



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
OSTEOARTRİTTE EKLEM İÇİ BİFOSFANAT
ENJEKSİYONUNUN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sercan YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ

TRABZON-2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
OSTEOARTRİTTE EKLEM İÇİ BİFOSFANAT
ENJEKSİYONUNUN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sercan YILMAZ
ORCID: 0000-0001-8305-7798

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ
ORCID: 0000-0003-4155-1426

TRABZON-2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

08.03.2021
Sercan YILMAZ

İthaf

Bu yüksek uzmanlık tezini, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan aileme ve her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarıma ve değerli hocalarıma ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince benden yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, bana her türlü bilgi ve desteğini sunan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ'a ve değerli eşi Prof. Dr. Subutay Han ALTINTAŞ'a

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ'a, Doç. Dr. Cem ÜNGÖR'e, Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Onur YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Efe Can SİVRİKAYA'ya,

Tezimin histopatolojik çalışmasında yardımcı olan Doç. Dr. Gökçen KERİMOĞLU ve Arş. Gör. Tuğba ARICI'ya,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benim için hiçbir emek ve fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda istediğim canım annem Fatma YILMAZ, babam Selami YILMAZ, ablam Feriha YILMAZ ve yeğenim Metehan'a,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli dostlarım Can SEZGİN, Yasir ÇİFTÇİ ve İbrahim YANIK'a

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan zevk aldığım sevgili arkadaşlarım Onur YILMAZ, Yüksel ÇAKMAK, Nejdet KOÇAK, Tuğçe YILBAŞ, Cavid İHTİYAROV, Gültekin ONAT, Gökçe Elif ERDAYANDI, Can ERDAYANDI, Bayram SÜLEYMANLI, Hüseyin YALÇINKAYA, Sezai ÇİFTÇİ, Sefa Merve TEKİN, Cavad BAHTİYARLI, Ayşenur SAKAL, Halenur VAR, Fatih GİRGİN, Emil MAHAMMADLI, Emre ULUBAY'a ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Sercan YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xii
ÖZET	xiii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Temporomandibular Eklem Embriyolojisi	3
2.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi	4
2.2.1. Kemik Yapılar	4
2.2.1.1. Temporal Kemik	4
2.2.1.2. Mandibular Kondil	5
2.2.2. Artiküler disk	5
2.2.3. Retrodiskal Dokular (Bilaminar Bölge)	6
2.2.4. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı	6
2.2.5. Eklem Ligamanları	7
2.2.5.1. Fonksiyonel Ligamanlar	7
2.2.5.2. Aksesuar Ligamanlar	8
2.2.6. Çiğneme Kasları	8
2.2.6.1. Supramandibular Kaslar	8
2.2.6.2. İnframandibular Kaslar	10
2.2.7. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu	10
2.2.8. Temporomandibular Eklem İnervasyonu	10
2.2.9. Artiküler Yüzey Histolojisi	11

2.2.9.1. Artiküler Bölge	11
2.2.9.2. Proliferatif Bölge	11
2.2.9.3. Fibrokartilajinöz bölge	11
2.2.9.4. Kalsifiye bölge	11
2.2.10. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği	11
2.3. Temporomandibular Eklem Hastalıkları Sınıflaması	13
2.4. Osteoartrit	17
2.4.1. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Patogenezi	18
2.4.2. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Klinik Özellikleri	20
2.4.3. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Görüntüleme Yöntemleri	21
2.4.4. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Tedavileri	21
2.4.4.1. Non-İnvaziv Tedavi	22
2.4.4.2. Minimal İnvaziv Tedavi	22
2.4.4.3. Cerrahi Tedavi	24
2.5. Deneysel Osteoartrit Oluşturma Mekanizması	24
2.6. Bifosfanatlar	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	28
3.2. Çalışma Grupları	28
3.3. Deneye Hazırlık ve Deney Aşaması:	29
3.4. Histopatolojik İnceleme	31
3.5. İstatiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	76

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	Bifosfanatların Primer Endikasyonları ve Doz Bilgileri	27
Tablo 2.	Deney ve kontrol grubunda eklemlerin; eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrosit görünümü ve subkondral kemik değerlendirilmelerinin sonuçları	24



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	Eklem Kartilajı Durumunun Gruplara Göre Dağılımı	35
Şekil 2.	Normal ve Anormal Eklem Kartilajının Gruplara Göre Dağılımı	36
Şekil 4.	Eklem örneklerinin osteokondral bileşke durumunun gruplara göre dağılımı	36
Şekil 4.	Normal ve anormal osteokondral bileşkeye sahip eklem öneklerinin gruplara göre dağılımı	37
Şekil 5.	Kondrosit görünümünün gruplara göre dağılımı	38
Şekil 6.	Normal ve anormal kondrosit görünümüne sahip eklem öneklerinin gruplara göre dağılımı	38
Şekil 7.	Subkondral kemik durumunun gruplara göre dağılımı	39

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	Sayfa
Resim 1. Temporomandibular eklem anatomisi ¹	4
Resim 2. Tavşanların sol TME'lerin MIA enjeksiyonu	29
Resim 3. Tavşanların sol TME'sinin çıkarılması	30
Resim 4. Elde edilen TME örneği	30
Resim 5. Elde edilen TME'nin artiküler yüzeyi	30
Resim 6A. Kontrol grubuna ait histolojik kesit. Eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok başı) ve fissür (ok) (H&E, 100X)	32
Resim 6B. Deney grubuna ait histolojik kesit. Eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok başı) (H&E, 100X)	32
Resim 7A. Deney grubuna ait kesitte incelmış eklem kartilajı. (H&E, 200X)	32
Resim 7B. Kontrol grubuna ait kesitte kalınlaşmış eklem kartilajı (H&E, 200X)	32
Resim 8A. Kontrol grubuna ait histolojik kesitte eklem kartilajında hiposellüler bölgeler (yıldız) (H&E, 200X)	33
Resim 8B. Deney grubuna ait histolojik kesitte eklem kartilajında kondrosit kümeleşmesi (kıvrık ok) (H&E, 200X)	33
Resim 9A. Kontrol grubuna ait histolojik kesitte subkondral trabeküler kemik artışı (ay) (H&E, 200X)	33
Resim 9B. Deney grubuna ait histolojik kesitte osteokondral bileşkede invajinasyon (H&E, 200X)	33

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

TME	Temporomandibular Eklem
OA	Osteoartrit
BP	Bifosfanat
İA	İntraartiküler
KIBT	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
MIA	Sodyum Monoiodoasetat
ESM	Ekstrasellüler Matriks
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
PRP	Trombositten Zengin Plazma
TMB	Temporomandibular Eklem Bozuklukları
ALN	Alendronat
ACLT	Ön Çapraz Bağ Transeksiyonu
IV	İntravenöz
OVX	Ovariektomi

Simgeler

μl	Mikrolitre
α	Alfa

ÖZET

Temporomandibular Eklemde Deneyisel Olarak Oluşturulan Osteoartritte Eklem İçi Bifosfanat Enjeksiyonun Değerlendirilmesi

Osteoartrit (OA); sıklıkla el, ayak veya omurga gibi eklemler başta olmak üzere tüm eklemlerde görülebilen, kartilaj, disk, sinoviyum ve subkondral kemikte değişikliğe yol açan kronik dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Temporomandibular eklem (TME) osteoartriti (OA), TME'de görülen en yaygın artrit şeklidir.

Bifosfonatlar (BP); kemiğe güçlü bir afiniteye sahip ve kemik yıkımını inhibe eden ilaçlardır. Osteoartritin erken evrelerinde artmış osteoklast aktivitesi sonucu; subkondral kemik kalınlığında azalma, subkondral porozite sayısında artma ve osteokondral bileşkede bütünlük ve plastisite kaybı olduğu görülür. Bifosfonatların sistemik veya intraartiküler (İA) uygulanmasının, subkondral kemik rezorbsiyonunu azaltarak ve kondroprotektif etki sağlayarak OA tedavisinde yararlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda tavşanlarda deneyisel olarak oluşturulan TME OA'da İA zoledronik asit (ZA) enjeksiyonunun subkondral kemik ve kartilaja etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

On altı adet yetişkin erkek Yeni Zelanda tavşanı kontrol grubu (n=8) ve deney grubunu (n=8) oluşturacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki tavşanların sol TME'lerine sodyum monoiodoasetat (MIA) enjekte edilerek deneyisel OA modeli oluşturuldu. Deney grubundaki tavşanların TME'lerine MIA enjeksiyonundan bir ay sonra dört hafta boyunca haftada bir 0.1 mg İA ZA enjekte edildi. Deney prosedürü bitiminde bütün tavşanlar sakrifiye edilip TME'lerinin eklem kartilajları, osteokondral birleşimleri, kondrosit görünimleri ve subkondral kemikleşmeleri histopatolojik olarak değerlendirildi.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde TME OA tedavisinde İA BP enjeksiyonun eklem kartilajı, osteokondral bileşke ve kondrositler üzerinde olumlu etki sağladığı görüldü ancak bu etki istatistiksel olarak fark yaratmadı. Uzun dönem etkilerin değerlendirilmesi, uygun dozların belirlenmesi ve etkili tedavi zamanlamasının bulunması için yeni kontrollü klinik ve hayvan çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcük: Osteoartrit, İntraartiküler, Bifosfanat

SUMMARY

Evaluation of Effects of Intraarticular Bisphosphonate Injection in Experimental Temporomandibular Joint Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease that causes changes in cartilage, disc, synovium and subchondral bone which can be seen in all joints such as hands, feet or spine. Temporomandibular joint (TMJ) osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis seen in TMJ.

Bisphosphonates (BP) are drugs that have a strong affinity for bone and inhibit bone resorption. In the early stages of OA, increased osteoclast activity results in a decrease in subchondral bone thickness and an increase in the number of subchondral porosity and a loss of integrity and plasticity at the osteochondral junction. Systemic or intraarticular (IA) administration of bisphosphonates is thought to be beneficial in the treatment of OA by reducing subchondral bone resorption and providing chondroprotective effect. In our study, it was aimed to evaluate the effect of IA zoledronic acid (ZA) injection on subchondral bone and cartilage in experimentally TMJ OA in rabbits.

Sixteen adult male New Zealand rabbits were randomly divided into two groups as the control group (n = 8) and the experimental group (n = 8). An experimental OA model was created by injecting sodium monoiodoacetate (MIA) into the left TMJ of rabbits in both groups. One month after MIA injection, 0.1 mg of 1A ZA was injected to TMJs of rabbits in the experimental group weekly for four weeks. At the end of the experimental procedure, all rabbits were sacrificed and joint cartilages, osteochondral junction, chondrocyte appearance and subchondral ossification of TMJs were evaluated histopathologically.

When the results of the study are evaluated, it was observed that the IA BP injection in the treatment of TMJ OA had a positive effect on joint cartilage, osteochondral junction and chondrocytes, however no statistically significant difference was found ($p>0.05$). It is concluded that new controlled clinical and animal studies are needed to evaluate the long-term effects, to determine the appropriate doses and to find the effective treatment timing.

Keywords: Osteoarthritis, Intraarticular, Injection

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Temporomandibular eklem (TME) temporal kemiğin artiküler fossasıyla, mandibula kondili arasında bulunun translasyon ve rotasyon hareketi yapan ginglimoarthrodial bir eklemdir.

Osteoartrit (OA); ağrı, kartilaj dejenerasyonu, kemik sklerozu, osteofitler ve subkondral kemikte değişiklikler ile karakterize sık görülen dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Diz, kalça, omurga ve parmak eklemleri bilek, omuz, ayak bileği ve TME gibi eklemleri etkileyebilir.

Temporomandibular eklem OA'sı; ağrı, krepitasyon, fonksiyon kaybı, sinoviyal sıvıda azalma, eklem boşluğunun daralması, kartilaj kaybı, subkondral kemik ve disk değişiklikleri, ağız açıklığında kısıtlılık ve osteofit oluşumu ile karakterizedir. Temporomandibular eklem OA'sının etiyolojisinde; fonksiyonel aşırı yük, parafonksiyon, stabil olmayan oklüzyon, travma ve internal bozukluklar yer alır. Temporomandibular eklemden eklem, fonksiyon ve oklüzyon arasındaki dengeyi sağlayan remodelasyon kapasitesinin azalması, eklem yüzeylerinde dejeneratif değişikliklere neden olur.

Temporomandibular eklem OA'nın tedavi yöntemleri arasında non-invaziv, minimal invaziv, cerrahi müdahale ve kurtarma prosedürleri bulunur. Temporomandibular eklem OA'sı tedavisinin amaçları; fonksiyonu sağlamak, eklem ve kas ağrılarını azaltmak, hastaların yaşam kalitelerini iyileştirmek, hasarının ilerlemesini ve hastalıkla ilişkili morbiditeyi önlemektir. Temporomandibular eklem OA'nın cerrahi yönetimine ilişkin karar hastaların non-invaziv tedaviye yanıtına ve mandibula form ve fonksiyonun hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Osteoartrit ilk evrelerinde fizik tedavi, ilaç tedavisi, termal tedavi, hyaluronik asit kortikosteroid veya trombositten zengin plazma enjeksiyonu, artroskopi, gibi daha basit tedaviler uygulanırken daha ileri durumlarda artroplastik, otojen hemiartroplastik, alloplastik hemiartroplastik, eklem cerrahisi hatta eklem protezi gibi açık eklem cerrahi tedavileri uygulamak gerekebilmektedir.

Bifosfonatlar (BP), hidroksiapatite güçlü bir şekilde bağlanan hidrolize edilemeyen P-C-P bağları içeren sentetik pirofosfat analoglarıdır. Aşırı osteoklastik kemik rezorbsiyonunun başlıca patolojik özellik olduğu Paget, kemik hastalığı, metastatik kemik hastalığı, malign hiperkalsemi ve osteoporoz gibi çeşitli kemik ve kalsiyum metabolizması

hastalıklarında tercih edilir. Bifosfanatların kemik döngüsünü baskılayabilme etkisi nedeniyle sistemik veya intraartiküler (İA) uygulanmasının, OA'lı hastalarda etkili olabileceğini düşünülmektedir.

Çalışmamızda İA BP enjeksiyonunun, tavşan TME'lerinde deneysel olarak oluşturulan OA üzerinde erken dönemde histopatolojik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada İA BP enjeksiyonu uygulamasının OA tedavisinde başarılı olduğu takdirde, OA tutulumu olan insan TME'leri üzerinde klinik kullanımının da yakın gelecekte düşünülebileceği ve cerrahi tedaviler öncesi hastalara uygulanabilecek non-invaziv bir tedavi seçeneğini oluşturmasının avantaj yaratacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu ve KTÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Temporomandibular eklem (TME), temporal kemik ile mandibula kondili arasında bulunan, yoğun fibröz bağ dokusuyla çevrili, rotasyon ve translasyon hareketi yapan ginglimoartrodial bir eklemdir. İki kemik arasında hareketi sağlayan oval, fibröz bir eklem diski bulunur. Eklem diski TME'yi alt ve üst olarak iki bölüme ayırır. Alt ve üst eklem boşluğu, sinoviyal membranla çevrilidir. Sinoviyal membran, kayganlık sağlayan ve vaskülarize olmayan eklem yapılarının metabolik ihtiyaçlarını karşılayan sinoviyal sıvıyı salgılar^{1,2}.

2.1. Temporomandibular Eklem Embriyolojisi

Temporomandibular eklemin gelişiminde tanımlanabilen ilk yapı artiküler fossadır. Merkezi bir somatik mezoderm ve nöral krest mezenşiminden oluşan 1. faringeal arkta, kondil, temporal kemik ve eklem diskinin embriyolojik yoğunlaşmaları görülür. Somatik mezoderm kasların ve arterlerin, nöral krest mezenşimi ise kemik ve kartilaj yapıların oluşumuna katkıda bulunur^{3,4}.

İntrauterin 7. ve 8. haftalarda artiküler fossa gelişmeye başlar. 10. ve 11. haftada artiküler fossa intramembranöz ossifikasyona uğrar ve artiküler eminens oluşmaya başlar. Kondil, Meckel kıkırdağının lateralinde kümelenen mezenşimal hücrelerden gelişir. Başlangıçta kartilaj yapıdaki kondilde 15. haftaya kadar endokondral kemikleşme görülür. Kemikleşme 20. haftaya kadar devam eder. 7. ve 8. haftada eklem diskini oluşturacak olan iki blastoma sıkışmaya başlar arasında yoğun bir mezenşim bant oluşur. 19. ve 20. haftalarda fibröz doku belirginleşmeye başlar^{3,4}.

Eklem kapsülü, 9. ve 11. haftada ince demetler halinde oluşmaya başlar ve 17. haftada belirginleşir. 26. haftada ise hücresel ve sinoviyal dokuların farklılaşması tamamlanır. Eklem çevresinde ilk kan damarları 10. haftada, aurikuler ve trigeminal sinir dalları 12. haftada görülür. Alt eklem boşluğu 10. haftada, üst eklem boşluğu 12. haftada gelişmeye başlar. Eklem boşluklarının oluşumu 14. haftada tamamlanır^{3,4}.

26. haftadan sonra glenoid fossa ve kondil, vaskülarizasyondan ve kas kuvvetlerinden etkilenir. Bu faktörlerin etkisiyle nihai morfoloji oluşur. Doğumda TME, diğer sinoviyal eklemlere kıyasla az gelişmiştir³.

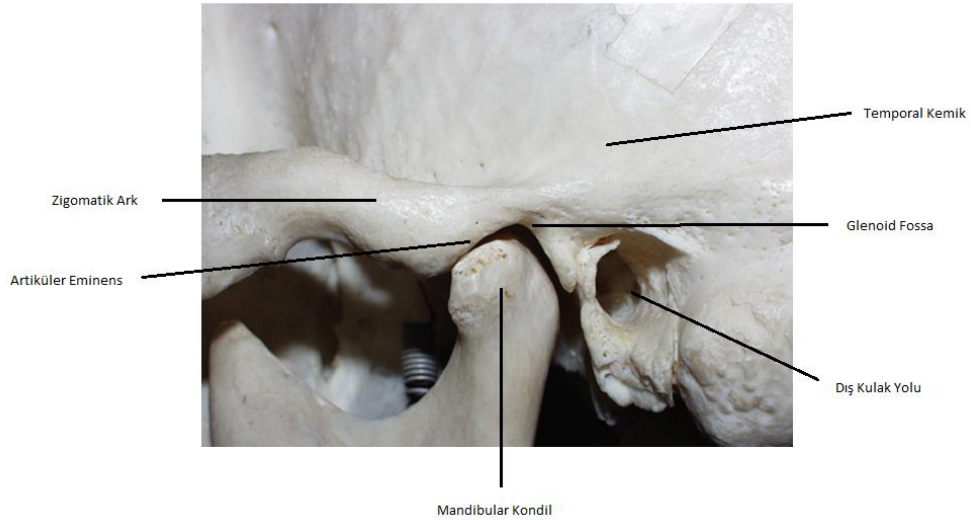
2.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi

2.2.1. Kemik Yapılar

Temporomandibular eklem, temporal kemiğin squamoz bölümüyle mandibula kondili arasında bulunur⁵ (Resim 1).

2.2.1.1. Temporal Kemik

Glenoid fossa; temporal kemiğin squamoz kısmının alt yüzeyinde, artiküler eminens ile postglenoid tüberkül arasında bulunur ve içbükey bir yapıdır. Mandibular fossa olarak da adlandırılır. Glenoid fossanın tavanı orta kraniyal fossa ile ince bir kemik yapıyla ayrılır ve bu bölge gelen kuvvetleri tolere edebilecek bir yapıda değildir. Gelen yükler daha kalın olan glenoid fossanın anterioruna yönlendirilir. Glenoid fossa posteriorda bulunan fissura petrotympanica (Glazer yarığı) ile ikiye ayrılır. Bu yarıktan n. facialis'in chorda tympani dalı geçer. Glenoid fossanın ekleme katılan anterior bölgesi; bağ dokusu, damar ve sinir yönünden zengin retrodiskal dokuların bulunduğu posterior bölgeye göre daha geniştir^{4,5,6}.



Resim 1: Temporomandibular eklem anatomisi¹

Artiküler eminens zigomatik arkın posterioru ve glenoid fossa arasında bulunur. Ağız açıldığında kondil ve disk artiküler eminens üzerinde hareket eder. Dışbükey yapıdadır ve bu yüzeyin dikliği ağız açıldığında mandibula kondilin yolunu belirler. Doğumda az olan artiküler eminensin eğimi yaşla artar. Artiküler eminens, glenoid

fossanın posterioru aksine daha kalın ve yoğun kemikten oluşur ve gelen kuvveleri tolera edebilir. Lateralinde bulunan ve eklem katılmayan artiküler tüberkül, kapsül ve kollateral ligamentlere bağlantı sağlar. Postglenoidal tüberkül temporal kemiğin squamöz kısmının inferiorunda, dış kulak yolunun anteriorunda glenoid fossanın posteriorunda bulunur. Kapsül ve retrodiskal dokular için bağlantı sağlar^{4,5,6}.

2.2.1.2. Mandibular Kondil

Kondilin üst ve ön yüzeyi eklem katılır. Kondil başı elips şeklindedir ve mediolateral genişliği ortalama 15-20 mm, anteroposterior genişliği 8-10 mm'dir. Sagittal düzlemde, frontal düzleme göre daha dışbükey yapıya sahiptir. Kondil şekli, boyutu ve açısı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Önden bakıldığında hafif dışbükey görünümündedir. Kutup adı verilen, eklem diskinin ve ligamentlerin tutunduğu pürüzlü medial ve lateral çıkıntılara sahiptir. Genellikle medial kutup lateral kutuptan daha belirgindir^{2,5}.

2.2.2. Artiküler disk

Artiküler disk; temporal kemiğin squamöz kısmı ile mandibula kondil arasında bulunan, konkav inferior yüzeyi olan sıkı, oval şekilli, vaskülarizasyonu ve innervasyonu olmayan bir fibröz dokudur. İki kemik arası sürtünmeyi azaltır ve kondile gelen kuvvetlerin eşit dağılımını sağlar. Disk, anteriorda eklem kapsülü ve lateral pterygoid kasla, lateral ve medialde kondil kutuplarıyla, posteriorda ise kapsül ve retrodiskal dokular ile bağlantı sağlar. Lateral ve medialde kondil kutuplarıyla bağlanması diskin kondil ile hareket etmesini ve mediolateral yönde stabilitesini sağlar^{4,5,7}.

Disk, eklem boşluğunu sinoviyal sıvı ile dolu üst boşluk (diskotemporal boşluk) ve alt boşluk (diskomandibular boşluk) olmak üzere iki kompartmana ayırır. Anatomik olarak anterior, orta ve posterior bant olmak üzere üç bölümde incelenebilir. Orta kalınlıkta olan anterior bant ağız kapalıyken kondilin hemen önünde yer alır. Diskin en ince bölümü olan orta bant, sentrik konumda kondilin anterosuperior dışbükey bölümünde yer alır. En kalın ve en geniş bölge olan posterior bant, damar ve sinirden zengin bilaminar alan içine girer. Diskin şekli, kondil ve mandibular fossanın morfolojisine göre değişkenlik gösterebilir^{4,5,7}.

2.2.3. Retrodiskal Dokular (Bilaminar Bölge)

TME'nin posteriorunda, kalın, yoğun damar, sinir ve yağ dokusu içeren bağ dokudur. Üst ve alt tabaka olmak üzere iki kısımda incelenir. Üst tabaka glenoid fossanın üst arka duvarına ve skuamotimpanik fissüre tutunur. Kapanışın ilk safhasında diskin geri çekilmesinden sorumludur ve aşırı translasyon hareketi sırasında diskin yer değiştirmesini engeller. Gevşek yapıda esnek kollajen liflerden, yağ dokusu ve kan damarlarından oluşur. Alt tabaka, artiküler yüzeylerin altına, kondil boynuna yapışır. Üst tabakaya göre daha sıkı kollajen lifler içerir. Diskin kondil üzerindeki stabilitesinden sorumludur. Her iki tabakadaki lifler diskin orta ve posterior bandındaki liflerle iç içe geçer. İki tabaka arasında damar ve sinirden zengin, gevşek bağ dokusu içeren, posteriorda kapsüler ligamente bağlanan orta tabaka bulunur. Retrodiskal dokuda bulunan venöz pleksus ağız açılması sırasında kanla dolar ve normal hacminin 4-5 katına ulaşır. Bu değişim eklemin beslenmesi ve kayganlığı için büyük önem taşır^{6,7,8}.

2.2.4. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

Eklem kapsülünün iç yüzü, alt ve üst eklem boşluğunun yüzeyleri sinoviyal membranla kaplıdır. Sinoviyal membran retrodiskal dokunun anteriorunda bulunan saçaklar ile eklem boşluklarını sinoviyal sıvı ile doldurur. Üst eklem boşluğunda sinoviyal sıvı miktarı 1.2 ml iken alt boşluktaki sıvı miktarı 0.9 ml'dir. Sinoviyal sıvı, plazma proteinleri ve yüksek konsantrasyonda hyaluronik asit içeren bir zengin plazma filtratıdır. Hyalin kartilajla kaplı diğer sinoviyal eklemlerin aksine TME yüzeyleri, yoğun fibröz bağ dokusu olan fibrokartilaj ile kaplıdır. Fibröz doku, yaşa bağlı kartilaj bozulmalarına karşı daha dayanıklıdır ve fonksiyonel stresler karşısında rejenerasyon ve remodelasyon özelliğine sahiptir. Özellikle eklem kartilajına yakın olan bazı sinoviyal hücrelerin, kondrositlere farklılaşma kapasitesine sahip olduğu düşünülmektedir. Sinoviyal sıvı, vaskülerize olmayan eklem dokularının besin ve metabolik ihtiyaçlarını karşılar ve metabolik artıkların ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar. Özellikle içerdiği bir glikozaminoglikan olan hyaluronik asit, nedeniyle fonksiyon sırasında eklem yüzeyleri arasında kayganlaştırıcı görevi görür ve sürtünmeyi azaltmaya yardımcı olur. Artiküler yüzeylerin lubrikasyonu; eklem hareketleri sırasında yer değiştiren sinoviyal sıvı ve artiküler yüzeylere absorbe olan sinoviyal sıvının basınç altında serbest kalması ile sağlanır^{1,7,9}.

2.2.5. Eklem Ligamanları

2.2.5.1. Fonksiyonel Ligamanlar

2.2.5.1.1. Kollateral Ligaman (Diskal Ligaman)

Eklem diskini mandibular kondile bağlar. Medial ve lateral diskal ligaman olmak üzere iki tane kollateral ligaman vardır. Eklem diskinin medialini ve lateralini kondilin medial ve lateral kutuplarına bağlar. Bu bağlar, eklemi üst ve alt eklem boşluklarına ayırır. Eklem diskinin kondilden uzaklaşmasını engeller ve kondille uyum içinde hareketini sağlar. Diskin eklem yüzeyinde öne ve arkaya dönmesine izin vererek TME'nin menteşe hareketinde görev alır. Diskal bağlar vaskülerizedir ve innerve edilir. Eklem konumu ve hareketi hakkında bilgi sağlar^{1,2,5}.

2.2.5.1.2. Kapsüler Ligaman (Eklem Kapsülü)

Temporomandibular eklem tamamı kapsüler ligaman ile çevrelenmiştir. Üstte temporal kemiğin artiküler yüzeyine, altta kondile, posterorda bilaminar bölgeye tutunur. Önde üst lateral pterygoid kas lifleriyle, medial ve lateralde diskal ligamentle kaynaşır. Kapsüler ligaman, eklem gelen medial, lateral ve inferior kuvvetlere engel olur ve sinoviyal sıvıyı üst ve alt eklem boşluğunda tutar. Anterior ve posterorda ince, lateralde ise kalındır. Kapsüler bağın innervasyonu iyidir ve üzerinde bulunan reseptörler eklem konumu ve hareketiyle ilgili proprioseptif girdi sağlar^{1,2,5}.

2.2.5.1.3. Temporomandibular Ligaman (Lateral Ligaman)

Eklem kapsülünün lateralinde bulunur. Dışta oblik ve içte horizontal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Büyük kısım olan dış oblik kısım zigomatik prosesin posteriorundan ve artiküler tuberkülden başlar. Posteroinferior yönde devam ederek kondil boynunun posterioruna bağlanır. Ağız açıklığını sınırlar. İç horizontal kısım artiküler tüberkülden başlar, horizontal olarak ilerleyerek kondilin lateraline ve diske bağlanır. Diskin ve kondilin posteriora hareketini sınırlar^{1,2,5}.

2.2.5.2. Aksesuar Ligamanlar

2.2.5.2.1. Sfenomandibular Ligaman

Meckel kıkırdağı kalıntısından oluşur. Sfenoid kemiğin spinasından başlar ve mandibula lingulaya uzanır. Mandibular hareket üzerinde önemli bir sınırlayıcı etkisi yoktur. Lateral pterygoid kasın aktivasyonu sırasında bir dönme noktası olarak görev alır ve böylece mandibulanın translasyonuna katkıda bulunur^{1,2,5}.

2.2.5.2.2. Stilomandibular Ligaman

Derin servikal fasyanın kalınlaşmasıyla oluşur. Stiloid çıkıntından başlayıp mandibula angulusun posterioruna uzanır ve medial pterygoid kasın fasyasıyla karışır. Mandibulanın aşırı protrüzyonunu engeller ve sfenomandibular bağa benzer şekilde dönme noktası olarak işlev görür^{1,2,5}.

2.2.6. Çiğneme Kasları

Mandibulaya direk ve indirekt bağlı toplam 12 kas mandibula hareketine etki etmektedir. Çene hareketini etkileyen kaslar anatomik pozisyona göre supramandibular ve inframandibular olarak iki gruba ayrılabilir⁵.

2.2.6.1. Supramandibular Kaslar

Mandibulanın ramus ve kondil boynuna bağlanan temporal, masseter, medial pterygoid ve lateral pterygoid kas olan dört büyük çiğneme kas, supramandibular kas grubunu oluşturur. Mandibular sinir tarafından innerve edilirler⁵.

2.2.6.1.1. Massater Kası

Masseter, zigomatik kemikten başlayan ve mandibula ramusa doğru uzanan dikdörtgen bir kastır. Çeneyi kapatan elevatör kaslardandır. Yüzeyel ve derin olmak üzere iki ayrı bölümden oluşur ve birbirinden farklı işlevleri vardır. Yüzeyel kısım zigomatik arkın ön 2/3 kısmından başlar. Alt ve arkaya uzanarak mandibula angulusa ve ramusun lateral ve alt kısmına uzanır. Yüzeyel kısmı ayrıca mandibulanın protrüzyonuna katkı sağlar. Derin kısım ise zigomatik arkın medialinden ve 1/3 posterior alt kısmından, mandibula ramusun üst dış bölümüne ve koronid procese uzanır. Ağırlıklı olarak dikey yönde uzanan liflerden oluşur. Derin kısım mandibula protrüzyonda iken dişler sıkıldığında, kondili artiküler tüberküle stabilize eder^{2,5}.

2.2.6.1.2. Temporal Kas

Yelpaze şeklinde büyük bir kastır. Temporal fossa ve kafatasının lateral yüzünden başlar. Zigomatik arkta geçerek koronoide ve mandibula ramusun anterioruna yapışır. Liflerinin yönüne göre ön, orta ve arka olmak üzere üç bölümde incelenir. Ön kısım, neredeyse dikey olarak uzanan liflerden oluşur. Orta kısım, kafatasının laterali yönü boyunca eğik olarak ilerleyen lifler. Arka kısım, yatay olarak ilerler ve zigomatik kemiğin altından ilerleyerek diğer temporal kas lifleriyle birleşir. Temporal kas kasıldığında mandibulayı yükseltir ve dişler birbirine temas eder. Ön kısım kasılması mandibulanın kapanmasını sağlar. Orta kısmın kasılması kapanmayı ve retrüzyonu sağlar. Arka kısmın işlevi tartışmalıdır. Kas liflerinin açılması değiştiğinden temporal kas, kapanma hareketlerini koordine edebilir. Bu nedenle mandibulanın önemli bir konumlandırma kasıdır^{2,5}.

2.2.6.1.3. Medial Pterygoid Kas

Medial pterygoid iki bölümde incelenir. Derin kısmı, lateral pterygoid plağın medial yüzeyinden, yüzeysel kısmı palatin kemiğin pyramidal prosesinden ve tuber maksilladan başlar ve aşağıya, geriye ve dışarıya doğru ilerleyerek angulusun iç yüzeyine bağlanır. Kapanma ve mandibula protrüzyonuna katkı sağlar. Tek taraflı kasılmayla, mandibulanın aynı tarafa lateral hareketi sağlanır^{2,5}.

2.2.6.1.4. Lateral Pterygoid Kas

Alt lateral pterygoid ve üst lateral pterygoid olarak iki bölümden oluşur.

2.2.6.1.4.1. Alt Lateral Pterygoid

Alt lateral pterygoid, lateral pterygoid plağın dış yüzeyinden başlar. Geriye, yukarıya ve dışarıya doğru uzanarak kondil boynuna yapışır. Sağ ve sol alt lateral pterygoidler aynı anda kasıldığında, kondiller artiküler eminenssten aşağıya doğru çekilir ve çene açılır. Tek taraflı kasılmayla, mandibulanın karşı tarafa lateral hareketi sağlanır. Bu kas, mandibular depressor kaslarla birlikte çalıştığında, mandibula açılır ve kondiller, artiküler eminens üzerinde ileri ve aşağı kayar^{2,5}.

2.2.6.1.4.2. Üst Lateral Pterygoid

Üst lateral pterygoid, alt lateral pterygoid kasta önemli ölçüde daha küçüktür. Büyük sfenoid kanadın infratemporal yüzeyinden başlar ve yatay, geriye ve dışa doğru uzanarak eklem kapsülü, disk ve kondil boynuna yapışır. Üst lateral pterygoidin disk bağlantısı tartışmalıdır. Bazı yazarlar hiçbir bağlantı olmadığını bildirirse de çoğu çalışma üst lateral pterygoidin diske bağlandığını ortaya koymaktadır. Alt lateral pterygoid açılma sırasında aktifken, üst lateral pterygoid inaktif kalır ve yalnızca elevatör kasları ile birlikte aktif hale gelir. Üst lateral pterygoid kas ağız kapatılırken, retrüzyonda ve laterotruzyonda aktiftir, bu hareketler sırasında kondil-disk kompleksini devamlı olarak eminensin eğimine karşı tutmaya çalışır^{2,5}.

2.2.6.2. İnframandibular Kaslar

İnframandibular grup, dört suprahoid kası (digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid) ve dört infrahyoid kası (sternohyoid, omohyoid, sternothyroid ve tirohyoid) içerir⁵.

Suprahoid kaslar mandibula ve hyoid kemik arasında uzanır. Mandibula, supramandibular kas grubu tarafından sabitlenmişse hyoid kemiği kaldırmaya, hyoid kemik infrahyoidler tarafından sabitlenmişse mandibulayı açmaya yarar.^{2,5}

Sternohyoid, omohyoid, sternotiroid ve tirohyoid kaslardan oluşan infrahyoid grup, üstte hyoid kemiğe ve aşağıdan sternum, klavikula ve skapulaya bağlanır. Bu kas grubu, hyoid kemiği aşağı çekerek veya sabit tutarak ağzın açılmasına katkı sağlar^{2,5}.

2.2.7. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu

Temporomandibular eklem zengin bir arter ağıyla çevrilir. Primer olarak anteriorda orta meningeal arterden, posteriorda yüzeyel temporal arterden ve inferiorda maxillar arterden beslenir. Ayrıca derin aurikuler, anterior timpanik ve yükselen faringeal arter TME'nin beslenmesine katkı sağlar. Bölgenin venöz drenajı; süperfisiyal temporal ven, maxillar ven ve pterygoid plexus tarafından sağlanır^{1,5}.

2.2.8. Temporomandibular Eklem İnervasyonu

Temporomandibular eklemnin duysal ve motor innervasyonu trigeminal sinir tarafından sağlanır. Kapsül boyunca duysal innervasyonu esas olarak mandibular sinirin arka kökünden ayrılan aurikulotemporal sinir sağlar. Mandibular sinirin ön kökünden ayrılan masseterik sinir ve derin temporal sinir innervasyona yardımcı olur. Ayrıca TME'de

innervasyonu sağlayan bu sinirlerin çoğu vazomotor ve vazosensitif olduğu için sinoviyal sıvı salgılanmasında rol aldığı düşünülmektedir^{1,2,4}.

2.2.9. Artiküler Yüzey Histolojisi

Kondil ve mandibular fossanın artiküler yüzeyi; artiküler, proliferatif, kartilaj ve kalsifiye olmak üzere dört bölgeden oluşur.

2.2.9.1. Artiküler Bölge

Bu bölge mandibular fossa ve kondil başının en yüzeyel katmanıdır. Fonksiyonel yüzeyi oluşturur. Diğer sinovyal eklemlerin aksine bu katmanda yoğun fibröz bağ dokusu bulunur. Bu yoğun fibröz bağ dokusu hyalin kartilaja göre yaşlanmadan daha az etkilenir. Ayrıca kanlanması daha az olmasına rağmen rejenerasyon ve yeniden şekillenme yeteneği daha fazladır.

2.2.9.2. Proliferatif Bölge

Özellikle kondil başında fibrokartilaj tabakanın altında farklılaşmamış mezenkimal kök hücrelerin bulunduğu bölgedir. Fonksiyonel kuvvetlerin etkisiyle kemik veya kartilaj dokuya dönüşebilir. Morfolojideki değişiklikler bu bölgede görülür.

2.2.9.3. Fibrokartilajinöz bölge

Çapraz demetler halinde bulunan kollajen liflerden oluşur. Baskı ve lateral kuvvetlere karşı direnç sağlar.

2.2.9.4. Kalsifiye bölge

Kondrosit, kondroblast ve osteoblastlardan oluşan en derin bölgedir.

2.2.10. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği

Temporomandibular eklem hem rotasyon hem de translayon hareketi yapan sinoviyal gingylomoartridial bir eklemdir. Mandibulanın serbest hareketleri bilateral alt ve üst eklemler olarak üzere dört ayrı eklem ile sağlanır. Üst eklem translasyon, alt eklem ise rotasyon hareketini sağlar².

Kondil-disk kompleksinin oluşturduğu alt eklem, rotasyon hareketinden sorumludur. Disk, lateral ve medial diskal bağlarla kondile sıkıca bağlandığından, bu yüzeyler arasında sadece rotasyon hareketi sağlanır. Rotasyon hareketiyle 2,5 cm'ye kadar ağız açıklığı sağlanabilir. Artiküler fossa ve kondil-disk kompleksinin oluşturduğu üst eklem, translasyon hareketinden sorumludur. Üst eklemden diskin artiküler fossaya sıkı

bağlanmaması translasyon hareketine izin verir. Üst eklemin translasyonu yaklaşık 1.5 cm ileri ve lateral hareket sağlanabilir^{1,2}.

Eklem yüzeyleri arasında yapısal bağlantı olmadığından eklem stabilitesi için sürekli temas sağlanmalıdır. Eklemin stabilitesi, elevator kasların sürekli aktivitesi ile sağlanır. Kas aktivitesi arttıkça, kondil, disk ve artiküler fossa arasında basınç artar. Kondil, eklem diskinin iki kalın bölgesi arasındaki ara bölge üzerinde konumlanır. Eklem arası basınç arttıkça, disk ve kondilin uyumu artar. Diskin morfolojisi ve artan basınç, translasyon sırasında disk ve kondilin uyumlu hareketini sağlar².

Disk; anteriorda ön kapsüler bağ ile, posteriorda inferior retrodiskal lamina ile kondile bağlanır. Kollajen liflerden oluşan bu bağlar gerilmez ve disk kondil hareketinden birincil olarak sorumlu değildir^{2,4}.

Çenenin açılması rotasyon hareketiyle başlar ve translasyon hareketiyle devam eder. Alt lateral pterygoid kas kasılır ve disk-kondil arasındaki kollateral bağlar etkisiyle rotasyon hareketi gerçekleşir. Rotasyon sırasında disk pasif olarak anteriora taşınır. Açılma sırasında üst retrodiskal lamina diskin anteriora hareketini sınırlar. Ayrıca retrodiskal dokuda bulunan venöz pleksusun genişlemesiyle negatif basınç oluşur^{1,2,4}.

Çenenin kapanmasından temporal, masseter, medial pterigoid ve üst lateral pterigoid kaslar sorumludur. Kaslar, kondili posteriora çeker ve diğer yapılar diskin posteriora hareketine rehberlik ederler. Kapanmanın ilk aşamasında diskin posteriora hareketinden üst retrodiskal lamina sorumludur. Orta aşamada diskin posterior bölgesinin dış bükey şekli sayesinde kondil ve disk pasif olarak posteriora taşınır. Son aşamada ise gerilen inferior retrodiskal lamina, disk ile kondilin beraber hareket etmesini sağlar^{2,4}.

Tek taraflı çiğneme sırasında kontralateral eklemden basınç artar, ipsilateral eklemden ise azalır. Üst lateral pterygoid kas, ipsilateral eklem diskini öne konumlandırarak, diskin daha kalın arka bölümüyle kondilin temasını sağlar ve çiğneme sırasında eklemin stabilitesini artırır².

2.3. Temporomandibular Eklem Hastalıkları Sınıflaması

American Academy of Orofacial Pain ile International Headache Society'in⁹ birlikte yaptığı sınıflamaya göre;

I. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARI

1.Eklem ağrısı

a.Artralji

b.Artrit

2.Eklem bozuklukları

a.Disk bozuklukları

i. Redüksiyonlu disk deplasmanı

ii. Redüksiyonlu disk deplasmanı-aralıklı kilitlenme ile

iii. Redüksiyonsuz disk deplasmanı-ağız açma kısıtlılığı ile

iv. Redüksiyonsuz disk deplasmanı-ağız açma kısıtlılığı yok

b.Disk bozuklukları dışında hipomobilité bozuklukları

i. Adezyonlar/ Yapışıklık

ii.Ankiloz

1.fibröz

2.ossöz

c.Hipermobilité bozuklukları

i.Dislokasyonlar

1.subluksasyon

2.luksasyon

3.Eklem hastalıkları

a.Dejeneratif eklem hastalığı

i. Osteoartrit

ii.Osteoartroz

- b.Sistemik artritler
- c.Kondiloz/ İdiopatik kondil rezorbsiyonu
- d.Osteokondritis dissekans
- f.Neoplazm
- g.Sinoviyal kondromatozis

4.Kırıklar

5.Konjenital/ gelişimsel bozukluklar

- a.Aplazi
- b.Hipoplazi
- c.Hiperplazi

II. ÇİĞNEME KAS BOZUKLUKLARI

1.Kas ağrısı

- a.Miyalji
 - i.*Lokal miyalji*
 - ii.*Myofasiyal ağrı*
 - iii.*Yansıyan myofasiyal ağrı*

- b.Tendinit
- c.Myozit
- d.Spazm

2.Kontraktür

3.Hipertrofi

4.Neoplazm

5.Hareket bozuklukları

- a. Orofasiyal diskinezi
- b. Oromandibular distoni

6.Sistemik/ santral ağrı bozukluklarına bağlı çiğneme kas ağrısı

- a. Fibromiyalji / yaygın ağrı

III.Baş Ağrısı

1. Temporomandibular bozukluklara bağlı baş ağrısı

Okeson JP, Welden Bell¹⁰ tarafından geliştirilen temporomandibular bozukluklar (TMB) sınıflamasını modifiye ederek çiğneme kası bozuklukları, TMB'ler, kronik mandibular hipomobilité ve gelişimsel bozukluklar olmak üzere benzer klinik özelliklere sahip dört kategoriye ayırmıştır. Bu kategorilerin her birini uygun tedavinin belirlenebilmesi için klinik farklılıklarına göre ayırmıştır².

I. ÇİĞNEME KASI BOZUKLUKLARI

1.Koruyucu Kasılma

2.Lokal Kas Ağrısı

3.Miyofasiyal Ağrı

4.Myospazm

5.Santral Etkili Miyalji

II. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM BOZUKLUKLARI

1.Kondil-Disk Kompleksinde Düzensizlik

- a.Disk Deplasmanı
- b.Redüksiyonlu Disk Deplasmanı
- c.Redüksiyonsuz Disk Deplasmanı

2.Eklem Yüzeyi Yapısal Bozuklukları

- a. Şekil Değişiklikleri
 - i. Disk
 - ii. Kondil

iii. Fossa

b. Adezyon

i. Disk-Kondil

ii. Disk-Fossa

c. Subluksasyon (Hiper mobilite)

d. Spontan Dislokasyon

3. TME'nin İnflamatuvar Hastalıkları

a. Sinovit / Kapsülit

b. Retrodiskit

c. Artrit

i. Osteoartrit

ii. Osteoartroz

iii. Poliartrit

d. İlgili Yapıların İltihabi Rahatsızlıkları

i. Temporal Tendinit

ii. Stylomandibular ligament inflamasyonu

III. KRONİK MANDİBULAR HİPOMOBİLİTE

1. Ankiloz

a. Fibröz

b. Kemik

2. Kas Kontraktürü

a. Miyostatik

b. Miyofibrotik

3. Koronoid Engelleme

IV. GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

1. Konjenital ve Gelişimsel Kemik Bozukları

- a. Agenezis
- b. Hipoplazi
- c. Hiperplazi
- d. Neoplazi

2. Konjenital ve Gelişimsel Kas Bozuklukları

- a. Hipotrofi
- b. Hipertrofi
- c. Neoplazi

2.4. Osteoartrit

Osteoartrit; sıklıkla el, ayak veya omurga gibi ağırlık taşıyan eklemler başta olmak üzere tüm eklemlerde görülebilen, kartilaj, disk, sinoviyum ve subkondral kemikte değişikliğe yol açan kronik dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Temporomandibular eklem OA'sı TME'de görülen en yaygın artrit şeklidir. Ağrı, krepitasyon, fonksiyon kaybı, sinoviyal sıvıda azalma, eklem boşluğunun daralması, kartilaj kaybı, subkondral kemik ve disk değişiklikleri, ağız açıklığında kısıtlılık ve osteofit oluşumu ile karakterizedir. En sık görülen semptom ağrıdır. OA'nın gelişimi genellikle yavaş başlar ve zamanla hızlanır^{11,12,13}.

Osteoartrit, dünya çapında en yaygın kas iskelet sistemi hastalığıdır. 40 yaşından önce insidansı düşüktür ve genellikle travma sonrası görülür. Prevalans 40 ile 60 yaş arasında artar. Dünya çapında 60 yaş ve üzeri erkeklerin % 9,6'sında, kadınların % 18'inde semptomatik osteoartrit görülür. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 65 yaş ve üzeri yetişkinlerin % 60'ında elde, % 33'ünde dizde, % 5'inde kalçada yapısal OA görüldüğü bildirilmiştir^{11,14}.

Osteoartrit, primer ve sekonder olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Travma veya herhangi bir hastalığın eşlik etmediği idiyopatik OA'lar, primer OA olarak adlandırılır. Travma, eklem cerrahileri, konjenital ve gelişimsel hastalıklar, metabolik hastalıklar, endokrin hastalıklar, kalsiyum depo hastalıkları, diğer kemik ve eklem hastalıkları, endemik bozukluklar nedeniyle görülen OA'lar sekonder OA olarak adlandırılır¹⁵.

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi etiyolojisinde herhangi bir lokal veya sistemik faktörün olmadığı TME OA'yu birincil, önceki bir travmatik olay veya hastalık ile ilişkili TME OA'yı ikincil olarak kategorize etmiştir¹⁶.

Temporomandibular eklem artritleri, düşük enflamatuvar (osteoartrit, posttravmatik artrit) veya yüksek enflamatuvar (romatid artrit, yetişkin ve juvenil artrit, Gout artrit, psöriatik artrit, lupus eritematozus, ankilozan spodilit, Reiter sendromu, ülseratif kolit ile ilişkili osteoartrit) tip olarak sınıflandırılabilir. Osteoartrit gibi düşük enflamatuvar tip artritler, eklem yüzeyinin matriksinde başlar ve subkondiler kemik ve kapsülü etkiler. Fonksiyonel aşırı yüklenme nedeniyle eklem kartilajının dejenerasyonu sonucu oluşur. Düşük enflamatuvar tip artrit olan hastalar, sinoviyal sıvıda düşük lökosit sayılarına ve düşük seviyeli inflamatuvar aktivite ile uyumlu laboratuvar bulgularına sahiptir. Etkilenen eklemlerde radyolojik görüntülemeye fokal dejenerasyon gözlenir. TME'nin düşük inflamatuvar artritik rahatsızlıkları erken evrelerde uygun şekilde yönetilirse nadiren cerrahi müdahale gerektirir¹³.

Osteoartritin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, genellikle eklem mekanik olarak aşırı yüklenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. TME OA'nın etiyolojisinde fonksiyonel aşırı yük, parafonksiyon, stabil olmayan oklüzyon, travma ve internal bozukluklar yer alır. Temporomandibular eklem, fonksiyon ve oklüzyon arasındaki dengeyi sağlayan remodelasyon kapasitesinin azalması, eklem yüzeylerinde dejeneratif değişikliklere neden olur. Osteoartrit, yaygın olarak redüksiyonsuz disk deplasmanı ve disk perforasyonu ile ilişkilidir. Diskin perforasyonu veya deplasmanı sonucu kondil ve fossanın sürtünmesi eklem yüzeylerinin yıkımına neden olur. Yaş ve sistemik hastalıklar (otoimmün bozukluklar, beslenme bozuklukları, hormonal faktörler, enfeksiyon hastalıkları, endokrin bozukluklar) gibi faktörlerde eklem adaptasyon kapasitesini azaltır^{9,12,13,17,18}.

2.4.1. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Patogenezi

Osteoartritin en belirgin özelliği kartilaj kaybı ve subkondral kemik sklerozudur. Osteoartrit histolojik olarak, kartilaj yüzeyinin parçalanması, kondrositlerin kümeleşmesi, kartilajda dikey yarıklar, değişken kristal birikimi ile karakterizedir. Ayrıca osteoartrit, subkondral kemiği, bağları, eklem kapsülünü, sinoviyal membranı ve peri-artiküler kasları da etkiler¹⁴.

Dejeneratif TME hastalıklarının patogenezinde aşırı mekanik stres sonucu eklem dokularında moleküllerin mekanik olarak bozulmasıyla gelişen homolitik fisyon süreci,

hipoksi-reperfüzyon mekanizması, kayma stresinin neden olduğu fosfolipit katabolizması ve mitokondride elektron taşıma zincirinin ayrılması sonucu oluşan serbest radikallerin etkili olduğu düşünülmektedir. Serbest radikallerin ekstrasellüler matriks (ESM) bileşenlerine etkileri sonucu inflamasyon süreci başlar¹⁹.

Temporomandibular eklem osteoartriti patogenezi, başlangıç ve onarım aşaması, erken aşama, orta aşama ve geç aşama olmak üzere 4 aşamada incelenebilir. OA'nın ilk aşamalarında kondrositlerin metabolik aktivitesi artar ve kondrosit proliferasyonu izlenir. ESM bileşenlerinin sentezi ve artan proteaz aktivitesinden dolayı ESM bileşenlerinin yıkımı arasında denge bulunur. Temporomandibular eklem kartilajının ESM bileşenlerinin sentezi ve yıkımı arasındaki dengenin mekanik, biyokimyasal, enflamatuvar veya immünolojik etkilere bağlı olarak bozulması kartilaj yıkımı ile sonuçlanır²⁰.

Osteoartritin erken evrelerinde, sağlıklı kartilajda kollajen fibrilleri çevreleyen proteoglikanların kaybı görülür. Bu proteoglikan kaybı, kollajen fibrillerin yıkımını hızlandırır ve kartilajın su içeriğinin azalmasına ve bunun sonucunda da direnç ve esneklik gibi biyomekanik özelliklerinin kaybına neden olur. Kondrositler daha büyük mekanik yüklere maruz kalır ve böylece osteoartritik süreç hızlanır²⁰.

Ekstrasellüler matriksin yıkım ürünleri sinoviyal sıvıya difüze olur ve sinoviyal A hücreleri tarafından fagosite edilerek sinovite neden olur. Sinoviyal A hücreleri bağ doku aktivasyon peptidi (CTAPs) ile sinoviyal B hücrelerini uyarak proteoglikan sentezini indükler. Ayrıca interlökin-1(IL) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ile sinoviyal B hücrelerinde proteaz, araşidonik asit metabolitleri, fibronektin ve kollajen sentezini indükler. IL-1 ve TNF- α ile kondrositleri uyarak proteazlar, araşidonik asit metabolitleri, IL-6 ve IL-8 sentezini uyarır. Büyüme faktörlerinden fazla artan sitokin miktarı, kondrositler tarafından üretilen proteazlar ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizliğin devam etmesine ve hatta şiddetlenmesine neden olur. Sonuç olarak, daha fazla kartilaj hasarına yol açan bir kısır döngü oluşur. Ayrıca sinovit nedeniyle artan eklem içi basınç, vaskülarizasyonu bozarak kondrosit beslenmesini etkiler. Genellikle ilk klinik semptom sinovit oluşumundan sonra görülür. Osteoartritin başlangıç ve onarım aşamasında artroskopide şişlik, kartilajda yumuşama, yüzeysel fibrilasyonlar görülebilir. Klinik olarak ağrı ve ağız açıklığında azalma görülebilir. Ayrıca OA'nın başlangıç ve onarım aşamasındaki kartilaj değişiklikleri yıllarca asemptomatik kalabilir. Bununla birlikte, genelde OA ilerler ve klinik semptomlar gösterir²⁰.

Temporomandibular eklem OA'sının ara aşamasında, ESM bileşenlerinin sentezi azalır. Bu esnada proteazların sentezi ve aktivitesi artmaya devam eder. Bu da eklem kartilajının bozulmasına ve kaybına neden olur. Histolojik olarak fibrilasyon (dikey ayrılma), yatay ayrılma, kartilaj incilmesi, kondrisit kümeleşmesi, dejenerasyonu ve nekrozu, kollajen ağında düzensizlik ve proteoglikan kaybı görülür. Eklem yüzeyinin bozulması, redüksiyonlu veya redüksiyonsuz disk deplasmanı gelişmesine neden olabilir. Sinoviyal membran hipervaskülerize, hipertrofik veya fibrotik görünebilir. OA'nın ara aşamasında klinik olarak ağrı, ağız açıklığında kısıtlılık ve disk deplasmanı varsa eklem sesleri görülebilir²⁰.

Temporomandibular eklem osteoartritinin geç aşamasında su, proteoglikanlar ve kollajen dahil olmak üzere birçok ESM bileşeninin içeriği azalır. TME OA'nın geç aşamasında histolojik olarak kartilajda aşırı fibrilasyon, kollajen ağında düzensizlik ve parçalanma, kondrosit nekrozu ve subkondral kemikte aşınma görülür. Artroskopik olarak yoğun fibrilasyon, diskte yer değiştirme ve perforasyon görülebilir. Klinik olarak ağrı, ağız açıklığında kısıtlılık ve eklem sesleri görülebilir²⁰.

Temporomandibular osteoartritte ilk değişiklikler eklem kartilajında meydana gelse de tüm eklem yapıları etkilenir. Subkondral kemik, genellikle OA'nın erken evresinde değişiklikler gösterir. Subkondral kortikal kemik; kalsifiye kartilaj ile alttaki trabeküler kemik arasında bulunur. Eklem kartilajındaki bozukluklar nedeniyle subkondral kemiğe gelen yükün artmasına bağlı olarak subkondral kemikte kalınlaşma görülür. Osteoartritte hem kortikal plağın hem de trabeküler kemiğin yapısında ve bileşiminde belirgin değişiklikler görülür. Osteoartritte endokondral ossifikasyonun özelliklerinin yeniden başlaması ve vasküler penetrasyon, osteofitlerin ve subkondral kistlerin oluşumuna neden olur. Kemik iliği boşluklarının subkondral kistleri ve fibrozu sıklıkla OA'nın geç evresinde görülür. Bu lezyonlar, kartilaj hasarının en şiddetli olduğu bölgelerde görülür. Subkondral kemiğin innervasyonunun fazla olması ağrı oluşumuna katkıda bulunur. TME OA'da eklem kapsülü genellikle kalınlaşır ve kapsülit görülebilir^{20,21}.

2.4.2. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Klinik Özellikleri

Temporomandibular eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerin en yaygın semptomu peri-auriküler bölgede görülen ağrıdır. Ağrı genellikle sabittir, ancak öğleden sonra veya akşamları ağrının şiddeti artar. Ağrı, eklemi çevreleyen yumuşak dokulardan, çiğneme kaslarının bir savunma mekanizmasını olan koruyucu refleks spazmından ve eklem

kartilajının hemen altındaki bölgedeki kemik hasarından kaynaklanır. Kondilin palpasyonu ve eklem manüel yüklenmesi ağrıyı artırır. Temporomandibular eklem osteoartritinin diğer yaygın ve önemli semptomları; fonksiyon kaybı, ankiloz, eklem stabilitesinin azalması, patolojik kemik yıkımı nedeniyle kondil yüksekliğinin azalması sonucu oluşan apertognati ve fasiyal deformitedir. Osteoartritin uzun süre devam etmesi sonucu krepitasyon görülebilir. Ayrıca osteoartritin asemptomatik ilerleyeceği unutulmamalıdır^{2,12,13,18}.

2.4.3. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Görüntüleme Yöntemleri

Temporomandibular eklem osteoartritinde tanı genellikle geç evrede belirgindir. Dejeneratif eklem bozukluğu olan hastalarda ilk semptomun TME ağrısı ve mandibular disfonksiyon olması tanıyı zorlaştırır. Klinik muayene ve öykü (alışkanlıklar, parafonksiyon) TME OA tanısında etkilidir ancak semptomlar ile arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığında radyolojik görüntülemeler tanıya yardımcı olabilir¹⁷.

Panoramik radyografiler, TME OA teşhisi için kullanılan basit ve düşük maliyetli bir yöntem olmasına rağmen hastalığın erken aşamalarında çok az bilgi sağlarlar¹².

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KİBT), TME kemik yapılarının değerlendirilmesinde etkilidir. TME OA radyografik bulguları; osteofitler (kondil yüzeyinde kemik büyümeleri), psödokistler (subkortikal bölgede lokalize osteolitik, iyi sınırlı lezyonlar), erozyon (korteks ve subkortikal kemikte yoğunluğu azalmış alanlar), skleroz ve konveks kondil başının düzleşmesidir^{18,22}.

Manyetik rezonans görüntüleme TME diskinin pozisyonunu ve morfolojisini belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir. TME OA'lı hastalarda eklem diskinde perforasyon, dehidratasyon nedeniyle küçülme, bikonveks yapının değişmesi görülebilir¹⁸.

Tempromandibular eklem osteoartritinde radyografik belirtiler genellikle 6 aydan uzun süre semptomları bulunan hastalarda görülür. Bu nedenle erken aşama osteoartrit vakalarında radyografiler normal görünebilir ve tanıyı doğrulamada yardımcı olmayabilir².

2.4.4. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Tedavileri

Temporomandibular eklem OA'sının tedavi yöntemleri arasında non-invaziv, minimal invaziv, cerrahi müdahale ve kurtarma prosedürleri bulunur. Temporomandibular eklem OA tedavisinin amaçları; fonksiyonu sağlamak, eklem ve kas ağrılarını azaltmak, hasarının ilerlemesini ve hastalıkla ilişkili morbiditeyi önlemek, hastaların yaşam kalitelerini iyileştirmektir. TME OA'nın cerrahi yönetimine ilişkin karar hastaların non-

invaziv tedaviye yanıtına ve mandibula form ve fonksiyonun hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine dayanmaktadır¹³.

2.4.4.1. Non-İnvaziv Tedavi

Osteoartrit tedavisinin ilk aşamalarında genel enflamatuvar yanıtı azaltmak için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) kullanılır. Antiinflamatuvar süreci hızlandırmak için 5-7 gün oral kortikosteroidler sonrası NSAİD reçete edilebilir. Kas gevşeticiler, koruyucu kas kasılmasının neden olduğu ağrıların azalmasında yardımcı olabilir¹³.

Temporomandibular eklem kaynaklı ağrının yaygın tedavilerinden biri de oklüzal splintlerdir. Oklüzal splintler; kas hiperaktivitesine ve brüksizme bağlı eklem yükünü ve çiğneme kası kaynaklı ağrıları azaltmada etkili bir apareylerdir. Oral splintler aynı zamanda eklem bölgesindeki şikayetlerin kaynağını ayırt etmeye ve uygun oklüzyonun belirlenmesine yardımcı olur^{13,18}.

Fizik tedavi; semptomları azaltmayı, fonksiyonun geri kazanılmasını ve iyileşmiş hastaların mevcut durumlarını sürdürme konusunda eğitmeyi amaçlamaktadır. Fizik tedavi yöntemleri; yüzeysel ısı veya soğuk uygulaması, ultrason, fonoforez, elektrik uyarım, mikro akım elektriksel sinir uyarımı, transkutanöz elektriksel sinir uyarımı, iyontoforez, düşük seviyeli lazer tedavisi, yumuşak doku mobilizasyonu, pasif ve yardımcı kas germe, direnç egzersizleri ve postür eğitimidir¹⁸.

2.4.4.2. Minimal İnvaziv Tedavi

2.4.4.2.1. Enjeksiyon

Temporomandibular eklem İA enjeksiyonlarda en yaygın kullanılan maddeler hyaluronik asit, kortikosteroidler ve trombositten zengin plazmadır (PRP).

Hyaluronik asit; bağ dokusu ESM'sinde bulunur ve TME sinoviyal sıvısının makromoleküler bir bileşenidir. Eklem stabilizasyonu ve eklem yüzeylerinin beslenmesinde önemli rol oynar. Osteoartritte, hyaluronik asidin hem konsantrasyonu hem de moleküler ağırlığı azalır. Hyaluronik asit seyrelir, parçalanır ve sinoviyositler daha düşük moleküler ağırlıklı hyaluronik asit üretir. TMB'lerin tedavisinde tek doz veya tekrarlanan hyaluronik asit enjeksiyonları, artrosentez veya artroskopi gibi prosedürlerle birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır.^{18,23}

Kortikosteroidler, inflamasyonu baskılayan steroid hormonlardır. Lokal veya sistemik olarak uygulanabilir. Tekrarlayan intraartiküler (İA) steroid enjeksiyonları enfeksiyona, eklem kartilajı, tendon ve bağların tahrip olmasına neden olabilir. Toller'in²⁴ yaptığı klinik çalışma, TME'ye tek doz steroid enjeksiyonunun 30 yaşından büyük hastalarda yararlı olabileceğini göstermektedir. Düşük inflamasyonlu artritlik rahatsızlıkları olan hastalarda, İA steroid enjeksiyonları rutin olarak önerilmemektedir. Prednizolon trimetilasetat (25 mg), akut yüksek inflamasyon varlığında, 6 ay içinde en fazla iki kere uygulanmalıdır. İntraartiküler steroid enjeksiyonu sonrası dejeneratif sürecin aşırı aktivitesini ve eklem aşırı yüklenmesinden dolayı hızlanmasını önlemek için ağrısız sınırlar içinde aktiviteler önerilmelidir¹³.

Trombositten zengin plazma, santrifüje edilmiş kan örneklerinden elde edilir ve salin solüsyonu ile seyreltilerek kullanılır. Çalışmalar PRP'nin kondrositler ve kemik iliği kaynaklı mezenkimal stromal hücreler tarafından hücre proliferasyonunu ve kartilaj matriks üretimini uyardığını ve sinoviyositler tarafından hyaluronik asit üretimini arttırdığını göstermiştir²⁵.

2.4.4.2.2. Artrosentez / Artroskopi

Artrosentez, genellikle lokal anestezi altında iğneler veya küçük kanüller ile eklemi yıkamak ve ince yapışıklıkları gidermek için uygulanan minimal invaziv bir tekniktir. Temporomandibular eklem OA'sı patogenezinde çeşitli inflamatuvar mediatörler ve sitokinler önemli bir rol oynar. Artrosentez, eklem boşluğunu genişletmesini sağlayarak disk hareketliliğini sınırlayabilecek ince yapışıklıkları giderir ve eklemdaki inflamuar mediyatörleri uzaklaştırarak ağrının ve inflamasyonun azalmasını sağlar. Ayrıca artrosentez işlemi sonrası hyaluronik asit, kortikosteroidler veya trombositten zengin plazma enjeksiyonu uygulanabilir^{2,13}.

Artroskopi; TME bozukluklarının teşhisi ve tedavisi için son dönemlerde sık kullanılan etkili yöntemlerden biridir. Artroskop yardımıyla eklem iç patolojik durumun teşhisini sağlar. Ayrıca artroskopi ile çeşitli intrakapsüler bozuklukların cerrahi tedavileri gerçekleştirilebilir^{2,13}.

2.4.4.3. Cerrahi Tedavi

Diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen, şiddetli patoloji, ağrı ve disfonksiyona osteoartrit vakalarında (<%20) cerrahi tedavi endikedir. Cerrahi tedaviler arasında artroplasti, otojen hemiartroplasti, alloplastik hemiartroplasti, osteotomi, osteodistraksiyon ve total eklem protezleri gibi seçenekler bulunur. Temporomandibular eklem OA'sı yönetiminde cerrahi tedavi sonucu sinir, damar, kulak, parotis bezi, kafatasının tabanı ve orta kraniyal fossa gibi komşu yapılarda hasara neden olabilecek komplikasyonlar gelişebilir. Ayrıca cerrahi tedavi sonrası ankiloiz, enfeksiyon, fonksiyonel bozukluklar ve postoperatif ağrı artışı, kullanılan materyale karşı alerji gibi ikincil komplikasyonlar görülebilir^{17,26}.

2.5. Deneysel Osteoartrit Oluşturma Mekanizması

Deneysel OA oluşturmada; genetik olarak değiştirilmiş hayvanlar dahil doğal olarak oluşan OA modelleri, ameliyat veya diğer travmayı takiben gelişen eklem dejenerasyonu modelleri ve kondrotoksik veya proinflatuar maddelerin İA enjeksiyonu yoluyla geliştirilen modeller kullanılmaktadır^{27,28}. Kondrotoksik ve proinflatuar maddelerle OA; MIA, IL-1 veya TNF- α , kolajenaz, papaine ve fibronektin gibi ilaçların İA enjeksiyonu ile oluşturulur²⁹.

Sodyum monoiodoasetat (MIA), hücrel aerobik glikoliz yolunu parçalayan ve sonuç olarak, kondrositlerdeki gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenazı inhibe ederek hücre ölümünü indükleyen metabolik bir inhibitördür. Sodyum monoiodoasetatın İA enjeksiyonu, kondrositlerin sayısında bir azalmaya ve ardından insan OA'daki değişikliklere benzer olan histolojik ve morfolojik eklem değişikliklerine yol açar. Eklem kartilajındaki histopatolojik değişikliklere ek olarak İA MIA enjeksiyonu, sinoviyal membranda da histopatolojik değişiklikleri indükler^{28,30}.

2.6. Bifosfanatlar

Bifosfonatlar (BP), kemiğe güçlü bir afiniteye sahip ve kemik yıkımını inhibe eden ilaçlardır. Osteoporoz, Paget hastalığı, multiple myelom, kemik metastatik lezyonları ve malignite hiperkalsemisi gibi kemik ve kalsiyum metabolizması bozukluklarının tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır³¹.

Bifosfanatlar kimyasal olarak kalsiyum karbonatın çökmesini engelleyen pirofosfatlardan türetilirler. İlk günlerde, tekstil, gübre ve petrol endüstrilerinde korozyon önleyici, kompleks yapıcı maddeler ve su yumuşatıcı olarak kullanılmıştır. BP'ler; inorganik endojen pirofosfatın analoglarıdır ve merkezi karbona bağlı iki fosfat ile karakterizedir. BP'lerdeki P-C-P bağı pirofosfatlardaki P-O-P bağından farklı olarak hidrolize dirençlidir ve bu özellik sayesinde BP'ler on bir yıldan fazla yarılanma ömrüne sahiptir. BP'ler; kemik iliğinde osteoklast farklılaşmasını engelleyerek kemik yüzeyine osteoklast alımının inhibisyonuna, kemik yüzeyindeki osteoklast aktivitesinin engellenmesine, osteoklastların ömrünün kısalmasına ve kemik mineralinin çözünme oranının azaltılmasına neden olarak kemik rezorbsiyonunu azaltır^{32,33}.

Kanser hücreleri, kemik iliğinden osteoklast prekürsör hücreleri toplayarak ve paratiroid hormona benzer polipeptidin sekresyonu salgılayarak kemik rezorbsiyonuna neden olabilir. BP'ler; akciğer küçük hücreli karsinom, multiple myelom, metastatik meme kanseri, metastatik prostat kanseri ve diğer kanser tiplerinde osteoklastik aktiviteyi azaltmak için kullanılmaktadır³⁴.

Bifosfanatlar, nitrojen içeren ve nitrojen içermeyen olarak iki gruba ayrılır. Nitrojen içermeyen birinci nesil BP'lerin (klodronat, etidronat, tiludronat) ve nitrojen içeren ikinci ve üçüncü nesil BP'lerin [alendronat (ALN), risedronat, ibandronat, pamidronat ve zoledronik asit (ZA)] osteoklast hücrelerine etki mekanizması farklıdır. Nitrojen içermeyen BP'ler, kemik mineral yüzeyinden osteoklast tarafından alındıktan sonra, sınıf II aminoasil transfer RNA sentetazları tarafından yeni oluşan adenozin trifosfat (ATP) moleküllerine dahil edilir. Hidrolize olmayan ATP analoglarının hücre içi birikimi, osteoklastlar üzerinde sitotoksik etki yaratır. Nitrojen içeren BP'ler, mevalonik asit yolağında anahtar düzenleyici bir enzim olan farnesil pirofosfat sentazın aktivitesini inhibe eder. Proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonu inhibe edilir ve bu osteoklast apoptozuna yol açar. Nitrojen içeren BP'ler, içermeyenlere kıyasla daha potent etkiye sahiptir^{34,35}.

Bifosfanatların oral (risedronat, ALN, tiludronat ve etidronat), intravenöz (IV) (pamidronat ve ZA) ve her iki yoldan (ibandronat ve klodronat) uygulanabilen formları mevcuttur (Tablo 1). İntravenöz uygulanan BP'ler veriliş şeklinden ziyade bulundukları bir amino grubunu nedeniyle oral BP'lerden daha potent etkiye sahiptir. Ayrıca BP'lerin potensini artıran bir amino grubu oral uygulanan BP'lerde de bulunabilir. İntravenöz BP'ler malignansilerin metastatik birikimlerinden kaynaklanan osteolizis ve

malignansilerle ilişkili hiperkalsemi tedavisinde kullanılır. Oral BP'ler ise osteoporoz, Paget hastalığı ve osteopeni tedavilerinde kullanılır. Ayrıca şiddetli osteogenezis imperfekta, fibröz displazi, juvenil osteoporöz, Gaucher hastalığı ve steroidlerle indüklenmiş osteoporözlü çocuklarda kullanılmaktadır^{34,36,37}.

Bifosfonatların gastrointestinal sistemden absorpsiyonu değişkendir. Oral BP'lerin %0.64'ü ince bağırsaktan emilir. Emilen BP'nin %30-40'ı böbreklerden geri atılır. Alınan BP'nin sadece %0.50'si kemik yüzeyine ulaşır. BP'lerin kanda yarılanma süreleri 0.5-2 saattir. Oral BP'lerin yemekten 2 saat önce alınmaları önerilir³⁴.



Tablo 1: Bifosfanatların Primer Endikasyonları ve Doz Bilgileri³⁴

Bifosfanatlar	Primer Endikasyon	Nitrojen İçermesi	Doz	Kullanım Yolu	Relatif Etki
Etidronat	Paget Hastalığı	Hayır	300-750 mg/gün, 6 ay	Oral	1
Tiludronat	Paget Hastalığı	Hayır	400 mg/gün	Oral	50
Alendronat	Osteoporöz	Evet	10 mg/gün; 70 mg/hafta	Oral	1000
Risedronat	Osteoporöz	Evet	5mg/gün; 35 mg/hafta	Oral	1000
İbandronat	Osteoporöz	Evet	2.5 mg/gün; 150 mg/ay	Oral	1000
Pamidronat	Kemik Metastazı	Evet	90 mg/3 hafta	IV	1000-5000
Zoledronat	Kemik Metastazı	Evet	4 mg/3 hafta	IV	10000+
Zoledronat	Osteoporöz	Evet	5 mg/yıl	IV	10000+

Bifosfanatların kullanımından sonra; düşük dereceli ateş, kaslarda, kemiklerde veya eklemlerde ağrı, baş ağrısı, özefajit, özefagus ülseri, karın ağrısı, mide bulantısı, çene osteonekrozu, atriyal fibrilasyon, tübüler nekroz, kemik döngüsünün aşırı baskılanması görülebilir^{38,39}.

Bifosfanatlar, kemik döngüsünü azaltması nedeniyle OA tedavisinde sistemik veya İA olarak uygulanmaktadır. Subkondral kemik rezorbsiyonunu azaltarak OA tedavisinde yararlı olduğu öne sürülmüştür^{40,41}. Deneysel OA modellerinde BP'lerin sistemik uygulanmasının kemik döngüsüne etki ederek kondroprotektif etki sağladığı bildirilmiştir^{42,43}.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 05.09.2019 tarihli, 2019/47 dosya no'lu onayı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'nin 28.02.2020 tarih ve TDH-2020-8483 kodlu proje desteği ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışmamızda deney hayvanı olarak insan TME özelliğine benzer yapıda olan 16 adet 2.5-3 kg ağırlığında ergin erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı⁴⁴. Çalışma öncesi bütün tavşanlar sistemik enfeksiyon ve anatomik malformasyon bakımından muayene edilip değerlendirilmiştir.

Tavşanlar deney süresince penceresiz ortamda 20-22 °C de 12 saat gece 12 saat gündüz ortamını sağlayacak şekilde yapay aydınlatma altında barındırıldı. Tavşanların beslenmesi; sürekli ve sınırsız su olacak şekilde ve herhangi bir gıda kısıtlaması yapılmaksızın uygulandı. İki haftalık ortama alışma süresi ve stres düzeyinin en aza inmesi beklendikten sonra çalışmaya başlandı.

3.2. Çalışma Grupları

On altı adet erkek Yeni Zelanda tavşanı kontrol (n=8) ve deney grubu (n=8) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı.

Kontrol grubu: Bu gruptaki 8 adet tavşanın sol TME'lerine deneysel OA oluşturmak için 3 mg/mL'lik MIA 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi.

Deney grubu: Bu gruptaki 8 adet tavşanın sol TME'lerine 3 mg/mL'lik MIA 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi. Tavşanlar sol TME'lerine 1. ayın sonunda dört hafta boyunca haftada bir 0.1 mg Zolenat (Mustafa Nevzat Medicine Industry, İstanbul, Türkiye) enjekte edildi. Son enjeksiyondan 1 hafta sonra tavşanlara yüksek doz anestezi ile ötenazi uygulandı. Sol TME'leri çıkarılarak histopatolojik inceleme yapıldı.

3.3. Deneye Hazırlık ve Deney Aşaması:

Anestezi öncesi bütün tavşanlar tartıldı ve ağırlıkları belirlendi. Uygun anestezi dozu her tavşan için ayrı ayrı hesaplandı. Tavşanlara xylazin hidroklorür 5 mg/kg (Rompun® enj. %2 sol.Bayer, Germany) ve ketamin hidroklorür 35 mg/kg (Ketalar® flk., Pfizer, 50 mg/mL solüsyon) kombinasyonunun intramüsküler yolla enjeksiyonu ile sedasyon işlemi sağlandı. TME üzerindeki tüyler traş edildi ve povidin iyodin antiseptik solüsyonu ile dezenfekte edildi.

Deney ve kontrol grubundaki tavşanlara ağız açacağı yerleştirildi ve sol TME boşluğuna, 29 gauge'lık insülin enjektörü ucu orbitanın inferior duvarının arkasından, temporal kemiğin zigomatik proçesinin altından ve kondilin arkasından ilerletilerek, medioanterior yönde hareket ettirilerek ulaşıldı ve Güler ve ark.'nın tavşan TME'sinde deneysel OA oluşturmak için yaptıkları çalışmadaki MIA dozu referans alınarak 3 mg/mL'lik MIA (Sigma I 2 512-25G, St.Louis, MO, Amerika Birleşik Devletleri) solüsyonunda 50µl MIA enjeksiyonu uygulandı²⁹ (Resim 1). 1. ayın sonunda deney grubunda bulunan tavşanların TME'lerine aynı yaklaşımla 4 hafta boyunca haftada bir 0,1 mL salin solüsyonunda 0.1 mg Zolenat (Mustafa Nevzat Medicine Industry, Istanbul, Türkiye) enjekte edildi (Resim 2). Deney sonunda tavşanlar yüksek doz anestezikle ötenazi yapılarak sol TME'leri çıkarıldı. (Resim 3-5)



Resim 2: Tavşanların sol TME'lerin MIA enjeksiyonu



Resim 3: Tavşanların sol TME'sinin çıkarılması



Resim 4: Elde edilen TME örneği



Resim 5: Elde edilen TME'nin artiküler yüzeyi

3.4. Histopatolojik İnceleme

Yumuşak dokuları diseke edilerek uzaklaştırılmış TME kondili %10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi. Daha sonra dokulardan kalsiyumun uzaklaştırılması için formaldehit ve %10 formik asit içeren dekalsifikasyon solüsyonu kullanıldı. Kalsiyum uzaklaşıp kemikler yumuşayınca kadar solüsyon iki günde bir değiştirildi. Dekalsifiye dokular, dört saat akarsuda yıkandıktan sonra, artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek ksilenle şeffaflaştırılıp parafine gömüldü. Parafin bloklardaki dokular, mikrotom (Leica RM2255, Japonya) ile 5 mikrometre (μm) kalınlığında kesilerek benmarideki 37 °C'lik suya alındı. Burada kırışıkları açılan doku kesitleri, sonra numaralanmış lamalar üzerine alındı. Lam üzerindeki kesitler, parafin eriyene kadar etüvde bekletildikten sonra ksilen ve azalan dereceli alkol serileri ile deparafinize edildi. Bu şekilde hazırlanan kesitler, hematoksislen ve eozin (H&E) ile boyandı. Daha sonra artan dereceli alkol serileri ve ksilen uygulanarak dehidrate edilen kesitler entellan damlatılarak lamelle kapatıldı. Hazırlanan preparatlar, dijital kamera (Olympus DP71-Japonya) takılı ışık mikroskobu (Olympus BX51-Japonya) ile değerlendirilerek fotoğraflar çekildi.

Tüm gruplara ait her preparat artiküler kartilaj, osteokondral bileşke, kondrosit görünümü ve subkondral kemik yapısındaki histolojik değişiklikler açısından değerlendirildi. Her preparat; artiküler kartilaj yapısı, kondrositlerin görünümü, osteokondral bileşkenin ve subkondral kemiğin yapısı göz önüne alınarak sınıflandı. Artiküler kartilaj; normal, kalınlaşmış ve incelmış olarak belirtildi. Kondrosit görünümü; normal, hiposellüler ve kümelenmiş olarak belirtildi. Osteokondral bileşke; normal, invajine olmuş ve zayıf birleşim şeklinde ifade edildi. Subkondral kemik ise normal ve trabeküler kemik artışı şeklinde ifade edildi⁴⁵.

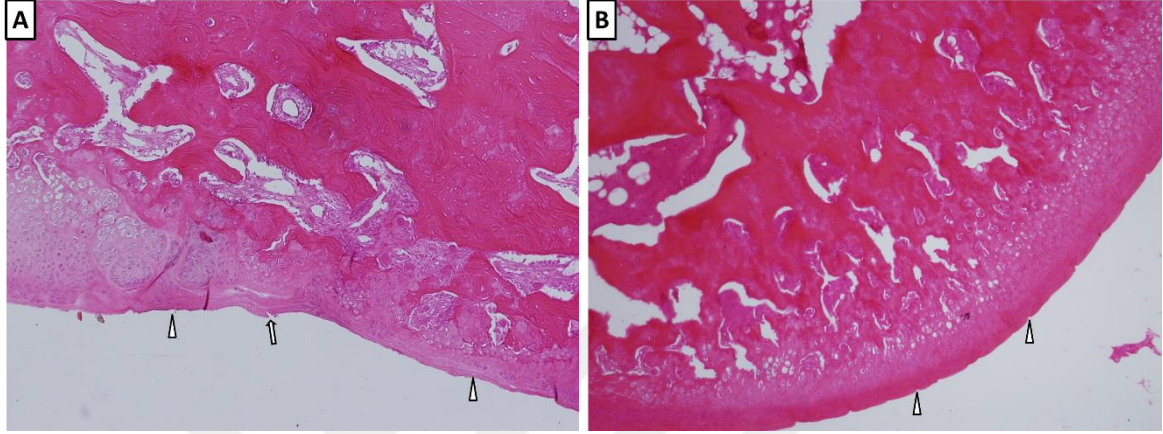
3.5. İstatiksel Analiz

Çalışma kapsamında elde edilen eklem kartilajı; osteokondral bileşke, kondrosit görünümü ve subkondral kemik değişkenlerinin kontrol ve deney grubu bazında dağılımlarının gösteriminde sayı (n) ve yüzde değerleri verilmiştir. Bu değişkenlerin, kontrol ve deney grubuyla karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

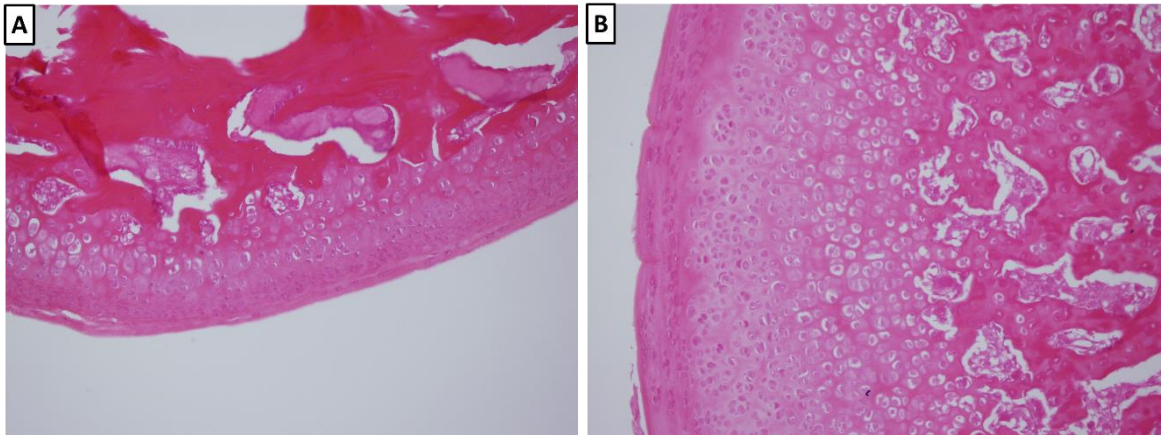
Kontrol grubunda eklem yüzeylerinde düzensizlikler, fibrilasyonlar ve hatta derin fissürler mevcuttu (Resim 6A). Deney grubunda ise eklem yüzeyindeki düzensizlik ve fibrilasyonlar azalmıştı ve fissür izlenmedi (Resim 6B).



Resim 6A. Kontrol grubuna ait histolojik kesit. Eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok başı) ve fissür (ok) (H&E, 100X)

Resim 6B. Deney grubuna ait histolojik kesit. Eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok başı) (H&E, 100X)

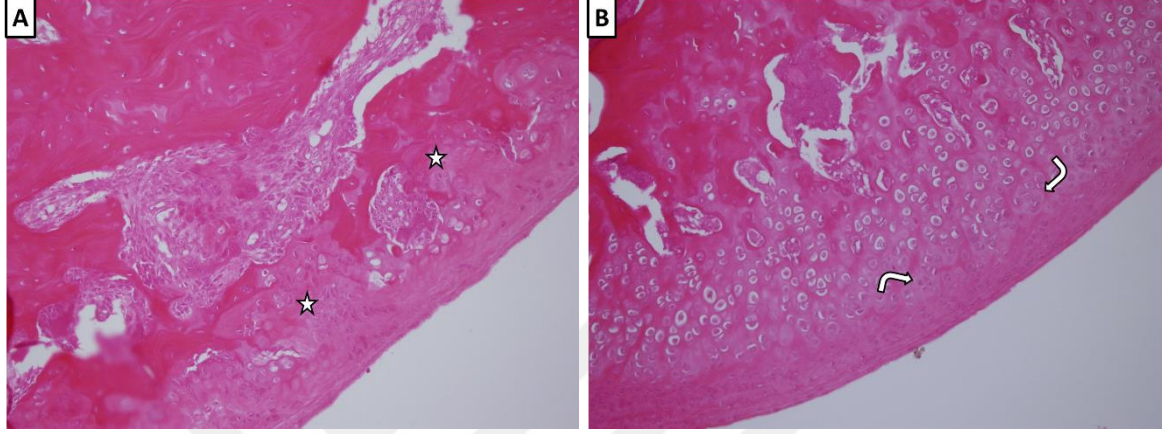
Kontrol ve deney grupları eklem kartilajı yönünden değerlendirildi. Kontrol grubundaki eklemlerin altısında (%75) eklem kartilajında incelme izlendi (Resim 7A). Deney grubundaki eklemlerin ikisinde (%25) eklem kartilajında kalınlaşma izlendi (Resim 7B).



Resim 7A. Deney grubuna ait kesitte incelmış eklem kartilajı (H&E, 200X)

Resim 7B. Kontrol grubuna ait kesitte kalınlaşmış eklem kartilajı (H&E, 200X)

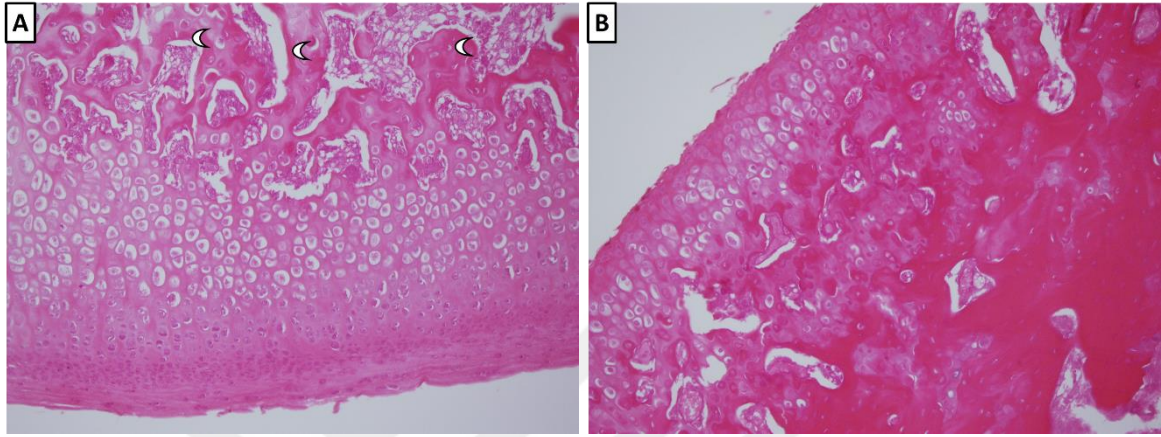
Kontrol ve deney grupları kondrosit görünümü açısından değerlendirildi. Kontrol grubundaki eklemlerin üçünde (%37.5) hiposellüler bölgeler izlendi (Resim 8A). Deney grubundaki eklemlerin dördünde (%50) eklem kartilajında kondrosit kümeleşmesi izlendi (Resim 8B).



Resim 8A. Kontrol grubuna ait histolojik kesitte eklem kartilajında hiposellüler bölgeler (yıldız) (H&E, 200X)

Resim 8B. Deney grubuna ait histolojik kesitte eklem kartilajında kondrosit kümeleşmesi (kırık ok) (H&E, 200X)

Kontrol ve deney gruplarının subkondral kemik durumları incelendi. Kontrol grubundaki eklemlerin yedisinde (%87.5) subkondral trabeküler kemik artışı izlendi (Resim 9A). Deney grubundaki eklemlerin altısında (%75) eklem kartilajında osteokondral bileşkede invajinasyon izlendi (Resim 9B).



Resim 9A. Kontrol grubuna ait histolojik kesitte subkondral trabeküler kemik artışı (ay) (H&E, 200X)

Resim 9B. Deney grubuna ait histolojik kesitte osteokondral bileşkede invajinasyon (H&E, 200X)

Deney ve kontrol gruplarındaki eklemlerin; eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrosit görünümü ve subkondral kemik değerlendirilmelerinin sonuçları tabloda verilmiştir. (Tablo 2).

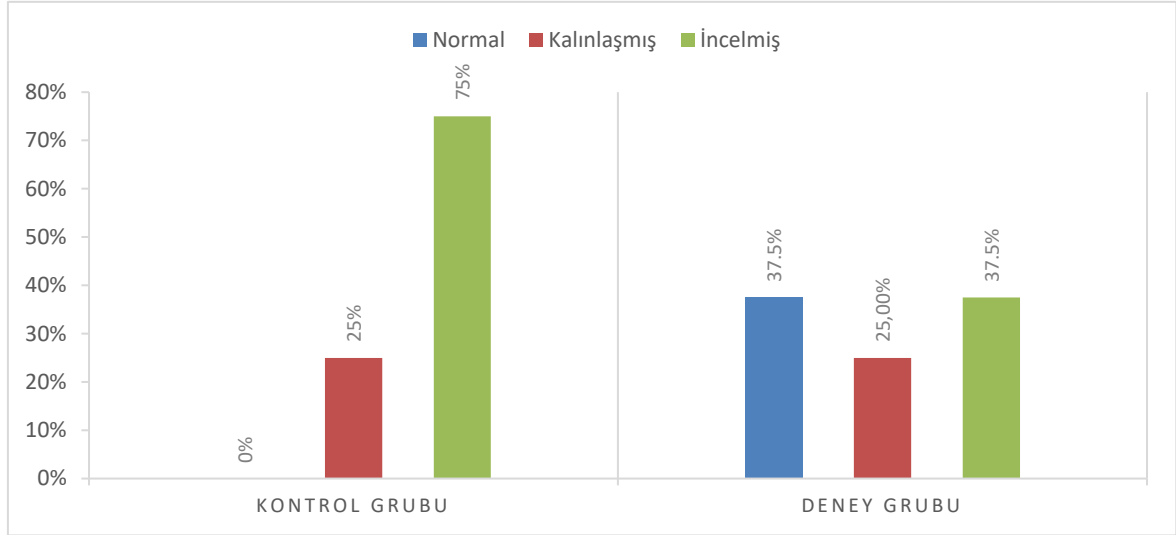
Tablo 2: Deney ve kontrol grubunda eklemlerin; eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrosit görünümü ve subkondral kemik değerlendirilmelerinin sonuçları

	Kontrol Grubu n(%)	Deney Grubu n(%)	Total n(%)	χ^2	p
Eklem Kartilajı					
Normal	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (18.7)	5.178	0.075*
Kalınlaşmış	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (25.0)		
İncelmiş	6 (75.0)	3 (37.5)	9 (56.3)		
Normal	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (18.7)	-	0.200**
Normal değil	8 (100.0)	5 (62.5)	13 (81.3)		
Osteokondral Bileşke					
Normal	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.7)	3.203	0.202*
İnvagine	5 (62.5)	6 (75.0)	11 (68.8)		
Zayıf bileşke	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (12.5)		
Normal	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.7)	-	1.000**
Normal değil	7 (87.5)	6 (75.0)	13 (81.3)		
Kondrosit Görünümü					
Normal	2 (25.0)	4 (50.0)	6 (37.5)	4.982	0.083*
Kümeleşme	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (43.8)		
Hiposellülarite	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (18.7)		
Normal	2 (25.0)	4 (50.0)	6 (37.5)	-	0.608*
Normal değil	6 (75.0)	4 (50.0)	10 (62.5)		
Subkondral Kemik					
Normal	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)	-	1.000**
Trabeküler kemik artışı	7 (87.5)	7 (87.5)	14 (87.5)		

*Likelihood ratio sonucu verilmiştir.

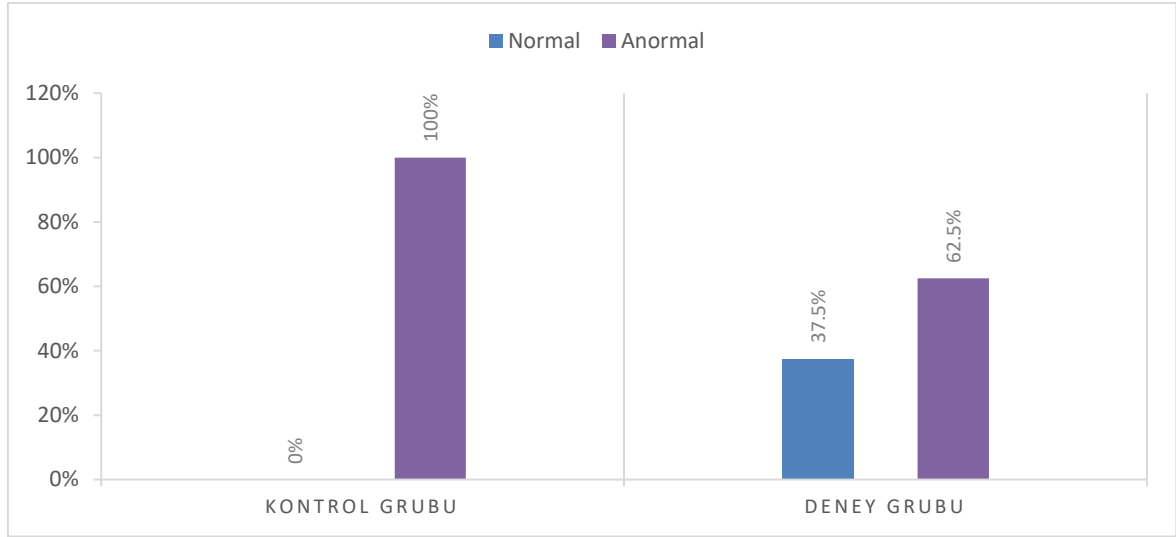
**Fisher's Exact Test sonucu verilmiştir.

Eklem kartilajı örnekleri incelendiğinde, kontrol grubu örneklerinin %25'inin (n=2) kalınlaştığı, %75'inin (n=6) incelendiği belirlenmiştir. Deney grubu örneklerinin %37.5'inin (n=3) normal olduğu, %25.0'inin (n=2) kalınlaştığı ve %37.5'inin (n=3) incelendiği tespit edilmiştir. Gruplar arasında eklem kartilajındaki değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.075$) (Şekil 1).



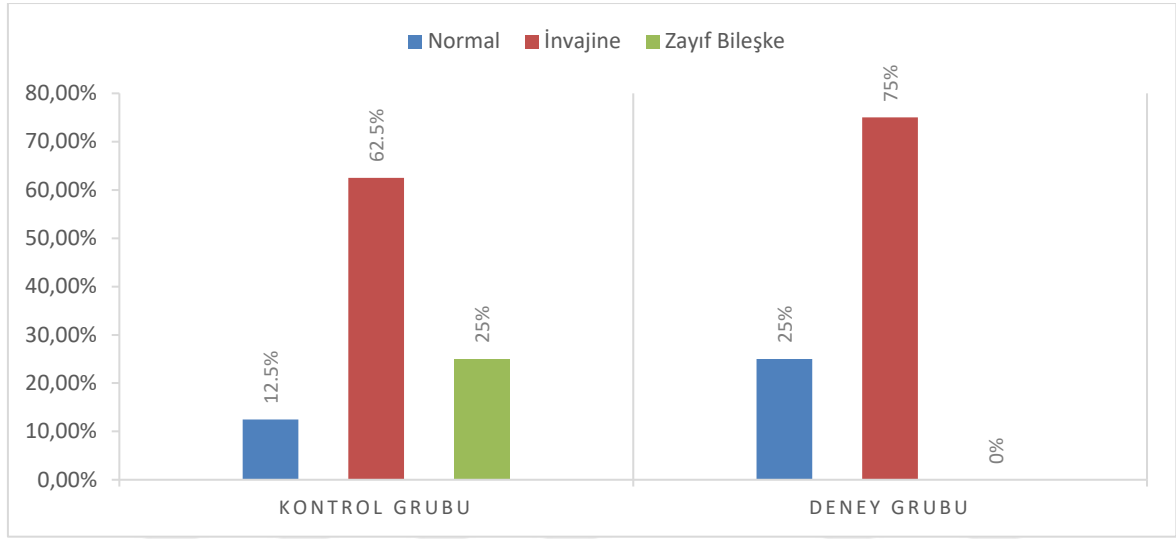
Şekil 1: Eklem Kartilajı Durumunun Gruplara Göre Dağılımı

Eklem kartilajı örneklerinden kalınlaşmış ve incelmış olanlar, “anormal” isimli yeni bir sınıfta toplandı. Kontrol grubunda tüm deneklerde kartilaj örnekleri anormal olarak bulundu. Normal eklem kartilajı örneği sayısı deney grubunda göreceli olarak artsa da gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0.200$) (Şekil 2).



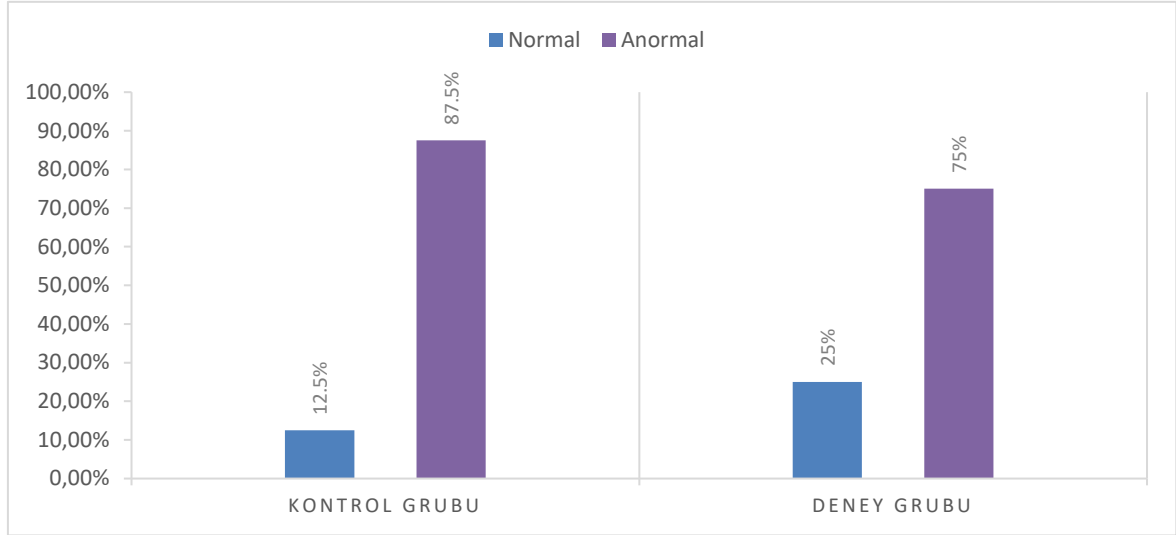
Şekil 2: Normal ve Anormal Eklem Kartilajının Gruplara Göre Dağılımı

Osteokondral bileşke örnekleri değerlendirildiğinde, kontrol grubu örneklerinin %12.5'inin (n=1) normal olduğu, %62.5'inin (n=5) invajinasyon gösterdiği, %25.0'inin (n=2) de zayıf bileşke gösterdiği tespit edilmiştir. Deney grubu örneklerinin %25.0'inin (n=2) normal olduğu ve %75.0'inin (n=6) de invajinasyon gösterdiği saptanmıştır. Deney grubunda zayıf bileşke izlenmemiştir. Ancak istatistiksel olarak gruplar arasında osteokondral bileşke yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.202$) (Şekil 3).



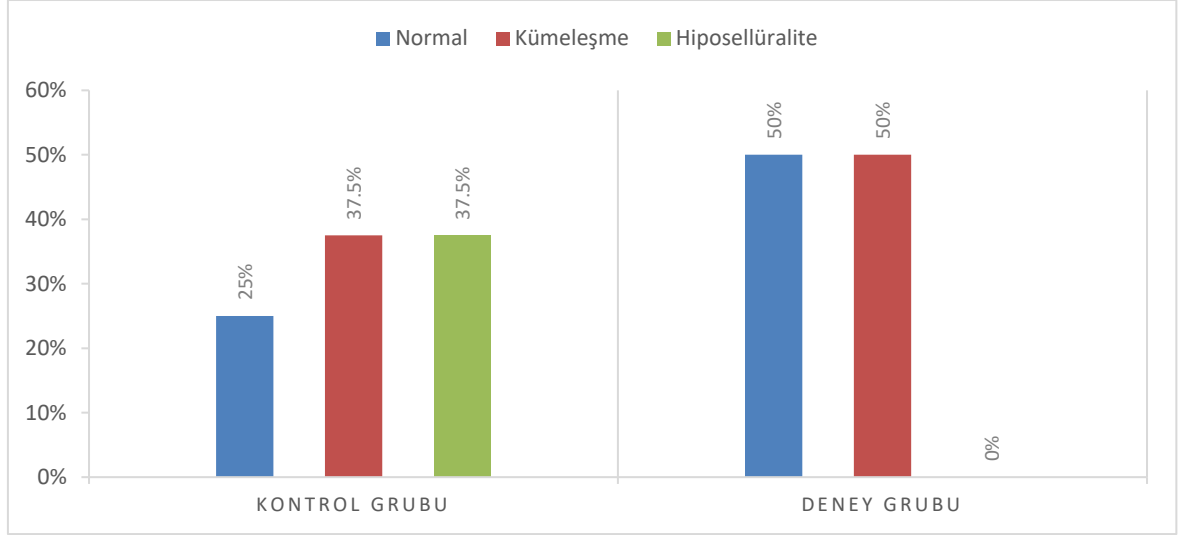
Şekil 3: Eklem örneklerinin osteokondral bileşke durumunun gruplara göre dağılımı

Osteokondral bileşke örneklerinden invagine ve zayıf bileşke olanlar, “anormal” isimli yeni bir sınıf altında birleştirildi. Normal osteokondral bileşkeye sahip eklem örneği sayısı deney grubunda göreceli olarak artsa da normal ve anormal osteokondral bileşkeye sahip eklem örneklerinin gruplara göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($p=1.000$) (Şekil 4).



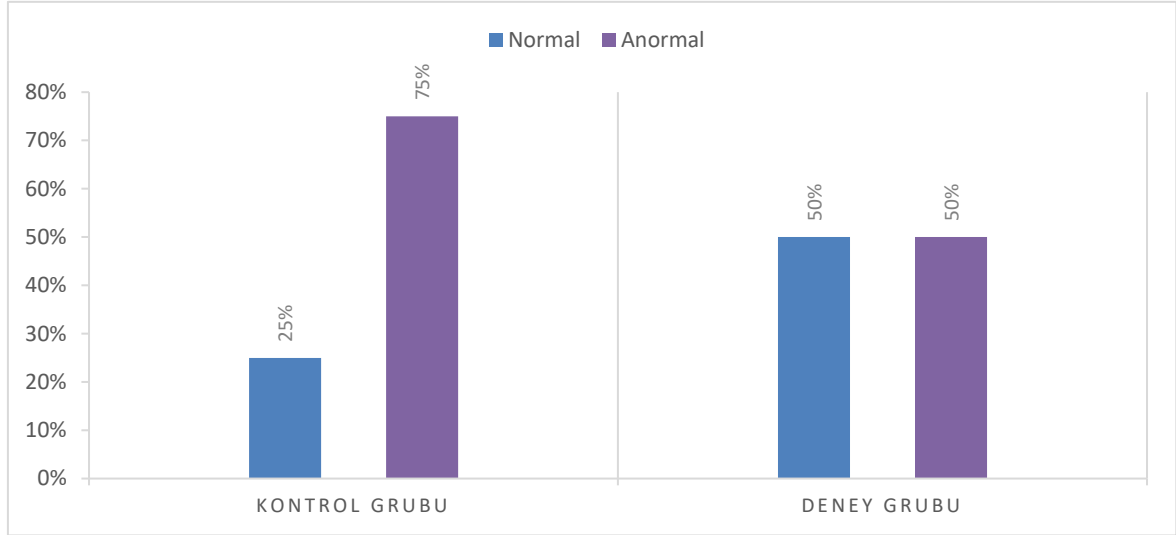
Şekil 4: Normal ve anormal osteokondral bileşkeye sahip eklem örneklerinin gruplara göre dağılımı

Kondrosit görünümü örnekleri değerlendirildiğinde, kontrol grubu örneklerinden 2 tanesinin (%25) normal olduğu, 3 tanesinin (%37.5) kümeleşme gösterdiği ve 3 tanesinin de (%37.5) hiposellülarite gösterdiği belirlenmiştir. Deney grubu örneklerinden 4 tanesinin (%50) normal olduğu, 4 tanesinin de (%50) kümeleşme gösterdiği tespit edilmiştir. Deney grubu örneklerinde hiposellülarite izlenmemiştir. Ancak istatistiksel olarak gruplar arasında kondrosit görünümü açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.083$) (Şekil 5).



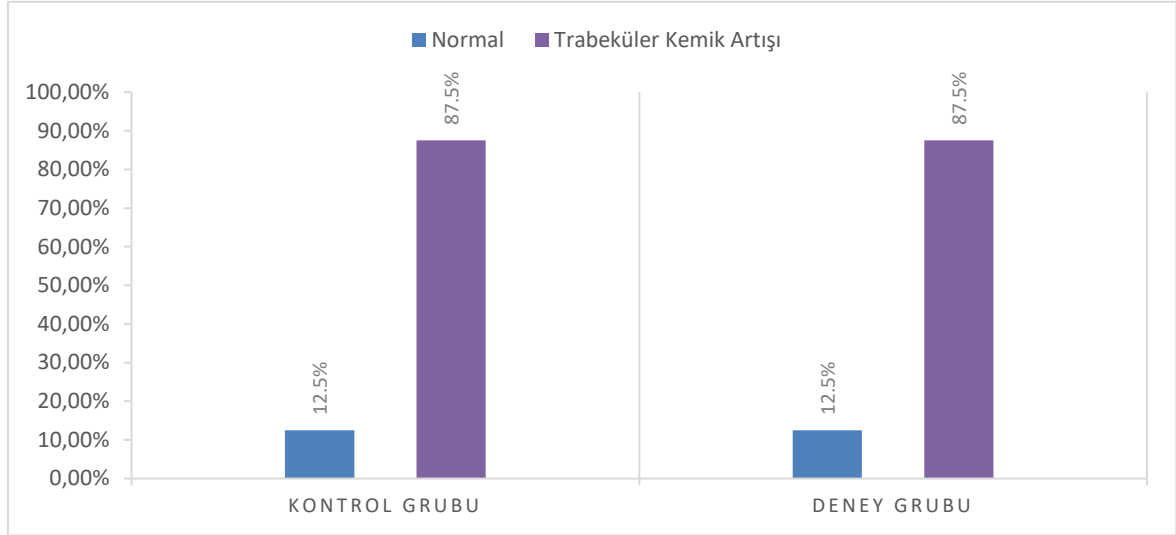
Şekil 5: Kondrosit görünümünün gruplara göre dağılımı

Kondrosit görünümü örneklerinden kümeleşme ve hiposellülarite gösterenler, “anormal” ismi altında toplandı. Normal kondrosit görünümüne sahip eklem örneği sayısı deney grubunda göreceli olarak artsa da, normal ve anormal kondrosit görünümüne sahip eklem örneklerinin gruplara göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.608$) (Şekil 6).



Şekil 6: Normal ve anormal kondrosit görünümüne sahip eklem örneklerinin gruplara göre dağılımı

Subkondral kemik örnekleri incelendiğinde, kontrol grubu örneklerinin %12.5'inin (n=1) normal olduğu, %87.5'inin (n=7) trabeküler kemik artışı gösterdiği tespit edilmiştir. Benzer şekilde, deney grubu örneklerinin %12.5'inin (n=1) normal olduğu, %87.5'inin (n=7) trabeküler kemik artışı gösterdiği saptanmıştır. Subkondral kemik ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=1.000).



Şekil 7: Subkondral kemik durumunun gruplara göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Temporomandibular eklem; temporal kemiğin artiküler fossasıyla, mandibula kondili arasında bulunun translasyon ve rotasyon hareketi yapan ginglimoarthrodial bir eklemdir. Eklem iç yüzeyi eklem dokularının metabolik ihtiyaçlarını karşılayan, sinoviyal sıvı salgılayan sinoviyal membranla çevrilidir. Diğer sinoviyal eklemlerden farklı olarak hyalin kartilaj yerine fonksiyonel kuvvetlere daha dayanıklı fibrokartilaj ile kaplıdır¹.

Temporomandibular bozukluk etiyolojisinde; travma, genetik faktörler, derin ağrı girişi, duygusal stres, oklüzal faktörler, derin ağrı kaynakları, kas hiperaktivitesi ve dejeneratif değişiklikler bulunur. Temporomandibular eklem bozuklukları; ağız açıklığında azalma, ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık ve eklem sesleri ile karakterizedir. Genel popülasyonun en az %5'inde TME ile ilişkili çene ağrısı olduğu tahmin edilmektedir¹². Genellikle 35-45 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülür. Temporomandibular bozuklukların kadınlarda fazla görülmesinin nedenlerinin hormonal faktörler, artmış bağ gevşekliği ve retrodiskal dokudaki tip III kollajen lifleri olduğu düşünülmektedir^{46,47}. Lazarin ve ark. TMB semptomları bulunan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada genç hasta grubunda redüksiyonlu disk deplasmanının, yaşlı hasta grubunda ise mandibular kondil ve/veya artiküler tüberküle morfolojik değişikliklerin daha yaygın olduğunu bildirmiştir⁴⁸.

Osteoartrit; ağrı, kartilaj dejenerasyonu, kemik sklerozu, osteofitler ve subkondral kemikte değişiklikler ile karakterize sık görülen dejeneratif bir eklem hastalığıdır⁴⁹. Aynı zamanda periartiküler kasları, bağları, sinoviyumu ve nörosensör sistemi de etkiler. Genetik, yaş, cinsiyet, cinsiyet hormonları, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz, etnik köken ve beslenme gibi sistemik faktörlerin yanı sıra obezite nedeniyle tekrarlayan eklem aşırı yüklemesi, akut yaralanma, eklem deformitesi, periartiküler kas güçsüzlüğü ve atrofisi gibi yerel mekanik faktörler OA gelişimi için risk oluşturmaktadır⁵⁰.

İdiyopatik gelişen OA'lar primer, etiyolojisinde anatomik anormallikler, travma, inflamatuvar ve metabolik bozukluklar bulunan OA'lar ise sekonder olarak tanımlanır. Ancak primer ve sekonder OA arasındaki ayrım her zaman net değildir^{50,51}.

Birincil OA'nın prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşla birlikte artar. Kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde görülme sıklığı artar. Menopoz sonrası OA sıklığının artmasında; ovariectomi (OVX) uygulanmış hayvan modellerinde yapılan çok sayıda çalışma ve hormon replasman tedavisinin kondroprotektif etkilerinin epidemiyolojik bulguları sonucu östrojen eksikliğinin rol aldığı düşünülmektedir^{52,53,54}. Östrojen reseptörleri; kondrositlerde nitrik oksit üretiminin azalmasında, kemik ve iskelet kası hücrelerinde kondrositler tarafından artan proteoglikan üretimi ve antiapoptotik olaylarda, kemiğin mekanik strese dayanma yeteneğinin artmasında ve büyüme faktörlerinin aktivitesinin artmasında ve kondrositlerde fonksiyonel bir üridin difosfat-glukoz dehidrojenazın yukarı düzenlenmesinin bir sonucu olarak osteositler tarafından osteoklastik kemik rezorpsiyonunun inhibisyonunda rol oynar^{51,55,56,57}. Wang ve ark. yaptıkları derlemede TME hastalıkları insidansında östrojenin olası rolünü irdelemişlerdir. Yapılan incelemelerde insan sinoviyal membranında, eklem diskinde ve mandibular kondilde yüksek affiniteli östrojen reseptörleri tespit edilmiştir. Östrojenin kemik dokusunun metabolizmasında modüle edici faktör olması nedeniyle TME yapılarının gelişimi, onarımı konusunda da rol aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle postmenopozal dönemde TME hastalıklarında artış olabileceğini bildirmişlerdir⁵⁸.

Temporomandibular eklem OA'sının etiyolojisinde; fonksiyonel aşırı yük, parafonksiyon, stabil olmayan oklüzyon, travma ve internal bozukluklar yer alır. Arnett ve ark.⁵⁹ dejeneratif değişikliklerin, eklem adaptif kapasitesinin azalmasından kaynaklanan kemik döngüsünün bozulmasından veya eklem yapılarına normal adaptif değeri aşan aşırı veya sürekli mekanik stresten kaynaklandığını bildirmiştir. İlerleyen yaş, sistemik hastalık ve hormonal faktörler TME'nin adaptif kapasitesinde azalmaya neden olabilir.⁶⁰ Bu faktörler, biyomekanik stresler normal bir fizyolojik aralık dahilinde olsa bile TME'nin yeniden şekillenmesinde sorunlara neden olabilir. Eklem diskinin kalsiyum içeriği yaş veya değişen mekanik stresten kaynaklı olarak artar. Bu durum eklem diskinin aşırı yüke karşı adaptasyonunu azaltır^{61,62}.

Makrotravma, eklem enflamasyonuna ve kartilajın dejenerasyonuna neden olabilir. Arnett ve ark. makrotravma sonrası zamanla TME değişiklikleri meydana geldiğini ve progresif kondiler rezorpsiyon ve deformasyon görülebileceğini bildirmiştir. Kondiler rezorpsiyonun, fiziksel yaralanma sonucu bozulmuş hücresel fonksiyonların bir sonucu ve refleks sempatik distrofi nedeniyle olabileceğini ayrıca refleks sempatik distrofiye ikincil

olarak TME'yi çevreleyen kasların atrofisi ve kan akışının azalması sonucu ve avasküler bir nekrotik sekel sonucu oluşabileceğini bildirmiştir.⁶³ Milam ve ark. mekanik yaralanma ve hipoksi / reperfüzyon hasarı modelini önermiş ve oksidatif stresin TME'nin eklem dokularına zarar veren serbest radikallerin birikmesine neden olduğunu öne sürmüştür¹⁹. Kawai ve ark. IL-1 ile indüklenmiş TME OA'lı ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada ratların sinoviyal sıvılarında reaktif oksidatif radikaller bulunduğunu bildirmiştir⁶⁴.

Eklem kartilajının hücre dışı matris bileşenlerinin kodlayan, eklem dokularının makromoleküler bileşenlerinde düzenleyici rol oynayan, iskelet şeklinin belirlenmesinde role sahip ve kondrosit farklılaşması ve fonksiyonunun düzenlenmesini sağlayan genlerdeki çok sayıda mutasyon OA gelişimine yatkınlığı artırabilir. Ayrıca yaşlanmayla birlikte eklem kartilajı matriks bileşenleri, proteoglikanlar ve tip II kollajenin bileşiminde ve yapısında görülen değişiklikler sonucu eklem kartilajı biyomekanik özelliklerinde değişiklikler görülür. Yaşlanmaya bağlı olarak kartilaj su içeriği ve esnekliği azalma, kondrosit sayısında azalma, glikasyon son ürünlerinin birikmesi sonucu tip II kollajen çapraz bağlanmasını arttırma, gerilme mukavemetinde azalma, kartilaj sertliğinde arttırma, kalsiyum pirofosfat kristallerinin birikiminde arttırma, kondrositlerin azalan anabolik aktivitesi sonucu yaşlanmış kartilaj ESM'sini yeniden şekillendirme ve onarma kapasitesinde azalma, kondrositlerde telomer kısalması sonucu proliferatif potansiyellerinde azalma görülebilir^{51,65,66,67,68,69}.

Yukarıda bahsedilen genetik değişiklikler, menopoza bağlı östrojen eksikliği ve yaşlanmanın kartilaj ve eklem hasarı sürecinde ve dolayısıyla OA gelişiminde rol oynar. Herrero-Beaumont ve ark. farklı etiyolojik, klinik ve terapötik özellikler sergilen üç faktörün; tip I genetik olarak belirlenmiş, tip II östrojen hormonuna bağlı; tip III yaşlanmaya bağlı olmak üzere primer OA'nın alt sınıfı olarak incelenmesini önermiştir⁵¹.

Osteoartritte; tip II kollajen bozulur, proteoglikan sayısında, kollajen ağı üretiminde ve kondrosit sayısında azalma görülür.⁷⁰ Bu değişiklikler, kartilajın hem esnekliğinde hem de basınca karşı dayanıklılığında azalmaya yol açar. Dejeneratif süreçlere yanıt olarak, eklem kartilajının daha derin katmanlarından gelen kondrositler çoğalır ve yeni kollajen ve proteoglikanlar üreterek onarım sürecini başlatır. Biyomekanik kuvvetler ve hücre sel düzeyde otokrin, parakrin ve endokrin regülasyonundaki anormallikler, anabolik ve katabolik süreçler arasındaki normal doku döngüsünde dengesizliğe yol açar^{18,70}. Hastalık ilerledikçe, kartilaj yıkımı süreçleri onarım süreçlerine üstün gelmeye başlar¹⁸.

Çalışmamızda oluşturulan MIA ile indüklenmiş deneysel TME OA sonrasında kondrosit görünümü değerlendirildiğinde örneklerin %25'nin normal, %37.5'nde kümeleşme, %37.5'inde de hiposellülarite görüldüğü tespit edilmiştir. Bu hiposellülarite ve kümeleşme bulguları, literatürde belirtilen bilgiler doğrultusunda deneysel OA oluşturulduğumuza dair kanıt göstermektedir.

Ekleme gelen aşırı stres; moleküllerin fiziksel olarak bozulması, hücresel işlevlerin bozulması, bölgesel kan akışını engelleyerek geçici iskemi, gerilmiş veya sıkıştırılmış sinir uçlarından enflamatuar peptit salınımı olmak üzere dört biyolojik veya moleküler yanıtı neden olur⁷¹.

1. *Moleküllerin fiziksel olarak bozulması:* Aşırı mekanik stres, etkilenen dokulardaki moleküllerin doğrudan fiziksel olarak bozulmasına yol açarak hücre ölümüne ve doku hacminin azalmasına neden olabilir. Dokudaki moleküllerin mekanik olarak bozulması da serbest radikallerin üretimine yol açabilir. Serbest radikaller de bitişik yapılara zarar vererek ikincil hasarı artırabilir. Temporomandibular ekleme gelen doğrudan bir travma, eklem dokularında ve moleküllerinde hem doğrudan hem de serbest radikaller aracılığıyla hasar oluşturabilir^{71,72,73}.
2. *Bozulmuş hücresel işlev:* Eklem dokularına gelen aşırı veya uzun süreli mekanik kuvvet hücrelerin beslenmesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca basınç mikrotübüllerin bozulmasına, ara filamentlerin ve aktin stres liflerinin çökmesine ve intranükleer aktin inklüzyonlarının oluşumuna neden olabilir. Bu nedenle, etkilenen hücre popülasyonlarının sentetik kapasitesi, aşırı veya uzun süreli mekanik yüklemenden olumsuz etkilenebilir^{71,74}.
3. *Bölgesel kan akışında bozulma:* Mekanik stres nedeniyle kan akışındaki azalma, iskemik reperfüzyon hasarına ve TME rezorpsiyonuna neden olabilir. Gelen basınç, kapiler perfüzyon basıncını aşarak iskemiye yol açar ve kapsül içi dokulara kan akışını bozabilir. İskemik dokulardaki hücreler, metabolik yollarını daha düşük oksijen basıncına uyum sağlayacak şekilde ayarlar. Eklemde kan akışı yeniden sağlandığında, etkilenen dokularda oksijen hızla yükselir. Değişmiş metabolik yollara sahip hücreler serbest radikal üretmeye devam eder. Serbest radikaller daha sonra yerel dokuları tahrip edebilir^{75,76}.
4. *Enflamatuar peptidlerin salınması:* Nörojenik inflamasyon ve artmış sempatik ton TME'deki biyomekanik streslerin ardından doku kaybına katkıda bulunabilir.

Eklemdeki periferel sinir terminallerinin gerilmesi veya sıkışması nöropeptitlerin çevre dokulara salınmasına neden olabilir. Bu nöropeptidler, enflamatuvar sitokinlerin sentezini ve aktivasyonunu uyararak bu dokularda enflamasyon oluşturabilir^{77,78}. Tüm bu değışiklikler, etkilenen eklem dokularında katabolik süreci artırarak ve anabolik süreçleri engelleyerek doku kaybına yol açabilir⁷¹.

Temporomandibular eklem OA'sı semptomları arasında spontan veya fonksiyon sırasında ağrı, fonksiyon kaybı, krepitasyon, apergnati, kondil yüksekliğinde azalma, fasyal asimetri bulunur. Temporomandibular OA, hastalığın seyrine göre non-invaziv, minimal invaziv ve invaziv yöntemlerle tedavi edilir. Temporomandibular eklem OA'sı tedavisinde ileri tedavi prosedürleri uygulanmadan önce daha az invaziv konservatif tedavi prosedürlerinin uygulanması gerektiği önerilmektedir⁷⁹.

Non-invaziv tedaviler; NSAİ, kortokosteroid, oklüzal splintler, yüzeysel ısı veya soğuk uygulaması, ultrason, fonoforez, elektrik uyarım, mikro akım elektriksel sinir uyarımı, transkutanöz elektriksel sinir uyarımı, iyonoforez, düşük seviyeli lazer tedavisi, yumuşak doku mobilizasyonu, pasif ve yardımcı kas germe, direnç egzersizleri ve postür eğitimini oluşturur.

Analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle NSAİ'ler TME OA tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Eklem inflamasyonunun ortadan kaldırılmasını veya azalmasını hızlandırmak ve kas spazmını azaltmak için oral kortikosteoid veya kas gevşetici ilaçlarla birlikte kullanılabilir. NSAİ'lerin uzun süreli kullanımı, gastrointestinal sorunlara veya renal toksisiteye neden olabilir^{80,81}.

Temporomandibular bozuklukta oklüzal splintlerin kullanımının klinik semptomları azaltmada faydalı olduğu gösterilmiştir⁸². Genellikle parafonksiyonel alışkanlıkları olan hastalarda uygulanır ve kas hiperaktivitesini azaltarak ekleme gelen aşırı yükün azalmasına yardımcı olur ancak TME OA tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Bir sistematik incelemede, oklüzal splintlerin ve oklüzal ayarlamaların etkinliğinin sınırlı olduğu ve diğer ağrı yönetimi tekniklerinden önemli ölçüde farklı olmadığı sonucuna varılmıştır^{83,84}. Al-Morraissi ve ark. kontrollü klinik çalışmalar üzerinde yaptığı meta analizde farklı oklüzal splintlerin artojen ve miyojen TME ağrılarını azaltmada etkisini değerlendirmiştir. Temporomandibular bozukluklarda anterior yeniden konumlandırma, sert stabilizasyon, yumuşak stabilizasyon mini ön ve prefabrik splintlerinin kullanımının tedavi edilmemiş

hastalara kıyasla için daha etkili olduğunu bildirmiştir. Artrojen TMB'leri olan hastalar için anterior yeniden konumlandırma splintinin ağrıyı azaltma daha etkili olduğunu ve sert stabilizasyon splintlerinin ağrı azaltma ve ağrı yoğunluğu açısından miyojen kaynaklı TMB'si olan hastaların tedavisinde daha etkili olduğunu bildirmiştir⁸⁵.

Fizik tedavi; semptomları azaltmayı, fonksiyonun geri kazanılmasını ve iyileşmiş hastaların mevcut durumlarını sürdürme konusunda eğitmeyi amaçlamaktadır. Nicolakis ve ark. TME OA'sı tedavisinde aktif ve pasif çene egzersizleri, manuel terapi teknikleri, postür eğitimi ve gevşeme tekniklerini içeren fizik tedavi tekniklerinin eklemdeki yapışıklıklarını önleyerek ve kasları güçlendirerek MAA'yı korumada veya iyileştirmede ve ağrıyı azaltmada etkili olduğunu bildirmiştir⁸⁶. Ok ve ark. otuz altı TME OA hastasında stabilizasyon splint tedavisine bağlı glenoid fossadaki kemik değişikliklerini (kortikal kemik bütünlüğü, skleroz ve subkondral kist) KIBT ile değerlendirmiştir. Hastaları stabilizasyon splinti kullanan (n=10) ve kullanmayan (n=26) olarak iki gruba ayırmıştır. Her iki gruptaki tüm hastalar hem fiziksel hem de bilişsel davranış terapisi almıştır. Ortalama on ay sonra kortikal kemik bütünlüğü, skleroz ve subkondral kistte KIBT ile yaptığı incelemeler sonucu her iki grupta iyileşme olduğunu ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir⁸⁷.

Literatürde bulunan bazı çalışmalarda lazer biyostimülasyonunun kartilaj matriks sentezini stimüle ettiği bildirilmiştir^{88,89}. Memiş ve ark. MIA ile indüklenmiş TME OA'lı tavşanlarda lazer biyostimülasyon tedavisinin eklem kartilajı, osteokondral bileşke, kondrosit görünümü ve subkondral kemik üzerindeki etkilerini histopatolojik olarak değerlendirmiştir. Lazer biyostimülasyonu uygulanan örneklerde normal eklem dokusu oranlarının yüzdesel olarak daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadığını bildirmiştir⁹⁰. Yanık ve ark. otuz iki TME OA'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada on seans düşük seviyeli lazer tedavisi ile kombine edilen artrosentez (n=17) ve tek artrosentez (n=19) uygulamasının etkinliğini değerlendirmiştir. Bir ve altı aylık takipte 2 grupta da ağrı, eklem sesleri ve MAA açısından iyileşme görüldüğünü bildirmiştir ayrıca lazer uygulamasının kas palpasyonu ağrısını azaltmada ek fayda sağladığını bildirmiştir⁹¹. Madani ve ark. yaptıkları klinik çalışmada ise TME OA'sı bulunan yirmi hastayı rastgele lazer uygulanan grup ve plasebo grubu olmak üzere ikiye gruba ayırmıştır. Deney grubu hastalara haftada üç seans olmak üzere dört hafta süreyle lazer uygulamıştır. Plasebo grubuna lazer tedavisi uygulanıyormuş gibi aynı süre lazer

simülasyonu uygulanmıştır. Çalışma sonucunda ağrı yoğunluğunda ve ağız açıklığı değişimlerinde plasebo grubu ile lazer uygulanan grup arasında fark olmadığını bildirmiştir⁹².

Minimal invaziv tedavileri; artrosentez, artroskopi, eklem içi hyaluronik asit, kortikosteroid, trombositten zengin plazma, non-steroid antiinflatuar, opioid ve BP enjeksiyonları oluşturur. Eklem içi enjeksiyon tedavisi, özellikle diğer konservatif yöntemlerle olumlu sonuç alınamayan hastalarda kullanılan bir yöntemdir.

Artrosentez ilk kez 1991 yılında Nitzan ve ark. tarafından bildirilen minimal invaziv bir tekniktir⁹³. Lizis ve lavaj etkisiyle inflamatuvar mediyatörlerin sinoviyal sıvıdan uzaklaştırılması, adezyonların giderilmesi, eklemdaki negatif basıncın ortadan kaldırılması, eklem diskinin serbestleşmesi ve disk mobilitesinin artmasını sağlayarak TME OA hastalarının klinik semptomlarını etkili bir şekilde hafifletebilir^{94,95}. Artrosentez ve artrosentez sonrası farklı ilaçların eklem içi enjeksiyonu, TME OA için etkili ve güvenli bir tedavi olarak yaygın bir şekilde kabul edilmiştir. İlacın etkinliğini daha da artırmak ve terapötik etkiyi geliştirmek için artrosentezden sonra eklem içi enjeksiyon uygulanmaktadır⁹⁶. Liu ve ark. yaptıkları meta analizde artrosentez sonrası hyaluronik asit uygulamasının, tek başına uygulanan artrosentezden daha etkili olduğunu bildirmiştir.⁹⁷ Temporomandibular eklem OA'sı tedavisinde uygulanan artrosentez çeşitli TME hastalıklarının tedavisinde de kullanılmasına rağmen, OA'nın tedavisindeki etkinliği hala tartışmalıdır⁹⁸. Bergstrand ve ark. kırk yedi TME OA'lı hastada yaptığı klinik çalışmada sadece artrosentez ve artrosentez sonrahyaluronik asituygulamasının ağrı MMA eklem seslerine uzun dönem (4 yıl) etkisini değerlendirmiştir. Takip süresi sonunda her iki grupta postoperatif döneme kıyasla istatistiksel olarak ağrının azaldığını ve MMA'nın arttığını fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir var olmadığını bildirmiştir. Ayrıca her iki grupta da eklem sesleri açısından postoperatif döneme kıyasla fark olmadığını bildirmiştir⁹⁹. Nitzan ve ark. cerrahi olmayan tedavilere cevap vermeyen 79 (83 eklem) TME OA'lı hasta üzerinde yaptığı klinik çalışmada, artrosentez sonrası hastaların %20'sinin ortalama 7 ay içinde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyduğunu bildirmiştir¹⁰⁰.

Hyaluronik asit, sinoviyal sıvı ve kartilaj dahil ESM'de bulunabilen glikozaminoglikan ailesinden bir polisakkarittir. Kondrositler ve sinoviyositler tarafından üretilir¹⁰¹. Sinoviyal sıvının ana bileşenidir ve eklem dokularının kayganlığında, beslenmesinde, homeostazisinde ve yük emiliminde önemli bir role sahiptir¹⁰². İnflatuar

değişiklikler hyaluronik asidin depolimerizasyonuna yol açarak moleküler ağırlığında ve konsantrasyonunda düşüşe neden olur¹⁰³. Bu değişiklikler, kartilajın yaralanmalara yatkınlığını artırır. Eksojen hyaluronik asit, osteoartrit eklemlerde sinoviyositlerinin sentezini uyarır.¹⁰¹ Ayrıca İA hyaluronik asit enjeksiyonu, sinoviyal dokularda ağrıya neden olan reseptörleri ve endojen maddeleri bloke eder. Ek olarak eklem diski ile mandibular fossa arasındaki yapışıklıkları gidererek eklem hareketliliğini artırır ve sinoviyal sıvının dolaşımına izin verir¹⁰².

Literatürde TME OA'lı hastalarda hyaluronik asit enjeksiyonunu değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Bergstrand ve ark.³⁰ sadece artrosentez ve artrosentez sonrası hyaluronik asit enjeksiyonu uygulanan TME OA'lı hastaları değerlendirdikleri çalışmada iki grupta da ağrının azaldığını ve çene fonksiyonlarının arttığını fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir. Iturriaga ve ark.¹⁰⁴ yaptıkları derlemede TME OA'lı hastalara beş hafta boyunca İA hyaluronik asit enjeksiyonunun, plazminojen aktivasyon sisteminin ve NO seviyelerinin regülasyonu üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bildirmiştir. Li ve ark. anterior redüksiyonsuz disk deplasmanı bulunan TME OA'lı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada alt ve üst eklem boşluğuna hyaluronik asit enjeksiyonunun etkisini değerlendirmiştir. Alt eklem boşluğuna hyaluronik asit enjeksiyonunun kondiler yeniden şekillenme ve çene fonksiyonlarında iyileşme açısından daha etkili olduğunu bildirmiştir¹⁰⁵. Sun ve ark. ise her iki eklem boşluğuna hyaluronik asit enjeksiyonunun semptomları iyileştirdiğini fakat eklem yıkımını kontrol etmediğini bildirmiştir¹⁰⁶. Ayrıca Møystad ve ark. TME OA'lı hastalarda hyaluronik asit ve kortikosteroid enjeksiyonunu değerlendirdiği çalışmada, enjeksiyon öncesi ve altı ay sonunda yaptıkları BT incelemesi sonucu, OA'da radyolojik olarak ilerleme, gerileme ve osteoartritik anomalilerde değişiklik gözlemlenmediğini bildirmiştir¹⁰⁷.

Kortikosteroidler yüksek antiinflamatuvar etkisi nedeniyle TME, diz, omuz ve dirsek eklemlerinin ağrılı durumlarında İA enjeksiyonlarda kullanılmaktadır⁹⁷. Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostaglandinler dahil olmak üzere eikosanoid sentezinin azalmasına neden olurlar¹⁸. Temporomandibular OA için İA kortikosteroid enjeksiyonu ilk olarak 1953 yılında Horton⁷⁹ tarafından uygulanmıştır. Kopp ve ark. yirmi dört hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kortikosteroid enjeksiyonlarının TME OA semptomlarını önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir¹⁰⁸. Alstergren ve ark. lidokain ile seyreltilmiş metilprednizolonun İA enjeksiyonunun, TME OA ağrısını 4-6 hafta boyunca önemli

ölçüde azalttığını bildirmiştir¹⁰⁹. Liu ve ark. yaptıkları meta analizde TME OA'lı hastalarda artroscopik sonrası hyaluronik asit ve kortikosteroid enjeksiyonu yapılan çalışmaları değerlendirmiştir. Artroscopik sonrası kortikosteroid enjeksiyonu uygulanan grubun, placebo grubuna göre uzun dönemde ağrıyı azaltmada daha etkili olduğunu bildirmiştir¹¹⁰. Bununla birlikte, TME osteoartritinin yönetiminde kortikosteroidin rolü hala tartışmalıdır. Bir çok çalışma, uzun süreli İA kortikosteroid enjeksiyonlarının, kondrosit proliferasyonu azalmasına ve hücre apoptozisine neden olduğunu göstermiştir^{111,112,113}. Ayrıca literatürde insanlarda tek bir enjeksiyondan sonra rezorpsiyon gösteren birkaç çalışmalar bulunmaktadır¹¹⁴. Chandler ve ark. kortikosteroidin eklem kartilajında yıkıcı değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir.¹¹⁵ Mercuri ve ark. tekrarlayan İA steroid enjeksiyonlarının enfeksiyona, eklem kartilajı, tendon ve bağların tahrip olmasına neden olabileceği bildirilmiştir¹¹⁶. Ayrıca kortikosteroid tekrar ve yüksek dozlarda uygulandığında çocuklarda mandibular büyüme inhibisyonu, heterotopik ossifikasyon/ kalsifikasyon, kondiler erozyon ve rezorpsiyona neden olabilir¹¹⁶.

Trombositten zengin plazma, heparinize otolog tam kanın on beş dakika santrifüjlenmesi ve trombositlerin diğer kan bileşenlerinden ayrılmasıyla üretilir. Trombositlerin doğal iyileşme sürecindeki fizyolojik rolü nedeniyle, çeşitli kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.¹¹⁷ PRP; kondrosit sentezini artırır, eklem anjiyogenezini dengeler, sinoviyositler tarafından hyaluronik asit üretimini artırır ve kök hücre göçü için bir iskele sağlar²⁵. Kütük ve ark lateral palpasyonda ağrısı bulunan otuz bir ve posterior palpasyonda ağrısı bulunan kırk üç TME OA'lı hastalarda yaptıkları klinik çalışmada, İA PRP, hyaluronik asit ve kortikosteroid enjeksiyonlarının, 1. 2. ve 3. ayda ağrı, krepitasyon, fonksiyon kaybı ve güç kaybı üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. İntraartiküler PRP enjeksiyonunun, İA hyaluronik asit ve kortikosteroid enjeksiyonuna kıyasla lateral ve posterior palpasyonda ağrı VAS skorunu daha etkin bir şekilde azalttığını bildirmiştir¹¹⁸. Kılıç ve ark. ise yaptıkları randomize klinik çalışmada otuz bir TME OA'lı hastanın kırk dokuz eklemine uygulanan artroscopik sonrası PRP (n=18) ve hyaluronik asit (n=13) enjeksiyonunu karşılaştırmıştır. Trombositten zengin plazma grubu hastalara artroscopik sonrası ilk gün ve ayda bir dört PRP enjeksiyonu ve hyaluronik asit grubu hastalara ise artroscopik sonrası bir hyaluronik asit enjeksiyonu uygulamıştır. 12. ay sonunda her iki tedavinin de etkili olduğunu fakat PRP ve hyaluronik

asit grupları arasında ağrı VAS skoru ve MAA açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir¹¹⁹.

Temporomandibular eklem OA'sı tedavisinde antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinden dolayı opioid (morfin, tramadol, fentanil ve buprenorfin) ve NSAİ enjeksiyonları uygulanmaktadır⁹⁷. Opioidler, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde spesifik reseptörlere bağlanarak etki eder. Eklemlere lokal olarak enjekte edilen opioidlerin, sinoviyal dokuda opioid reseptörler aracılığıyla analjezik etki sağladığı bilinmektedir^{120,121}. Gopalakrishnan ve ark.¹²¹ artrosentez sonrası morfin, tramadol, fentanil, buprenorfin, tenoxicam, ve COX-2 inhibitörleri gibi antiinflamatuvar etkiye sahip ilaçların İA enjeksiyonunun ağrıya etkisini değerlendirdiği derlemede, plasebo kontrollü çalışmalarda morfin ve fentanilin daha iyi sonuçlar verdiğini, buprenorfin ve TX'in etkili olmadığını ve tramadolun COX-2 inhibitörlerinden daha etkili olduğunu bildirmiştir. Gencer ve ark.¹²² TME'sinde dejeneratif değişiklikler bulunan 100 hastada yapılan çalışmada, anti-inflamatuvar özelliklere sahip üç farklı ajanın (hyaluronik asit, tenoksikam, kortikosteroid) İA enjeksiyonlarının etkinliğini değerlendirmiştir. Hyaluronik asit grubunun 1. ve 6. haftalarda diğer gruplara göre ağrı VAS skorunun anlamlı derecede düşük olduğunu, tenoksikam ve kortikosteroid gruplarının ağrı VAS skorunun kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğunu ayrıca tenoksikamın ağrı kesici etkisinin 1. ve 6. haftalar arasında önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir. NSAİ'ler, İA kullanımla kondrosit biyosentezini inhibe ederek kartilaj yıkımında rol oynadığını bildirmişlerdi¹²³. Son çalışmalar, eklem içi anesteziğin eklem kondrositleri üzerinde kondrotoksik bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmektedir^{47,111,113,124}. Farkas ve ark. glukokortikoidlerin (betamethasone, prednisolone), lokal anesteziğin (lidocaine, bupivacaine, ropivacaine) ve kombinasyonlarının kondrositler üzerinde etkilerini değerlendirdiği in vitro (kondrosit hücre kültürleri) ve ex vivo (osteokondral numuneler) çalışmada glukokortikoidlerin ve lokal anesteziğin kondrositlerde apoptozu indüklediğini bildirmiştir¹¹¹.

Liu ve ark. TME OA'lı hastalarda farklı tedavilerin etkilerini değerlendirdikleri meta analizde, artrosentez sonrası tramadol, morfin ve PDGF enjeksiyonunun ağrı kontrolünde ve ağız açıklığının artmasında etkili olduğunu bildirmiştir. Kısa vadede hyaluronik asit enjeksiyonunun ağız açıklığını artırdığını ve kortikosteroid-hyaluronik asit kombinasyonunun semptomları azaltmada kortikosteroid enjeksiyonundan daha etkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca artrosentez sonrası hyaluronik asit veya PRP

enjeksiyonlarının plasebo grubuna kıyasla ağrıyı azaltmada daha etkili olduğunu bildirmiştir⁹⁷.

Geç dönem TME OA'lı hastalar artroplasti, otojen hemiartroplasti, alloplastik hemiartroplasti, osteotomi, osteodistraksiyon ve total eklem protezleri gibi cerrahi tedaviler ile yönetilir^{2,13}. Temporomandibular eklem OA'lı hastaları invaziv tedavi ile yönetimi hem pahalıdır hem de operasyon sırasında ve sonrasında sinir, damar, kulak, parotis bezi, kafatasının tabanı ve orta kraniyal fossa hasarı, ankiloz, enfeksiyon, fonksiyonel bozukluklar ve postoperatif ağrı artışı, kullanılan materyale karşı alerji gibi komplikasyonlar görülebilir^{17,26}.

Al-Moraissi ve ark. TMB'leri olan hastalara uygulanan farklı tedavilerin ağrıya etkisini değerlendirdiği meta-analiz sonucu, minimal invaziv tedavilerin hem ağrı azaltma hem de MIA'nın artmasında konservatif tedaviden, kısa (5 aya kadar) ve orta vadede (6 aydan 4 yıla kadar) önemli ölçüde daha etkili olduğu bildirmiştir. Ayrıca ilk aşamada konservatif tedavi seçeneklerinin uygulanması gerektiğini savunan geleneksel kavramların aksine, minimal invaziv prosedürlerin etkili bir birinci basamak tedavi olarak uygulanması gerektiğini bildirmiştir²².

Tavşan TME'si anatomik ve fizyolojik olarak insan TME'sine benzer özelliklere sahiptir ve TME OA'sı çalışmalarında sık kullanılmaktadır. Özellik arka bölgedeki glenoid fossa, cerrahi işleme gerek kalmadan İA enjeksiyonlar için manipülasyonu kolaylaştırır⁴⁴. İnsanda görülen OA tutulumuna benzer yapısal modeller oluşturmak amacıyla cerrahi operasyonlar, genetik çalışmalar ve kimyasal maddeler kullanılmaktadır. OA modellemelerinde uygulanan disk perforasyonu, disk yer değiştirme ve diskektomi gibi TME iç düzensizliği oluşturulan çalışmalar mevcuttur. TME iç düzensizliklerinin OA'nın nedeni, sonucu veya eşlik eden bir belirtisi olabileceğini düşünülmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar TME'de osteoartritin iç düzensizlik olmaksızın görülebileceğini göstermektedir^{125,44}. Kondrositlere, tendonlara ve bağlara etki ederek insanlarda gözlemlenenlere benzer OA lezyonları oluşturmak için; MIA, IL-1 veya TNF- α , kolajenaz, papaine ve fibronektin gibi kimyasal maddelerin İA enjeksiyonu uygulanmaktadır. Eklem içi enjeksiyonun avantajı, maddelerin konsantrasyonunu değiştirerek eklem lezyonlarının ilerlemesini ve şiddetini değiştirmenin kolay olmasıdır.²⁹ Kemirgenlerde İA MIA enjeksiyonu; proteoglikan kaybına, kartilaj lezyonlarına, kondrosit nekrozuna, kondrosit kümeleşmesine, fibrilasyonlara ve subkondral kemikte

erozyona neden olmaktadır. Cledes ve ark. MIA enjeksiyonunu takiben kırk gün içinde Dijkgraaf ve ark. tarafından belirtilen erken, orta ve geç aşama OA bulgularının görüldüğünü bildirmiştir.^{44,126} Güler ve ark. tavşan TME'lerine 3 mg/ml konsantrasyonda 50 µl İA MIA enjeksiyonu sonrası 4. haftada histolojik olarak erken osteoartritik değişikliklerin bulunduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalar ışığında çalışmamızda deneysel TME OA oluşturmak için MIA enjeksiyonu tercih edilmiştir. Bu çalışmada TME üzerinde yapılan önceki deneysel çalışmalarda olduğu gibi, kartilaj ve kemik metabolizmaları üzerindeki hormonal etkiyi önlemek için erkek tavşanlar seçilmiştir^{127,128,129}.

Bifosfonatlar, hidroksiapatite güçlü bir şekilde bağlanan hidrolize edilemeyen P-C-P bağları içeren sentetik pirofosfat analoglarıdır. Aşırı osteoklastik kemik rezorbsiyonunun başlıca patolojik özellik olduğu çeşitli kemik ve kalsiyum metabolizması hastalıklarında tercih edilir. Paget, kemik hastalığı, metastatik kemik hastalığı, malign hiperkalsemi ve osteoporoz tedavilerinde kullanılır. Ancak alt ve üst çenede sekiz haftadan fazla süren nekrotik kemik ile karakterize bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu (BRONJ), son zamanlarda BP tedavisinin ciddi bir yan etkisi olarak ortaya çıkmıştır. İlk olarak yüksek dozlarda IV BP uygulamasına bağlı olduğu düşünülmüştür fakat daha yeni çalışmalar BRONJ'un, osteoporoz tedavisi için düşük doz oral BP alan hastalarda da ortaya çıktığını göstermiştir.^{4,130,131}

Bifosfanat bağlı çene osteonekrozu ilk olarak 2002 yılında Marx tarafından tanımlanmıştır¹³². Bifosfanatlar osteoklast apoptozu ve inhibisyonu etkisi sebebiyle kemik rezorpsiyonunu böylece kemik döngüsünü inhibe eder. Kemik matriksinde biriken bifosfanatlar, osteoklastik kemik rezorbsiyonu sonrası osteoklastlar tarafından alınır ve osteoklastların inhibisyonuna ve apoptozuna neden olur. Dixon ve ark. alveolar krette tibiaya göre on kat, mandibulanın inferior sınırındaki kemiğe göre beş kat daha fazla kemik döngüsü gerçekleştiğini bildirmiştir. Sonuç olarak çene kemiklerinde daha fazla oranda bifosfanat tutulumu olur. Alveolar kretteki normal fizyolojik kemik remodelingi devam ederken kemikte fazla bifosfanat birikimi olursa ya da diş çekimi gibi bir travma oluşursa alveolar kemik, yeniden şekillenmeye cevap veremez ve nekrotik hale gelir. Bunu takiben yüzeyi örten mukoza, altındaki kemikten gelen kan akımını zamanla kaybeder ve bütünlüğü bozulur, böylece klinik olarak ekspoze kemik dokusu gözlenir³⁴. Mavrokokki ve ark. Avustralya'da yaptıkları çalışmada ZA gibi etki gücü yüksek BP'leri kullanan hastalarda diş çekimini takiben BRONJ riskinin %6.7 ile %9.1 arasında olduğunu

bildirmiştir. Ayrıca inceledikleri 158 BRONJ hastasının %72'sinin kemik malignitesi nedeniyle BP kullandığını ve %73'ünde diş çekimini takiben BRONJ geliştiğini bildirmiştir¹³³.

Literatürde diz deneysel OA'sının IV ve IA BP ile tedavisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Çınar ve ark. ön çapraz bağ transeksiyonu (ACLT) ile indüklenmiş diz OA'lı ratlarda İA ZA uygulamasının eklem kartilajı ve sinoviyal doku üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. 24 ratta diz eklemine ACLT'yi takiben operasyonun ilk gününde 0,1 ml steril salin içinde 10 ug ZA enjekte edilmiş ve deney sonuna kadar her hafta tekrarlamıştır. Deney ve kontrol grubundan sekiz rat; 4. gün 3. hafta ve 6. haftada kurban edilmiştir. Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha az sinovit oranları gözlemlendiğini bildirmiştir. Ratlarda ACLT ile indüklenen erken diz osteoartriti modelinde İA ZA'nın kartilaj dejenerasyonunu azaltmadığını ancak bazı kondroprotektif etkiler sağlayabileceğini bildirmiştir¹³⁴. Literatüre bakıldığında IV ve IA BP'nin diz eklemi OA'sında etkisini araştıran klinik ve hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Ancak İA BP'nin TME OA tedavisine etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda İA BP enjeksiyonunun TME OA üzerinde etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Osteoartrit tedavisinde İA veya sistemik BP uygulamasının kondroprotektif etkilerini gösteren klinik ve hayvan çalışmaları mevcut olmasına karşın MIA ile indüklenmiş TME OA'sı üzerinde erken İA ZA etkinliğinin histopatolojik düzeyde incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda planlanacak yeni araştırmalarla tedavi metodolojisine bir bakış açısı kazandırmak bunun sonucunda da basit ve etkili bir tedavi seçeneği ile hastanın en son tedavi basamağı olan pahalı ve komplikasyon oranı yüksek cerrahi müdahaleye gerek kalmadan tedavi edilmesi amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda lokal veya sistemik uygulanan bifosfonatların OA üzerinde etkinliğini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bir randomize klinik çalışmada, menopoz sonrası osteoporoz tedavisinde kullanılan dozdan 2-3 kat daha yüksek oral risedronat dozlarının, diz OA'sının ilerlemesini engellemede başarısız olduğu bildirilmiştir¹³⁵. Bu sonucun, emilen oral BP'lerin düşük bir miktarının diz eklemi subkondral kemik ve kartilajına bağlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Geçmişte klodronat içeren lipozomların İA uygulamalarında artmış antiinflamatuvar aktivite sağladığı ve hücrelerin yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaştığı bildirilmiştir^{136,137}.

Litaretürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde sistemik BP uygulamasının BRONJ riski taşıması, düşük dereceli ateş, kaslarda, kemiklerde veya eklemlerde ağrı, baş ağrısı, özefajit, özefagus ülseri, karın ağrısı, mide bulantısı, atriyal fibrilasyon, tübüler nekroz, kemik döngüsünün aşırı baskılanması gibi yan etkileri nedeniyle ve sistemik BP uygulamalarında eklem dokularında yeterli konsantrasyonlara ulaşılamaması göz önüne alınarak çalışmamızda daha etkili olacağı düşünülerek BP'nin İA uygulanmasına karar verilmiştir^{38,39}. Bifosfanatların IA uygulanmasının eklem kartilajı tarafından emilen BP miktarının, yüksek dozlarda oral BP ile elde edilenden daha yüksek olacağı düşünülmektedir.

Subkondral kemik ekleme gelen kuvvetin eşit olarak dağıtılmasında önemli bir rol oynar. Sağlıklı subkondral kemik, kartilajı mekanik stresten ve olası matriks hasarından korur. Hayvan çalışmaları, OA'nın erken evrelerinde artmış osteoklast aktivitesi sonucu subkondral kemik kalınlığında belirgin bir azalma, subkondral porozite sayısında artma, histolojik mikro kırık osteokondral bileşkede bütünlük ve plastisite kaybı olduğunu göstermiştir. Literatürde, deneysel TME artritinin sağlıklı kondillere kıyasla düşük derecede mineralizasyona neden olduğu ve morfolojik değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹³⁸ Bu, eklemin biyomekanik kuvvetlere karşı dayanıklılığını azaltır ve kartilaj hasarını artırmasına neden olur¹³⁹. Osteoartrit için terapötik bir hedef olarak subkondral kemiğe olan ilginin artması nedeniyle, kemik döngüsünü değiştiren ilaçlar semptomları iyileştirmek için olası araçlar olarak araştırılmıştır¹⁴⁰.

Bifosfonatlar dahil kemik döngüsünü baskılayan ajanların, OA hastalarında daha az subkondral kemik lezyonuna neden olduğu bildirilmiştir.¹⁴¹ Bifosfanatların sistemik veya İA uygulanmasının, subkondral kemik rezorbsiyonunu azaltarak ve kondroprotektif etki sağlayarak OA tedavisinde yararlı olduğu öne sürülmüştür^{40,41}. Deneysel travmatik OA modellerinde BP'lerin sistemik uygulanmasının kemik döngüsüne etki ederek kondroprotektif etki sağladığı bildirilmiştir^{42,43}. OA'da subkondral kemik-kartilaj arasında bulunan mineralize kartilajın (osteokondral bileşke) osteoklast aracılı rezorbsiyonunun erken evrelerde görüldüğü ve erken bifosfonat kullanımının olumlu etkiye neden olacağı öne sürülmektedir¹⁴². Çalışmamızda osteokondral bileşke değerlendirildiğinde kontrol grubunda normal, invagine ve zayıf bileşke gösteren örneklerin oranının sırasıyla %12.5, %62.5, %25 olduğu tespit edilmiştir. Deney grubunda ise %25'inin normal %75'inin invagine olduğu ve hiçbir örneğin zayıf bileşke göstermediği görülmüştür. Çalışmamız

sonucu elde edilen OA'da İA BP'nin osteokondral bileşke üzerine etkileri literatürde yer alan bu bilgilerle uyumluk göstermektedir.

Alendronat, risedronat ve ZA gibi nitrojen içeren bileşikler, daha güçlü bifosfonat sınıfını içerir ve osteoklastlardaki mevalonat/kolesterol biyosentetik yolunun anahtar enzimlerini inhibe eder. Son çalışmalar, bifosfonatların osteoblastlarda osteoprotegerin ve RANKL üzerine doğrudan etkilerle kemik döngüsünü azalttığını göstermiştir¹⁴³. Üçüncü nesil BP olan ZA, diğer BP'lere göre daha yüksek bir etkiye sahiptir ve özellikle menopoz sonrası kadınlarda osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁴⁰.

Eklem hastalıklarında, artiküler tip II kollajen, hem sinoviyositler hem de kondrositler tarafından salgılanan matriks metaloproteazlar (MMP) tarafından bozulur. Klodronatın in vitro olarak MMP-1 ve MMP-8 aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁴⁴. Üçüncü nesil BP'ler, osteoklastik aktiviteyi inhibe etmenin yanı sıra osteoklast ve makrofaj apoptozunu uyarıcı etkilere sahiptir^{142,42}. Bifosfonatların doğrudan bir kondroprotektif etkisi varsayılsada, OA'da bifosfonat tedavisinin potansiyel olumlu etkisinin subkondral kemik üzerindeki etkileri ile ilişkili olabileceği yaygın olarak varsayılmaktadır. Ayrıca Çınar ve ark. yaptıkları çalışmada deneysel rat diz OA'sı modelinde IA ZA uygulamasının, sinoviyal inflamasyon üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu bildirmiştir.¹³⁴ Çalışmamızda BP olarak literatürde yer alan bilgiler doğrultusunda ve BP arasında yüksek etkiye sahip olduğu için ZA tercih edilmiştir. Literatürde tavşanlarda etkin İA ZA dozu ile ilgili çalışma bulunmadığından, Çınar ve ark.'nın deneysel diz OA'lı ratlar üzerinde İA uyguladığı 10 µg ZA dozu ve Rossini ve ark.'nın yaptıkları ve farklı klodronat dozlarını değerlendirdikleri klinik çalışmada daha etkili olduğunu bildirdiği 2 mg klodronat dozu referans alınarak 0.1 mg ZA uygulanmıştır¹³⁷.

Literatürde BP'nin TME'ye etkisini araştıran çalışmalara mevcuttur. Gönen ve ark.¹⁴⁵ ratlar üzerinde IV BP uygulamasının TME kondili üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, deney grubundaki ratlara altmış gün süreyle intraperitoneal olarak 0.1 mg/kg ZA uygulamıştır. Deney sonunda TME'lerin histopatolojik incelemesi sonucu ZA tedavisinin fibrokartilaj ve kemik hacminin artırdığını, hyalin kartilaj hacmini ise etkilemediğini bildirmiştir. Tatlı ve ark.¹⁴⁶ ise Yeni Zelanda tavşanları üzerinde yaptığı çalışmada tek doz IV ZA (0.1 mg/kg) uygulamasının fizyolojik kemik döngüsü üzerindeki etkisini değerlendirdi. Postoperatif 21. günde sakrifiye edilen tavşanların TME'leri üzerinde radyodensitometrik ve histomorfometrik incelemeler sonucu, tek doz ZA'nın

fizyolojik kemik döngüsünde gecikmeye neden olduğunu, kemik mineral içeriğini artırdığını ve mandibular kondilin mikro-mimarisini daha kompakt hale getirdiğini bildirmiştir.

Litaratürde OA'lı hastalarda İA BP etkisini değerlendiren az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Rossini ve ark. yaptıkları randomize klinik çalışmada primer OA'sı bulunan 50-75 arası 150 hastada, İA klodronat ve hyaluronik asit enjeksiyonlarının etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Hastalar rasgele beş gruba ayrılmıştır: (i) Klodronat 0.5 mg, 4 hafta boyunca haftada bir IA enjeksiyon; (ii) Klodronat 1 mg, 4 hafta boyunca haftada bir IA enjeksiyon; (iii) Klodronat 2 mg, 4 hafta boyunca haftada bir IA enjeksiyon; (iv) Klodronat 1 mg, 2 hafta süreyle haftada iki IA enjeksiyon; ve (v) hyaluronik asit 20 mg, 4 hafta boyunca haftada bir IA enjeksiyon. Hastaların verileri tedavi günlerinde ve 5 hafta boyunca haftada bir toplandı. İlk enjeksiyondan sonra tüm tedavi gruplarında ağrıda önemli ölçüde azalma olduğunu ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Aralarında istatistiksel farklılıklar olmaksızın tüm tedavi gruplarında hem ekstansiyon hem de mobilite skorlarının tüm kontrollerde önemli ölçüde iyileştiğini bildirmiştir. İntraartiküler klodronatın en az hyaluronik asit ile elde edilenler kadar iyi sonuç gösterdiğini bildirmiştir¹³⁷.

Literatürde önleyici, erken ve geç uygulanan BP'lerinin ekleme etkisinin değerlendirildiği hayvan çalışmaları mevcuttur. Çalışmaların çoğunda OA indüksiyonu ile aynı zamanda yapılan uygulamalar önleyici, dört hafta sonra yapılan uygulamalar erken, altı hafta ve sonraki haftalarda yapılan uygulamalar ise geç tedavi olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda OA'nın başlangıç aşamasında klinik ve radyolojik olarak teşhisinin zor olması nedeniyle erken tedavi uygulanmasına karar verilmiştir.

Literatürde BP tedavisinin başlama zamanının kemik mikro-mimarisi üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.⁵² Mohan ve ark.¹⁴⁷ MIA ile indüklenen diz OA'lı ratlarda, önleyici (0-2. hafta) , erken (2. ve 6. hafta arası) ve geç (6. ve 10. hafta) subkutan ALN tedavisinin (30 µg/kg/hafta) etkinliğini araştırmıştır. Önleyici ALN tedavisinin subkondral trabeküler kemik mikromimarisi üzerinde en yararlı etkiye sahip olduğunu ve daha sonraki tedavilerle (erken ve gecikmiş ALN tedavisi) etkinliğinin kademeli olarak azaldığını bildirmiştir. Önleyici ALN grubunda 2 haftalık ALN tedavisinden sonra kartilaj bozunmasında anlamlı bir azalma olduğunu, daha az proteoglikan ve kondrosit kaybı görüldüğünü bildirmiştir. Erken ve geç ALN tedavisinin

kartilaj bozunması üzerinde etkili olmadığını ve alendronatın osteofit oluşumu üzerinde önemli bir etkisi olmadığını bildirmiştir¹⁴⁸. Ayrıca Erken ALN grubunda OA grubuna kıyasla trabekül sayısında artma ve trabekül ayrılmasında azalma görüldüğünü, kemik hacminde ve trabekül kalınlığında fark olmadığını bildirmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında erken ALN tedavisi grubunda trabekül sayısı ve trabekül ayrılması arasında fark olmadığını ancak kemik hacmi ve trabekül kalınlığının önemli ölçüde arttığını bildirmiştir. Bu bulgular sonucu önleyici tedavinin daha etkili olduğunun bildirilmesi, çalışmamızda erken tedavi uygulaması sonucu elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasını açıklayabilir.

Siebelt ve ark. ise diz eklemine İA papain enjeksiyonu ile deneysel diz OA'sı oluşturdıkları ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, ALN'nin önleyici kullanımının OA ile ilişkili osteoklastik subkondral kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Ratlarda deneysel OA oluşturmak için İA papain enjeksiyonu ve sonrasında altı hafta egzersiz protokolü uygulamışlardır. Deney grubundaki ratları on iki hafta boyunca haftada üç kez subkutan ALN enjeksiyonu ile tedavi etmişlerdir. Ratları 6. ve 12. haftada histolojik ve μ BT SPECT-BT ile radyolojik olarak incelemeleri sonucu önleyici ALN tedavisinin; subkondral kemik döngüsünü inhibe ettiğini, subkondral kemikte daha az poroziteye neden olduğunu, osteofitlerde azalma görüldüğünü, subkondral sklerozu azaltmadığını, kartilaj ESM'sini koruduğunu ve sinoviyal makrofaj aktivasyonunu azalttığını bildirmiştir¹³⁹. Songsong Zhu ve ark.⁵², OVX ile indüklenen osteoporoz ve OA'li hayvan modelinde, subkutan erken (OVX'ten hemen sonra) ve geç (OVX'ten 8 hafta sonra) ALN tedavisinin diz eklemi kartilajı dejenerasyonu üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Histolojik ve radyolojik incelemeler sonucu erken ALN tedavisinin hem subkondral kemik kaybını hem de kartilaj erozyonunu azalttığını bildirmiştir. Çalışmamız sonucunda kontrol grubunda eklem kartilajının %75'inin incelmış, %25'inin ise kalışmış olduğu görülmüştür ve normal görünüme rastlanmamıştır. Deney grubu örneklerinde ise %37.5'inin normal olduğu, %25'inde kalınlaşma ve %37.5'inde incelme tespit edilmiştir. Deney grubundaki incelmış kartilaj oranında tedavi sonrası azalma görülse de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Subkutan ALN tedavisinin bu bulguları çalışmamızda İA uygulanan erken tedavinin etkili olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasını açıklayabilir ve önleyici tedavi uygulamasının daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ise subkondral kemik değerlendirilmesi sonucu kontrol ve deney grubu örneklerinin %12.5'inin normal görünümde, %87.5'inde trabeküler kemik artışı görüldüğü tespit edilmiştir. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada osteoporoz indüksiyonunu takiben başladıkları BP tedavisini erken tedavi adı altında, dört hafta sonra başladıkları BP tedavisini ise geç tedavi adı altında incelemiştir. Ovariectomi uyguladıkları ratlarda İA ALN enjeksiyonunun mandibular kondil üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmada TME'lerine küçük bir insizyon sonrası ulaşarak, erken tedavi grubundaki ratlara OVX'ten sonra dört hafta boyunca haftada bir, geç tedavi grubundaki ratlara OVX'ten dört hafta sonra dört hafta boyunca 0.02 ml solüsyonda 0,1 ml ALN enjekte etmiştir. Ovariectomiden sonra 10. ve 16. haftada yaptığı incelemeler sonucu erken tedavi grubunun geç tedavi grubuna kıyasla kartilaj kalınlaşmasını inhibe ettiğini, daha yüksek kemik hacmi oranı, trabeküler kalınlık, trabeküler sayı ve daha düşük trabeküler ayrılma ile birlikte subkondral kemiğin mikro yapısal özelliklerinde gelişme görüldüğünü bildirmiştir. Osteoporozla ilişkili TMB tedavisinde İA ALN enjeksiyonunun terapötik potansiyelini olduğunu bildirmiştir¹⁴⁹. Çalışmamıza benzer yönleri değerlendirdiğinde geç tedavi uygulanan (4. hafta) grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında subkondral kemik mikro-mimarisi arasında fark olmadığını bildirmiştir.¹⁴⁹ Bu bulgu 4. hafta başlanan BP tedavisi uygulamasının kontrol ve deney grubu arasındaki anormal subkondral kemik örnekleri arasında fark bulunmaması ile benzerlik göstermektedir.

Strassle ve ark. diz ekleminde MIA ile indüklenmiş OA'sı bulunan ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada; önleyici IV ZA'nın, doza bağımlı olarak kemik mineralizasyon düzeyini artırdığını, kemik kaybını anlamlı şekilde azalttığını bildirmiştir. Ayrıca geç tedavi (2. 3. ve 4. hafta) edilen ratlarda kemik mineralizasyon kaybının önemli oranda geri kazanıldığını ve histopatolojik olarak kartilaj ve subkondral kemiğin rezorpsiyonunda azalma görüldüğünü bildirmiştir¹⁴². Guorong She ve ark. cerrahi olarak indüklenmiş diz OA'sı bulunan ratlarda farklı dozlarda uygulanan IV ZA'nın etkinliğini araştırmışlardır. Yüksek doz ZA'nın kartilaj dejenerasyonunu azalttığını ve subkondral kemik yoğunluğunu artırdığını bildirmiştir⁷⁰. Literatür incelendiğinde deneysel diz OA'sı modellerinde IA ve sistemik BP tedavisinin olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak TME'de oluşturulan deneysel OA'da BP etkinliği incelenmemiştir. Bu özelliği ile çalışmamız bir öncü çalışma niteliğindedir.

Literatürde diz OA'lı hastalarda sistemik BP kullanımının uzun dönem etkilerini içeren klinik çalışmalar mevcuttur. Laslett ve ark. diz OA'lı hastalarda tek bir ZA infüzyonunun diz ağrısı ve kemik iliği lezyonları üzerindeki etkisini karşılaştırmıştır. Elli dokuz hastayı rastgele ZA (n=30) ve plasebo (n=29) olmak üzere iki gruba ayırmıştır ve ZA grubu hastalara IV 5 mg / 100 ml ZA uygulamıştır. Altıncı ayda ZA grubunda ağrının ve kemik iliği lezyonlarının önemli ölçüde azaldığını, 3. ve 12. ayda plasebo grubuyla istatistiksel olarak anlamı farklılık bulunmadığını bildirmiştir¹⁵⁰. Ayrıca Frediani ve ark. yaptıkları klinik çalışmada diz OA'sı olan hastalarda ağrı ve kemik iliği lezyonlarını azaltmada klodronatın uzun dönem etkinliğini değerlendirmiştir. Diz OA'sı bulunan 74 hastayı rastgele iki gruba ayırmıştır. 1. gruptaki hastalara 15 gün boyunca günlük 200 mg ve sonraki 11.5 ay boyunca haftada bir kez; 2. Grup hastalara 15 gün boyunca günlük 200 mg ve sonraki 2.5 ay boyunca haftada bir kez intramüsküler klodronat uygulamıştır. Her iki grupta da 3 aya kadar VAS skorunda ve kemik iliği lezyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu ancak takip eden aylarda grup 1'de VAS skorunun azaldığını, grup 2'de ise VAS skorunun arttığını bildirmiştir. Diz OA'lı hastalarda uzun süreli tedavinin, kısa süreli tedaviye kıyasla klodronatın uzun vadeli etkisini artırdığını bildirmiştir¹⁵¹. Çalışmamızda BP'nin uzun dönem etkiler incelenmemiştir. Ancak bundan sonraki çalışmalarda uzun dönem etkilerini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız sonucunda normal eklem kartilajı, osteokondral bileşke ve kondrosit görünümüne sahip örnek sayısının deney gurubunda fazla olması İA ZA uygulamasının kondroprotektif etkileri olduğunu göstermektedir. Subkondral kemikte değişiklik görülmemesinin nedeninin OA indüksiyonundan dört hafta sonra BP tedavisine başlanması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda uygulanan ZA dozu klinik ve hayvan çalışmalarında uygulanan dozlar referans alınarak belirlenmiştir^{134,137}. Literatürde deneysel TME OA tedavisinde uygulanacak etkili ZA dozunu bildiren çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca başlangıç aşamasındaki OA'nın klinik ve radyolojik olarak belirlenmesinin zor olması nedeniyle çalışmamızda erken BP tedavisi uygulanmıştır. Literatürde OA'nın BP ile tedavisinde önleyici tedavinin erken tedaviden daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu iki durum kontrol ve deney grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmamasını açıklayabilir. Bu nedenle ileride planlanan çalışmalarda farklı zamanlarda uygulanan farklı dozlardaki BP'lerin değerlendirilmelerine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda histopatolojik inceleme sonucu eklem örnekleri arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen İA BP uygulamasının kondroprotektif etkileri gösterilmiştir. Bununla birlikte yukarıda da bahsedilen klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri sonuçları, sistemik veya İA BP uygulamasının TME OA tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda BP'lerin TME OA'ya kısa ve uzun dönem etkisinin değerlendirilmesi, uygun dozların belirlenmesi ve etkili tedavi zamanlamasının bulunması için yeni kontrollü klinik ve hayvan çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.



6. SONUÇLAR

1. Histopatolojik incelemelerde kontrol ve deney grubunu oluşturan on altı adet tavşanda IA olarak uygulanan 3 mg/ml'lik MIA solüsyonunun 50 µl'lik miktarı ile OA bulgularının oluştuğu görüldü
2. Deneysel olarak oluşturulan TME OA tedavisinde İA ZA enjeksiyonunun etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, TME'nin kartilaj, osteokondral birleşim ve kondrosit görünümünün histopatolojik incelemelerinde bazı parametrelerde yüzdesel olarak iyileşme olduğu tespit edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamadı ($p>0.05$).
3. İntraartiküler BP enjeksiyonunun eklem kartilajı, osteokondral bileşke ve kondrositler üzerinde olumlu etkileri olduğu bulundu.
4. Erken BP uygulamasının subkondral kemik üzerinde etkili olmadığı sonucuna varıldı.
5. Erken BP uygulamasının kartilaj üzerinde kemik yapılardan daha etkili olduğu sonucuna varıldı.
6. Temporomandibular eklem OA tedavisinde İA BP enjeksiyonunun kısa ve uzun dönem etkisinin değerlendirilmesi, uygun dozların belirlenmesi ve etkili tedavi zamanlamasının bulunması için yeni kontrollü klinik ve hayvan çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Miloro, M; Larsen, P; Ghali, GE; Waite P. *Peterson's Rinciples of Oral and Maxillofacial.*; 2004. doi:8005687281
2. Okeson JP. *Management Temporomandibular Disorder and Occlusion.*; 2013.
3. Bender ME, Lipin RB, Goudy SL. Development of the Pediatric Temporomandibular Joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018. doi:10.1016/j.coms.2017.09.002
4. Axel B, Ulrich L. *Temporomandibuler Eklem Bozuklukları, Fonksiyonel Tanı ve Tedavi Prensipleri.* Ankara: Palme Yayıncılık; 2009.
5. Docherty N. Netter's head and neck anatomy for dentistry, 2nd edition. *Br Dent J.* 2012. doi:10.1038/sj.bdj.2012.517
6. Robin G, Ziad A-A. *Temporomandibular Disorders: A Problem-Based Approach.* USA: Blackwell Publishing Ltd; 2011. doi:10.1002/9781118784938
7. Serhat Y, İrem A. *Diş Hekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım.* Vestiyer Yayın Grubu; 2011.
8. Griffin CJ, Hawthorn R, Harris R. Anatomy and histology of the human temporomandibular joint. *Monogr Oral Sci.* 1975. doi:10.1159/000397863
9. Cadden SW. Orofacial pain. Guidelines for assessment, diagnosis, and management, 4th edition (2008). *Eur J Orthod.* 2009. doi:10.1093/ejo/cjp007
10. Bell W. *Temporomandibular Disorders: Classification, Diagnosis, Management.* 2nd ed. Year Book Medical; 1986.
11. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016. doi:10.1038/nrdp.2016.72
12. de Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M, Fedorowicz Z, Al-Muharraqi MA. Interventions for managing temporomandibular joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. doi:10.1002/14651858.cd007261.pub2
13. Mercuri LG. Osteoarthritis, Osteoarthrosis, and Idiopathic Condylar Resorption. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008. doi:10.1016/j.coms.2007.12.007
14. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med Port.* 2015. doi:10.20344/amp.5477
15. Karataş M. Osteoartrit varyantları ve sekonder osteoartrit. *Turk Geriatr Derg.* 2011.
16. Kalladka M, Quek S, Heir G, Eliav E, Mupparapu M, Viswanath A. Temporomandibular joint osteoarthritis: Diagnosis and long-term Conservative management: A topic review. *J Indian Prosthodont Soc.* 2014. doi:10.1007/s13191-013-0321-3
17. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the

- Temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res*. 2008. doi:10.1177/154405910808700406
18. Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Interdisciplinary approach to the temporomandibular joint osteoarthritis—review of the literature. *Med*. 2020. doi:10.3390/medicina56050225
 19. Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: A proposed hypothesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998. doi:10.1016/S0278-2391(98)90872-2
 20. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB. The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995. doi:10.1016/0278-2391(95)90632-0
 21. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, et al. Osteoarthritis. In: *The Lancet*. ; 2015. doi:10.1016/S0140-6736(14)60802-3
 22. Morales H, Cornelius R. Imaging Approach to Temporomandibular Joint Disorders. *Clin Neuroradiol*. 2016. doi:10.1007/s00062-015-0465-0
 23. Zotti F, Albanese M, Rodella LF, Nocini PF. Platelet-rich plasma in treatment of temporomandibular joint dysfunctions: Narrative review. *Int J Mol Sci*. 2019. doi:10.3390/ijms20020277
 24. Toller PA. Use and Misuse of Intra-Articular Corticosteroids in Treatment of Temporomandibular Joint Pain. *J R Soc Med*. 1977. doi:10.1177/003591577707000704
 25. Hegab AF, Ali HE, Elmasry M, Khallaf MG. Platelet-rich plasma injection as an effective treatment for temporomandibular joint osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015. doi:10.1016/j.joms.2015.03.045
 26. Hoffman D, Puig L. Complications of TMJ Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015. doi:10.1016/j.coms.2014.09.008
 27. Lampropoulou-Adamidou K, Lelovas P, Karadimas E V., et al. Useful animal models for the research of osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014. doi:10.1007/s00590-013-1205-2
 28. Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M. Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. *PLoS One*. 2018. doi:10.1371/journal.pone.0196625
 29. Güler N, Kürkü M, Duygu G, Am B. Sodium iodoacetate induced osteoarthrosis model in rabbit temporomandibular joint: CT and histological study (Part I). *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011. doi:10.1016/j.ijom.2011.07.908
 30. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT. Animal models of osteoarthritis: Classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg Res*. 2016. doi:10.1186/s13018-016-0346-5
 31. Fazil M, Baboota S, Sahni JK, Aameeduzzafar, Ali J. Bisphosphonates: Therapeutics

- potential and recent advances in drug delivery. *Drug Deliv.* 2015;22(1):1-9. doi:10.3109/10717544.2013.870259
32. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2692-2696. doi:10.1172/JCI118722
 33. Vasikaran SD. Bisphosphonates: An overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(6):608-623. doi:10.1258/0004563011901037
 34. Robert E. Marx. *Oral ve İntravenöz Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozları*. 2nd ed. (Çizmecı Şenel F, Pampu A, Bağız B, Özkaynak Ö, eds.). Quintessence Yayıncılık Ltd. Şti.; 2012.
 35. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006. doi:10.1073/pnas.0601643103
 36. Russell RGG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. In: *Journal of Bone and Mineral Research.* ; 1999. doi:10.1002/jbmr.5650140212
 37. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998. doi:10.1210/edrv.19.1.0325
 38. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-1045. doi:10.4065/83.9.1032
 39. Devogelaer JP. Treatment of bone diseases with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(4):331-335. doi:10.1097/00002281-200007000-00017
 40. Shirai T, Kobayashi M, Nishitani K, et al. Chondroprotective effect of alendronate in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2012. doi:10.1016/j.joca.2012.02.037
 41. Rossini M, Adami S, Fracassi E, et al. Effects of intra-articular clodronate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Rheumatol Int.* 2015. doi:10.1007/s00296-014-3100-5
 42. Cınar BM, Ozkoc G, Bolat F, Karaeminogullari O, Sezgin N, Tandogan RN. Intra-articular zoledronic acid in a rat osteoarthritis model: significant reduced synovitis may indicate chondroprotective effect. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2015. doi:10.1007/s00167-014-2955-z
 43. Doschak MR, Wohl GR, Hanley DA, Bray RC, Zernicke RF. Antiresorptive therapy conserves some periarticular bone and ligament mechanical properties after anterior cruciate ligament disruption in the rabbit knee. *J Orthop Res.* 2004. doi:10.1016/j.orthres.2003.12.018
 44. Cledes G, Felizardo R, Foucart JM, Carpentier P. Validation of a chemical osteoarthritis model in rabbit temporomandibular joint: a compliment to biomechanical models. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006. doi:10.1016/j.ijom.2006.05.003

45. Duygu G, Güler N, Çam B, Kürkçü M. The effects of high molecular weight hyaluronic acid (Hylan G-F 20) on experimentally induced temporomandibular joint osteoarthritis: Part II. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011. doi:10.1016/j.ijom.2011.07.909
46. Poveda Roda R, Bagan J V., Díaz Fernández JM, Hernández Bazán S, Jiménez Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology. Part I: classification, epidemiology and risk factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007.
47. Dias IM, Coelho PR, Assis NMSP, Leite FPP, Devito KL. Evaluation of the correlation between disc displacements and degenerative bone changes of the temporomandibular joint by means of magnetic resonance images. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012. doi:10.1016/j.ijom.2012.03.005
48. Lazarin R de O, Previdelli ITS, Silva R dos S, Iwaki LCV, Grossmann E, Filho LI. Correlation of gender and age with magnetic resonance imaging findings in patients with arthrogenic temporomandibular disorders: a cross-sectional study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(10):1222-1228. doi:10.1016/j.ijom.2016.04.016
49. Baker-LePain JC, Lane NE. Role of bone architecture and anatomy in osteoarthritis. *Bone*. 2012. doi:10.1016/j.bone.2012.01.008
50. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):3-25. doi:10.1016/j.berh.2005.09.007
51. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Castañeda S, Jimenez SA. Primary Osteoarthritis No Longer Primary: Three Subsets with Distinct Etiological, Clinical, and Therapeutic Characteristics. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(2):71-80. doi:10.1016/j.semarthrit.2009.03.006
52. Zhu S, Chen K, Lan Y, Zhang N, Jiang R, Hu J. Alendronate protects against articular cartilage erosion by inhibiting subchondral bone loss in ovariectomized rats. *Bone*. 2013. doi:10.1016/j.bone.2012.12.044
53. Sniekers YH, Weinans H, van Osch GJVM, van Leeuwen JPTM. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5). doi:10.1186/ar3148
54. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):1-14. doi:10.1186/ar2791
55. Braidman IP, Hainey L, Batra G, Selby PL, Saunders PTK, Hoyland JA. Localization of estrogen receptor β protein expression in adult human bone. *J Bone Miner Res*. 2001. doi:10.1359/jbmr.2001.16.2.214
56. Dietrich W, Haitel A, Holzer G, Huber JC, Kolbus A, Tschugguel W. Estrogen Receptor- β Is the Predominant Estrogen Receptor Subtype in Normal Human Synovia. *J Soc Gynecol Investig*. 2006. doi:10.1016/j.jsig.2006.07.002
57. Richette P, Dumontier MF, Tahiri K, et al. Oestrogens inhibit interleukin 1 β -mediated nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes through nuclear factor- κ B impairment. *Ann Rheum Dis*. 2007. doi:10.1136/ard.2006.059550

58. Wang J, Chao Y, Wan Q, Zhu Z. The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders. *Med Hypotheses*. 2008. doi:10.1016/j.mehy.2008.05.011
59. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L. Progressive mandibular retrusion-idiopathic condylar resorption. Part II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996. doi:10.1016/S0889-5406(96)70099-9
60. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J Dent Res*. 2015. doi:10.1177/0022034515574770
61. Takano Y, Moriwake Y, Tohno Y, et al. Age-related changes of elements in the human articular disk of the temporomandibular joint. *Biol Trace Elem Res*. 1999. doi:10.1007/BF02784426
62. Jibiki M, Shimoda S, Nakagawa Y, Kawasaki K, Asada K, Ishibashi K. Calcifications of the disc of the temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med*. 1999. doi:10.1111/j.1600-0714.1999.tb02113.x
63. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the Temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res*. 2008;87(4):296-307. doi:10.1177/154405910808700406
64. Kawai Y, Kubota E, Okabe E. Reactive oxygen species participation in experimentally induced arthritis of the temporomandibular joint in rats. *J Dent Res*. 2000. doi:10.1177/00220345000790071001
65. Loeser RF, Shakoar N. Aging or osteoarthritis: Which is the problem? *Rheum Dis Clin North Am*. 2003. doi:10.1016/S0889-857X(03)00062-0
66. Dudhia J. Aggrecan, aging and assembly in articular cartilage. *Cell Mol Life Sci*. 2005. doi:10.1007/s00018-005-5217-x
67. Verzijl N, Bank RA, Tekoppele JM, Degroot J. AGEing and osteoarthritis: a different perspective Advanced glycation end products. *Curr Opin Rheumatol Curr Opin Rheumatol*. 2003.
68. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: A twin study. *Br Med J*. 1996. doi:10.1136/bmj.312.7036.940
69. Zhai G, Hart DJ, Kato BS, MacGregor A, Spector TD. Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study. *Osteoarthr Cartil*. 2007. doi:10.1016/j.joca.2006.09.004
70. She G, Zhou Z, Zha Z, Wang F, Pan X. Protective effect of zoledronic acid on articular cartilage and subchondral bone of rabbits with experimental knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2017. doi:10.3892/etm.2017.5135
71. Arnett GW, Milam SB, Gottesman L. Progressive mandibular retrusion--idiopathic condylar resorption. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996. doi:10.1016/S0889-5406(96)70081-1

72. Brehnan K, Boyd RL, Laskin J, Gibbs CH, Mahan P. Direct Measurement of Loads at the Temporomandibular Joint in *Macaca arctoides*. *J Dent Res*. 1981. doi:10.1177/00220345810600101501
73. Sonnenburg I, Fethke K, Sonnenburg M. [Pressure load of the temporomandibular joint--an experimental study]. *Anat Anz*. 1984.
74. Haskin CL, Athanasiou KA, Klebe R, Cameron IL. A heat-shock-like response with cytoskeletal disruption occurs following hydrostatic pressure in MG-63 osteosarcoma cells. *Biochem Cell Biol*. 1993. doi:10.1139/o93-054
75. Henrotin Y, Deby-Dupont G, Deby C, Franchimont P, Emerit I. Active oxygen species, articular inflammation and cartilage damage. *EXS*. 1992. doi:10.1007/978-3-0348-7460-1_31
76. McCord JM. Oxygen-derived radicals: A link between reperfusion injury and inflammation. *Fed Proc*. 1987.
77. Kido MA, Moroi R, Terada Y, et al. Distribution of Substance P and Calcitonin Gene-related Peptide-like Immunoreactive Nerve Fibers in the Rat Temporomandibular Joint. *J Dent Res*. 1993. doi:10.1177/00220345930720030701
78. KIMBALL ES. Substance P, Cytokines, and Arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 1990. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb40489.x
79. Horton CP. Treatment of arthritic temporomandibular joints by intra-articular injection of hydrocortisone. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1953. doi:10.1016/0030-4220(53)90286-2
80. Renapurkar SK. Surgical Versus Nonsurgical Management of Degenerative Joint Disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018. doi:10.1016/j.coms.2018.04.005
81. Ouanounou A, Goldberg M, Haas DA. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. *J Can Dent Assoc*. 2017.
82. Kuttilla M, Le Bell Y, Savolainen-Niemi E, Kuttilla S, Alanen P. Efficiency of occlusal appliance therapy in secondary otalgia and temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand*. 2002. doi:10.1080/000163502760148034
83. Forssell H, Kalso E. Application of Principles of Evidence-Based Medicine to Occlusal Treatment for Temporomandibular Disorders: Are There Lessons to Be Learned? *J Orofac Pain*. 2004.
84. Türp JC, Komine F, Hugger A. Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review. *Clin Oral Investig*. 2004. doi:10.1007/s00784-004-0265-4
85. Al-Moraissi EA, Farea R, Qasem KA, Al-Wadeai MS, Al-Sabahi ME, Al-Iryani GM. Effectiveness of occlusal splint therapy in the management of temporomandibular disorders: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020. doi:10.1016/j.ijom.2020.01.004

86. Nicolakis P, Burak EC, Kollmitzer J, et al. An Investigation of the Effectiveness of Exercise and Manual Therapy in Treating Symptoms of TMJ Osteoarthritis. *Cranio*. 2001. doi:10.1080/08869634.2001.11746148
87. Ok SM, Jeong SH, Ahn YW, Kim Y Il. Effect of stabilization splint therapy on glenoid fossa remodeling in temporomandibular joint osteoarthritis. *J Prosthodont Res*. 2016. doi:10.1016/j.jpor.2016.03.001
88. Spivak JM, Grande DA, Ben-Yishay A, Menche DS, Pitman MI. The effect of low-level Nd:YAG laser energy on adult articular cartilage in vitro. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 1992. doi:10.1016/0749-8063(92)90133-V
89. Tsai CL, Huang LLH, Kao MC. Effect of CO2 laser on healing of cultured meniscus. *Lasers Surg Med*. 1997. doi:10.1002/(SICI)1096-9101(1997)20:2<172::AID-LSM8>3.0.CO;2-N
90. Memis S, Candirli C, Kerimoglu G. Short term histopathological effects of GaAlAs laser on experimentally induced TMJ osteoarthritis in rabbits. *Braz Oral Res*. 2018. doi:10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0090
91. Yanik S, Polat ME. Effects of Arthrocentesis and Low-Level Laser Therapy on Patients With Tmj Osteoarthritis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020.
92. Madani AS, Ahrari F, Nasiri F, Abtahi M, Tunér J. Low-level laser therapy for management of TMJ osteoarthritis. *Cranio - J Craniomandib Pract*. 2014. doi:10.1179/0886963413Z.00000000004
93. Nitzan DW, Franklin Dolwick M, Martinez GA. Temporomandibular joint arthrocentesis: A simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991. doi:10.1016/0278-2391(91)90409-F
94. Kim YH, Jeong TM, Pang KM, Song S Il. Influencing factor on the prognosis of arthrocentesis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2014. doi:10.5125/jkaoms.2014.40.4.155
95. Laskin DM. Arthrocentesis for the Treatment of Internal Derangements of the Temporomandibular Joint. *Alpha Omegan*. 2009. doi:10.1016/j.aodf.2009.04.008
96. Fernández-Ferro M, Fernández-Sanromán J, Blanco-Carrión A, et al. Comparison of intra-articular injection of plasma rich in growth factors versus hyaluronic acid following arthroscopy in the treatment of temporomandibular dysfunction: A randomised prospective study. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2017. doi:10.1016/j.jcms.2017.01.010
97. Liu Y, Wu J shun, Tang Y ling, Tang Y jie, Fei W, Liang X hua. Multiple Treatment Meta-Analysis of Intra-Articular Injection for Temporomandibular Osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020;78(3):373.e1-373.e18. doi:10.1016/j.joms.2019.10.016
98. Barkin S, Weinberg S. Internal derangements of the temporomandibular joint: The role of arthroscopic surgery and arthrocentesis. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 2000.
99. Bergstrand S, Ingstad HK, Møystad A, Bjørnland T. Long-term effectiveness of

- arthrocentesis with and without hyaluronic acid injection for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *J Oral Sci.* 2019;61(1):82-88. doi:10.2334/josnusd.17-0423
100. Nitzan DW, Svidovsky J, Zini A, Zadik Y. Effect of Arthrocentesis on Symptomatic Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint and Analysis of the Effect of Preoperative Clinical and Radiologic Features. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017. doi:10.1016/j.joms.2016.08.017
 101. Manfredini D, Piccotti F, Guarda-Nardini L. Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: A systematic review of the literature. *Cranio - J Craniomandib Pract.* 2010;28(3):166-176. doi:10.1179/crn.2010.023
 102. Machado E, Bonotto D, Cunali PA. Intra-articular injections with corticosteroids and sodium hyaluronate for treating temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Dental Press J Orthod.* 2013;18(5):128-133. doi:10.1590/S2176-94512013000500021
 103. Marzook HAM, Abdel Razek AA, Yousef EA, Attia AAMM. Intra-articular injection of a mixture of hyaluronic acid and corticosteroid versus arthrocentesis in TMJ internal derangement. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020. doi:10.1016/j.jormas.2019.05.003
 104. Iturriaga V, Bornhardt T, Manterola C, Brebi P. Effect of hyaluronic acid on the regulation of inflammatory mediators in osteoarthritis of the temporomandibular joint: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(5):590-595. doi:10.1016/j.ijom.2017.01.014
 105. Li C, Long X, Deng M, Li J, Cai H, Meng Q. Osteoarthritic changes after superior and inferior joint space injection of hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with anterior disc displacement without reduction: A cone-beam computed tomographic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(2):232-244. doi:10.1016/j.joms.2014.08.034
 106. Sun H, Su Y, Song N, Li C, Shi Z, Li L. Clinical outcome of sodium hyaluronate injection into the superior and inferior joint space for osteoarthritis of the temporomandibular joint evaluated by cone- beam computed tomography: A retrospective study of 51 patients and 56 joints. *Med Sci Monit.* 2018. doi:10.12659/MSM.908821
 107. Møystad A, Mork-Knutsen BB, Bjørnland T. Injection of sodium hyaluronate compared to a corticosteroid in the treatment of patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a CT evaluation. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2008. doi:10.1016/j.tripleo.2007.08.024
 108. Kopp S, Carlsson GE, Haraldson T, Wenneberg B. Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint arthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45(11):929-935. doi:10.1016/0278-2391(87)90443-5
 109. Alstergren P, Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Lundberg T, Theodorsson E. The effect on joint fluid concentration of neuropeptide Y by intra-articular injection

- of glucocorticoid in temporomandibular joint arthritis. *Acta Odontol Scand.* 1996. doi:10.3109/00016359609003501
110. Liu Y, Wu J, Fei W, et al. *Is There a Difference in Intra-Articular Injections of Corticosteroids, Hyaluronate, or Placebo for Temporomandibular Osteoarthritis?* Vol 76. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2018. doi:10.1016/j.joms.2017.10.028
 111. Farkas B, Kvell K, Czömpöly T, Illés T, Bárdos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res.* 2010. doi:10.1007/s11999-010-1443-0
 112. Fubini SL, Todhunter RJ, Burton-Wurster N, Vernier-Singer M, MacLeod JN. Corticosteroids alter the differentiated phenotype of articular chondrocytes. *J Orthop Res.* 2001. doi:10.1016/S0736-0266(00)00060-7
 113. Nakazawa F, Matsuno H, Yudoh K, Watanabe Y, Katayama R, Kimura T. Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model in chondrocyte cultures. *Clin Exp Rheumatol.* 2002.
 114. Schindler C, Paessler L, Eckelt U, Kirch W. Severe temporomandibular dysfunction and joint destruction after intra-articular injection of triamcinolone. *J Oral Pathol Med.* 2005. doi:10.1111/j.1600-0714.2004.00247.x
 115. Chandler GN, Wright V. DELETERIOUS EFFECT OF INTRA-ARTICULAR HYDROCORTISONE. *Lancet.* 1958. doi:10.1016/S0140-6736(58)92262-1
 116. Al-Moraissi EA, Wolford LM, Ellis E, Neff A. The hierarchy of different treatments for arthrogenous temporomandibular disorders: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2020;48(1):9-23. doi:10.1016/j.jcms.2019.10.004
 117. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, Cole BJ, Kennedy JG. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: Review of basic science evidence. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2013;29(8):1399-1409. doi:10.1016/j.arthro.2013.03.004
 118. Kutuk SG, Gökçe G, Arslan M, Özkan Y, Mustafa K, Arikan OK. Clinical and radiological comparison of effects of platelet-rich plasma, hyaluronic acid, and corticosteroid injections on temporomandibular joint osteoarthritis. *J Craniofac Surg.* 2019. doi:10.1097/SCS.00000000000005211
 119. Cömert Kiliç S, Güngörmüş M. Is arthrocentesis plus platelet-rich plasma superior to arthrocentesis plus hyaluronic acid for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016. doi:10.1016/j.ijom.2016.06.009
 120. Kunjur J, Anand R, Brennan PA, Ilankovan V. An audit of 405 temporomandibular joint arthrocentesis with intra-articular morphine infusion. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003. doi:10.1016/S0266-4356(02)00286-3
 121. Gopalakrishnan V, Nagori SA, Roy Chowdhury SK, Saxena V. The use of intra-articular analgesics to improve outcomes after temporomandibular joint arthrocentesis: a review. *Oral Maxillofac Surg.* 2018;22(4):357-364.

doi:10.1007/s10006-018-0720-z

122. Gencer ZK, Özkiriş M, Okur A, Korkmaz M, Saydam L. A comparative study on the impact of intra-articular injections of hyaluronic acid, tenoxicam and betametazon on the relief of temporomandibular joint disorder complaints. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2014. doi:10.1016/j.jcms.2014.01.041
123. Colbert ST, Curran E, O'Hanlon DM, Moran R, McCarroll M. Intra-articular tenoxicam improves postoperative analgesia in knee arthroscopy. *Can J Anaesth.* 1999. doi:10.1007/BF03013953
124. Piper SL, Kim HT. Comparison of ropivacaine and bupivacaine toxicity in human articular chondrocytes. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2008. doi:10.2106/JBJS.G.01033
125. Pereira FJ, Lundh H, Westesson PL. Morphologic changes in the temporomandibular joint in different age groups. An autopsy investigation. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1994. doi:10.1016/0030-4220(94)90055-8
126. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB. The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53(10):1182-1192. doi:10.1016/0278-2391(95)90632-0
127. Ali AM, Sharawy MM. Histopathological changes in rabbit craniomandibular joint associated with experimentally induced anterior disk displacement (ADD). *J Oral Pathol Med.* 1994. doi:10.1111/j.1600-0714.1994.tb00077.x
128. Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A. An experimental model of osteoarthritis in the temporomandibular joint of the rabbit. *Acta Odontol Scand.* 1992. doi:10.3109/00016359209012773
129. Berteretche MV, Foucart JM, Meunier A, Carpentier P. Histologic Changes Associated with Experimental Partial Anterior Disc Displacement in the Rabbit Temporomandibular Joint. *J Orofac Pain.* 2001.
130. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev.* 2019. doi:10.1016/j.jdsr.2018.09.002
131. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015. doi:10.1002/jbmr.2405
132. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [1]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003. doi:10.1016/S0278-2391(03)00720-1
133. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007. doi:10.1016/j.joms.2006.10.061
134. Cınar BM, Ozkoc G, Bolat F, Karaeminogullari O, Sezgin N, Tandogan RN. Intra-articular zoledronic acid in a rat osteoarthritis model: significant reduced synovitis may indicate chondroprotective effect. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.*

2015;23(5):1410-1418. doi:10.1007/s00167-014-2955-z

135. Bingham CO, Buckland-Wright JC, Garnero P, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: Results of the two-year multinational knee osteoarthritis st. *Arthritis Rheum.* 2006. doi:10.1002/art.22160
136. Makkonen N, Hirvonen MR, Teräväinen T, Savolainen K, Mönkkönen J. Different effects of three bisphosphonates on nitric oxide production by RAW 264 macrophage-like cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996.
137. Rossini M, Viapiana O, Ramonda R, et al. Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: Dose ranging study vs hyaluronic acid. *Rheumatology.* 2009;48(7):773-778. doi:10.1093/rheumatology/kep084
138. Gabrielle Bergman A, Willén HK, Lindstrand AL, Pettersson HTA. Osteoarthritis of the knee: correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features. *Skeletal Radiol.* 1994. doi:10.1007/BF00204605
139. Siebelt M, Waarsing JH, Groen HC, et al. Inhibited osteoclastic bone resorption through alendronate treatment in rats reduces severe osteoarthritis progression. *Bone.* 2014;66:163-170. doi:10.1016/j.bone.2014.06.009
140. Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone.* 2012;51(2):204-211. doi:10.1016/j.bone.2011.10.010
141. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, et al. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004. doi:10.1002/art.20627
142. Strassle BW, Mark L, Leventhal L, et al. Inhibition of osteoclasts prevents cartilage loss and pain in a rat model of degenerative joint disease. *Osteoarthritis Cartil.* 2010. doi:10.1016/j.joca.2010.06.007
143. Giner M, Rios MJ, Montoya MJ, Vázquez MA, Miranda C, Pérez-Cano R. Alendronate and raloxifene affect the osteoprotegerin/RANKL system in human osteoblast primary cultures from patients with osteoporosis and osteoarthritis. *Eur J Pharmacol.* 2011;650(2-3):682-687. doi:10.1016/j.ejphar.2010.10.058
144. Teronen O, Konttinen YT, Lindqvist C, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-1 by dichloromethylene bisphosphonate (Clodronate). *Calcif Tissue Int.* 1997. doi:10.1007/s002239900295
145. Gonen ZB, Colpak HA, Onger ME. Effects of bisphosphonate treatment on mandibular condyle tissues of temporomandibular joint: A stereological study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2019. doi:10.1016/j.jormas.2019.04.003
146. Tatli U, Üstün Y, Kürkçü M, Benliday ME. Effects of zoledronic acid on physiologic bone remodeling of condylar part of TMJ: A radiologic and histomorphometric examination in rabbits. *Sci World J.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/649026

147. Mohan G, Perilli E, Parkinson IH, Humphries JM, Fazzalari NL, Kuliwaba JS. Pre-emptive, early, and delayed alendronate treatment in a rat model of knee osteoarthritis: Effect on subchondral trabecular bone microarchitecture and cartilage degradation of the tibia, bone/cartilage turnover, and joint discomfort. *Osteoarthr Cartil.* 2013. doi:10.1016/j.joca.2013.06.020
148. Perilli E, Le V, Ma B, Salmon P, Reynolds K, Fazzalari NL. Detecting early bone changes using in vivo micro-CT in ovariectomized, zoledronic acid-treated, and sham-operated rats. *Osteoporos Int.* 2010. doi:10.1007/s00198-009-1082-z
149. Chen K, Zhang N, Ding L, Zhang W, Hu J, Zhu S. Early intra-articular injection of alendronate reduces cartilage changes and subchondral bone loss in rat temporomandibular joints after ovariectomy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(8):996-1004. doi:10.1016/j.ijom.2014.04.003
150. Laslett LL, Doré DA, Quinn SJ, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2012. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200970
151. Frediani B, Toscano C, Falsetti P, et al. Intramuscular Clodronate in Long-Term Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. *Drugs R D.* 2020. doi:10.1007/s40268-020-00294-4