen ile 3 dakika, distile su ile 2x1 dakika, hematoksilin boyası ile 30 saniye, distile su ile 3x1 dakika işlem yapıldı. Havada kurutulup aqueous mounting medium 5 damla damlatılarak lamel ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Nikon Eclipse E600 model mikroskop ile incelendi.

Tüm antikorlar için yaptığı çalışmada kullandığı değerlendirme protokolü uygulandı.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak ortalama, standart sapma kullanılmıştır.

İkiden fazla bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü (One way) Anova testi kullanılmıştır. Anova testi sonrasında farklılıkları belirlemek üzere tamamlayıcı post-hoc analizi olarak Scheffe testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin analizi repeated measures anova testi ile analiz edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. İstatiksel Bulgular

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak ortalama, standart sapma kullanılmıştır.

İkiden fazla bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü (One way) Anova testi kullanılmıştır. Anova testi sonrasında farklılıkları belirlemek üzere tamamlayıcı post-hoc analizi olarak Scheffe testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin analizi repeated measures anova testi ile analiz edilmiştir.

Tablo 1. Sinovit Değerlerinin Dağılımı

Gruplar	Kontrol		CFA		ABS 0,05		ABS 0,075		ABS 0,1		F	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
IL-1 Sinovit	9,600	2,881	52,000	12,590	45,600	9,529	34,400	14,553	31,600	13,557	10,121	0,000
IL-6 Sinovit	8,000	2,236	45,400	10,455	39,000	4,899	32,200	1,924	28,800	6,017	28,273	0,000
TNF- α Sinovit	5,600	1,517	43,400	6,189	37,000	7,416	25,600	5,413	29,400	5,079	34,317	0,000
PGE Sinovit	6,600	1,817	35,600	4,393	38,200	2,683	28,600	6,504	23,000	5,339	39,284	0,000
F	16,752		43,275		62,034		17,447		19,211			
P	0,002		0,000		0,000		0,006		0,002			
Bonferroni	2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1			

IL-1 Sinovit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=10,121$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların IL-1 Sinovit ortalaması ($52,000 \pm 12,590$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Sinovit ortalamasından ($9,600 \pm 2,881$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Sinovit ortalaması ($45,600 \pm 9,529$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Sinovit ortalamasından ($9,600 \pm 2,881$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Sinovit ortalaması ($34,400 \pm 14,553$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Sinovit ortalamasından ($9,600 \pm 2,881$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların IL-1 Sinovit ortalaması ($31,600 \pm 13,557$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Sinovit ortalamasından ($9,600 \pm 2,881$) yüksek

bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Sinovit ortalaması ($52,000 \pm 12,590$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Sinovit ortalamasından ($34,400 \pm 14,553$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Sinovit ortalaması ($52,000 \pm 12,590$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-1 Sinovit ortalamasından ($31,600 \pm 13,557$) yüksek bulunmuştur.

IL-6 Sinovit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=28,273$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($45,400 \pm 10,455$), Grubu Kontrol olanların IL-6 sinovit ortalamasından ($8,000 \pm 2,236$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($39,000 \pm 4,899$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Sinovit ortalamasından ($8,000 \pm 2,236$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($32,200 \pm 1,924$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Sinovit ortalamasından ($8,000 \pm 2,236$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($28,800 \pm 6,017$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Sinovit ortalamasından ($8,000 \pm 2,236$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($45,400 \pm 10,455$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Sinovit ortalamasından ($32,200 \pm 1,924$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($45,400 \pm 10,455$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Sinovit ortalamasından ($28,800 \pm 6,017$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($39,000 \pm 4,899$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Sinovit ortalamasından ($28,800 \pm 6,017$) yüksek bulunmuştur.

TNF- α Sinovit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=34,317$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların TNF- α Sinovit ortalaması ($43,400 \pm 6,189$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Sinovit ortalamasından ($5,600 \pm 1,517$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Sinovit ortalaması ($37,000 \pm 7,416$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Sinovit ortalamasından

(5,600 $\pm$ 1,517) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Sinovit ortalaması (25,600 $\pm$ 5,413), Grubu Kontrol olanların TNF- α Sinovit ortalamasından (5,600 $\pm$ 1,517) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Sinovit ortalaması (29,400 $\pm$ 5,079), Grubu Kontrol olanların TNF- α Sinovit ortalamasından (5,600 $\pm$ 1,517) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Sinovit ortalaması (43,400 $\pm$ 6,189), Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Sinovit ortalamasından (25,600 $\pm$ 5,413) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Sinovit ortalaması (37,000 $\pm$ 7,416), Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Sinovit ortalamasından (25,600 $\pm$ 5,413) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların Tnf- α Sinovit ortalaması (43,400 $\pm$ 6,189), Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Sinovit ortalamasından (29,400 $\pm$ 5,079) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Sinovit ortalaması (37,000 $\pm$ 7,416), Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Sinovit ortalamasından (29,400 $\pm$ 5,079) yüksek bulunmuştur.

PGE Sinovit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=39,284$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların PGE Sinovit ortalaması (35,600 $\pm$ 4,393), Grubu Kontrol olanların PGE Sinovit ortalamasından (6,600 $\pm$ 1,817) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Sinovit ortalaması (38,200 $\pm$ 2,683), Grubu Kontrol olanların PGE Sinovit ortalamasından (6,600 $\pm$ 1,817) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların PGE Sinovit ortalaması (28,600 $\pm$ 6,504), Grubu Kontrol olanların PGE Sinovit ortalamasından (6,600 $\pm$ 1,817) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların PGE Sinovit ortalaması (23,000 $\pm$ 5,339), Grubu Kontrol olanların PGE Sinovit ortalamasından (6,600 $\pm$ 1,817) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Sinovit ortalaması (35,600 $\pm$ 4,393), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Sinovit ortalamasından (28,600 $\pm$ 6,504) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Sinovit ortalaması (38,200 $\pm$ 2,683), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Sinovit ortalamasından (28,600 $\pm$ 6,504) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Sinovit ortalaması (35,600 $\pm$ 4,393), Grubu ABS 0,1 olanların PGE Sinovit ortalamasından (23,000 $\pm$ 5,339) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Sinovit ortalaması (38,200 $\pm$

2,683), Grubu ABS 0,1 olanların PGE Sinovit ortalamasından ($23,000 \pm 5,339$) yüksek bulunmuştur.

Tablo 2. Kapsülit Değerlerinin Dağılımı

Gruplar	Kontrol		CFA		ABS 0,05		ABS 0,075		ABS 0,1		F	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
IL-1 Kapsülit	8,200	2,950	29,800	5,586	25,800	4,087	24,200	6,099	29,000	8,916	11,171	0,000
IL-6 Kapsülit	5,800	0,837	50,600	3,050	35,200	4,494	30,400	6,427	34,200	10,183	37,356	0,000
TNF- α Kapsülit	7,200	0,837	38,400	4,775	41,200	6,221	36,600	7,603	32,000	5,000	32,654	0,000
PGE Kapsülit	5,400	1,140	49,400	10,114	37,400	2,302	30,000	5,523	28,400	7,232	33,867	0,000
F	22,327		62,984		75,092		41,299		34,531			
P	0,003		0,000		0,000		0,000		0,000			
Bonferroni	2,3,4,5>1		2,3,4,5>1;3>2		2,3,4,5>2		2,3,4,5>1;3>2		2,3,4,5>1			

İl-1 Kapsülit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=11,171$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların IL-1 Kapsülit ortalaması ($29,800 \pm 5,586$), Grubu Kontrol olanların IL-1 kapsülit ortalamasından ($8,200 \pm 2,950$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Kapsülit ortalaması ($25,800 \pm 4,087$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Kapsülit ortalamasından ($8,200 \pm 2,950$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Kapsülit ortalaması ($24,200 \pm 6,099$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Kapsülit ortalamasından ($8,200 \pm 2,950$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların IL-1 Kapsülit ortalaması ($29,000 \pm 8,916$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Kapsülit ortalamasından ($8,200 \pm 2,950$) yüksek bulunmuştur.

IL-6 Kapsülit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=37,356$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların IL-6 Kapsülit ortalaması

(50,600 $\pm$ 3,050), Grubu Kontrol olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından (5,800 $\pm$ 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Kapsülit ortalaması (35,200 $\pm$ 4,494), Grubu Kontrol olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından (5,800 $\pm$ 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Kapsülit ortalaması (30,400 $\pm$ 6,427), Grubu Kontrol olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından (5,800 $\pm$ 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Kapsülit ortalaması (34,200 $\pm$ 10,183), Grubu Kontrol olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından (5,800 $\pm$ 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Kapsülit ortalaması (50,600 $\pm$ 3,050), Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından (35,200 $\pm$ 4,494) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Kapsülit ortalaması (50,600 $\pm$ 3,050), Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından (30,400 $\pm$ 6,427) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Kapsülit ortalaması (50,600 $\pm$ 3,050), Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından (34,200 $\pm$ 10,183) yüksek bulunmuştur.

TNF- α Kapsülit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=32,654$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların TNF- α kapsülit ortalaması (38,400 $\pm$ 4,775), Grubu Kontrol olanların TNF- α Kapsülit ortalamasından (7,200 $\pm$ 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Kapsülit ortalaması (41,200 $\pm$ 6,221), Grubu Kontrol olanların TNF- α Kapsülit ortalamasından (7,200 $\pm$ 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Kapsülit ortalaması (36,600 $\pm$ 7,603), Grubu Kontrol olanların TNF- α Kapsülit ortalamasından (7,200 $\pm$ 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Kapsülit ortalaması (32,000 $\pm$ 5,000), Grubu Kontrol olanların TNF- α kapsülit ortalamasından (7,200 $\pm$ 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Kapsülit ortalaması (41,200 $\pm$ 6,221), Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Kapsülit ortalamasından (32,000 $\pm$ 5,000) yüksek bulunmuştur.

PGE Kapsülit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı

bulunmuştur($F=33,867$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların PGE Kapsülit ortalaması ($49,400 \pm 10,114$), Grubu Kontrol olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($5,400 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Kapsülit ortalaması ($37,400 \pm 2,302$), Grubu Kontrol olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($5,400 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların PGE Kapsülit ortalaması ($30,000 \pm 5,523$), Grubu Kontrol olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($5,400 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların PGE Kapsülit ortalaması ($28,400 \pm 7,232$), Grubu Kontrol olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($5,400 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Kapsülit ortalaması ($49,400 \pm 10,114$), Grubu ABS 0,05 olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($37,400 \pm 2,302$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Kapsülit ortalaması ($49,400 \pm 10,114$), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($30,000 \pm 5,523$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Kapsülit ortalaması ($49,400 \pm 10,114$), Grubu ABS 0,1 olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($28,400 \pm 7,232$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Kapsülit ortalaması ($37,400 \pm 2,302$), Grubu ABS 0,1 olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($28,400 \pm 7,232$) yüksek bulunmuştur.

Tablo 3. Retrodiskit Değerlerinin Dağılımı

Gruplar	Kontrol		CFA		ABS 0,05		ABS 0,075		ABS 0,1		F	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
IL-1 Retrodiskit	7,000	2,739	82,800	9,576	60,600	7,925	50,600	11,908	47,200	11,946	42,620	0,000
IL-6 Retrodiskit	6,600	1,817	76,400	10,807	53,800	5,541	44,000	4,301	41,800	10,756	55,878	0,000
TNF- α Retrodiskit	4,800	1,483	76,000	7,517	48,000	8,456	41,000	6,596	39,400	9,788	59,914	0,000
PGE Retrodiskit	5,200	0,837	78,800	6,181	60,200	4,604	45,200	6,834	41,400	8,444	104,007	0,000
F	13,539		80,263		75,476		41,720		58,408			
P	0,004		0,000		0,000		0,001		0,000			
Bonferroni	2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1			

IL-1 Retrodiskit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova)

sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=42,620$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($82,800 \pm 9,576$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($7,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($60,600 \pm 7,925$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($7,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($50,600 \pm 11,908$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($7,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($47,200 \pm 11,946$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($7,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($82,800 \pm 9,576$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($60,600 \pm 7,925$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($82,800 \pm 9,576$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($50,600 \pm 11,908$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($82,800 \pm 9,576$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($47,200 \pm 11,946$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($60,600 \pm 7,925$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($47,200 \pm 11,946$) yüksek bulunmuştur.

IL-6 Retrodiskit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=55,878$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($76,400 \pm 10,807$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($6,600 \pm 1,817$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($53,800 \pm 5,541$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($6,600 \pm 1,817$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($44,000 \pm 4,301$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($6,600 \pm 1,817$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($41,800 \pm 10,756$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($6,600 \pm 1,817$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($76,400 \pm 10,807$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($53,800$

$\pm 5,541$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($76,400 \pm 10,807$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($44,000 \pm 4,301$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($76,400 \pm 10,807$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($41,800 \pm 10,756$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($53,800 \pm 5,541$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 retrodiskit ortalamasından ($41,800 \pm 10,756$) yüksek bulunmuştur.

TNF- α Retrodiskit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=59,914$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($76,000 \pm 7,517$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($4,800 \pm 1,483$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($48,000 \pm 8,456$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($4,800 \pm 1,483$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($41,000 \pm 6,596$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($4,800 \pm 1,483$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($39,400 \pm 9,788$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($4,800 \pm 1,483$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($76,000 \pm 7,517$), Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($48,000 \pm 8,456$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($76,000 \pm 7,517$), Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($41,000 \pm 6,596$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($76,000 \pm 7,517$), Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($39,400 \pm 9,788$) yüksek bulunmuştur.

PGE Retrodiskit ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=104,007$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu olanların PGE retrodisk ortalaması ($78,800 \pm 6,181$), Grubu Kontrol olanların PGE Retrodiskit ortalamasından ($5,200 \pm$

0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Retrodiskit ortalaması (60,200± 4,604), Grubu Kontrol olanların PGE Retrodiskit ortalamasından (5,200 ± 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların PGE Retrodiskit ortalaması (45,200 ± 6,834), Grubu Kontrol olanların PGE Retrodiskit ortalamasından (5,200 ± 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların PGE Retrodiskit ortalaması (41,400 ± 8,444), Grubu Kontrol olanların PGE Retrodiskit ortalamasından (5,200 ± 0,837) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Retrodiskit ortalaması (78,800 ± 6,181), Grubu ABS 0,05 olanların PGE Retrodiskit ortalamasından (60,200 ± 4,604) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Retrodiskit ortalaması (78,800 ± 6,181), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Retrodiskit ortalamasından (45,200 ± 6,834) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Retrodiskit ortalaması (60,200 ± 4,604), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Retrodiskit ortalamasından (45,200 ± 6,834) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Retrodiskit ortalaması (78,800 ± 6,181), Grubu ABS 0,1 olanların PGE Retrodiskit ortalamasından (41,400 ± 8,444) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Retrodiskit ortalaması (60,200 ± 4,604), Grubu ABS 0,1 olanların PGE Retrodiskit ortalamasından (41,400 ± 8,444) yüksek bulunmuştur.

Tablo 4. Değerlerinin Dağılımı

Gruplar	Kontrol		CFA		ABS 0,05		ABS 0,075		ABS 0,1		F	P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
IL-1 Osteoartrit	4,600	1,140	50,600	7,829	30,200	4,658	31,200	6,496	31,400	12,321	24,078	0,000
IL-6 Osteoartrit	8,000	2,739	53,200	7,950	30,800	3,701	28,400	9,581	26,200	7,530	27,844	0,000
TNF-α Osteoartrit	5,000	1,225	35,800	5,630	32,000	3,808	26,000	4,359	22,200	4,087	42,812	0,000
PGE Osteoartrit	6,600	1,140	42,800	9,094	37,000	12,728	26,200	4,604	20,600	3,050	18,236	0,000
F	23,885		84,819		28,239		29,364		28,843			
P	0,001		0,000		0,001		0,000		0,002			
Bonferroni	2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1		2,3,4,5>1			

IL-1 Osteoartrit ortalamaları ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı

bulunmuştur($F=24,078$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($4,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($30,200 \pm 4,658$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($4,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($31,200 \pm 6,496$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($4,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($31,400 \pm 12,321$), Grubu Kontrol olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($4,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($30,200 \pm 4,658$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($31,200 \pm 6,496$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($31,400 \pm 12,321$) yüksek bulunmuştur.

IL-6 Osteoartrit ortalamaları ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($F=27,844$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($8,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($30,800 \pm 3,701$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($8,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($28,400 \pm 9,581$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($8,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($26,200 \pm 7,530$), Grubu Kontrol olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($8,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($30,800 \pm 3,701$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($28,400 \pm 9,581$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6

Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), Grubu ABS 0,1 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($26,200 \pm 7,530$) yüksek bulunmuştur.

TNF- α Osteoartrit ortalamaları ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=42,812$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($35,800 \pm 5,630$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($5,000 \pm 1,225$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($32,000 \pm 3,808$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($5,000 \pm 1,225$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($26,000 \pm 4,359$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($5,000 \pm 1,225$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($22,200 \pm 4,087$), Grubu Kontrol olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($5,000 \pm 1,225$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($35,800 \pm 5,630$), Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($26,000 \pm 4,359$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($32,000 \pm 3,808$), Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($26,000 \pm 4,359$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($35,800 \pm 5,630$), Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($22,200 \pm 4,087$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($32,000 \pm 3,808$), Grubu ABS 0,1 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($22,200 \pm 4,087$) yüksek bulunmuştur.

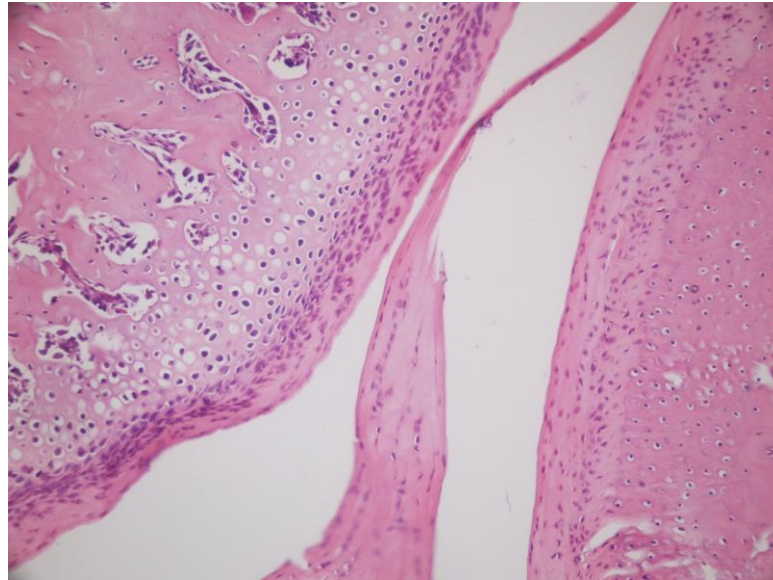
PGE Osteoartrit ortalamaları ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($F=18,236$; $p=0<0.05$). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grubu CFA olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($42,800 \pm 9,094$), Grubu Kontrol olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($6,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($37,000 \pm 12,728$), Grubu Kontrol olanların PGE Osteoartrit

ortalamalarından ($6,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,075 olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($26,200 \pm 4,604$), Grubu Kontrol olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($6,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,1 olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($20,600 \pm 3,050$), Grubu Kontrol olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($6,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($42,800 \pm 9,094$), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($26,200 \pm 4,604$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($37,000 \pm 12,728$), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($26,200 \pm 4,604$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($42,800 \pm 9,094$), Grubu ABS 0,1 olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($20,600 \pm 3,050$) yüksek bulunmuştur. Grubu ABS 0,05 olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($37,000 \pm 12,728$), Grubu ABS 0,1 olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($20,600 \pm 3,050$) yüksek bulunmuştur.

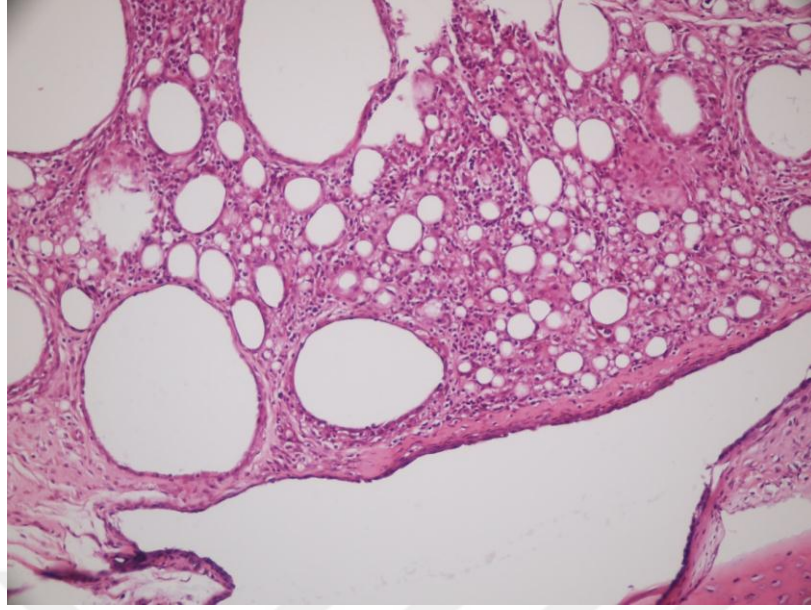
4.2. Histolojik Bulgular

4.2.1. Hematoksilen Eozin Boyama

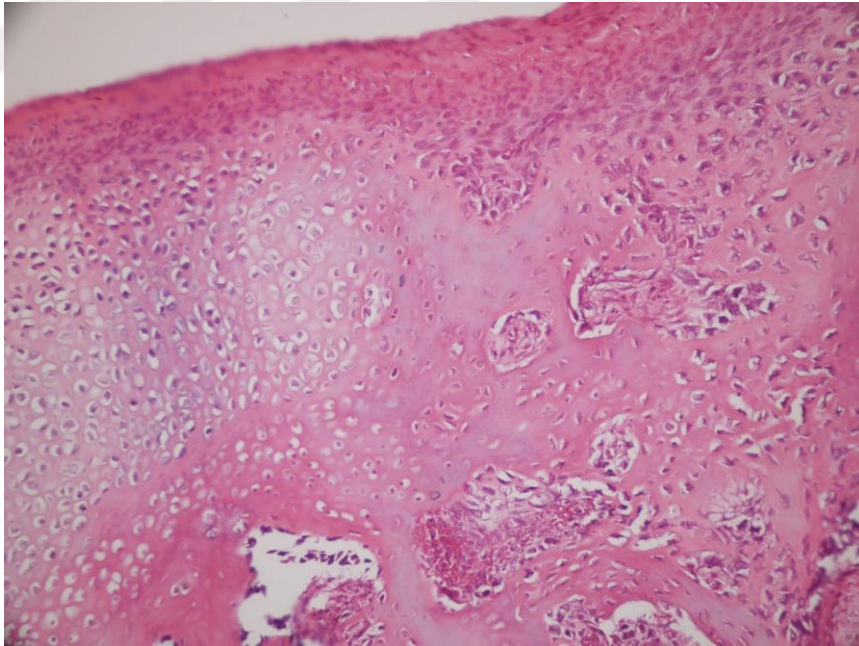
Tüm temporamandibular eklemi içeren sagittal kesitler 3 – 5 mikron kalınlığında sagittal kesitler öncelikle hematoksilen & eozin boyama yöntemi ile boyanıp kesit kalitesi açısından incelendi.



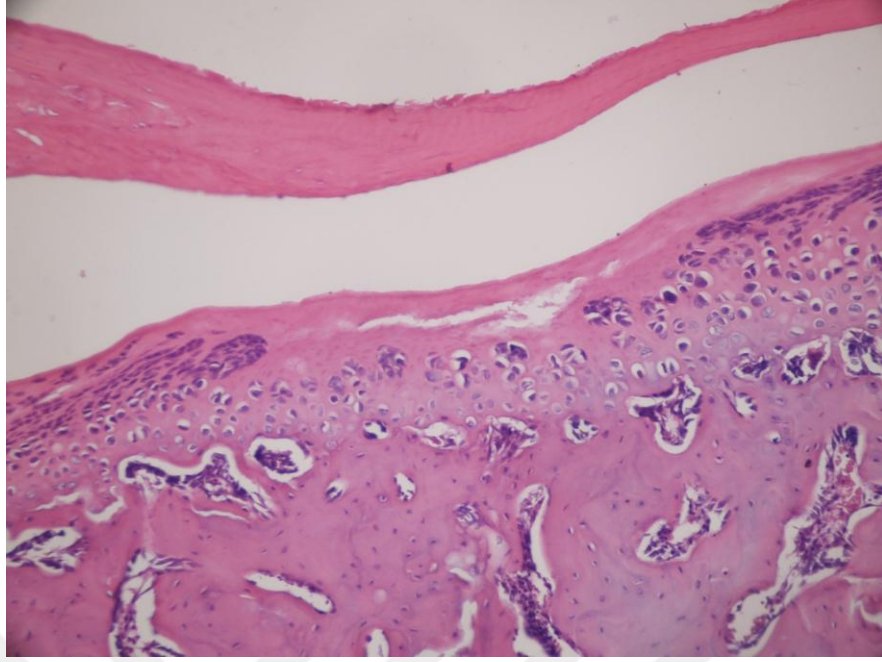
Şekil 4-1: Kontrol grubu H&E X200 / Doğal yapıda temporamandibuler eklem yapıları izlenmektedir.



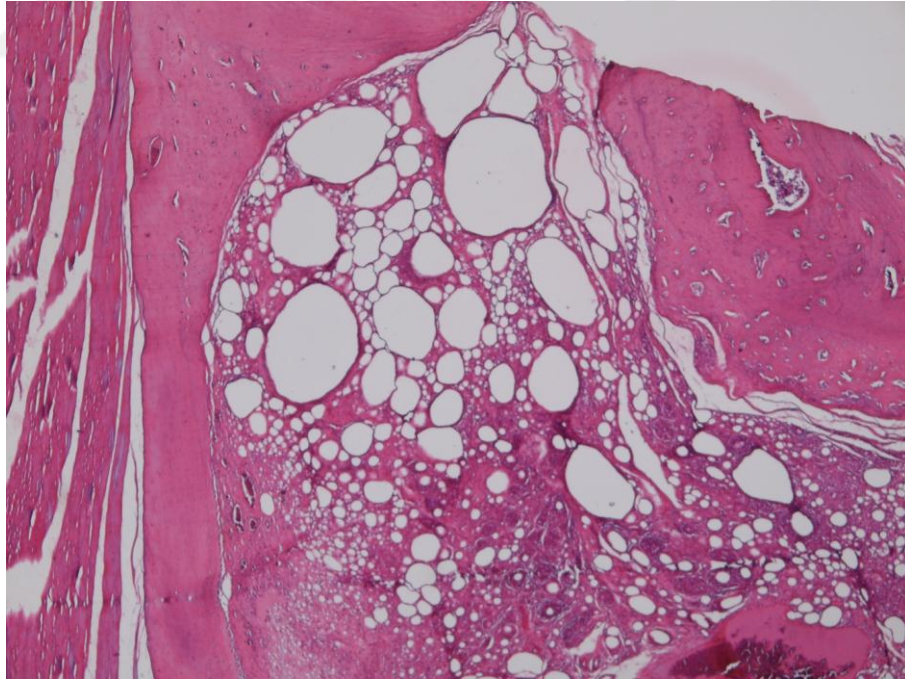
Şekil 4-2: CFA grubu H&E X200 / Freud ajanı verilen grupta retrodiskal alan, lenfosit ve az sayıda plazma hücresi infiltrasyonu ve histiyosit toplulukları içeren bağ dokusu içinde Freud ajanının bıraktığı çok sayıda mikrokistik boşluklar ve bir kenarda epitelioid histiyositlerden oluşan granülom; sağ alt köşede sinovya izlenmektedir (H&E X200).



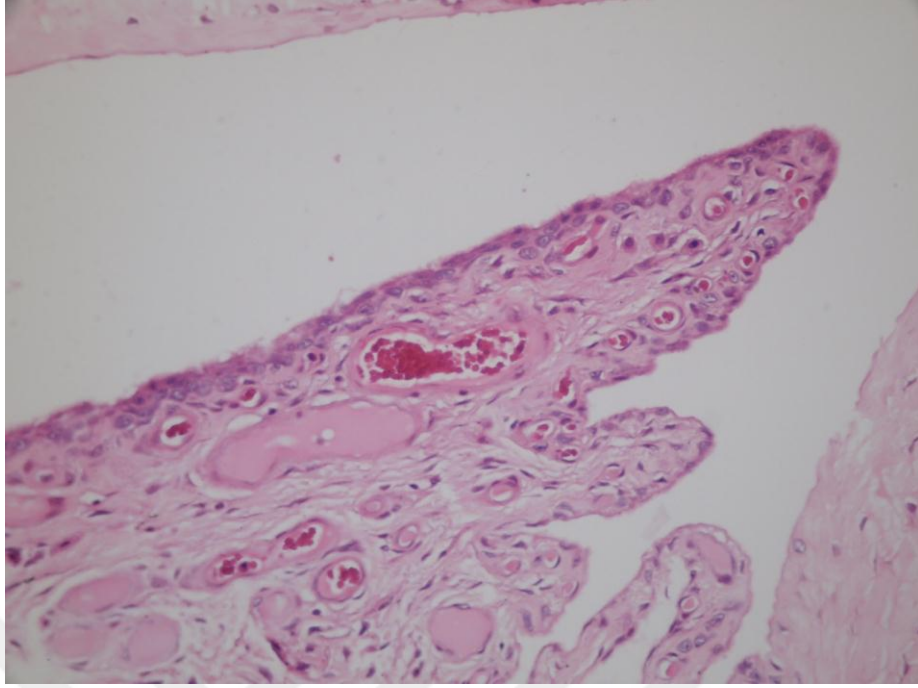
Şekil 4-3: CFA+ 0.05 ABS H&E X200 / Freud ajanı ve 0,5 ml ABS verilen grupta, kondil başını örten kıkırdagın kalınlaştığı ve eklem yüzeyinin bir bölümünde kıkırdagın yerini yeni kemik dokusunun aldığı izlenmektedir.



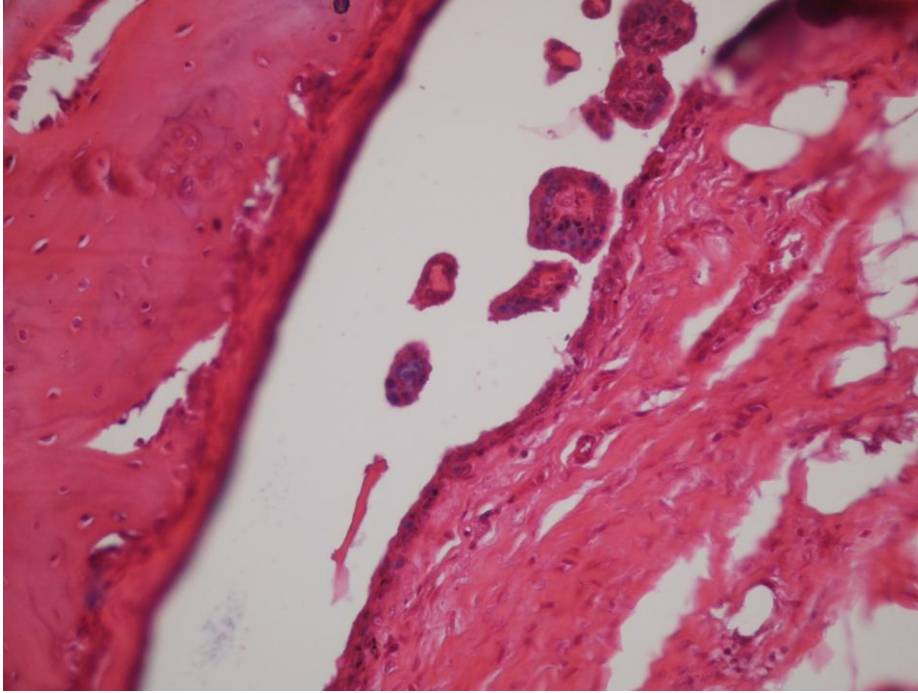
Şekil 4-4: CFA+0.05 ABS H&E X200/Freud ajanı ve 0,5 ml ABS verilen grupta, kondil başını örten kıkırdakta kondrositlerin düzensiz dağıldıkları, küçük gruplar oluşturdukları ancak kıkırdak yüzeyin bütünlüğünün korunduğu izlenmektedir. Yukarıda eklem diski görülmektedir.



Şekil 4-5: CFA + 0.1 ABS H&E X100 / Freud ajanı ve 0,5 ml ABS verilen grupta retrodiskal alanda kemik korteksleri arasında yoğun lenfosit, plazma hücresi infiltrasyonu ve histiyosit toplulukları içeren bağ dokusu içinde Freud ajanın bıraktığı mikrokistik boşluklar izlenmektedir



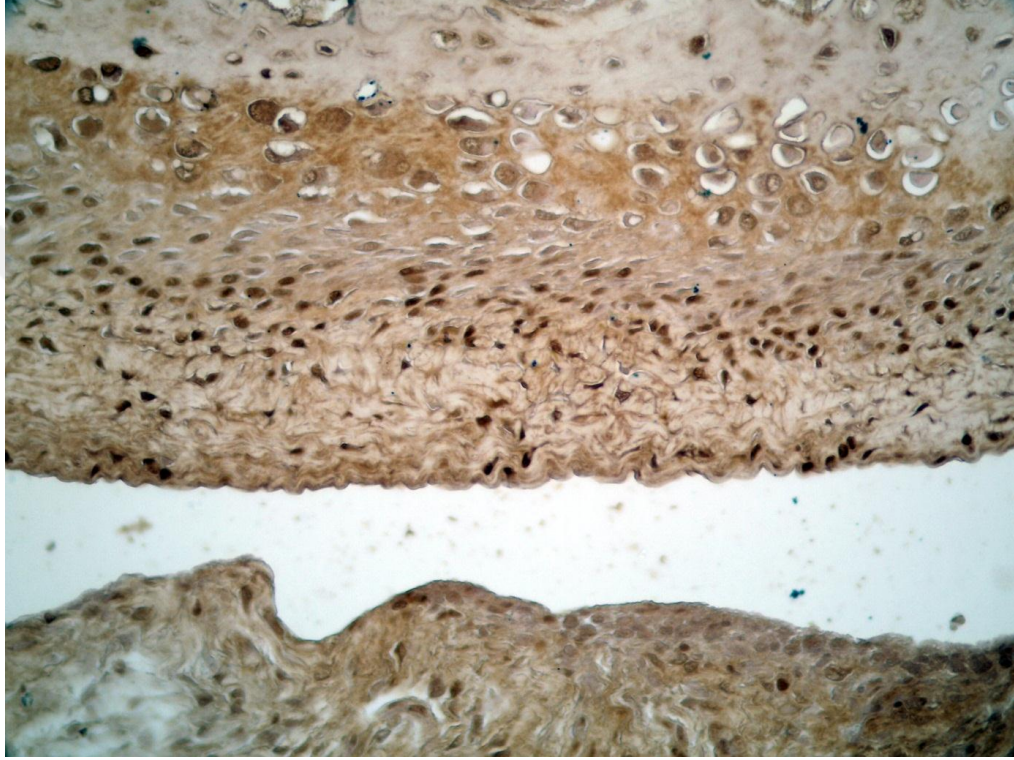
Şekil 4-6: CFA + 0.075 ABS H&E X400/ Freud ajanı ve 0,5 ml ABS verilen grupta Yüzeyi sinovyal hücrelerle örtülü, altında damarlanması artmış gevşek yapıda bağ dokusundan oluşan sinovya görülmektedir



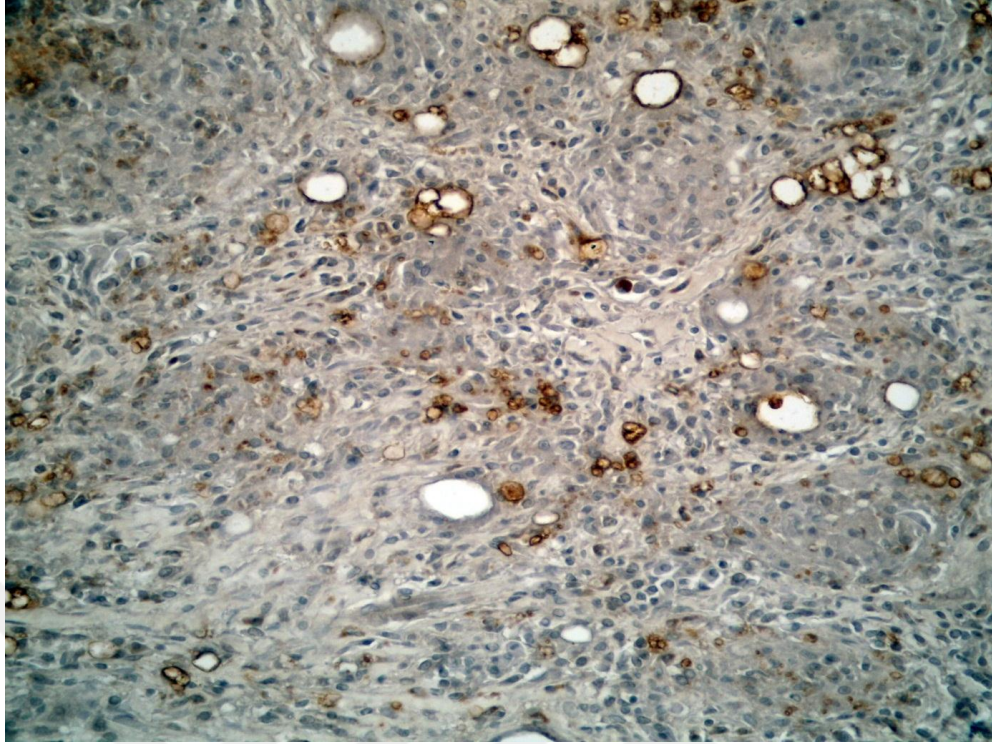
Şekil 4-7: CFA + 0.1 ABS H&E X200 / Freud ajanı ve 0,1 ml ABS verilen grupta eklem boşluğuna uzanan villöz yapılar oluşturmuş sinovya izlenmektedir.

4.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama

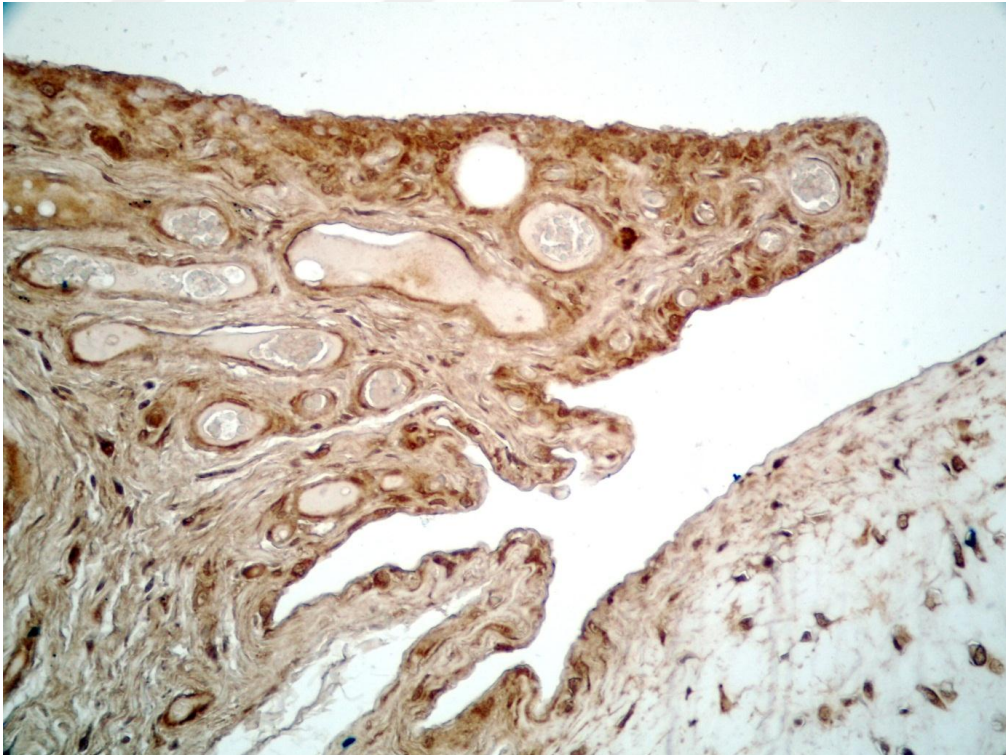
Tüm temporamandibular eklemi içeren 3 – 5 mikron kalınlığında sagittal kesitler imünohistokimyasal sonuçların değerlendirilmesi için TNF α , İnterlökin 1 ve 6 ve Prostoglandin E primer antikorları ile boyanıp inflamatuvar yanıt açısından immünohistokimyasal incelemeler yapıldı. Tüm incelemeler ışık mikroskobu ile yapıldı. Ölçüm ve sayımlarda Olympus anaslySİS 5 görüntü analiz sistemi kullanıldı.



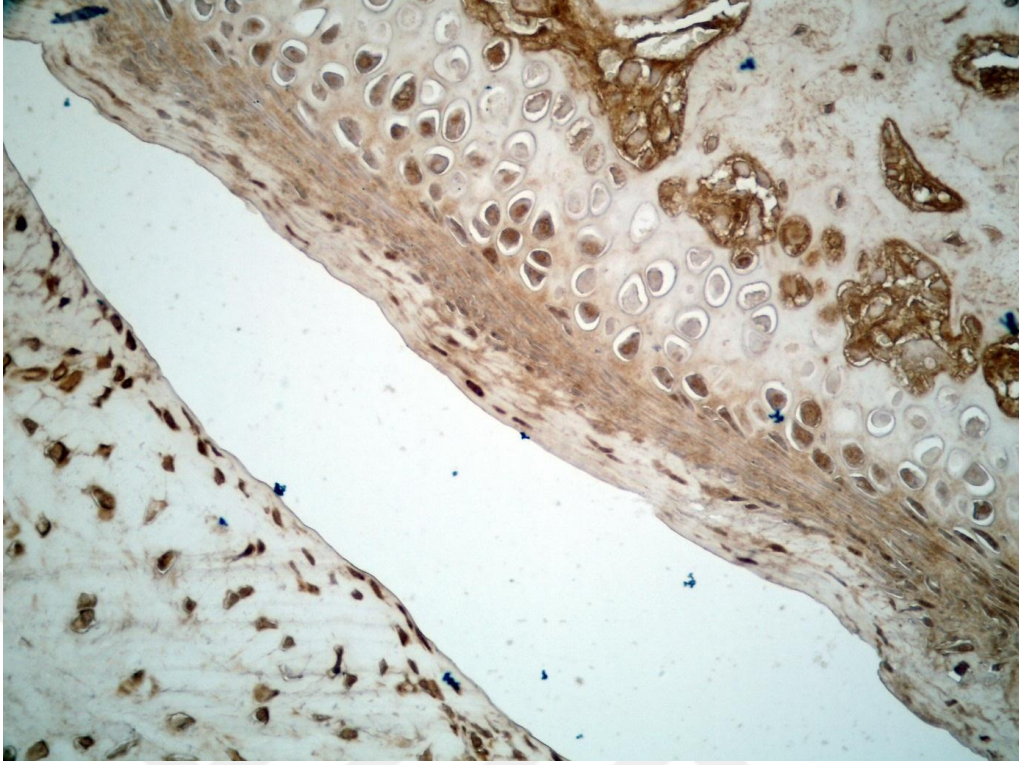
Şekil 4-8: CFA TNF α antikor ile boyama x400 Kıkırdak Alan



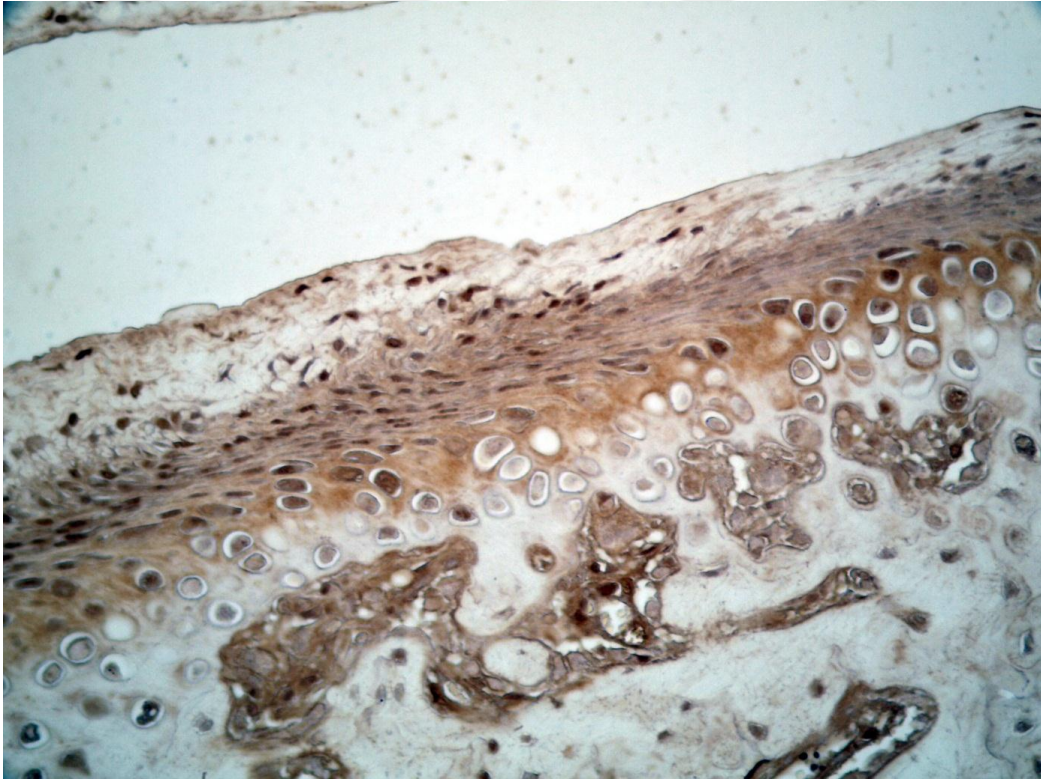
Şekil 4-9: CFA IL-1 antikor ile boyama x400 Retrodiskal alan



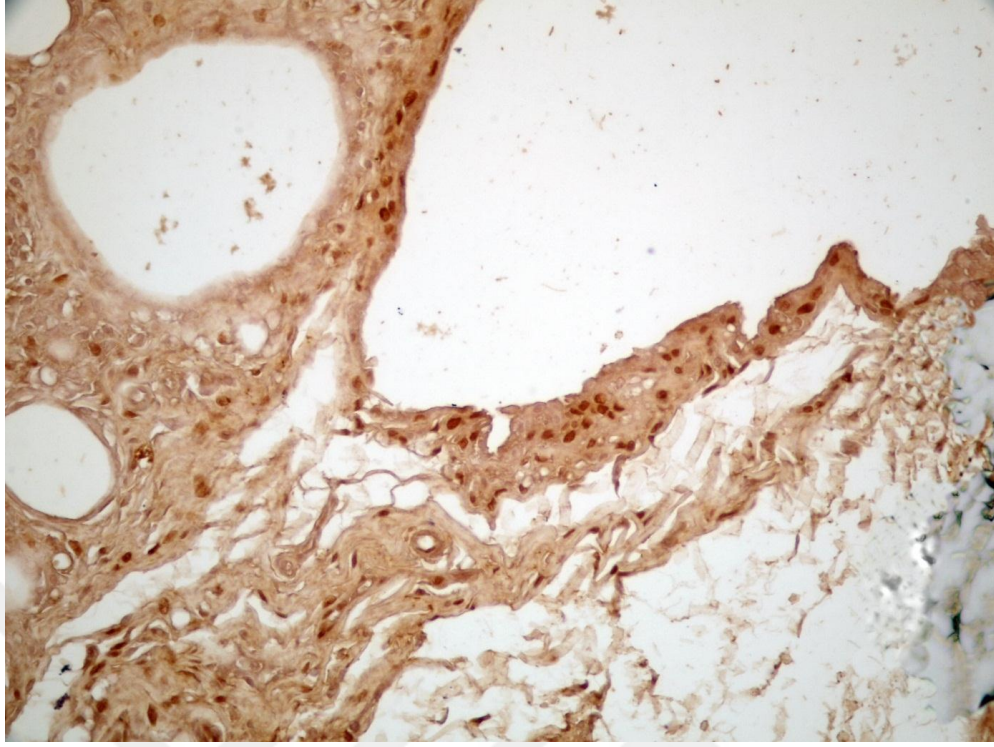
Şekil 4-10: CFA + 0.075 ABS IL-1 antikor ile boyama x400 Sinovyal alan



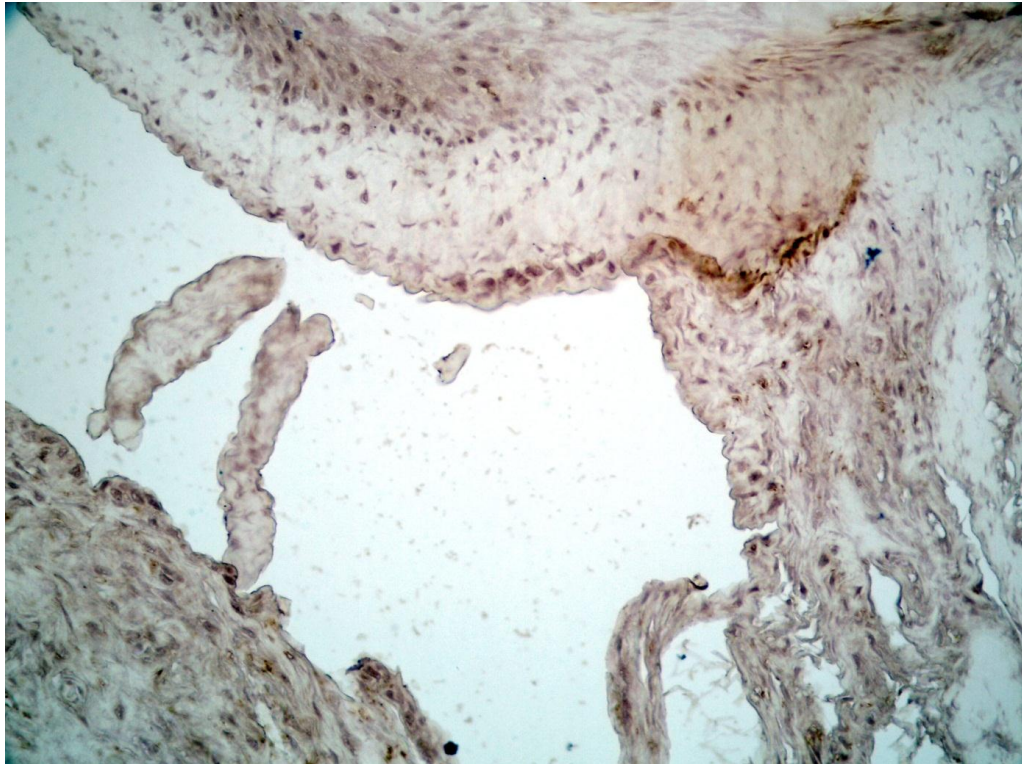
Şekil 4-11: CFA + 0.075 ABS IL-6 antikor ile boyama x400 Kıkırdak alan



Şekil 4-12: CFA + 0.05 ABS Prostoglandin E ile boyama x400 Kıkırdak Alan



Şekil 4-13: CFA + 0.075 ABS Prostaglandin E ile boyama x400 Retrodiskal alan



Şekil 4-14: CFA + 0.075 ABS IL-6 antikor ile boyama x400 Sinovyal alan

5. TARTIŞMA

Eklem biyomekaniğinin değişmesi, intra artiküler dokulara kapasitesinin üzerinde kuvvet gelmesine ,dokuların yapılarında ve fonksiyonlarında yıkıcı hasarlar oluşmasına ve dokuların iltihaplanmasına neden olmaktadır. Gelen kronik kuvvetler sonucu kartilaj degradasyonu sinovit, kapsulit, retrodiskit, osteoartrit ve daha ileri aşamalarda disk perforasyonuna görülebilmektedir. Dış tabakanın enflamasyonu kapsülit iç tabakanın enflamasyonu sinovit olarak bilinmektedir. Sinovit tablosunda doku iltihaplanması olduğu safhada gelen kuvvetler aynı yıkıcı güç ile gelmeye devam ederse kronik safhaya geçilmekte olup sinovial sıvı üretimi azalacağından kondrosit beslenmesi bozulacak kartilaj degregasyonu, mobilitenin azalması sinovial eklemdede adezyonların oluşmasına ve osteoartrite neden olabilir (117,261,262,263).

İyileşmenin sağlanması için gelen fazla kuvvetin ortadan kaldırılması, eklem mobilitesinin maksimize edilmesi, enflamasyonun ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Son dönemde yapılan çalışmalarda araştırmacılar temporomandibular düzensizlikleri biyokimyasal açıdan incelemiş olup patofizyolojisinin tek bir proses olmadığını, bu nedenle sadece tek bir tedavinin problemi düzeltmeyeceğini belirtmişlerdir (264,265,266,267,268). Tedavide en az invaziv ve sonuçları önceden öngörülebilecek tedavi yönteminin uygulanması amaçlanmalıdır (269,270,271,272,273).

Serotonin, sitokinler ve serbest radikaller gibi çeşitli mediatörlerin lokal enflamatuvar sürece katkısı olduğu ve ağrı oluşumuyla ilişkisi olduğu bulunmuştur (274,275,276,277).

Proenflamatuvar sitokinlerden , IL-1, IL- 6, and TNF- α artrit patogenezinde önemli rol oynamaktadır (278,279,280,281). IL-1, sinovial makrofajlar tarafından üretilmekte olup kartilaja özgü olan kolajenlerin matriks sentezini baskılamakta olup fibroblastlara özgü kolajenlerin sentezini arttırmaktadır (282,283,284).

IL-1 β kartilaj matriks degradasyonu ve artiküler kartilaj hasarında en önemli pro enflamatuvar sitokin olup sinovit ve kondrositlerden matriks metalloproteinase salınımını, prostaglandin E üretimini arttırabilir ve tümör nekrotizan faktörü - α (TNF- α) ile sinerjik hareket edebilir (281,284,285,286).

IL-1 IL-6, IL-8, and TNF- α sentez ve sekresyonunu arttırmaktadır. Proteoglycan sentezini inhibe eden etkisi IL-1 in IL-6 ile dengelenebilmektedir (287). TNF- α , IL-1 tarafından oluşturulan çoğu etkinin analogunu başlatmakta olup monosit makrofaj sisteminden elde edilen predominant bir sitokindir. Kartilaj kolajen üretimini azaltmakta olup proteoglycan agregasyonunu baskılamakta ve doku degregasyonunu arttırmaktadır (283,288,289). Buna ilaveten TNF- α kondrositlerden PGE 2 and IL-6 üretimini arttırmaktadır (264,271).

Bu çalışma da amacımız TME de oluşan enflamasyon için antienflamatuar özellik gösterecek ve aynı zamanda anabolik etki gösterecek alternatif bir ilaç olan Ankaferd Blood Stoper'ın etkinliğinin ortaya konmasıdır (181,272).

Proinflamatuar sitokinlerin salınımı eklemlerde yapısal değişikliklere neden olur. Proinflamatuar sitokinlerden özellikle TNF- α , IL-1 β , IL-6 kemik dokuda ve artiküler disk de erozyona neden olmakta ve eklem harabiyetinin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (274,275). Çalışmamızda, insanlarda görülen artrit'e birçok yönü ile benzemesi, sağlam, kolay, güvenilir ve sık kullanılır olması, aynı zamanda hastalığın başlangıç ve devam eden döneminde, artrit parametrelerinin göreceli olarak iyi ölçülebilir olması nedeniyle CFA ile indüklenen sıçan artrit modeli kullanılmıştır. Çalışmamızda grubu CFA olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), grubu kontrol olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($4,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), grubu kontrol olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($8,000 \pm 2,739$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($35,800 \pm 5,630$), grubu kontrol olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($5,000 \pm 1,225$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($42,800 \pm 9,094$), grubu kontrol olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($6,600 \pm 1,140$) yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda artritli grupta TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve PGE seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yükseldiği enflamasyonun olduğu görülmüştür.

TME travması ve artiküler diskin yıkımı sonucunda sinoviyal sıvı da bulunan enflamatuar mediatörlerin oluşturduğu kimyasal maddelerin ağrı reseptörleri üzerine etki etmesiyle ağrı mediatörleri üretilmektedir (275,276,277). Bu maddeler P maddesi, serotonin, bradikinin, lökotrien B4 ve PGE2 olarak sayılabilirler.

TME’inde internal düzensizlik veya osteoartrit olan hastaların sinovial tabakasında kapiller damar veya hiperemi artışı, atroskopik veya histolojik olarak T hücreleri veya monosit/makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerde artış görülmektedir. (278,279,280). TME sinovial membranı hasara uğradığında TME sinovitinden sinovial sıvıya birçok inflamatuvar sitokin üretilmekte ve salgılanmaktadır. Yapılan çalışmalarda TME de internal düzensizlik veya osteoartrit olan hastaların sinovial sıvılarında sitokin/kemokinler tespit edilmiştir (181,281,282,283). Bu hastaların sinovial sıvılarında en çok rastlanan pro inflamatuvar sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α olup PGE2 üretimi artmıştır (181,281,284,285,286)

Bizim çalışmamızda da oluşturulan artrit modelinde IL-1 Sinovit ortalaması IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($35,800 \pm 5,630$), PGE Osteoartrit ortalamaları ($42,800 \pm 9,094$) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanacak şekilde yüksek bulunmuştur. Artrit modelinde pro inflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı çalışmamızda da görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin TME osteoarriti olan hastaların sinovial sıvılarında artış gösterdiği proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β , sinovit, semptom kronikliği ve kronik TME ağrısı ile ilişkili olan IL-6 salınımını stimule ettiği böylece kartilaj degradasyonuna sebep olduğu ortaya konmuştur (269,270,271,272,273,274,275). Bizim çalışmamızda da IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$),), IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. IL-1 Sinovit ortalamaları ($52,000 \pm 12,590$) IL-6 Sinovit ortalamaları ($45,400 \pm 10,455$) kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmuştur.

Eklem içi enjeksiyonda şimdiye kadar kullanılan farklı preparatlar vardır. Hızlı yayılım gösteren hidrokortizon,deksametazon ve kortizon, hyaluronik asit (HA), sentetik steroid esterleri, kortikosteroid ve bazı durumlarda çiğneme kaslarına enjekte edilen botulinum toksini(BTX) uygulamalarıdır (16). Basıbüyük ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da ABS’nin antienflamatuvar özelliği incelenmiş olup yapılan çalışmalar sonucunda histopatolojik olarak IL-1 β ve IL-6 sitokin değerlerinin ABS uygulanan grupta anlamlı olarak düşük çıkması ABS nin eklem artrit modelinde antienflamatuvar etkinliği çalışmamız için temel teşkil etmiştir (16). Çalışmamızda

grubu CFA olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($30,800 \pm 3,701$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($31,200 \pm 6,496$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Sinovit ortalaması ($52,000 \pm 12,590$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Sinovit ortalamasından ($34,400 \pm 14,553$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Sinovit ortalaması ($43,400 \pm 6,189$), Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Sinovit ortalamasından ($25,600 \pm 5,413$) yüksek bulunmuştur. . Grubu CFA olanların PGE Sinovit ortalaması ($35,600 \pm 4,393$), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Sinovit ortalamasından ($28,600 \pm 6,504$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($45,400 \pm 10,455$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Sinovit ortalamasından ($32,200 \pm 1,924$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Kapsülit ortalaması ($50,600 \pm 3,050$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından ($35,200 \pm 4,494$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Kapsülit ortalaması ($49,400 \pm 10,114$), Grubu ABS 0,05 olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($37,400 \pm 2,302$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($82,800 \pm 9,576$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($60,600 \pm 7,925$) yüksek bulunmuştur Grubu CFA olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($76,400 \pm 10,807$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($53,800 \pm 5,541$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($76,000 \pm 7,517$), Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($48,000 \pm 8,456$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Retrodiskit ortalaması ($78,800 \pm 6,181$), Grubu ABS 0,05 olanların PGE Retrodiskit ortalamasından ($60,200 \pm 4,604$) yüksek bulunmuştur. ABS ajanının osteoartrit, sinovit, retrodiskit açısından değerlendirmede antienflamatuar etkinliği istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış olup kapsülit değerlendirmesinde ise IL-1 β ve Tnf- α değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Hyaluronik asit, antienflamatuar olarak ya da viskoziteyi arttırıcı olarak, sinoviyal sıvı ve kıkırdak gibi pek çok hücre dışı dokuda bulunan glikozaminoglikan ailesinden bir polisakkarittir (276,277). Sinoviyal sıvının viskozitesini arttırdığı ve eklem boşluğunun doldurulması, hidrostatik ve osmotik basınçlar arası dengeyi koruması, lubrikasyonu, makromoleküler filtrasyon yapabilmesi gibi üstün özellikler gösterir (278). Hyaluronik asit yüksek konsantrasyonda ki granülositlerin hareket ve

reaktivitesini inhibe ederek enflamasyonu kontrol altına almaktadır. Hyaluronat, sinoviyal sıvı içerisindeki majör makromoleküler yapı olarak B tipi sinovial hücreler tarafından üretilmekte olup viskoelastik özellikleri ile eklem içerisinde lubrikasyon sağlamaktadır (279,280). Aynı zamanda eklem stabilizasyonu ve eklemdaki avasküler yapıların beslenmesinde önemli rollere sahiptir (281). Eklem hastalıklarının sinovyal sıvısının viskozitesi düşmesi ve serumdaki HA miktarının azalması osteoartritin patogenezindeki en önemli hususlardan biridir Bu özelliklerinden dolayı osteoartritin tedavisinde kullanılmaktadır (282).

Bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz ABS temel olarak hemostatik ajan olup antienflamatuar özelliği araştırılmış ve istatistiksel olarak sinovit, kapsülit, retrodiskit ve osteoartrit'in histolojik olarak IL-1, IL-6 TNF- α , PGE değerlendirilmiştir. . Çalışmamızda grubu CFA olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($30,800 \pm 3,701$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($31,200 \pm 6,496$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Sinovit ortalaması ($52,000 \pm 12,590$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-1 Sinovit ortalamasından ($34,400 \pm 14,553$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Sinovit ortalaması ($43,400 \pm 6,189$), Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Sinovit ortalamasından ($25,600 \pm 5,413$) yüksek bulunmuştur. . Grubu CFA olanların PGE Sinovit ortalaması ($35,600 \pm 4,393$), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Sinovit ortalamasından ($28,600 \pm 6,504$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Sinovit ortalaması ($45,400 \pm 10,455$), Grubu ABS 0,075 olanların IL-6 Sinovit ortalamasından ($32,200 \pm 1,924$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Kapsülit ortalaması ($50,600 \pm 3,050$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Kapsülit ortalamasından ($35,200 \pm 4,494$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Kapsülit ortalaması ($49,400 \pm 10,114$), Grubu ABS 0,05 olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($37,400 \pm 2,302$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Retrodiskit ortalaması ($82,800 \pm 9,576$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Retrodiskit ortalamasından ($60,600 \pm 7,925$) yüksek bulunmuştur Grubu CFA olanların IL-6 Retrodiskit ortalaması ($76,400 \pm 10,807$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Retrodiskit ortalamasından ($53,800 \pm 5,541$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Retrodiskit ortalaması ($76,000 \pm 7,517$), Grubu ABS 0,05 olanların TNF- α Retrodiskit ortalamasından ($48,000 \pm 8,456$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların

PGE Retrodiskit ortalaması ($78,800 \pm 6,181$), Grubu ABS 0,05 olanların PGE Retrodiskit ortalamasından ($60,200 \pm 4,604$) yüksek bulunmuştur. ABS ajanının osteoartrit, sinovit, retrodiskit açısından değerlendirmede antienflamatuvar etkinliği farklı dozlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış olup kapsülit değerlendirmesinde ise IL-1 β ve Tnf- α değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Sodyum hyaluronatın, eklem ağrılarını geçirdiği (282) ve eklemi intraartiküler adezyonlardan koruduğu görüşünü destekleyen raporlar mevcuttur (283,284). Bizim çalışmamızda da Grubu CFA olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($42,800 \pm 9,094$), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($26,200 \pm 4,604$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Retrodiskit ortalaması ($78,800 \pm 6,181$), Grubu ABS 0,05 olanların PGE Retrodiskit ortalamasından ($60,200 \pm 4,604$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Kapsülit ortalaması ($49,400 \pm 10,114$), Grubu ABS 0,05 olanların PGE Kapsülit ortalamasından ($37,400 \pm 2,302$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların PGE Sinovit ortalaması ($35,600 \pm 4,393$), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Sinovit ortalamasından ($28,600 \pm 6,504$) yüksek bulunmuştur. ABS grubunun PGE değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sodyum hyaluronatın üst eklem boşluğuna enjeksiyonunun mekanik ve metabolik etkileri olabilir. Mekanik olarak yüksek vizikozitesi ile artmış sürtünmeyi azalttığı, lubrikasyonu arttırdığı bununla beraber metabolik olarak da proteoglikan monomerinin bağlanmasını sağlayarak daha çok kollajen matriks oluşumunu sağladığı düşünülmektedir (16,284,285).

Yapılan çalışmalarda hyaluronik asitin tekrarlı uygulamalarının osteoartrit tablosunun ilerlemesini engellediğini bildirmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda elde etmiş olduğumuz verilere göre ABS'nin tekrarlı uygulama ihtiyacı olmadan ilk uygulama da osteoartrit sitokin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-1 Osteoartrit ortalamaları ($50,600 \pm 7,829$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-1 Osteoartrit ortalamalarından ($30,200 \pm 4,658$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların IL-6 Osteoartrit ortalamaları ($53,200 \pm 7,950$), Grubu ABS 0,05 olanların IL-6 Osteoartrit ortalamalarından ($30,800 \pm 3,701$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA olanların TNF- α Osteoartrit ortalamaları ($35,800 \pm 5,630$), Grubu ABS 0,075 olanların TNF- α Osteoartrit ortalamalarından ($26,000 \pm 4,359$) yüksek bulunmuştur. Grubu CFA

olanların PGE Osteoartrit ortalamaları ($42,800 \pm 9,094$), Grubu ABS 0,075 olanların PGE Osteoartrit ortalamalarından ($26,200 \pm 4,604$) yüksek bulunmuştur.

HA dışında intra-artiküler enjeksiyonlarında kullanılabilecek bir diğer ajan kortikosteroidlerdir.

Eklem sıvısının aspire edilerek steroid enjeksiyonu yapılması, şiddetli ağrısı olan hastalarda başarılı sonuçlar verebilir (279,280). Lokalize inflamasyonun tedavisinde farklı kortikosteroid preparatları kullanılabilir. Kortikosteroid seçimi ve dozajı yapılırken farklı potenslere sahip oldukları gerçeği unutulmamalıdır (279,280,281). Kortikosteroidlerin sistemik olarak ve eklem içi olarak verildiğinde sinoviyal dokular üzerindeki antienflamatuvar etkileri araştırılmıştır (279,280). Eklem içi kortikosteroid kullanımıyla romatoid artrit, gut ve osteoartrit gibi hastalıklarda ağrı, ödem ve disfonksiyon hafiflemiştir (279,280). Kortikosteroidler, proteoglikan ve kollajen sentezine engel olurlar (278,279,281). Bu antianabolik etkidir ve iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir. Uzun süreli sistemik kullanımda dikkat edilmesi gereken bir noktadır ancak kısa süreli eklem içi enjeksiyonda önemi yoktur (278,282). Kortikosteroidler, hasarlanmış hücredeki lizozomların membranlarını stabilize ederek proteolitik enzimlerin serbest kalmasını önledikleri, önceden serbestlenmiş enzimleri de inhibe ettikleri bildirilmiştir (279,283,284). Mast hücre ve histamin aktivitesi de kortikosteroidler tarafından inhibe edilir ve selüler fosfolipidlerden araşidonik asit üretiminin inhibe edilmesiyle prostoglandin sentezi azaltılır (285,286,287). Kortikosteroidlerin intra artiküler enjeksiyonları ağrı ve enflamasyonun azaltılmasında etken olduğu görülmüştür (255,256). Ancak büyüme çağındaki kişilerde mandibulanın büyümesine engel olduğu ve kondilde yıkıma sebep olduğu görülmüştür (288,289). Bu çalışmaya karşın Amanvermez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma da kemik kırığına cevap olarak enflamasyon oluşmaktadır. Akut enflamatuvar yanıt iyileşmede etken olup $\text{TNF-}\alpha$, and $\text{IL-1}\beta$ enflamasyon esnasında up regüle olan sitokinler olup kemik iyileşmesinde önemli rol oynamaktadırlar (290,291,292).

Büyüme faktörleriyle beraber kırık oluşumunda indüklenen enflamatuvar mediatörler enflamatuvar hücreleri osteoblastları aktive ederler anjiogenesisi arttırırlar mezenkimal kök hücre farklılaşmasına rehberlik eder kolajen sentezi ile beraber hücre proliferasyonunu etkilerler (293,294).

Yapılan çalışmada TNF- α and IL-1 β seviyeleri kontrol grubuna kıyasla 7. Günfe yükselmiş olup 21. Gün ve 45. Gün ki grupta sitokin seviyeleri azalmıştır. Enflamatuar mediatörlerin seviyeleri bir haftalık akut enflamatuar faz sırasında normale dönmekte olup ABS ile tedavi olmuş grupta bir hafta sonrasında gruplar arasında anlamlı farklar görülmüştür (289,295). Bizim çalışma sonuçlarımız da bu sonuçları desteklemektedir.

1953 yılında Horton ve arkadaşları TME osteoartritiinde intraartiküler olarak kortikosteroid uygulamışlardır (296). O tarihten günümüze bir çok araştırmacı hidrokortizon, predinazol ve betametaon un intraartiküler uygulamasının eklem ağrısının azalttığını belirtmişlerdir. 1977 yılında diğer konservatif tedavi seçenekleri ile başarı elde edilmemiş olan hastalara Toller 0.5 ml hidrokortizon üst ve alt eklem boşluğuna enjekte edilmiş olup hastaların 47%sinde semptomların iyileştiği 22%sinde ise azaldığı görülmüştür (297,298,299,300,301). Kopp ve wenneberg intraartiküler hidrokortizon uygulamasının oklüzal tedavi ile başarı sağlanamayan hastalarda başarılı olduğunu belirtmişlerdir (302). Ancak kortikosteroidlerin TME osteoartritiinde iyileşmeye olan etkisi hala tartışmalı bir konudur. Chandler ve arkadaşları kortikosteroid enjeksiyonlarının bu avantajları yanı sıra kartilajda yıkıcı değişikliklere sebep olduğunu belirtmişlerdir (299). Wenneberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kortikosteroid enjeksiyonlarının kondiller erezyona sebep olduklarını ortaya koymuşlardır (298). Isler ve arkadaşları ABS uygulamasının erken kemik iyilemeside 7. Günde enflamasyon oluşumunun anlamlı olarak azalmış olduğunu belirtmiştir. (247). Bizim çalışmamızda sinovit osteoartrit sitokin değerlendirmeleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır.

İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonunun yapılan çalışmalarda artrosentez sonrası uygulandığında uygulanmayan hastalara kıyasla herhangi bir fark yaratmadığı görülmüştür (300,301). Yapılan bazı çalışmalarda kortikosteroid enjeksiyonunun ağrıyı azalttığı bazı çalışmalarda ise aksine hyaluronik asit enjeksiyonunun kortikosteroid e kıyasla daha başarılı olduğu görülmüştür (282,302). Tedavi de ki başarı ve etkinlikleri tartışmalı bir konudur. Bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz ajanın sinovit, osteoartrit, kapsulit, retrodiskit PGE sitokin değerlendirmeleri istatistiksel sonuçları başarılı bulunmuştur.

Kopp ve arkadaşları 33 hasta ile yaptıkları çalışmada hyaluronat ve kortikosteroid etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Hasta grubu, eklem bölgesinde ağrı

olan ve 6 aydır diğer konservatif tedavilere cevap vermeyen hastalardan oluşturulmuştur (302). Hyaluronat uygulanan hasta grubu ile kortikosteroid uygulanan hasta grubunda, uygulamalardan sonra yapılan kontrollerde klinik disfonksiyon skorunun anlamlı bir şekilde düşüş gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak bu iki ilaç birbirlerine üstünlük sağlayamamıştır. Yazarlar hyaluronatın, pek çok yan etkileri olduğu bilinen kortikosteroidler yerine güvenli bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz ABS ajanı temelde hemostatik ajan olup aynı zamanda antienflamatuar, antitrombin, antimikrobial, antiplatelet, antioksidan özellikleri olan, yapmış olduğumuz çalışma ile antienflamatuar özelliği histolojik olarak sitokin değerlendirmesinde kapsült IL-1 β ve TNF- α değerleri hariç istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış yapılmış olan diğer çalışmalarda ise hiçbir yan etkisi bildirilmemiş olan bitkisel bir ajandır (2,244,247,303).

6. SONUÇ

ABS hemostatik ajan olmasının yanında intraartiküler enjeksiyon tedavisinde antienflamatuar etkisini yaptığımız bu çalışmada ortaya koymuştur. Sinovit tablosu İnterlökin-1(IL-1),İnterlökin-6(IL-6), Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve Prostaglandin-E(PGE) değerlendirmesinde 0.075ml ABS ile iyileşme gösterdi ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlıdır. Kapsülit, tablosu IL-6 ve PGE değerlendirmesinde 0.05ml ABS ile iyileşme gösterdi ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlıdır. Retrodiskit tablosu IL-1, IL-6, TNF- α ve PGE değerlendirmesinde 0.05ml ABS ile iyileşme gösterdi ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlıdır. Osteoartrit tablosu IL-1 ve IL-6 değerlendirmesinde 0,05ml ABS ile; TNF- α ve PGE değerlendirmesinde 0.075ml ABS ile iyileşme gösterdi ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlıdır. Ankaferd 'in temporomandibular eklem rahatsızlıklarında antienflamatuar olumlu etkisini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jitesh S. (2017). 2nd year BDS, Saveetha Dental college Chennai-77 R.V.Geetha Department of Microbiology Saveetha Dental College Chennai-77; Anti Inflammatory Activity of Glycyrrhiza glabra Extract-An in vitro Study. J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 9(4), 451-452.
2. Goker H., Haznedaroglu I.C., Ercetin S., Kirazli S., Akman U., Ozturk Y. ve Firat H.C. (2008). Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract. Ankaferd Blood Stopper. National Library of Medicine, Jan-Feb;36(1):163-70.
3. Özcan B. (2005). T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği Klinik Şefi: Doç. Dr. Banu Kuran; Bruksizme Eşlik Eden Miyofasyal Ağır Sendromlu ve Temporomandibular Rahatsızlığı olan Hastalarda Oklüzal Splint ve Tens Tedavilerinin Klinik ve Ağrı Eşiği Üzerine Olan Etkinliklerinin Karşılaştırması. Uzmanlık Tezi.
4. Mukherjee, M, Bhaskaran, N., Srinath R., Shivaprasad, H.N., Allan, J.J., Shekhar, D. ve Agarwal, A. (2010). Anti-ulcer and antioxidant activity of GutGard.; Mar;48(3):269-74.
5. Zore G.B., Winston, U.B., Surwase, B.S., Meshram, N.S., Sangle, V.D., Kulkarni, S.S., Mohan Karuppayil S. (2008). Chemoprofile and bioactivities of Taverniera cuneifolia (Roth) Arn.: A Wild Relative and Possible Substitute of Glycyrrhiza Glabra L. Phytomedicine, Apr;15(4):292-300.
6. Hideo, I., Hiroshi, S, Yasuko, K. ve Sei-itsu, M. (1986). Inhibitory Effect of Glycyrrhetic Acid Derivatives on Lipxygenase and Prostaglandin Synthetase; J-Stage home/Chemical and Pharmaceutical Volume 34. Issue 2 Article overview.
7. Smith, W.L., Garavito, R.M. ve DeWitt, D.L. (1996). Prostaglandin Endoperoxide H Synthases (Cyclooxygenases)-1 and -2, Dec 27;271(52):57-60.
8. Gaddi, A., Cicero, A.F. ve Pedro, E.J. (2004). Clinical perspectives of anti-inflammatory therapy in the elderly: The lipoxigenase (LOX)/cyclooxygenase (COX) Inhibition Concept. May-Jun;38(3):201-12.
9. Molinari, F., Manicone, P.F., Raffaelli, L., Raffaelli, R., Pirroni, T. ve Bonomo, L. (2007). Temporomandibular joint soft-tissue pathology, I: Disc abnormalities. Jun;28(3):192-204.
10. Okeson, J.P. (2008). Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. (6th. Edition). Kentucky: Mosby, Inc.

11. Okeson, J.P. (2007). Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. Missouri: Elsevier Health Sciences.
12. Okeson, J.P. (1998) Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. (4th.Edition), CV Mosby Co, St Luis, USA.
13. Muscles of Mastication & TMJ Dr. N.Mugunthan. (2016). Published in: Health & Medicine; Published on Mar 21, 2016;
<https://www.slideshare.net/mgmcri1234/muscles-of-mastication-tmj-drmugunthan>
14. Alomar, X., Medrano, J., Cabratosa, J., Clavero, J.A. (2007). Anatomy of the temporomandibular joint. Seminars in Ultrasound, CT and MRI Elsevier, 28(3), 170-183.
15. Bumann, A. & Lotzmann, U. (2002). TMJ Disorders and Orofacial Pain: The Role Of Dentistry in a Multidisciplinary Diagnostic Approach. New York: Thieme.
16. Yalçın S. (2010). Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım. İstanbul: Vestiyer Yayın Grubu.
17. Kavuncu V. (2002). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: Yüce Basımevi.
18. Stengenga, B., Bont, L.G.M. ve Boering G. (1989) Osteoartritis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: A unifying concept. J Oral Maxillofacial Surg, 47, 249-256.
19. Romanelli, G.G., Mock, D., Pharoah, M.J. and Tenenbaum, H.C. (1993) Evaluation of temporomandibular joint internal derangement, J Orofacial Pain, 7(3),254-262.
20. Israel, H.A. (1994). Current concepts in the surgical management of temporomandibular joints disorders, J Oral Maxillofacial Surg,52, 289-294.
21. Blackwood, H.J.J. (1969). Pathology of Temporomandibular Joint, JADA,79,118 124.50.
22. Wright, E.F. (2010). Manual Of Temporomandibular Disorders (2.ed.).- John Wiley & Sons
23. Farrar, W.B. (1972). Differentiation of temporomandibular jointdysfunction the simplyfy treatment, J Prosthet Dent,39(3), 319-323.
24. Rayne J. (1987). Functional anatomy of the temporomandibular joint. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 25(2), 92-99.

25. Okeson, J.P. (1995). Management of Temporomandibular Disorder and Occlusion. Mosby, St Louis, s:319-335.
26. Griffiths R.H. (1983). Report of the president's conference on the examination, diagnosis, and management of temporomandibular disorders. American Journal of Orthodontics, 83(6), 514-517.
27. Hylander, W.L. (2006). Functional Anatomy and Biomechanics of the Masticatory Apparatus. In: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL (eds). TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment 1st ed. Hanover Park, IL Quintessence Publishing Co, s.1-48.
28. Dr Mohamad ABOUALNASER -Orthodontist 157 temporomandibular joint-tmj- anatomy mechanichs Published on Feb 21, 2019 <https://www.slideshare.net/dr-aboualnaser-mohamad-orthodontist/157-temporomandibular-jointtmj-anatomy-mechanichs>
29. Emshoff, R., Rudisch, A. (2003). Are internal derangement and osteoarthritis linked to changes in clinical outcome measures of arthrocentesis of the temporomandibular Joint?. Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 61: 1162-1167; discussion 1167-1170.
30. Dıraçoğlu, D., Saral, İ.B., Keklik, B., Kurt, H., Emekli, U., Özçakar, L., Karan, A. ve Aksoy, C. (2009). Arthrocentesis versus nonsurgical methods in the treatment of temporomandibular disc displacement without reduction. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 108: 3-8.
31. Stegenga, B., De Bont L.G., Boering, G., ve Van Willigen J.D. (1991). Tissue Responses to Degenerative Changes in The Temporomandibular Joint: A Review. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 49: 1079-1088.
32. Ekici, Ö. (2016). Çenelerde Görülen Periferik Dev Hücreli Granülomalar ile Periferik Ossifiye Fibromaların Stromal inflamatuvar Sitokin Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı. Eskişehir.
33. Nitzan, D.W. (1994). Intraarticular pressure in the functioning human temporomandibular joint and its alteration by uniform elevation of the occlusal plane. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 52: 671-9; discussion 679-680.
34. Xavier, V.B., Ysia, I.G., Marion, P., Marion, S., Fabien, B., Francois, C., Pascale, S., Laetitia, K., Nadia, B.J., Sabine, K.B., Jean, C.L. and Florence, F.

- (2018). Temporomandibular joint regenerative medicine *Int. J. Mol. Sci.* 19(2), 446.
35. Obrez, A. & Gallo, L.M. (2006). Anatomy and Function of the TMJ. In: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL (eds). *TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment*, 1st ed. Hanover Park, IL Quintessence Publishing Co, s.49-73.
 36. Fletcher, M.C. & Piecuch, J.F. (2012). Lieblich S.E. Anatomy and Pathophysiology of the Temporomandibular Joint. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen P, Waite P (eds). *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* 2nd ed., Canada, s.1033-1047.
 37. Sakul, B. (2007). *Anatomi*.s.59,60.
 38. Arıncı, K. & Elhan, A. (1995). *Anatomi*.Ankara:Set Offset Matbaası.
 39. Yengin, E. (2000). Temporomandibular Rahatsızlıklarda Teşhis ve Tedavi. İstanbul: İÜ Diş Hek. Fak. Diş Hek. Yayınları.
 40. Bourbon, B. (1995). Craniomandibular examination and treatment. In: Myers RS, ed. *Saunders Manuel of Physical Therapy Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. p. 669-715.
 41. Dolwick, M.F. (1997). Temporomandibular Disorders. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. 13th edition. Baltimore: Williams&Wilkins Co; s.1813-1820.
 42. Fonseca (2000) Temporomandibular joint disorders, *Oral and Maxillofacial Surgery*. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania
 43. Loughner, B.A., Gremillion, H.A., Mahan, P.E., Watson, R.E. (1997) The medical capsule of the human temporomandibular Joint. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 363.
 44. Ramieri, G., Bonari, G., Morani, V. (1996). Development of nevre fibers in the temporomandibular joint of the human fetus. *Anat Embryol* 194: 57.
 45. Okeson, J.P. (1993). *Management of temporomandibular disorders and occlusion*. (3. Ed). 3. St.Loise: Mosby Year Book.
 46. Edwards, M.K. (1993). Magnetic resonance imaging of the head and neck, *Dental Clinics of North America*,37(4), 591-611.51.
 47. McKay G.S. ve Yemm R. (1992). The structre and function of the temporomandibular joint, *Br Dent J*,173,127-133.

48. Wong, G.B., Weinberg, S. and Symington, J.M. (1985). Morphology of the developing articular disc of the human temporomandibular joint, *J Oral Maxillofacial Surg*, 43, 565-569.
49. Yale, S.H., Rosenberg, H.M., Ceballos, M. ve Hauptfuehrer, J.D. (1961). Laminografic cephalometry in the analisis of madibular condyle morphology. A Preliminary Report. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1961; 14: 793-805.
50. Stavropoulos, M.F., Ord, R.A. (1993). Lobular adenocarsinoma of breast metastatic to the mandibular condyl. Report of A Case and Review of The Literature. *Oral Surg Oral Pathol*, 75, S: 575-578.
51. Ali, A.M. ve Scharawy, M. (1995). An immunohitochemical study of effects of surgical induction of anterior disk displacement of the rabbit temporomandibular joint on type I and II collogens *Arch Oral Biol* 40: 473.
52. Blaustein, D.I. ve Scapino, R.P. (1986). Remodelling of the temporomandibular joint disc and and posterior attachment in disc displacement specimens in relation to glycosaminolikan content *Plast Reconst Surg* 78: 756.
53. Dijkgraaf, L.C., Lambert, G.M. ve Bont, D.E. (1996). Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: A review of the literarure *J Oral Maxillofacial Surg* 54: 332.
54. Toller, P.A. (1961). The synovial aparatus and TMJ function *Br Dent J* 111: 355.
55. Roth, T.E., Goldberg, J.S., Behrents, R.G. (1984). Synovial fluid determination in temporomandibular joint *Oral Surg* 57: 583.
56. Okeson, J.P. (2003). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. (5th Editon). Mosby.
57. Ramjford, S., Ash, M.M. (1983). *Oclussion*, 3. ed., W.B. Saunders Comp., Philadelphia, Toronto, Mexico City, Rio de Jenerio, Sydney, Tokyo.
58. Shengyi, T. ve Yinghua, X. (1991). Biomechanical properties and collagen fiber orientation of TMJ disks in digs: part 1. Gross anatomy and collagen fiber orientation of the disc, *J Craniomandibular Disord* 5: 28- 34.
59. Bell, W.E. (1990). *Temporomandibular Disorders: Classification, Diagnosis, Management*. (3th Ed). Chicago: Year Book, s.18-101.
60. Dawson, P.E. (2007). *Functional Occlusion. From TMJ to Smile Design*. St. Louis: Mosby Inc.
61. Mohl, N.D., Zarb, G.A., Carlsson, G.E. ve Rugh, J.D. (1988). *A Textbook of Occlusion*. Illinois: Quintessence Publishing Company Inc. G (2,3,6) 66,67,68.

62. Aksoy, C. (2000). Temporomandibular Ağrı ve Disfonksiyon. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi; s.1391-1425.
63. Aksoy, C. Keskin, H. Tuncer, N. (1997). Stomatognatik Sistem. In: Keskin H, Özdemir T, Tuncer N, Aksoy C, Gnatoloji. İstanbul: Dişhekimliği fakültesi yayınları, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi. p.1-25,101.
64. Hertling, D. Ve Dussault, L. (1999). The Temporomandibular Joint. In: Biblis M, DiPalma D, Amico A, Scheinin SC, ed. Therapeutic Exercise. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Co; p. 499-524.
65. Rocabado, M. (1983). Arthrocinematics of the temporomandibular joint, Dent Clin North AM, 27(3), 573- 594.
66. Yavuzylmaz, H. (2007). Diş Morfolojisi - Fizyolojisi ve Oklüzyon. Ankara: Gazi Üniversitesi İletişim Fakültesi Basımevi.
67. Bell, W.E. (1983). Understanding temporomandibular biomechanics, J Craniomandib Pract, 1(2), 27- 33.
68. Çalikkocaoğlu, S. (2010). Dişsiz Hastaların Protetik Tedavisi. İstanbul: Quintessence.
69. Boyd, R.L., Gibbs, C.H., Mahan, P.E. ve Richmond, A.F. (1990) Temporomandibular joint forces x<aA a Orthopedics, 97(6), 472-479.
70. Nadioo, L.C.D. (1996). Lateral pterygoid muscle and its reletionship to the meniscus of the temporomandibular joint, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 82, 4- 9.
71. Wright, E.F. (2013). Manual of Temporomandibular Disorders. John Wiley & Sons.
72. Bölükbaş, N. (2005). Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarında Postoperatif Ev ve Hastanedeki Rehabilitasyon Programlarının Fonksiyonel Değişiklikler Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilimdalı, İstanbul.
73. Nitzan, D.W., Dolwick, M.F. ve Martinez, G.F. (1991). Temporomandibular joint arthrocentesis: A simplified treatment for severe, limited mouth opening. J Oral Maxillofac Surg., 49: 1163-1167.
74. Dimitroulis G., Dolwick M.F. ve Martinez A. (1995). Temporomandibular joint arthrocentesis and lavage for the treatment of closed lock: a follow-up study. Br J Oral Maxillofac Surg., 33: 23-26.

75. Yustin, D.C., Rieger, M.R, McGuckin, R.S. ve Connelly, M.E. (1993). Determination of the existence of hinge movements of the temporomandibular joint during normal opening by Cine-MRI and computer digital addition. *J Prosthodont* 2(3):190-5.
76. Grossi M.L., Goldberg M.B., Locker D. (2001). Reduced Neuropsychologic Measures as Predictors of Treatment Outcome in Patients with Temporomandibular Disorders. *Journal of Orofacial Pain*, 15(4), 329-339.
77. Darcan, A., Onur, E., Köse, T., ve Alkın, T. (2008). Temporomandibuler Bozukluğu Olan Hastalarda Mizaç ve Karakter Boyutları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 19(3), 274-282
78. Seligman, D.A., Pullinger, A.G. (2000). Analysis of Occlusal Variables, Dental Attrition, and Age For Distinguishing Healthy Controls From Female Patients with İntracapsular Temporomandibular Disorders. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 83(1), 76-82.
79. Özen, N.E. (2007). Temporomandibuler Bozuklukların Psikiyatrik Yönü ve Bruksizm. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 10(3), 148-156.
80. Ahçı S. (2011). Bruksizmin Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları Bulgularına Etkisinin Polisomnografik Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi. Yeditepe Üniversitesi, İstanbul.
81. Barghi, N., Aguilar, T., Martinez, C., Woodall, W.S. ve Maaskant B.A. (1987). Prevalence of types of temporomandibular joint clickings in subject with missing posterior teeth, *J Prosthet Dent*, 57, 617-620.
82. Westesson, P.I., Brooks, S.L. (1992). Temporomandibular joint: Relationship between MR evidence of effusion and presence of pain and disk displacement, *AJR*, 159, 559- 563.
83. Stegenga, B., de Bont, L.G. (2006). TMJ Disc Derangements. In: Laskin DM GC, Hylander WL (eds). *TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment.*, 1st ed. Hanover Park, Quintessence Publishing Co., 167-181.
84. Laskin D.M. (2006). Internal Derangements. In: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL (eds). *TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment*, 1th ed. Hanover Park, Quintessence Publishing Co, 339-365.
85. Peterson, L.J. (1992). *Principles of Oral and Maxillofacial surgery*, Vol 3. Lippincot-Raven Pub., Philadelphia
86. Kişnişçi, R. (2002). Temporomandibuler Bozukluklara Bağlı Ağrılar. İçinde: Kişnişçi R, Bulut ÖM, Bebek T (editörler). *Dişhekimliğinde Ağrı*, Ankara, Egem Matbaacılık, 121-139.

87. Brooks, S.L., Brand, J.W., Gibbs, S.J., Hollender, L., Lurie, A.G., Omnell, K.A., Westesson, P.L. ve White, S.C. (1997). Imaging of the temporomandibular joint: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 83: 609-618.
88. Tvrdy, P. (2007). Methods of imaging in the diagnosis of temporomandibular joint disorders. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czechoslovakia Repub*, 151: 133-136.
89. White S.C. & Pharoah M.J. (2013). *Oral Radiology: Principles and Interpretation*. Missouri: Elsevier Health Science.
90. Aksoy, S. ve Orhan, K. (2010). Temporomandibular eklemin disk deplasmanları. *GÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 27(1): 65-73.
91. Lewis, E.L., Dolwick, M.F., Abramowicz, S., Reeder, S.L. (2008). Contemporary imaging of the temporomandibular joint. *Dent. Clin. N. Am.*, 52: 875-890.
92. Dağ, C., Özalp, N. Ve Dağ, M. (2011). Temporomandibular Düzensizlikler: Tanı ve Tedavi. *ADO Klinik Bilimler Dergisi* 5(2): 841-848.
93. Harorlı, A. & Akgül H.M. & Dağistan, S. (2006). Dişhekimliği Radyolojisi. (1. Baskı). Erzurum, Eser Ofset Matbaacılık, s.337-349.
94. Schwartz L. (1959). *Disorders of the temporomandibular joint*, 1th ed. Philadelphia, WB Saunders.
95. Shore, N.A. (1959). *Occlusal equilibration and temporomandibular joint dysfunction*, 1 th ed. Philadelphia, JB Lippincott.
96. Laskin, D.M. (1969). Etiology of The Pain-Dysfunction Syndrome. *Journal of the American Dental Association*, 79: 147-153.
97. Ramfjord, S.P., Ash, M.M. (1971). *Occlusion*, 1 th ed. Philadelphia, WB Saunders.
98. McNeill, C., Danzig, D., Farrar, W., Gelb, H., Lerman, M.D., Moffett, B.C., Pertes, R., Solberg, W.K., Weinberg, L.A. (1980). Position Paper of The American Academy of Craniomandibular Disorders. *Craniomandibular (TMJ) Disorders--The State Of The Art. The Journal of Prosthetic Dentistry*, 44: 434-437.
99. Bell, W.E. (1982). *Clinical Management of Temporomandibular Disorders*. (1th ed.). Chicago, Year Book Medical Publishers.

100. Bell, W.E. (1986). Temporomandibular Disorders. (2th ed). Chicago, Year Book Medical Publishers.
101. Wilkes, C.H. (1989). Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. Archives of Otolaryngology Head Neck Surgery, 115: 469-477.
102. Emshoff, R., Innerhofer, K., Rudisch, A. ve Bertram, S. (2002). The biological concept of "internal derangement and osteoarthritis": a diagnostic approach in patients with temporomandibular joint pain? Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, 93: 39-44.
103. Okeson J.P. (1988). Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. (4th ed.) St Louis: Mosby.
104. Yamaner, F. (2013). Temporomandibular Eklem Disfonksiyonlu Hastalarda Farklı Tedavi Yöntemlerinin Uzun Dönem Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
105. Guven, O. (2005). Inappropriate treatments in temporomandibular joint chronic recurrent dislocation: a literature review presenting three particular cases. J. Craniofac. Surgery, 16, 3, S:449-452.
106. Magee, D.J. (1997). Temporomandibular Joint. Orthopedic Physical assessment. 4th edition. Philadelphia: Saunders, p. 183-206.
107. Yapıcı Yavuz, Günay. (2008). Temporomandibular Eklem redüksiyonsuz disk deplasmanı hastalarında uygulanan farklı tedavilerin klinik ve MRG bulgularıyla değerlendirilmesi. Doktora Tezi. T.C. Atatürk Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
108. Moroğlu, Özdamar S.S. (2012). Semptomatik Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizliklerinde Artrosentez ve Artrosentez + Hyalüronik Asit Uygulamasının Temporomandibular Eklem Sinoviyal Sıvısındaki Önemli Proenflamatuvar Sitokin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. T.C. Marmara Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
109. Raustia, A.M., Pirrtiniemi, P, Salonen M.A.M., Pyntinen, (1998) J. Effect of edentulousness on mandibular size and condyle-fossa position. J Oral Rehabilitation
110. Kaplan, A.S. ve Asseal, L.A. (1991). Temporomandibular disorders – Diagnosis and treatments, 1 st Ed., WB Saunders Comp, Philadelphia.
111. Laskin, D.M. (2001). Temporomandibular joint pain In: Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth edition. Edit: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB., S: 557-567

112. Posvillo, D. (1970). Experimental investigation of the effects intra- articular hydrocortisone and high condylectomy on the mandibular condyle. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology*, 30, S:161.
113. Ernest, E.A. (1987). Three disorders that frequently cause temporomandibular joint pain: internal derangement, temporalis tendonitis and Ernest syndrome. *J Neurol Orthoped Surg.*, 7: 189-193.
114. Dimitroulis, G. (1998). Fortnightly Review: Temporomandibular Disorders: A Clinical Update. *British Medical Journal*, 317(7152), 190-194.
115. Yener, M. (2012). Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Tedavi Seçenekleri. *S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(3), 150-154.
116. Alpaslan, G.H. ve Alpaslan, C. (2001). Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg*;59(6):613–8.
117. Frost, D.E. ve Kendell, B.D. (1999). The use of arthrocentesis for treatment of temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg.*, 57: 583-587.
118. McNeill, C. (1997). Management of Temporomandibular Disorders: Concepts and Controversies. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 77(5), 510-522.
119. Meyers, R.A., Schellhas, K.P., Hall, H.D., et al. (1992). Guidelines for diagnosis and management of disorders involving the temporomandibular joint and related musculoskeletal structures. *American Society of Temporomandibular Joint Surgeons. Northwest Dent.*; 71(5):21–27.
120. Çapan, N. (2010). Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarında Fizik Tedavi Yöntemleri, Egzersizler ve Postoperatif Rehabilitasyon. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 56, 15-18.
121. De Bont, L.G., Dijkgraaf, L.C. ve Stegenga, B. (1997). Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 83(1): p. 72-76.
122. Özkaynak Ö. (2006). Temporomandibuler Eklem İçsel Düzensizliklerinde Artrosentez Uygulamalarının Rolü ve Etkileri. *Doktora Tezi. T.C. Ankara Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.*
123. Litt, M.D., Shafer, D.M., Ibanez, C.R. ve Kreutzer D.L. (2009). Momentary pain and coping in temporomandibular disorder pain: Exploring mechanisms of cognitive behavioral treatment for chronic pain. *Pain*, 145(1), 160-168.

124. Manns, A., Miralles, R., Valdivia, J., Bull, R. (1989). Influence of Variation in Anteroposterior Occlusal Contacts on Electromyographic Activity. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 61(5), 617-623.
125. Öz, S. (2009). Miyofasiyal Ağrı Sendromunda Okluzal Splint ve Düşük Doz Lazer Tedavilerinin Karşılaştırılması. Doktora tezi. İstanbul Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
126. Ramoğlu S., Ozan O., Aydın M. Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Konservatif Tedavi Yaklaşımları: Okluzal Splintler. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 3:913-23.
127. Al-Ani, Z., Gray, R.J., Davies, S.J., Sloan, P. ve Glenney A.M. (2005). Stabilization splint therapy for the treatment of temporomandibular myofascial pain: A systematic review. *J Dent Educ*;69:1242-50.
128. Dunn, J. (1991). Physical Therapy in “Temporomandibular Disorders Diagnosis and Treatment”,(DYSON, J., 1. ed) 455-500, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo
129. Önder, M.E. (2000). Temporomandibular Eklem Hastalıklarında Konservatif Tedavi Metodlarının Karşılaştırılması. Doktora Tezi, T.C. Ankara Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
130. McNeely, M.L., Armijo, O.S. ve Magee, D.J. (2006). A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Phys Ther*;86:71025.
131. Topuz, O. (2006). Temporomandibular hastalıklarda rehabilitasyon. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*; 2(45):57–67.
132. Marbach, J.J. (1996). Temporomandibular pain and dysfunction syndrome. History, Physical Examination, and treatment. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 22; s: 477-498.
133. Dionne R.A. (1997). Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 83(1):134– 142.
134. Phero, J.C. (1984). Pharmacotherapy for chronic facial pain. *Dent Clin North Am*; 28(3): 471–491.
135. Honda, K., Yasukawa, Y., Fujiwara, M., Abe, T. ve Urade, M. (2011). Causes of persistent joint pain after arthrocentesis of temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*, 69: 23,112,315.
136. Barkin, S. ve Weinberg, S. (2000). Internal derangements of the temporomandibular joint: the role of arthroscopic surgery and arthrocentesis. *J Can Dent Assoc*, 66: 199-203.

137. Al Belasy, F.A. ve Dolwick, M.F. (2007). Arthrocentesis for the treatment of temporomandibular joint closed lock: a review article. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 36: 773-782.
138. Murakami, K.I., Matsuka, M., Iizuka, T. ve Ono, T. (1987). Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by manipulation after pumping and hydraulic pressure to the upper joint cavity of the temporomandibular joint. *J Craniomandib Pract.*, 5: 17-24
139. Guo C., Shi Z., Revington P. (2009). Temporomandibular joint arthrocentesis and lavage. *Evidence Based Dentistry*, 10: 110.
140. Carroll, T.A., Smith, K., Jakubovski, J. (2000). Extradural haematoma following temporomandibular joint arthrocentesis and lavage. *Br J Neurosurg.*, 14(2): 152-4.
141. Efeoğlu, C., Koca, H., Sipahi Çalış, A. (2010). Temporomandibuler Eklem Artrosentezinin İlginç Bir Komplikasyonu: Olgu Sunumu. *Cumhuriyet Dental Journal*, 13(2): 63-66.
142. Etöz, O.A., Er, N. ve Alkan A. (2011). Accidental use of alcohol during arthrocentesis of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, 49
143. İmirzalıoğlu, P., Uçkan, S., Güler, N., Haberal, A. ve Uçkan D. (2009). Synovial apoptosis in temporomandibular joint disc displacement without reduction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 108: 693-698.
144. Swift, J.Q., Roszkowski, M.T., Alton, T., Hargreaves, K.M. (1998). Effect of intraarticular versus systemic anti-inflammatory drugs in a rabbit model of temporomandibular joint inflammation. *J Oral Maxillofac Surg.*, 56: 1288–1295.
145. Gülen H., Ataoğlu H., Halıloğlu S. ve Işık K. (2009). Proinflammatory cytokines in temporomandibular joint synovial fluid before and after arthrocentesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 107: e1-e4.
146. Alkan, A. ve Etöz, O.A. (2010). A new anatomical landmark to simplify temporomandibular joint arthrocentesis. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, 48: 310-311.
147. Alkan A. ve Kılıç E. (2009). A new approach to arthrocentesis of the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 38: 85-86.
148. Guarda- Nardini, L., Manfredini, D. ve Ferronato G. (2008). Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a proposal for a single- needle technique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 106: 483-6.
149. Rehman, K.U. ve Hall T. (2009). Single needle arthrocentesis. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, 47: 403-404.

150. Öreroğlu, A.R., Özkaya, Ö., Öztürk, M.B., Bingöl, D. ve Akan, M. (2011). Concentric- needle cannula method for single- puncture arthrocentesis in temporomandibular joint disease. An inexpensive and feasible technique. *J Oral Maxillofac Surg.*, 69: 2334-2338.
151. Moran, A., Kanatas, A.F. ve Worrall, S.F. (2010). Re: A new anatomical landmark to simplify temporomandibular joint arthrocentesis. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, 48: 486-488.
152. McCain, J.P. (1996). *Principles and Practice of Temporomandibular Joint Arthroscopy*. Mosby, 5. Edition.
153. Rahal, A., Poirier, J. ve Abramani C. (2009). Single puncture arthrocentesis-Introducing a new technique and a novel device. *J Oral Maxillofac Surg.*, 67: 1771-177.
154. Shinohara, E.H., Pardo-Kaba, S.C., Horikawa, F.K. (2012). Single puncture for TMJ arthrocentesis: An effective technique for hydraulic distension of the superior joint space. *Natl J Maxillofac Surg.*, 3(1): 96-97.
155. Kubota, E., Imamura, H. ve Kubota T. (1997). Interleukin- 1β and stromelysin activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.*, 55: 20-24.
156. Nguyen, P., Mohamed, S.E., Gardiner, D. ve Salinas, T. (2001). A randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio*; 19(2):130139.
157. Shankland, W.E. (1998). 2nd. The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: a preliminary report of 50 patients. *Cranio*; 16(4):230–235.
158. Dimitroulis G. The role of surgery in the management of disorders of the temporomandibular joint: a critical review of the literature. Part 2. *Int J Oral Maxillofac Surg*;34:231-7.
159. McCain, J.P. ve Hossameldin, RH. (2011). Advanced arthroscopy of the temporomandibular joint *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*; 19(2):145–167.
160. Garcia, J.R.G., Usandizaga, J.L.G. ve Campo, F.J.R. (2011). Arthroscopic anatomy and lysis and lavage of the temporomandibular joint. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*; 19(2):131–144.
161. Bouloux, G.F. (2011). Modified condylotomy for temporomandibular joint dysfunction. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*; 19(2):169– 175.

162. Granquist, J.E. ve Quinn, P.D. (2011). Total reconstruction of the temporomandibular joint with a stock prosthesis. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*; 19(2):221–232.
163. Dattilo, D.J. (2011). Resection of the severely ankylosed temporomandibular joint. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*; 19(2):207–220.
164. Mercuri, L.G. (2011). Patient–Fitted (“Custom”) Alloplastic Temporomandibular joint replacement technique. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*; 19(2):233–242.
165. Sato, S., Sakamoto, M., Kawamura, H. ve Motegi, K. (1999). Disc position and morphology in patients with nonreducing disc displacement treated by injection of sodium hyaluronate. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 28(4):253-257.
166. Eşer B. (2015). Temporomandibular Eklem Düzensizliği Olan Hastaların Klinik ve Psikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Farklı Konservatif Tedavi Yaklaşımlarının Etkilerinin Karşılaştırılması. Doktora Tezi. T.C. İnönü Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Malatya.
167. Kindwall, E.P. (2002). Chapter 2, The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In Kindwall E.P. and Whelan H.T. (eds): *Hyperbaric Medicine Practice (2nd Revised Edition)*, USA: Best Publishing Company, 21–36.
168. Çimşit M. (2009). Sıçanlarda Oluşturulan Kronik Adjuvan Atritinde Hiperarık Oksijen Tedavisinin Etkinliği, Uzmanlık Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul.
169. Sumer, S. (1996). Deneysel İnflamasyonda nonsteroid Antinflatuar İlaç ile Kombine Edilen Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliği. Deniz ve Su Altı Hekimliği Uzmanlık Tezi. T.C. İstanbul Üniversitesi; Tıp Fakültesi, İstanbul.
170. Ereminsoy, E. (2014). Maclura Pomifera Bitkisinden Elde Edilen Su Ekstresinin Ratlarda Karragenin İle Oluşturulan Enflamasyon Modeli ve Sitokinler Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. T.C. Atatürk Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Erzurum.
171. Cotran, R., Kumar, V. ve Collins, J. (1999). Robbins Pathologic Basis of Disease Chapter 3: Acute and Chronic Inflammation. 6th Edition WB Saunders Company, 68–83.
172. Güner İ., Özmen, D., Bayındır, O. (1997). Sitokinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17: 65-74
173. Yapıcı Yavuz, G. (2014). Temporomandibular Eklem Redüksiyonsuz Disk Deplasmanının Tedavisinde Metilprednizolon Asetat, Sodyum Hyaluronat ve Tenoksikamın Etkilerinin Karşılaştırılması. Doktora Tezi, T.C. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

174. Yener E. (2006). Temporomandibular Eklem İnternal Düzensizliklerinde Sinoviyal Sıvıdaki Sıl- 1r1ı, Stnfarı Ve Sıl-6r Seviyesinin Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, T.C. Başkent Ünivesitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
175. Mutlu E. (2012). İnfertilite Tedavisinde Uygulanan Ovulasyon İndüksiyonunun Gingival İnflamasyon İle İlişkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi. T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi; Periodontoloji Anabilim Dalı. Samsun.
176. Sözmen, E. (2002). Hücre Büyümesi, Farklılaşması ve Kanser. İçinde: Onat T, Emerk K, Sözmen E. (editörler). İnsan Biyokimyası, Ankara, Palme Yayıncılık: 547586.
177. Tuğlu, C. ve Kara, S.H. (2003). Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 13: 142-150.
178. Graves, D. ve Cochran, D. (2003).The Contribution of İnterleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to Periodontal Tissue Destruction. Journal of periodontology, 74: 391-401.
179. Xue, M., Shi, X., Zhao, Y., Cui, H., Hu, S., Cui, X., Wang, Y. (2013). Effects of reticuloendotheliosis virus infection on cytokine production in SPF chickens. PLoS One, 16;8.
180. Özorhan, K., Tülek, N., Düzgün, N. (1994) Romatoid Artrit (Ra) Ve Sitokinler: İnterlökin-1 (İl-1), İnterlökin-6 (İl-6), Tümör Nekrozis Faktör Alfa (Tnf-A) ve İnterferon Gama (İfn-Y), Ankara Tıp Mecmuası (The Journal of The Faculty of Medicine), Vol:47:495-504.
181. Takahashi, T., Kondoh, T., Fukuda, M., Yamazaki, M., Toyosaki, T., Suzuki, R. (1998). Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85: 135- 41.
182. Chang, D.C., Baptiste, P. ve Snhur, P.H. (1992). The effect of antirheumatir. drugs on IL-1 activity and IL-1 and IL-1 inhibitor production by human monocytes. J Rheumatol 17: 1148-1157.
183. Ridderstad, A., Valugerdı, M.A. ve Möller, E. (1993). Cytokines in rheumatoid arthritis. Ann Med 23 i 219-223.
184. Soder, O. ve Madsen, K. (1988). Stimulation of chondrocyte DNA synthesis by IL-1. Br J Rheumatol 27: 21-26.
185. Kopp, S. (1998). The influence of Neuropeptides, Serotonin, and Interleukin 1β on temporomandibular joint pain and inflammation J Oral Maxillofac Surg 56: 182- 191.

186. Chung K. Cytokines as targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Current drug targets*, 2006, 7: 675-681.
187. Akyol, S., Tunali, H. (2005). Etanolün Uygulanma Dozu ve Süresine Bağlı Olarak Alkolik Gebelerde İmmün Sistem Değişimleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 36: 181-188.
188. Kim, Y.K., Kim, S.G., Kim, B.S., Lee, J.Y., Yun, P.Y., Bae, J.H., Oh, J.S., Ahn, J.M., Kim, J.S.ve Lee, S.Y. (2012). Analysis of The Cytokine Profiles of The Synovial Fluid in A Normal Temporomandibular Joint: Preliminary Study. *Journal of Cranio-maxillo-Facial Surgery: Official Publication of The European Association for Cranio-MaxilloFacial Surgery*, 40: e337-341.
189. Suzuki, T., Segami, N., Kaneyama, K., Nishimura, M. Ve Nojima T. (1999) Specific expressin of interleukin- 1 β in temporomandibular joints with internal derangement: Correlation with clinical findings *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 413- 17.
190. Saxne, T., Palladino, M.A., Heinegard D. et al. (1988). Detection of tumor necrosis factor alfa but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 31: 1041-1045.
191. Kaneyama, K., Segami, N., Sun, W., Sato, J. ve Fujimura, K. (2005). Analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin- 6, interleukin-1 β , soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin- 6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor antagonist, and protein in synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99: 276- 84.
192. Dasgupta, B., Corkill, M., Kirkham, B. et al. (1992). Serial estimation of IL-6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19: 22-25.
193. Horii, Y., Muraguchi, A., Iwano, M. (1989). Involvement of IL -1 in mesengial proliferative glomerulonephritis: *J Immunol*,143: 3949-3955.
194. Madhok, R., Crilly, A., Watson J. et al. (1993). Serum IL-6 levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 52 : 232-234.
195. Sato, J., Segami, N., Nishimura, M., Demura, N., Yoshimura, H., Yashitake, Y. (2003). Expression of interleukin-6 in synovial tissues in patients with internal derangement of temporomandibular joint *Br J Oral Maxillofac Surg* 45: 95-101.
196. Fu, K., Ma, X., Zhang, Z., Pang, X. Ve Chen, W. (1995) Interleukin-6 in Synovial Fluid and HLA DR Expression in Synovium From Patients With Temporomandibular Disorders. *Journal of Orofacial Pain*, 9: 131-137.
197. Nishimura, M., Segami, N., Kaneyama, K., Suzuki, T. ve Miyamaru, M. (2002). Proinflammatory Cytokines and Arthroscopic Findings of Patients with İnternal

Derangement and Osteoarthritis of The Temporomandibular Joint. The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 40: 68-71.

198. Sandler, N., Buckley, M., Cillo, J. ve Braun T.W. (1998). Correlation of inflammatory Cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements J Oral Maxillofac Surg 56: 534-543.
199. Kaneyama, K., Segami, N., Nishimura, M., Suzuki, T. Ve Sato, J. (2002). Importance of Proinflammatory Cytokines in Synovial Fluid From 121 Joints with Temporomandibular Disorders. The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 40: 418-423.
200. Suzuki, N., Kansas, G., Engleman, E.G. (1993). Lymphocytes. In: Arthritis and alhed conditions. McCarty DJ, Koopman WJ (Eds). Lea and Febiger pp: 377-387.
201. Lombard, P.R., Punzi, L., Hasler, F. et al. (1993). Solubl TNF receptor in human inflammatory synovial fluids. Arthritis Rheum 36: 485-489.
202. Duff, G.W. (1993). Cytokines and anticytokines. Br J Rheumatol 32 (supp) : 15-20.
203. Manicourt, D.H., Triki, R., Fukuda, K. et al. (1993). Levels of circulating TNF-alfa and IL-6 in patients with rheumatoid artliritis. Arthritis Rheum 36: 490-499.
204. Brennan, F.M., Maini, R.N., Feldman, M. (1992). TNF-alfa. Br J Rheumatol 31: 293-298.
205. Schafer, D.M., Assael, L., White, B., Rossomando, E.F. ve Rogerson K. (1992). Clinical implications of TNF- α in synovial fluid from TMJs J Dent Res 71: 621.
206. Rossomando, E.F., White, L.B., Hadjimichael, J., Shafer, D. (1992). Immunomagnetic separation of tumor necrosis factor alpha. I. Batch procedure for human temporomandibular fluid. J Chromatogr. Nov 27;583(1):11-8.
207. Suzuki, T., Segami, N., Nishimura, M. Ve Nojima, T. (2002). Co-Expression of Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor Alpha in Synovial Tissues and Synovial Fluids of Temporomandibular Joint with Internal Derangement: Comparison with Histological Grading of Synovial Inflammation. Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of The International Association of Oral Pathologists and The American Academy of Oral Pathology, 31: 549-557. 2002, 40: 418-423.
208. Shafer, D.M., Assael, L., White, L.B. ve Rossomando, E.F. (1994). Tumor Necrosis Factor-Alpha as a Biochemical Marker of Pain and Outcome in Temporomandibular Joints with Internal Derangements. Journal of Oral and

Maxillofacial Surgery: Official Journal of The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 52: 786-791; discussion 791-792.

209. Landesberg, R. ve Huang, L.L. (2006). Analysis of TMJ Synovial Fluid. In: Laskin DM, Greene CS, Hylander WL (eds). Temporomandibular Disorders An Evidence Based Approach to Diagnosis and Treatment, 1th ed. Hanover Park, Quintessence Publishing Co: 239-253.
210. Uehara, J., Kuboki, T., Fujisawa, T., Kojima, S., Maekawa, K., Yatani, H. (2004). Soluble tumour necrosis factor receptors in synovial fluids from temporomandibular joints with painful anterior disc displacement without reduction and osteoarthritis. Archives of oral biology, 49: 133-142.
211. Emshoff, R., Puffer, P., Rudisch, A., Gassner, R. (2000). Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor- α . Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, 90: 442-449.
212. Alstergren, P., Kopp, S. (1997). Pain and synovial fluid concentration of serotonin in arthritic temporomandibular joint, Pain, 72, 137.
213. Kurt, M., Disibeyaz, S., Akdogan, M., Sasmaz, N., Aksu, S., Haznedaroglu, C. (2008). Endoscopic application of Ankaferd Blood Stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. Am J Gastroenterol; 103:2156-8.
214. Tahri, A., Yamani, S., Legssyer, A., Aziz, M., Mekhfi, H., Bnouham, M. ve diğeri. (2000). Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. J Ethnopharmacol, 73 (1- 2), 95- 100.
215. Ramm S., Hansen, C. (1996). Stinging Nettle leaf extract for arthritis and rheumatic arthritis. Therapiewoche; 28:3- 6.
216. Obertreis, B., Giller, K., Teucher, T., Behnke, B., Schmitz, H. (1996). [Antiinflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid]. Arzneimittelforschung, 46 (1), 52- 56.
217. Huang, H., Wu, D., Tian, W.X., Ma, X.F. ve Wu, X.D. (2008). Antimicrobial effect by extracts of rhizome of *Alpinia officinarum* Hance may relate to its inhibition of beta- ketoacyl- ACP reductase. J Enzyme Inhib Med Chem, 23 (3), 362- 368.
218. Thomsan Healthcare Inc. (2007). Herbal Medicines. (4th ed.). p.792-797.
219. Lee, J., Kim, K.A., Jeong, S., Lee, S., Park, H.J., Kim N.J. vd. (2009). Antiinflammamatory, anti-nociceptive, and antipsychiatric effects by the

- rhizomes of *Alpinia officinarum* on complete Freund's a djuvant-induced arthristis in rats. *J Ethnopharmacol*, 126 82), 258-264.
220. Sawamura R., Sun Y., Yasukawa K., Shimizu T., Watanabe W., Kurokawa M. (2010). Antiviral activities of diarylheptanoids against influenza virus in vitro. *J Nat Med*, 64 (1), 117-120.
 221. Ly, T.N., Shimoyamada, M., Kato, K. ve Yamauchi, R. (2003). Isolation and characterization of some antioxidative compounds from the rhizomes of smaller galanga (*Alpinia officinarum* Hance). *J Agric Food Chem*, 51(17), 4924-4929.
 222. Ly, T.N., Shimoyamada, M., Kato, K., Yamauchi, R. (2004). Antioxidative compounds isolated from the rhizomes of smaller galanga (*Alpinia officinarum* Hance). *Biofactors*, 23(1-4), 305-308.
 223. Nassiri-Asl, M., ve Hosseinzadeh, H. (2009). Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. *Phytother Res*, 23 (9), 1197-1204.
 224. Caillet, S., Salmieri, S. ve Lacroix, M. (2006). Evaluation of free radical scavenging properties of commercial grape phenol extracts by a fast colorimetric method. *Food Chem*, 95, 1-8.
 225. Jayaprakasha G.K., Selvi, T., Sakariah, K.K. (2003). Antibacterial and antioxidant activities of grape (*Vitis vinifera*) seed extracts. *Food Res Int*, 36, 117-122.
 226. Bomser, J.A., Singletary, K.W., Walling, M.A. ve Smith, M.A. (1999). Inhibition of TPA-induced tumor promotion in CD-1 mouse epidermis by a polyphenolic fraction grape seed. *Cancer Lett*, 135 (29), 151-157.
 227. Maffei Faciono R., Carini M., Aldini, G., Bombardelli, E., Morazzoni, P. ve Morelli, R. (1994). Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung*, 44(5), 592-601.
 228. Facino, M.R., Carini M., Adlini, G., et al. (1994). Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*: a mechanism for their capillary protective action (German). *Arzneimittelforschung*; 44(5): 592- 601
 229. Ray, S.D., Kumar, M.A.ve Bagchi, D. (1999). A novel proanthocyanidin IH636 Grape Seed extract increases in vivo Bcl- XL expression and prevents acetaminophen- induced programmed and unprogrammed cell death in Mouse liver. *Arch Biochem Biophys Sep.*; 369(1): 42- 58.
 230. Couladis M., Tzakou O., Kujundzic S., Sokovic M. ve Mimica-Dukic N. (2004). Chemical analysis and antifungal activity of *Thymus striatus*. *Phytother Res*, 18 (1), 40-42.

231. Sabovljevic, A., Sokovic, M., Sabovljevic, M., Grubisic, D. (2006). Antimicrobial activity of *Bryum argenteum*. *Fitoterapia*, 77 (2), 144-145.
232. Sokovi, M., Glamoclija, J., Ciric, A. ve Kataranovski, D. (2008). Antifungal activity of the essential oil of *Thymus vulgaris* L. and Thymol on experimentally induced dermatomycoses. *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 34: 1388–1393.
233. Firas A., Al-Bayati. (2008). Synergistic Antibacterial Activity Between *Thymus Vulgaris* and *Pimpinella Anisum* Essential Oils and Methanol Extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 116: 403–406.
234. Hammad, M., Sallal, A.K., Darmani, H. (2007). Inhibition of *Streptococcus mutans* adhesion to buccal epithelial cells by an aqueous extract of *Thymus vulgaris*. *Int J Dent Hygiene*; 5: 232–235.
235. Lynch, M.A., Brightman, V.J., Greenberg, M.S., (1997). *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment* (Ninth bs.) New York: Lippincott-Raven.
236. Mendes-Silva, W., Assafim, M., Ruta, B., Monteiro, R.Q., Guimaraes, J.A., Zingali, R.B., (2003). Antithrombotic effect of Glycyrrhizin, a plant-derived thrombin inhibitor. *Thromb Res*, 112 (1-2), 93-98.
237. Fukai T., Marumo A., Kaitou K., Kanda, T., Terada, S. ve Nomura, T. (2002). Antimicrobial activity of licorice flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Fitoterapia*, 73 (6), 536-539.
238. Çubukçu, B. & Meriçli, A.H. & Mat, A. & Sarıyar, G. & Sütülpınar N. & Meriçli F. (2002) *Fitoterapi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, Eczacılık Fakültesi Yayınları, No:79.
239. Sato, J. Goto, K., Nanjo, F., Kawai, S., Murata, K. (2000). Antifungal activity of plant extracts against *Arthrrium sacchari* and *Chaetomium funicola*. *J Biosci Bioeng*, 90 (4), 422-446.
240. Belinky, P. A., Aviram, M., Mahmood, S., Vaya, J. (1998). Structural aspects of the inhibitory effect of glabridin on LDL oxidation. *Free Radic Bio Med*, 24 (9), 1419-1429.
241. Sheela, M.L., Ramakrishna, M.K., Salimath, B.P. (2006). Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich astites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. *Int Immunopharmacol*, 6 (3), 494-498.
242. Fukai, T., Marumo, A., Kaitou, K., Kanda, T., Teraa, S., Nomura, T. (2002). Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life Sci*, 71 (12), 1449-1463.

243. Oner, A., Dogan, M., Kaya, A., Sal, E., Bektas, M.S., Yesilmen, O., Ayhan, H., Acikgoz, M. (2009). New Coagulant Agent (Ankaferd Blood Stopper) for Open Hemorrhages in Hemophilia With Inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. Jun 14.
244. Haznedaroglu, B.Z., Haznedaroglu, I.C., Walker, S.L., Bilgili, H., Goker, H., Kosar, A., Aktas, A., Captug, O., Kurt, M., Ozdemir, O., Kirazli, S., Firat, H.C. (2009). Ultrastructural and Morphological Analyses of the In Vitro and In Vivo Hemostatic Effects of Ankaferd Blood Stopper. *Clin Appl Thromb Hemost*. Oct 14. 69.
245. Bilgili, H., Captug, O., Kosar, A., Kurt, M., Kekilli, M., Shorbagi, A., Kurt, O.K., Ozdemir, O., Goker, H., Haznedaroglu, I. (2009). Oral Systemic Administration of Ankaferd Blood Stopper Has No Short-Term Toxicity in an in Vivo Rabbit Experimental Model. *Clin Appl Thromb Hemost*. Jul 14.
246. Firat, H.C. & Özdemir O. & Koşar A. & Göker H. & Haznedaroğlu İ.C. (2009). Ankaferd BloodStopper. Annual Review of Ankaferd 08-09, İstanbul: Naviga Scientific Publications.
247. Isler, S.C., Demircan, S., Çakarar, S., Çebi, Z., Keskin, C., Soluk, M. et al. (2010). Effects of folk medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper® on early bone healing. *J Appl Oral Sci*; 18 (4): 409.
248. Knudsen, M., Bury, M., Holwegner, C., Reinhardt, A.L., Yuan, F., Zhang, Y., Giannini, P., Marx, D.B., Wang, D. ve Reinhardt, R.A. (2015). Effect of dexamethasone prodrug on inflamed temporomandibular joints in juvenile rats. *Medicine Arthritis Research & Therapy*, DOI: 10.1186/s13075-015-0772-5. Corpus ID:2957522.
249. Denadai-Souza A., Camargo Lde L., Ribela M.T., Keeble, J.E., Costa S.K., Muscará M.N. (2009). Participation of peripheral tachykinin NK1 receptors in the carrageenan-induced inflammation of the rat temporomandibular joint. *Eur J Pain* 13:812-819.
250. Habu, M, Tominaga, K., Sukedai, M., Alstergren, P., Ohkawara, S., Kopp, S, Fukuda, J. (2002). Immunohistochemical study of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist in an antigen-induced arthritis of the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 31:45-54.
251. Kerins, C., Carlson, D., McIntosh, J., Bellinger, L. (2004). A role for cyclooxygenase II inhibitors in modulating temporomandibular joint inflammation from a meal pattern analysis perspective. *J Oral Maxillofac Surg* 62:989-995.
252. Wu, Y.W., Bi, Y.P., Kou, X.X., Xu, W., Ma, L.Q., Wang, K.W., et al. (2010). 17-Betaestradiol enhanced allodynia of inflammatory temporomandibular joint

through upregulation of hippocampal TRPV1 in ovariectomized rats. *J Neurosci* 30:8710-8719.

253. Kou, X.X., Wu, Y.W., Ding, Y., Hao, T., Bi, R.Y., Gan, Y.H., et al. (2011). 17beta-estradiol aggravates temporomandibular joint inflammation through the NF-kappaB pathway in ovariectomized rats. *Arthritis Rheum* 63:1888-1897.
254. Harper, R.P., Kerins, C.A., McIntosh, J.E., Spears, R., Bellinger, L.L. (2001). Modulation of the inflammatory response in the rat TMJ with increasing doses of complete Freund's adjuvant. *Osteoarthritis Cartilage*. 9:619-24.
255. Guan, G, Kerins, C.C., Bellinger, L.L., Kramer, P.R. (2005). Estrogenic effect on swelling and monocytic receptor expression in an arthritic temporomandibular joint model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:241-250.
256. Spears, R., Dees, L.A., Sapozhnikov, M., Bellinger, L.L., Hutchins, B. (2005). Temporal changes in inflammatory mediator concentrations in an adjuvant model of temporomandibular joint inflammation. *J Orofac Pain* 19:34-40.
257. Flake, N.M., Hermansteyne, T.O., Gold, M.S. (2006). Testosterone and estrogen have opposing actions on inflammation-induced plasma extravasation in the rat temporomandibular joint. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291:R343-R348.
258. Lai, Y.C., Shaftel, S.S., Miller, J.N., Tallents, R.H., Chang, Y., Pinkert, C.A., et al. (2006). Intraarticular induction of interleukin-1beta expression in the adult mouse, with resultant temporomandibular joint pathologic changes, dysfunction, and pain. *Arthritis Rheum* 54:1184-1197.
259. Kuroki, Y., Honda, K., Kijima, N., Wada, T., Arai, Y., Matsumoto, N., et al. (2011). In vivo morphometric analysis of inflammatory condylar changes in rat temporomandibular joint. *Oral Dis* 17:499-507.
260. Israel, H., Langevin, C.J., Singer, M. (2006). The relationship between temporomandibular joint synovitis and adhesions: pathogenic mechanisms and clinical implications for surgical management. *J Oral Maxillofac Surg*, 64:1066-1074.
261. Brennan, P.A. ve Ilankovan, V. (2006). Arthrocentesis for temporomandibular joint pain dysfunction syndrome, *J Oral Maxillofac Surg*, 64, 949-51.
262. Arend, W.P., Dayer, J.M. (1990). Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*;33: 305-15.
263. Van de Loo, F.A., Joosten, L.A., van Lent P.L., Arntz OJ, van den Berg WB. Role of interleukin- 1, tumor necrosis factor a, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruc- tion. *Arthritis Rheum* 1995;38:164-72.

264. Saklatvala, J. (1986). Tumour necrosis factor stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature*;322:547-9.
265. Pelletier, J.R., DiBattista, J.A., Roughley, P., McCollnm, R., Pelletier, J.M. (1993). *Rheum Dis*;19:545-68.
266. Matrisian, L.M. (1990). Metalloproteinases and their inhibitor in matrix remodeling. *Trends Genet*;6: 21-5.
267. Seki, H., Fukuda, M., Iino, M., Takahashi, T. ve Yoshioka, N. (2004). Immunohistochemical localization of cyclooxygenase-1 and -2 in synovial tissues from patients with internal derangement or osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 33, 687–692.
268. Dinarello, C.A. (1991). Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*; 77:1627-52.
269. Dayer, J.M., de Rochemonteix, B., Burrus, B., Demczuk, S., Dinarello, C.A. (1986). Human recombinant interleukin 1 stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells. *J Clin Invest*;77:645-8. 29.
270. Akasaki, Y., Matsuda, S., Nakayama, K., et al. (2009). Mevastatin reduces cartilage degradation in rabbit experimental osteoarthritis through inhibition of synovial inflammation. *Osteoarthritis Cartilage* 17: 235.
271. Lee, Y., Schmid, M.J., Marx, D.B., et al. (2008). The effect of local simvastatin delivery strategies on mandibular bone formation *in vivo*. *Biomaterials* 29:1940.
272. Cannon, G.W., Openshaw, S.J., Hibbs, J.B., Hoidal, J.R., Huechsteadt, T.P. (1996). Griffiths M. Nitric oxide production during adjuvant-induced and collagen-induced arthritis. *Art Rheumatism*, 39:1677-1684.
273. Sandoo A. (2010). Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: The Role of Inflammation and Classical Cardiovascular Disease Risk Factors on The Microvasculature And The Macrovasculature. Ph. D. Thesis, University of Birmingham, 227s.
274. Quinn, J.H. ve Bazan, N.G. (1990). Identification of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the synovial fluid of painful, dysfunctional temporomandibular joints, *J Oral Maxillofac Surg*, 48, 968.
275. Holmlund, A. ve Hellsing, G. (1988). Arthroscopy of the temporomandibular joint: Occurance and location of osteoarthrosis and synovitis in a patient material, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 17, 36.
276. Murakami, K., Segami, N., Fujimura, K. (1991). Correlation between pain and synovitis in patients with internal derangement of the temporomandibular joint, *J Oral Maxillofac Surg*, 49, 1159.

277. Gynther, G.W., Dijkgraaf, L.C., Reinholt, F.P., Holmlund, A.B., Liem, R.S., de Bont, L.G.B. (1998). Synovial inflammation in arthroscopically obtained biopsy specimens from the temporomandibular joint: a review of the literature and a proposed histologic grading system. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 56, 1281–1286, discussion, 1287.
278. Kardel, R., Ulfgren, A.K., Reinholt, F.P., Holmlund, A. (2003). Inflammatory cell and cytokine patterns in patients with painful clicking and osteoarthritis in the temporomandibular joint. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 32, 390–396.
279. Kellesarian, S.V., Al-Kheraif, A.A., Vohra, F., Ghanem, A., Malmstrom, H., Romanos, G.E., Javed, F. (2016). Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Cytokine*, 77, 98–106.
280. Ernberg, M. (2017). The role of molecular pain biomarkers in temporomandibular joint internal derangement. *J. Oral Rehabil.*, 44, 481–491.
281. Kubota, E., Kubota, T., Matsumoto, J., Shibata, T., Murakami, K.I. (1998). Synovial fluid cytokines and proteinases as markers of temporomandibular joint disease. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 56, 192–198.
282. Bjornland, T., Gjaerum, A.A. ve Moystad, A. (2007). Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil*; 34: 583-589.
283. Arinci, A., Ademoglu, E., Aslan, A., Mutlu-Turkoglu, U., Karabulut, A.B., Karan, A. (2005). Molecular correlates of temporomandibular joint disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 99, 666– 670.
284. Kawashima, M., Ogura, N., Akutsu, M., Ito, K., Kondoh , T. (2013). The antiinflammatory effect of cyclooxygenase inhibitors in fibroblast-like synoviocytes from the human temporomandibular joint results from the suppression of PGE2 production. *J. Oral Pathol. Med.*, 42, 499–506.
285. Vernal, R., Velasquez, E.J., Gamonal, J., Garcia-Sanz, J., Silva, A., Sanz, M. (2008). Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 53: 910-915.
286. Cevidanes, L.H.S., Walker, D., Schilling, J., Sugai, J., Giannobile, W., Paniagua, B., et al. (2014). 3D osteoarthritic changes in TMJ condylar morphology correlates with specific systemic and local biomarkers of disease. *Osteoarthr Cartilage* 22: 1657-1667.
287. Bondeson, J., Wainwright, S.D., Lauder, S., Amos, N. ve Hughes, C.E. (2006). The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving

aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 8: R187.

288. Shinoda, C., Takaku, S. (2000). Interleukin-1 beta, interleukin-6, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the synovial fluid of the temporomandibular joint with respect to cartilage destruction. *Oral Dis* 6: 383-390.
289. Sandler, N.A., Buckley, M.J., Cillo, J.E. ve Braun, T.W. (1998). Correlation of inflammatory cytokines with arthroscopic findings in patients with temporomandibular joint internal derangements. *J Oral Maxil Surg* 56: 534-543.
290. Goldring, M.B. (2001). Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2: 459-465.
291. Blaney Davidson, E.N., Scharstuhl, A., Vitters, E.L., van der Kraan, P.M, van den Berg, W.B. (2005). Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: role in impaired repair capacity. *Arthritis Res Ther* 7: 1338-134.
292. Büyük, B. Ve Beyazıt, F. (2019). The efficacy of Ankaferd Blood Stopper® in an experimental Asherman syndrome model created in rats *Turk J Obstet Gynecol. Mar*; 16(1): 7–14.
293. Neo, H., Ishimaru, J.I., Kurita, K. ve Goss, A.N. (1997). The effect of hyaluronic acid on experimental temporomandibular joint osteoarthrosis in the sheep, *J Oral Maxillofac Surg*, 55(10):1114-1119.
294. Wigren, F.J. ve Wik, O. (1978). The healing of cartilage injuries under the influence of joint immobilization and repeated hyluronic acid injections: an experimental study. *Acta Ortop Scand*;49:121–127.
295. Manfredini, D., Piccotti, F. ve Guarda-Nardini, L. (2010). Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. *Cranio* 28:166,
296. Horton, C.P. (1953). Treatment of arthritic TMJ by intra-articular injection of hydrocortisone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*;6:826–829 10. McCrum, C. (2017). Therapeutic review of methylprednisolone acetate intraarticular injection in the management of osteoarthritis of the knee—part 1: clinical effectiveness. *Musculoskeletal Care*;15:79–88.
297. Paul A Toller FDS RCS (Department of Oral Surgery, Mount Vernon Hospital, Northwood, Middlesex) (1977). Use and Misuse of Intra-articular Corticosteroids in Treatment of Temporomandibular Joint Pain Section of Odontology, Volume: 70, July.
298. Koop, S., Wenneberg, B. (1981). Effects of occlusal treatment and intraarticular injections on temporomandibular joint pain and dysfunction. *Acta Odonto Scand*;39:87–93.

299. Chandler, G.N., Wright, V. (1958). Deleterious effect of intra articular hydrocortisone. *Lancet*;2:661–663.
300. Tabrizi, R., Karagah, T., Arabion, H., Soleimanpour, M.R., Soleimanpour, M. (2014). Outcomes of arthrocentesis for the treatment of internal derangement pain: with or without corticosteroids? *J Craniofac Surg* 25:e571.
301. Giraddi, G.B., Siddaraju, A., Kumar, B., Singh, C. (2012). Internal derangement of temporomandibular joint: an evaluation of effect of corticosteroid injection compared with injection of sodium hyaluronate after arthrocentesis. *J Maxillofac Oral Surg* 11:258.
302. Kopp, S., Wenneberg B., Haralson T., ve Carlson G.E. (1985). The Short-Term Effect of Intra-Articular Injections of Sodium Hyaluronate and Corticosteroid on Temporomandibular Joint Pain and Dysfunction, *J Oral Maxillofac Surg*, 43:429-
303. Yaltırık, M., Palancıoğlu, A., Koray, M., Cevat, T.T. (2017). Temporomandibular eklem bozuklukları ve teşhisi İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı; 13(2): 43-50 | DOI: 10.5505/yeditepe.2017.07078



HAM VERİLER

[illegible]

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

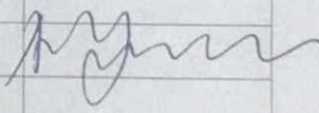
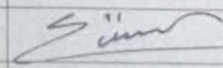
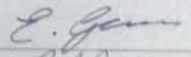
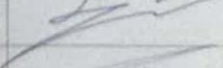
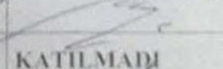
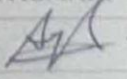
T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU
(YÜDHEK)

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
20.04.2018	657	23.03.2018	Prof. Dr. Hakkı Tanyeri

“Temporomandibular Eklem Bölgesine Ankaferd Enjeksiyonunun Antienflamatuar Etkisinin Değerlendirilmesi” adlı bilimsel çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 3 Yıl	Hayvan Türü ve cinsiyeti: Rat ♀♂	Hayvan Sayısı: 25
------------------------------------	-------------------------------------	----------------------

GÖREVİ	ADI SOYADI	
Başkan	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Vet. Hekim Engin SÜMER	
Üye	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	
Üye	Prof. Dr. Rukset ATTAR	
Üye	Doç. Dr. Soner DOĞAN	
Üye	Doç. Dr. Ediz DENİZ	
Üye	Prof. Dr. Gamze TORUN KÖSE	KATILMADI
Üye	Doç. Dr. Aylin YABA UÇAR	
Üye	Hakan GÖKSEL	
Üye	Ahmet SINKARDIŞLI	

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BÖLGESİNE ANKAFERD ENJEKSİYONUNUN ANTİENFLAMATUAR ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ			
ORJİNALLİK RAPORU			
%17	%12	%4	%10
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı		%2
2	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı		%1
3	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı		%1
4	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi		%1
5	sualti.org İnternet Kaynağı		%1
6	PALANCIOĞLU, Alen, TURGUT, Cevat Tuğrul, KORAY, Meltem and YALTIRIK, Mehmet. "Temporomandibular ", Yeditepe Üniversitesi Rektörlüğü, 2018. Yayın		%1
7	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı		%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	HACER FULYA	Soyadı	ÜÇEM
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	19/07/1978
Email	fulyaucem@hotmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	2002
Lisans	MARMARAÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ	2002
Lise	KADIKÖY ANADOLU LİSESİ	1995-1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	DİŞ HEKİM	MUAYENEHANE	2002-2020
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	ÇOK İYİ	ÇOK İYİ	ÇOK İYİ	88,343	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	88,75		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MİCROSOF OFFİCE	ÇOK İYİ
WORD. ,EXCEL. ,POWER POİNT PROGRAM	ÇOK İYİ
OUTLOOK PROGRAM	ÇOK İYİ

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Fibrous Dysplasia of the Jaws P-147 (Acbid Poster Sunumu)
2. Assesment of Referred Patients with complications after surgical procedures(Acbid Poster Sunumu)

3. Cherubism: Case Report with Review of the Literatures(Acbid Poster Sunumu)
4. Comparison of Hyben X containing agent and Triamcinolone in the treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis 35 (Acbid Poster Sunumu)
5. A rare case of tongue lesions associated with chronic graft-versus-host disease I85 (Acbid Poster Sunumu)
6. Survival of short implants in patients – an evaluation of 52 cases studied (Acbid Poster Sunumu)
7. Comparison of a Novel Mouthwash benzydamine – hydrochloride treatment of RAS I38 (Acbid Poster Sunumu)
8. The effects of a new mouthwash on impacted mandibular third molar surgery regarding postoperative pain and trismus P-117 (Acbid Poster Sunumu)
9. A rare case of tongue lesions associated with chronic graft-versus-host disease (Acbid Poster Sunumu)
10. Prof. Dr. Hakkı Tanyeri, Doç. Dr. Meltem Koray, Dt. Fulya Üçem, Dt. Selin Saygınsoy ; Kısa Dental İmplantların Başarısı: Retrospektif Çalışma;Dental Tribune
11. Ozer N, Üçem F, Saruhanoğlu A, Yılmaz S, Tanyeri H Removal of a Maxillary Third Molar Displaced into Pterygopalatine Fossa via Intraoral Approach Case Reports in Dentistry, 07 Feb 2013, 2013:392148
12. Özer N, Üçem F. Mandibular Kondil Fraktürlerinde Tedavi Yöntemlerine Genel Bir Bakış. Güner R, editör. Maksillofasiyal Travmalar. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.49-56.
13. Özer N, Üçem F. Temporomandibular eklem ankilozlarında rekonstrüksiyon yöntemleri. Kaynar A, editör. Temporomandibular Eklem. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.41-54.