



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
OSTEOARTRİTTE EKLEM İÇİ DAİDZEİNİN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gökçe Elif ERDAYANDI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Öğr. Üyesi Onur YILMAZ

TRABZON- 2022





TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
OSTEOARTRİTTE EKLEM İÇİ DAİDZEİNİN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gökçe Elif ERDAYANDI
ORCID: 0000-0003-0301-0565

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Onur YILMAZ
ORCID: 0000-0002-0017-7397

TRABZON-2022

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 aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Gökçe Elif ERDAYANDI

07.12.2022

İthaf

Bu yüksek uzmanlık tezini, kızlarının okuması için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan rahmetli dedem Kavas KOYUNCU'ya ve birçok öğrencinin yoluna ışık tutmuş matematik öğretmeni rahmetli babaannem Ayla OFLUOĞLU'na ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve birikimlerini bana aktarmasından mutluluk duyduğum değerli tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Onur YILMAZ'a,

Asistanlığım süresince üzerimde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ'a, Doç. Dr. Cem ÜNGÖR'e, Doç. Dr. Nuray Yılmaz Altıntaş'a, Dr. Öğr. Üyesi Efe Can SİVRİKAYA'ya,

Tez çalışmamda kullanmış olduğum ilacı temin etmemi sağlayan Prof.Dr. Meltem Çetin'e,

Hayatımın her döneminde destekçim olan, emeklerinin karşılığını hiç ödeyemeyeceğim canım ailem Alphan Hüseyin OFLUOĞLU, Kevser OFLUOĞLU Hüseyin ERDAYANDI, Leyla ERDAYANDI, Kamil ERDAYANDI ve Nurbala Göksu OFLUOĞLU'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiç esirgeyemeyen kıdemlilerim Emre BALABAN, Cavid İHTİYAROV, Onur YILMAZ, Sercan YILMAZ, Nejdet KOÇAK, Hüseyin YALÇINKAYA, Sezai ÇİFTÇİ, Sefa Merve ARIKAN ' a,

Beraber çalıştığım için çok şanslı olduğum eş kıdemlim Bayram SÜLEYMANLI'ya,

Cerrahi branşında asistan olmanın yükünü beraber sırtlandığım çalışma arkadaşlarım Helin Merve ÖZALP, Halenur VAR, Cavad BAHTİYARLI, Emre ULUBAY, Emil MAHAMMADLI, Ayşe BAYRAKTAR, Nazlı Gizem AK, Ahmet YAY'a,

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım bölümümüz çalışanlarına,

Sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgeyemeyen, sıkıntıya düştüğümde varlığıyla bana güç veren biricik eş kıdemlim, yol arkadaşım Can ERDAYANDI'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.
Arş. Gör. Gökçe Elif ERDAYANDI

İçindekiler

BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi	4
2.2.1. Kemik Yapılar	5
2.2.1.1. Temporal Kemik	5
2.2.1.2. Mandibular Kondil	6
2.3. Temporomandibular Eklem Yapısına Katılan Yumuşak Dokular	7
2.3.1. Artiküler disk	7
2.3.2. Eklem Kapsülü	7
2.3.3. Retrodiskal Dokular (Bilaminar Bölge)	8
2.3.4. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı	8
2.3.5. Eklem Ligamanları	9
2.3.5.1. Fonksiyonel Ligamanlar	10
2.3.5.1.1. Kolleteral Ligaman (Diskal Ligaman)	10
2.3.5.1.2. Kapsüler Ligaman (Eklem Kapsülü)	10
2.3.5.1.3. Temporomandibular Ligaman (Lateral Ligaman)	10
2.3.5.2. Aksesuar Ligamanlar	10
2.3.5.2.1. Sfenomandibular Ligaman	10
2.3.5.2.2. Stilomandibular Ligaman	11
2.3.6. Çiğneme Kasları	11
2.3.6.1. Supramandibular Kaslar	11
2.3.6.1.1. Massater Kas	11
2.3.6.1.2. Temporal Kas	12
2.3.6.1.3. Medial Pterygoid Kas	12
2.3.6.1.4. Lateral Pterygoid Kas	12
2.3.6.1.4.2. Superior Lateral Pterygoid	13
2.3.7. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu	13
2.3.9. Artiküler Yüzey Histolojisi	14
2.3.9.1. Artiküler Bölge	14
2.3.9.2. Proliferatif Bölge	14

2.3.9.3. Fibrokartilajinöz bölge	15
2.3.9.4. Kalsifiye bölge.....	15
2.4. Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi.....	16
2.5. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları.....	16
2.5.1. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Etiyolojisi.....	16
2.5.2. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Sınıflaması	17
2.5.2.1. Wilkes Sınıflaması.....	17
2.5.2.2. Temporomandibular Disorders: Priorities Research and Care Sınıflaması.....	18
2.5.3. Osteoartrit	19
2.5.3.1. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Patogenezi	20
2.5.3.2. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Klinik Özellikleri	22
2.5.3.3. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Teşhisi ve Görüntüleme Yöntemleri ...	22
2.5.3.4. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Tedavileri	23
2.5.3.4.1. Non-İnvaziv Tedaviler.....	23
2.5.3.4.2. Minimal İnvaziv Tedavi	24
2.5.3.4.2.1. Enjeksiyon Tekniği.....	24
2.5.3.4.2.2. Artrosentez, Artroskopi Tekniği.....	24
2.5.3.4.3. Cerrahi Tedavi	24
2.6. Deneyisel Osteoartrit Oluşturma Mekanizması.....	25
2.7. İzoflavonlar.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması.....	26
3.2. Çalışma Grupları	27
3.3. Deneye Hazırlık ve Deney Aşaması:.....	27
3.4. Histopatolojik İnceleme.....	31
3.5. Biyokimyasal İnceleme	32
3.5.1 Toplam Oksidan Seviye Tayini (TOS).....	32
3.5.1.1. Deneyin yapılışı:.....	32
3.5.1.2. Hesaplama:	33
3.5.2. Toplam Antioksidan Seviyenin Tayini (TAS)	33
3.5.2.1. Deneyin yapılışı:.....	34
3.5.2.2. Hesaplama:	34
3.5.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Hesaplanması	35
3.6. İstatiksel Analizler.....	35
4. BULGULAR	35
4.1. Histolojik Bulgular	36

4.2. İstatistiksel Bulgular	38
5.TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKÇA	56



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: TMB sınıflandırması	19
Tablo 2. TOS deney prosedürü	33
Tablo 3. TAS deney prosedürü	34
Tablo 4. Gruplara göre eklem kıkırdağı, osteokondral bileşke, kondrosit görünümü ve subkondral kemik dağılımları.	38-39
Tablo 5. Gruplara göre kan ve eklem ölçüm dağılımları	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Temporomandibular eklem anatomisi	06
Şekil 2 Temporomandibular eklem ligamentleri	09
Şekil 3: Sağlıklı kondil yüzey histolojisi	14
Şekil 4: Eklem kıkırdağı durumunun gruplara göre dağılımı	39
Şekil 5: Normal ve anormal eklem kartilajının gruplara göre dağılımı	40
Şekil 6: Eklem örneklerinin osteokondral bileşke durumunun gruplara göre dağılımı	41
Şekil 7: Normal ve anormal osteokondral bileşkeye sahip eklem örneklerinin gruplara göre dağılımı	41
Şekil 8: Kondrosit görünümünün gruplara göre dağılımı	42
Şekil 9: Normal ve anormal kondrosit görünümüne sahip eklem örneklerinin gruplara göre dağılımı	43
Şekil 10: Subkondral kemik durumunun gruplara göre dağılımı	43

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Tavşanların tüylerinin tıraş edilmesi ve antisepsi sağlanması	28
Resim 2: Enjeksiyon aşaması	29
Resim 3: Eklem sıvısı alınması	29
Resim 4: Kan alınması aşaması	30
Resim 5: Diseke edilmiş eklem	30
Resim 6: Eksize edilmiş eklem yüzeyi	31
Resim 7A. Kontrol grubuna ait histolojik kesit. Eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok), ve derin fissürler (ok başı) (H&E, 100X)	36
Resim 7B. Tedavi grubuna ait histolojik kesit. Eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok) (H&E, 100X)	36
Resim 8A. Kontrol grubuna ait histolojik kesit. Zayıf osteokondral bileşke (ay) ve eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok) (H&E, 100X)	37
Resim 8B. Tedavi grubuna ait histolojik kesitte normal osteokondral bileşke ve eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok) (H&E, 100X)	37
Resim 9A. Kontrol grubuna ait histolojik kesitte incelmış eklem kıkırdağında hiposellüler bölgeler (yıldız) (H&E, 200X)	37
Resim 9B. Tedavi grubuna ait histolojik kesitte eklem kıkırdağında kondrosit kümeleşmesi (çentikli ok) (H&E, 200X)	37

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

ark:	Arkadaşları
TME:	Temporomandibular eklem
OA:	Osteoartrit
%:	Yüzde
ESM:	Ekstraselüler matriks
ROS:	Reaktif oksijen türleri
IL:	İnterlökin
MMP:	Matriks mettalloproteinaz
DZ:	Daidzein
İA:	İntraartiküler
PG:	Proteoglikan
GAG:	Glikoz-amino-glikan
HA:	Hyaluronik asit
CTAPs:	Sinoviyal A hücreleri bağ doku aktivasyon peptidi
MR:	Manyetik rezonans
NSAİİ:	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
DDLt:	Düşük doz lazer tedavisi
TZP:	Trombositten zengin plazma
MIA:	Monoiodoasetat
TOS:	Toplam Oksidan Seviye Tayini
TAS:	Toplam Antioksidan Seviyenin Tayini
OSİ:	Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Hesaplanması
TMB:	Temporomandibular eklem bozuklukları
NO:	Nitroz oksid
COX:	Siklooksijenaz
KS:	Kortikosteroid
İNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
STAT-1:	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon-1
NF- Kb:	Nükleer faktör kabba B

ÖZET

Temporomandibular eklemden (TME) görülen Osteoartrit (OA), disk, sinoviyum, kartilaj ve subkondral kemikte değışikliğı yol açan kronik ve dejeneratif bir hastalıktır. Osteoartrit tedavisinde, medikal tedaviden cerrahi tedaviye uzanan pek çok yöntem mevcuttur. Daidzein (DZ) anti-inflamatuar ve antioksidan etkisi olan bir izoflavondur. Bu çalışmanın amacı tavşanda deneysel olarak oluşturulan TME OA' da DZ etkinliğinin değerlendirilmesidir.

On altı adet erkek Yeni Zelanda Tavşanının sağ TME'sinde deneysel OA modeli monosodyumiodoasetat (MİA) enjeksiyonu ile oluşturuldu. Bir tavşan OA modelini kontrol etmek amacıyla 4 hafta sonunda sakrifiye edildi. Geri kalan tavşanlar rastgele iki gruba ayrıldı: K (kontrol grubuna intraartiküler salin enjeksiyonu n=6) DZ (deney grubuna intraartiküler DZ enjeksiyonu n=9). Enjeksiyonlar 1, 7, 14, 21. günlerde gerçekleşti. Enjeksiyonlardan sonra tavşanlar genel anestezi altındayken önce eklem ve kan sıvısı örnekleri alındı daha sonra sakrifiye edildi. Tavşanların sağ TME'leri histopatolojik inceleme için eksize edildi.

Çalışmada yer alan değışkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediğı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Değışkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) veya ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik-ÇAG) verildi. Kontrol ve deney gruplarının Kan TAS, TOS, OSİ, eklem TAS, TOS, OSİ değeri açısından karşılaştırılmasında t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

İntra-artiküler DZ enjeksiyonu tavşan TME'si üzerinde anti-enflamatuar ve antioksidan etki göstermiştir. DZ, TME OA tedavisinde kullanılabilecek doğal bir bileşiktir.

Anahtar Sözcük: Osteoartrit, İntraartiküler, Daidzein

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) of the temporomandibular joint (TMJ) is a chronic and degenerative disease that causes changes in the disc, synovium, cartilage and subchondral bone. There are many methods in the treatment of osteoarthritis, ranging from medical treatment to surgical treatment. Daidzein (DZ) is an isoflavone that has anti-inflammatory and antioxidant activity. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of DZ as a treatment for experimental TMJ OA in rabbits.

An experimental OA model was established in the right TMJ of 16 male New Zealand rabbits with monosodium iodoacetate. A rabbit was sacrificed after 4 weeks to control the OA model. Fifteen rabbits were randomly allocated into 2 groups: C (control group; intraarticular saline injection n=6), DZ (experimental group; intraarticular DZ injection n=9). DZ or saline were administered intraarticularly to the rabbits TMJ on days 1, 7, 14, and 21. After the injections, rabbits were sacrificed by decapitation under general anesthesia. Synovial fluid and blood samples were analyzed to determine the total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS). The right TMJ of the rabbits were excised for histopathological examination.

It was evaluated by the Shapiro-Wilk test by showing and showing the normal conditions shown by those in the study. (Interquartile Width- CAG). Examination of t test and Mann Whitney U test in the evaluation of blood TAS, TOS, OSI, TAS, TOS, OSI of control and experimental group.

Keywords: Osteoarthritis, Intraarticular, Daidz

1. GİRİŞ ve AMAÇ

TME dış kulak yolunun hemen önünde, temporal kemiğin glenoid fossası ile mandibula kondili arasında yer alan, rotasyon ve translasyon hareketleri yapan, diartrodial bir eklemdir (1).

TME’de görülen OA’nın; genetik faktörlere, yaşa, kas rahatsızlıklarına, brüksizme, travmaya, mekanik ve biyolojik faktörlere bağlı gelişebileceği düşünülmektedir (2). Temporomandibular eklemden meydana gelen rahatsızlıklar eklem içerisindeki artiküler yüzeyleri, çevre kas ve bağ dokusunu etkileyerek; sınırlı ağız açıklığına, eklem hareketleri esnasında ortaya çıkan ya da spontan oluşan ağrıya, çene hareketlerinde deviasyona sebep olabilir (3).

TME’de meydana gelen disfonksiyonlar sıklıkla disk deplasmanına (internal düzensizlikler) ve/veya mandibula kondilini saran artiküler kartilajda osteoartrit (OA) benzeri değişikliklerin gelişmesine yol açmaktadır (4–6).

OA sinovit, progresif kıkırdak dejenerasyonu, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesi ve kronik ağrı ile karakterize, yavaş ilerleyen, etyolojisi birçok faktöre dayanan, kronik, non-inflamatuar, dejeneratif bir hastalıktır (7,8).

Osteoartrit klinik bulguları arasında; ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık, krepitasyon (ağız açma kapama sırasında duyulan ses) yer almaktadır (9). Osteoartrit tutulumunda eklem yüzeylerinde erozyon, sklerozis, düzleşme ve osteofit oluşumu, sinoviyal sıvıda azalma, eklem boşluğunun daralması görülebilmektedir (9).

Osteoartritte kıkırdak yapıda hasara yol açan katabolik aktivite artışı ve kartilajenöz ekstraselüler matriks (ESM) bozulması meydana gelmektedir (10,11). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyeleri OA’da artar ve oksidatif aktivite ile artan seviyeleri, birçok proinflamatuar sitokin (doku nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β)) işleyişini değiştirir (12,13). Strese maruz kalan kondrositler proinflamatuar sitokinleri (IL-1 β , interlökin-6 (IL-6), TNF- α , vb.) sentezler ve bu sitokinler matriks metaloproteinazlar (MMP’ler) inflammatuar sitokinler ve kemokinlerin sentezini indükler (14,15). Proinflamatuar sitokinler, kollajen ve proteoglikan sentezini azaltır ve çeşitli inflammatuar mediyatörleri ve proteinaz üretimini aktive eder (14–16). Mitokondriyal DNA hasarı bu inflammatuar sitokinler veya ROS tarafından indüklenebilir ve bu hasar kondrosit ölümüne yol açabilir (17).

Osteoartritin TME tutulumunda hastalara konservatif tedavilerden başlayan ve ilerleyen durumlarda cerrahi tedavi seçeneklerine uzanan çeşitli tedavi prosedürleri uygulanmaktadır.

İlk tedavi seçeneği olarak hastalara çene hareketlerinde kısıtlama yapması önerilmektedir (9). Medikal tedavi (analjezik ve antienflamatuar ilaç kullanımı), splint tedavisi, termal terapi ya da minimal invaziv işlemler hastalara uygulanan diğer tedavi seçenekleridir (9). Temporomandibular eklem OA tutulumunda bütün konservatif tedavi seçenekleri denenip başarısız olduğu durumlarda açık eklem cerrahisinden (artroplasti) TME replasmanı tedavilerine kadar uzanan radikal tedavi prosedürleri hastalara uygulanabilmektedir (9). Osteoartrit tedavi prensiplerinin esas amacı predispozan faktörlerin uzaklaştırılmasıdır (9,18–23). Osteoartritin konvansiyonel tedavilerinde ağrıyı ortadan kaldırmak, fonksiyonu geliştirmek, kartilaj hasarını modifiye etmek amacıyla çeşitli solusyonlar TME'ye enjekte edilmektedir. Bunlar arasında dekstroza ile proloterapi, analjezik ajanlar, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, somatostatin, sodyum pentosan polysülfat, mukopolisakkarit, polisülfürik asit ester, laktik asit solusyonu, tiyotepa siyostatik, kortikosteroid, glukozamin, kondroitin sülfat, hyalüronik asit ve trombosit zengin plazma bulunmaktadır (24,25). Buna rağmen OA'da genel olarak bölgede iyileşmeyi provoke eden non-invaziv bir tedavi prensibi bulunmamaktadır.

Son zamanlarda, izoflovanların eklem dokuları ile doğrudan veya dolaylı olarak etkileşime girerek ve OA'da inflamasyonu, oksidatif hasarı ve ağrıyı azaltarak OA ilerlemesine karşı koruyucu etkiler sağladıkları bildirilmiştir. (26) İzoflovanlar arasında yer alan Daidzein (DZ), yapısal olarak memeli östrojen 17- β -estradiol'e benzeyen bir polifenolik izoflavondur. Ek olarak, DZ antiinflamatuar ve antioksidan aktiviteye sahiptir (27–29).

Çalışmamızda intraartiküler (İA) DZ enjeksiyonunun, tavşan TME'lerinde deneysel olarak oluşturulan OA üzerinde erken dönemde histopatolojik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada İA DZ 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

2.1. Temporomandibular Eklem Embriyolojisi

Temporomandibular eklemin (TME) embriyolojik gelişimi fetüsün 7. haftasında başlar ve 21. haftada tamamlanır. Artiküler fossa temporomandibular eklem (TME) gelişimi sırasında yedinci ve sekizinci haftada görülmeye başlar ve tanımlanabilen ilk yapıdır (30,31).

10. ve 11. haftada artiküler fossa intramembranöz ossifikasyona uğrar bu sayede artiküler eminens oluşmaya başlar. Meckel kıkırdağının lateralinde kümelenen mezenşimal hücrelerden kondil gelişir. Başlangıçta kartilaj yapıda bulunan kondilde 15. haftaya kadar endokondral kemikleşme görülür. Kemikleşme 20. haftaya kadar devam eder. 7. ve 8. haftada eklem diskini oluşturmak üzere iki blastoma sıkışmaya başlar ve arasında yoğun bir mezenşim bant oluşur. 19. ve 20. haftalarda fibröz doku belirginleşmeye başlar (32,33).

Eklem kapsülü 9. ve 11. haftada oluşmaya başlar ve 17. haftada belirginleşir. 26. haftada ise hücrel 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 (33).

26. haftadan sonra glenoid fossanın ve kondilin vaskülarizasyon ve kas kuvvetlerinin etkisiyle nihai morfolojisi oluşur. Doğum esnasında TME diğer sinoviyal eklemlere kıyasla az gelişmiştir (33).

2.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi

Temporomandibular eklem temporal kemik, mandibular kondil, artiküler disk, eklem ligamentleri ve retrodiskal dokulardan oluşmaktadır. TME boşluğu eklem diski aracılığı ile iki bölüme ayrılmaktadır. Alt eklem boşluğu rotasyon hareketine izin verir ve ginglimoid eklem olarak tanımlanır. Üst eklem boşluğu translasyon hareketinden sorumludur ve artroidal eklem olarak tanımlanır. Bu nedenle TME ginglimoartroidal eklem olarak tanımlanabilir (34).

2.2.1. Kemik Yapılar

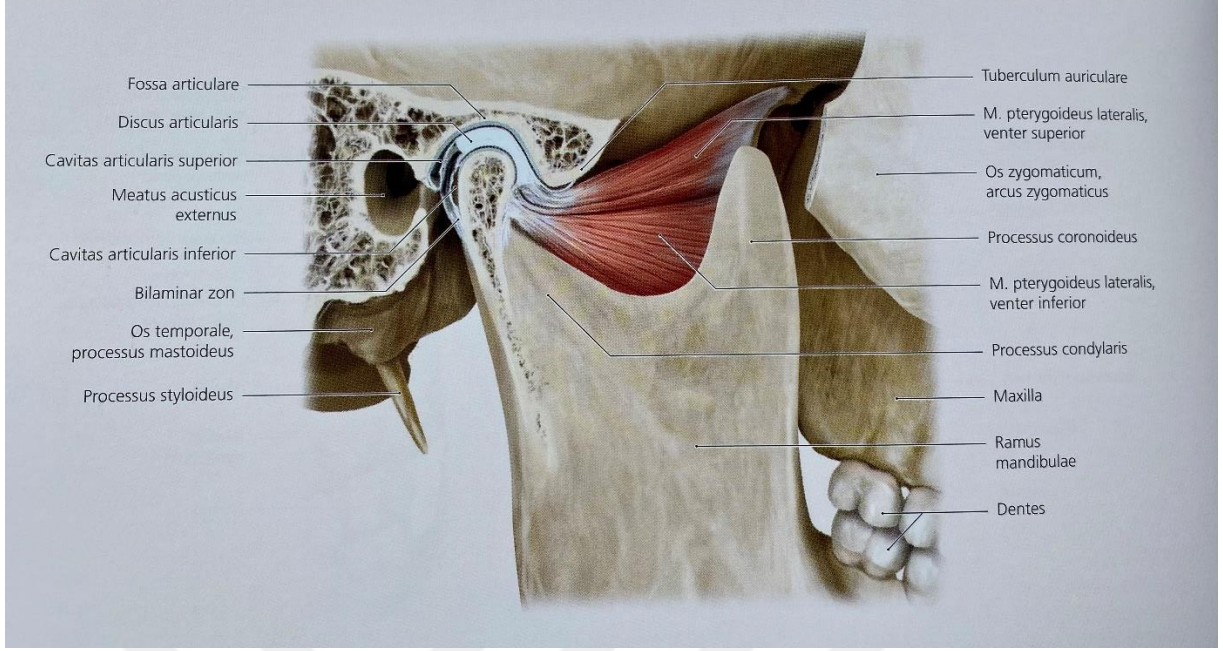
Temporomandibular eklem, mandibula kondili ile temporal kemiğin squamoz bölümü arasında bulunur (35).

2.2.1.1. Temporal Kemik

Temporal kemiğin artiküler yüzeyini; temporal kemiğin skuamoz parçasının inferioru oluşturur. Temporal kemiğin artiküler kısmı üç bölümden meydana gelir. En büyük kısmı glenoid fossa olarak adlandırılan kısımdır (36). Glenoid fossanın tavanı orta kraniyal fossa ile ince bir kemik yapıyla ayrılır ve gelen kuvvetleri tolere edebilecek dayanıklılıkta değildir. Gelen yükler daha hacimli olan glenoid fossanın anterioruna yönlendirilir. Glenoid fossa, fissura petrotympanica (Glazer yarığı) ile ikiye ayrılır. Bu yarıқта n. facialis'in chorda tympani dalı seyreder. Glenoid fossanın ekleme katılan anterior bölgesi bağ dokusu, damar ve sinir yönünden zengindir (35,37,38).

Temporal kemiğin ikinci kısmı artiküler eminens bölgesidir ve TME'nin major fonksiyonel komponentini meydana getirir. Artiküler eminens, glenoid fossanın posteriorunun aksine daha kalın ve yoğun kemikten oluşur ve gelen kuvveleri tolere edebilir (35,37,38). Artiküler eminensin yüzeyi, doğumda düz veya yassı şekildedir, fonksiyon ile dikleşme gösterir. Gelişimi ile eğimi artmakta ve dişler kaybedildikçe düzleşme eğilimi göstermektedir.

Temporal kemiğin artiküler yüzeyinin üçüncü kısmı preglenoid alandır (36). Temporal kemiğin squamöz kısmının inferiorunda, dış kulak yolunun anteriorunda glenoid fossanın posteriorunda bulunur. Kapsül ve retrodiskal dokular için bağlantı sağlar (35,37,38).



Şekil 1: Temporomandibular eklem anatomisi (39)

2.2.1.2. Mandibular Kondil

Mandibula alt çene iskeletini oluşturan, U şeklinde olan aynı zamanda kranial bölgenin tek hareketli kemiğidir. Mandibula mandibular ramus, corpus, alveolar çıkıntılar, coronoid çıkıntılar ve kondiler çıkıntılardan meydana gelir (35).

Mandibular kondil, temporal kemiğin alt yüzündeki fossa mandibularis ile eklem yapmaktadır. Kondil yetişkinlerde anterioposterior yönde 8-10 mm uzunluğunda ve mediolateral yönde 15- 20 mm genişliğindedir. Kondilin artiküler yüzeyi fibrokartilaj yapıdadır ve içeriği yaşa ve bölgeye göre değişmektedir (36). Bu fibrokartilaj yapı fonksiyonel stres altında rejenerasyon ve remodelizasyon gösterir. Fonksiyona bağlı değişiklikler özellikle kondilin fibrokartilaj yapısının proliferatif tabakasında gerçekleşmektedir (34). Proliferatif tabakanın altında ise kollajen fibrillerin yoğun olduğu bir fibrokartilegenöz tabaka vardır. En altta ise yoğun kondrositlerin görüldüğü kalsifiye tabaka yer almaktadır (40). Artiküler kıkırdak içerisinde kondrositler, proteoglikan (PG), glikozaminoglikan (GAG), Tip II, IX, XI kollajen gibi makromoleküller bulunmaktadır (41).

2.3. Temporomandibular Eklem Yapisına Katılan Yumuşak Dokular

2.3.1. Artiküler disk

Artiküler disk temporal kemiğin mandibular fossası ile eminensi ve mandibula kondili arasında yer alan mezenşim kaynaklı, fibröz bir yapıdır (31). İki kemik arasında sürtünmeyi azaltır ve kondile gelen kuvvetlerin eşit dağılımını sağlar. Periferel kısımlar dışında avasküler olan eklem diski aynı zamanda sinir de içermemektedir (42).

Artiküler disk eklem kavitesini üst ve alt kısımlara ayırır. Diskin alt yüzeyi mandibular kondil ile uyumlu olacak şekilde konkav iken, üst yüzeyi eyer şeklinde olup kraniyal eklem yüzeyi ile uyumlu bir yapı gösterir. Disk anterior, orta ve posterior olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (43). Eklem diski önde eklem kapsülüyle ve lateral pterygoid kasla, arkada retrodiskal dokuyla birleşerek kondile tutunmaktadır.

Diskte tip I kollajen fibriller, elastik fibriller ve kondroitin sülfat, dermatan sülfat, hyalüronik asit ve keratin sülfat içeren glikozaminoglikanların rastgele dizilimi mevcuttur. Kartilajdaki kollajen lif ağı, gerilme direncini kontrol ederken, proteoglikanlar, hidrofilik glikozaminoglikan zincirleriyle dokuda ozmotik şişme basıncı sağlamaktadır (44).

2.3.2. Eklem Kapsülü

Eklem kapsülü, TME'nin temporal kemikteki ve mandibular kondil üzerindeki eklem yüzeylerini tamamen çevreleyen vaskülarizasyonu iyi olan fibroelastik bir bağ dokusudur (44).

Kapsülün üst kısmı anteriorda artiküler eminensi, posteriorda ise fissura petrotympanicayı dışarıda bırakacak şekilde, mandibular fossayı çevrelemektedir. Kapsülün alt kısmı mandibula boynuna (collum mandibulae) yapışmaktadır. Kapsülün arka kısmı daha uzundur ve daha fazla elastik lif içermektedir. Bu nedenle çenenin açılması sırasında uzayarak mandibula başının (caput mandibulae) ön tarafa hareketine engel olmaktadır. Bu elastikiyeti sayesinde çenenin kapanması sırasında mandibula başının tekrar yerine gelmesine de yardımcı olmaktadır (45). Eklem kapsülünün önemli bir görevi de propriyoseptif duyu almasıdır (46,47).

2.3.3. Retrodiskal Dokular (Bilaminar Bölge)

Yoğun bir damar-sinir ağına sahip olan ve eklem diskinin posteriorunda yer alan retrodiskal dokular, ‘retrodiskal lamina’ ya da ‘bilaminar zone’ olarak isimlendirilir. Üst ve alt tabaka olmak üzere iki kısımda incelenir.

Retrodiskal dokuların üst kısmı süperior retrodiskal lamina olarak isimlendirilmektedir. Süperior retrodiskal laminada elastik lifler fazlasıyla bulunmaktadır ve timpanik yüzeye tutunmaktadır. Ağız açma esnasında gerilerek hem diskin fazla anteriora kaymasını engeller, hem de posteriora geri dönmesine yardım eder. Bu sayede disk deplasmanını önlenmesinde görev alır (34).

Alt tabaka üst tabakaya göre daha sıkı kollajen lifler içerir. Diskin kondil üzerindeki stabilitesini sağlar. Her iki tabakadaki lifler diskin orta ve posterior bandındaki liflerle iç içe geçer. Retrodiskal dokuda bulunan venöz pleksus ağız açılması sırasında kanla dolar ve normal hacminin 4-5 katına ulaşır bu durum eklem beslenmesi ve lubrikasyonu için büyük önem taşır (38,44,48). Retrodiskal doku aynı zamanda sinoviyal sıvı üretiminde rol alır (49).

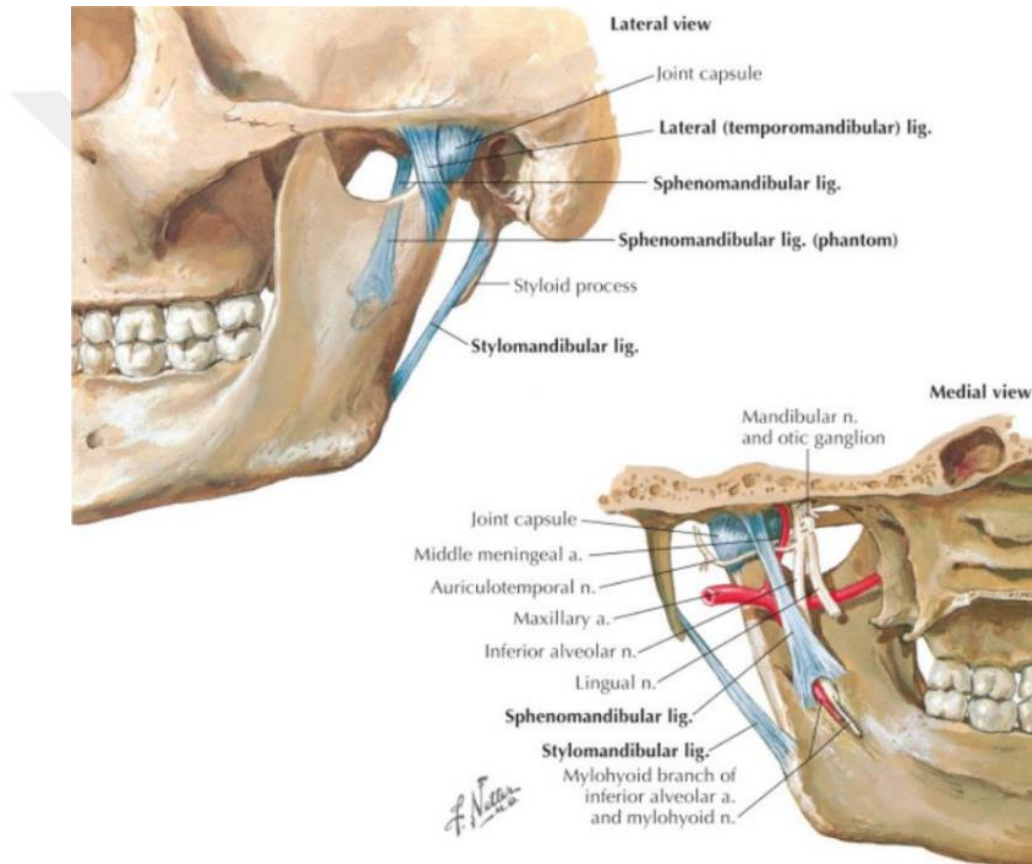
2.3.4. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

Sinoviyal membran TME’yi oluşturan kemiklerin ekleme bakan bölümlerini ve kapsülün iç yüzeyini sarmaktadır. Sinoviyal membran hücreleri sinoviyal sıvıyı üretmektedir. Üst eklem boşluğunda sinoviyal sıvı miktarı 1.2 ml, alt boşluktaki sıvı miktarı 0.9 ml’dir. Sinoviyal sıvı; plazma proteinleri ve yüksek konsantrasyonlarda hyaluronik asit içeren zengin bir plazma filtratıdır (34,44,50).

Sinoviyal membran morfolojik olarak iki katmandan oluşur: intima adı verilen bir iç hücre katmanı ve fibröz kapsülle karışan vasküler subintima adı verilen bir destek katmanı. İntima tabakası yaklaşık bir ile dört hücre kalınlığında, amorf, lifsiz bir matris içine gömülü hücrelerden oluşur. Subintima tabakasında ise kan damarları, yayılmış fibroblastlar, makrofajlar, mastositler, adipoz hücreler ve elastik liflerle gevşek bağ dokusu bulunur (51). Sinoviyal sıvının fonksiyonu eklem lubrikasyonu, debris parçacıklarının fagositozu ve artiküler kartilajın beslenmesidir (52).

2.3.5. Eklem Ligamanları

Temporomandibular eklem ligamanları eklem yapılarının korunmasında rol oynamaktadır. Ligamanlar kollajen bağ dokudan meydana gelmiştir ve esnemezler. Ancak ani ya da uzun süreli aşırı kuvvetler uygulandığında ligamanda uzamalar meydana gelebilir. Bu durumda ligamanın fonksiyonu tehlikeye girmekte ve eklem fonksiyonu değişmektedir (42). Ligamanlar TME fonksiyonunda aktif görevi olmamakla beraber eklem hareketlerini kısıtlayıcı pasif rol almaktadır (42). (Şekil 2)



Şekil 2 Temporomandibular eklem ligamentleri (35)

2.3.5.1. Fonksiyonel Ligamanlar

2.3.5.1.1. Kolleteral Ligaman (Diskal Ligaman)

Kollateral ligamanlar eklemi alt ve üst eklem boşluklarına ayırmaktadır. Diskal ligamanlar TME'nin esas ligamanlarından olup kollajen bağ doku liflerinden oluşmaktadır ve esnememektedir. Diskal ligamanların fonksiyonu, eklem diskinin kondilden uzaklaşmasını önlemektir (42). Ayrıca ağzın açılması (ekstensiyon) ve ağzın kapanması (fleksiyon) hareketlerinde sınırlayıcı görevleri vardır (53). Diskal bağlar vaskülerizedir ve innerve edilir. Eklem konumu ve hareketi hakkında bilgi sağlar (34,35,42).

2.3.5.1.2. Kapsüler Ligaman (Eklem Kapsülü)

Temporomandibular eklem tamamı kapsüler ligaman ile çevrelenmiştir. Superiörde temporal kemiğin artiküler yüzeyine, inferiorde kondile ve posteriorda bilaminar bölgeye tutunur (34,35,42).

Kapsüler ligaman medial, lateral ve inferior yönden eklem gelen kuvvetlere karşı eklem dislokasyonunu engellemede görev yapmaktadır. TME'yi tamamen sarması nedeniyle sinoviyal sıvının eklem dışına çıkmasını önlemektedir. Ayrıca hassas bir innervasyona sahiptir. Kapsüler ligamandan eklem pozisyonu ve hareketine bağlı olarak proprioseptif bilgi sağlanmaktadır (42).

2.3.5.1.3. Temporomandibular Ligaman (Lateral Ligaman)

Kapsüler ve kollateral ligamentlerden farklı olarak eklem kapsülünün lateralinde yer alır. Dışta oblik ve içte horizontal olmak üzere iki bölümden oluşur (34,35,42).

Oblik kısım ekstansiyon sırasında kondilin rotasyonel hareketini sınırlar ve maksimal ağız açıklığını belirler. Horizontal kısım ise kondil ve diskin posteriora olan hareketini sınırlar ve retrodiskal dokuların korunması sağlar (54).

2.3.5.2. Aksesuar Ligamanlar

2.3.5.2.1. Sfenomandibular Ligaman

Meckel kıkırdağının kalıntısı olan sfenomandibular ligaman sfenoid kemiğin sfenoid çıkıntısından başlar mandibula lingula bölgesinde mandibulaya yapışır (55). Ligamanın

lateral yüzü lateral pterigoid kas, medial yüzü medial pterigoid kas ile komşuluk yapmaktadır. Lateral pterygoid kasın aktivasyonu sırasında rotasyon noktası olarak görev alır ve böylece mandibulanın translasyonuna katkıda bulunur (34,35,42).

2.3.5.2.2. Stilomandibular Ligaman

Stilomandibular ligament derin servikal fasyanın yoğunlaşması ile oluşmuştur. Stiloid prosesin apeksinden başlayıp mandibula angulus bölgesinin medialine uzanır ve mandibulanın posteriorunda sonlanır (42,55). Birçok lifi mandibula ramusunun alt arka köşesine tutunurken bir kısmı da medial pterigoid kasın iç yüzeyindeki derin fasyaya tutunmaktadır (44,56).

Ağız açma-kapatma hareketleri sırasında ligament gevşek kalırken sadece protruziv hareketler sırasında gerilir. Bu sayede protruziv hareketi sınırlar (42,44).

2.3.6. Çiğneme Kasları

Çiğneme fonksiyonu ile ilgili olan kaslar supramandibular ve inframandibular olarak iki grupta incelenebilir. İnframandibular kaslar kendi içerisinde ikiye ayrılır; suprahoid kaslar (digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid kaslar) ve infrahyoid kaslar (sternohyoid, omohyoid, sternotiroid, tirohyoid) (34,42).

.2.3.6.1. Supramandibular Kaslar

Supramandibular kaslar: temporal, masseter, medial pterygoid ve lateral pterygoid kaslardır. Trigeminal sinirin mandibular dalı ile innerve edilirler (35)

2.3.6.1. 1. Massater Kas

Zigomatik arkten başlayarak mandibula ramusa uzanan, şekli dikdörtgene benzeyen bir kastır (44). Mandibulanın yukarı hareketinde en önemli kastır (57). Yüzeyel ve derin olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Yüzeyel kısım zigomatik arkın ön 2/3'lük kısmından başlar ve mandibular angulusa yapışır. Derin kısım ise zigomatik arkın arka 1/3'lük kısmından köken alır ve angulus mandibulada yüzeyel parçanın tutunduğu angulus mandibula bölgesine uzanır. Asıl görevi mandibulanın yukarı hareketi olmasına rağmen yüzeyel kısmı protruziv hareketlerde derin kısmı retrüziv hareketlerde katkıda bulunur. Derin kısmı aynı zamanda mandibula protruziv pozisyondayken dişler sıkıldığı zaman

artiküler tüberkül üzerinde kondili stabilize eder (35,42). Mandibular sinirin massetericus dalı tarafından innerve edilir (58).

2.3.6.1. 2. Temporal Kas

Temporal kas temporal fossa içerisinde yer alan yelpaze şeklinde bir kastır. Lifleri zigomatik arkten başlamaktadır ve inferior yönde koronoide ve mandibular ramusun anterior sınırına yapışmaktadır (44). Liflerin yönlenmesine göre ön arka ve orta parça olmak üzere üç grupta incelenir. Tüm kısımların aynı anda çalışması mandibulayı yukarı hareket ettirir. Ön kısmın tek hareketinde mandibula yukarı hareket eder, orta kısım tek başına mandibulayı kapatır ve retrüze eder, arka kısım da mandibula retrüzyonunda görev alır (34).

Mandibular sinirin dalları tarafından innerve edilir.

2.3.6.1. 3. Medial Pterygoid Kas

Temporal kas ve masseter kas ile mandibulanın yukarı hareketinden sorumludur (31). Sfenoid kemikteki pterigoid çıkıntıdan başlar ve mandibula angulusunun iç kısmına doğru inferior, posterior ve lateral yönde uzanarak tüberositas pterigoidea tutunur. Bazı lifleri tüber bölgesinden ve palatinal kemikten de köken alabilir (34). Aynı zamanda tek taraflı kasıldığında unilateral protrüzyona yardımcı olur (34). Mandibular sinirin dalı olan pterigoideus medialis tarafından innerve edilir.

2.3.6.1. 4. Lateral Pterygoid Kas

Mandibulanın aşağı hareketinden sorumlu lateral pterygoid kas; inferior ve süperior olmak üzere iki kısma ayrılır. Inferior kısım superior kısmın yaklaşık 3 katı büyüklüğündedir. Innervasyonu mandibular sinirin pterigoideus lateralis dalı ile sağlanır (53).

2.3.6.1. 4. 1. Inferior Lateral Pterygoid

Lateral pterygoid plaktan başlayarak geriye yukarıya ve dışarı uzanıp kondil boynuna tutunur. Sağ sol kısım aynı anda kasıldığında mandibula aşağı hareket eder, tek taraflı kasıldığında kontralateral tarafa mandibula hareket eder (35,42).

2.3.6.1. 4. 2. Superior Lateral Pterygoid

Superior pterygoid kas büyük sfenoid kemiğin infratemporal yüzeyinden başlayarak geriye, yukarı ve dışarıya doğru ilerler kondilin üst kısmına yapışır. Superior lateral pterygoid kasın esas fonksiyonları mandibulanın retrüzyonu ve mandibulanın yukarı hareketini sağlamaktır (34).

2.3.6.2. İnframandibular Kaslar

İnframandibular kaslar, dört adet suprahoid kas (digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid) ve dört adet infrahyoid kastan (sternohyoid, omohyoid, sternothyroid ve tirohyoid) meydana gelir (35).

Suprahoid kaslar mandibula ve hyoid arasında yer alır. Mandibula sabitken hyoid kemiğin yukarı çekilmesinden, hyoid sabit iken mandibulanın aşağı hareketinden sorumludur (35,42).

İnfracyoid kas grubu üstte hyoid kemiğe altta sternum, klavikula ve skapulaya bağlanır. Bu kas grubu hyoid kemiğin sabit kalmasından ya da aşağı çekilmesinden sorumlu olarak mandibulanın aşağı hareketine katkı sağlar (35).

2.3.7. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu

Temporomandibular eklem arteriyel kan desteği primer olarak maksiller arter ve süperfisiyal temporal arter ile sağlanır (59). Posterior bölgede süperfisiyal temporal arter, anterior bölgede orta meningeal arter, inferior bölgede internal maksiller arter önemli rol oynamaktadır (42). Bölgede bulunan diğer arterler ise derin aurikuler, anterior timpanik ve yükselen faringeal arterlerdir (42). Temporomandibular eklem venöz drenajında süperfisiyal temporal ven görev alır ve TME'den küçük dallar alarak retromandibular veni oluşturmak üzere maksiller vene katılır (35).

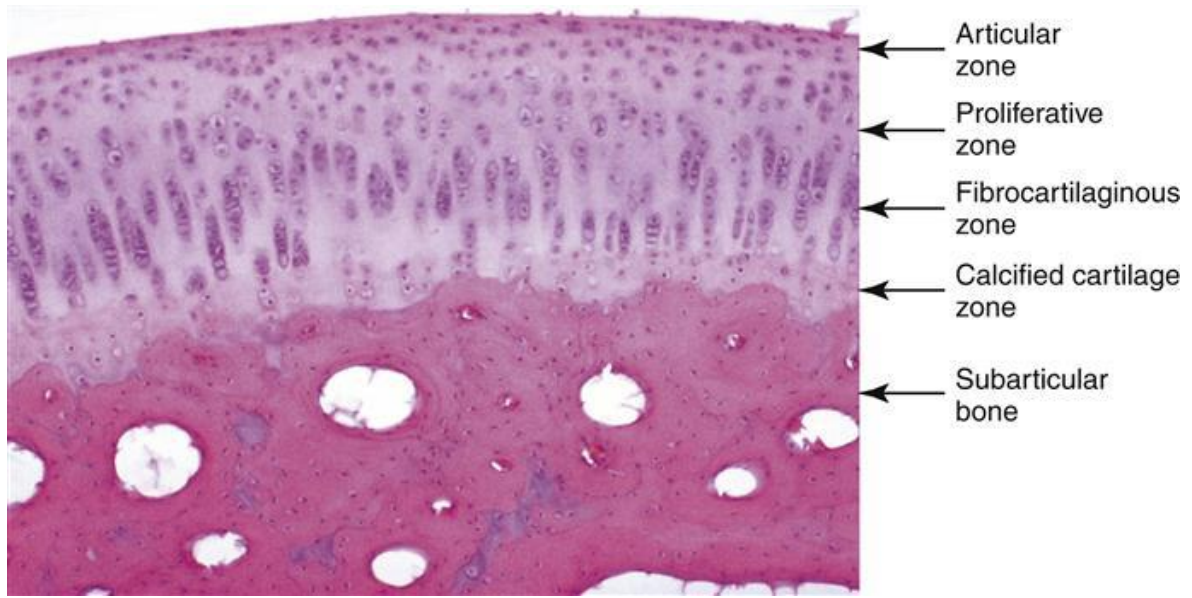
2.3.8. Temporomandibular Eklem İnnervasyonu

Temporomandibular eklem innervasyonu trigeminal sinir aracılığı ile olur. Duyusal innervasyon esas olarak aurikulotemporal sinir tarafından sağlanır. Mandibular sinirin dalları olan masseterik sinir ve derin temporal sinir innervasyona yardım eder. Bu

sinirlerin çoğunun vazomotor ve vazosensitif özellikleri göz önünde bulundurulduğunda sinoviyal sıvı salgılanmasında rol aldığı düşünülmektedir (34,37,42).

2.3.9. Artiküler Yüzey Histolojisi

Mandibular kondil ve mandibular fossanın artiküler yüzeyi proliferatif, artiküler, kalsifiye ve kartilaj olmak üzere dört tabakadan oluşur.



Şekil 3: sağlıklı kondil yüzey histolojisi (60)

2.3.9.1. Artiküler Bölge

Artiküler yüzeyin en dış katmanıdır ve fonksiyonel kısmıdır (42). Diğer eklem bölgelerinden farklı olarak fibrokartilajla örtülmüştür (61). 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.

2.3.9.2. Proliferatif Bölge

Artiküler yüzeyin alt kısmında bulunan farklılaşmamış mezenşimal kök hücrelerinin bulunduğu bölgedir. Gelen kuvvetlerin etkisiyle kemik/ kartilaj dokuya dönüşüm göstrebilir (42).

2.3.9.3. Fibrokartilajinöz bölge

Proliferatif bölge ve kalsifiye bölge arasında yer almaktadır. Gelen baskı ve lateral kuvvetlere direnç göstermek amacıyla çapraz demetler halinde bulunmaktadır (42).

2.3.9.4. Kalsifiye bölge

Artiküler yüzeyin en derin tabakasıdır. İçerisinde kondrosit, kondroblast ve osteoblastlar yer alır (42).

2.3.10. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği

Temporomandibular eklem rotasyonel ve translasyonel hareketleri aynı anda yapan gingylomoartridial bir eklemdir. Temporomandibular eklemi iki farklı sistem halinde incelemek mümkündür.

Birinci kısım alt eklem boşluğu olarak da adlandırılan, kondil ve eklem diski tarafından meydana gelen ve TME'nin rotasyon hareketinden sorumlu kısmıdır.

İkinci kısım üst eklem boşluğu olarak da adlandırılan, eklem diskinin mandibular fossa ile ilişkisi ile meydana gelen ve TME'nin translasyon hareketlerinden sorumlu kısmıdır (42).

Mandibulanın aşağı hareketinin başlangıcı rotasyondur ve bunu translasyon hareketi izler. Hareket, interinsizal mesafe 40- 60 mm olana kadar devam eder. Kondilin translasyonu ve rotasyonu eş zamanlıdır (42). Mandibula açılırken suprahoid kas grubu çeneye rotasyon, lateral pterigoid kas ise translasyon hareketini yaptırmaktadır. Rotasyon hareketi ile disk kondilin posterior bölgesine konumlanır (31). Lateral pterigoid kasın etkisiyle mandibula maksimum derecede açılır. Translasyon hareketiyle ise disk anteriora doğru pasif bir şekilde hareket eder (62).

Mandibulanın yukarı hareketinden medial/lateral pterigoid, masseter ve temporal kaslar sorumludur (31). Mandibulanın protrüzyonunda lateral pterigoid kas çalışır, disk aşağı öne doğru hareket eder. Medial pterigoid kaslar protrüzyon esnasında lateral pterigoid kaslara yardım eder (34). TME ligamentleri mandibula hareketlerinde rehber olarak görev yapar ve kondil ile eklem diskinin birlikte hareketinde pasif görev alır (42).

2.4.Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi

Tavşanlarda TME yüzeylerini fossa mandibularis ve mandibula başı oluşturmaktadır (63). Yeni Zelanda türü beyaz tavşanlarda mandibula başının medio-lateral uzunluğu 4.75mm, rostro-caudal uzunluğu ise sağda 2.77mm solda 2.82mm'dir (63). Mandibular kondil mandibula başından sonra kaudal yönde 6.19 mm uzanmaktadır (63). Bu alan yaklaşık olarak commissura palpebrarum lateralisin 0.5cm kaudalinden başlamaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde eklem boşluğuna giriş için en ideal noktanın burası olduğuna karar verilmiştir.

Temporomandibular eklem medialisinde lateral pterigoid kasın dorsal kısmı, kranyomedialisinde temporal kas, lateralisinde masseter kasın pars profundasının kaudal kısmı, kranyolateralinde masseter kasın rostral kısmı bulunmaktadır (63).

Eklem diskinin kenarları kalın merkezi çok incedir. Diskin mediolateral uzunluğu yaklaşık 6.28 mm iken rostro-caudal uzunluğu yaklaşık 4.27 mm kadardır. Eklem diski TME boşluğunu ikiye ayırmaktadır. Eklem diski fibrokartilagenöz yapıdadır merkezi kısımlarda kemikleşme alanları mevcutken çevrede elastik lifler bulunmaktadır (63).

Eklem kapsülü anatomik olarak anterior ve posterior olarak ikiye ayrılmaktadır. Anterior kısım orbitadan temporal ve masseter kaslar sayesinde ayrılmaktadır. Posterior kısım bilaminar zon olarak adlandırılmakta ve zigomatik arkın posteriorunda yer almaktadır.

2.5. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları

Temporomandibular eklem rahatsızlıkları; çevre kemik ile yumuşak doku bileşenleri çiğneme kas sistemi, TME ve bu yapıların kombinasyonlarının klinik problemlerini içeren geniş bir hastalık grubudur (64,65). Semptomları arasında hareketlerde kısıtlılık, myofasiyal ağrı, klikking popping ve krepitasyon sesleri, çenede deviasyon/defleksiyon, TME bölgesinde ağrı, kapalı kilitlenme, çiğneme güçsüzlüğü yer almaktadır. (42,66–68).

2.5.1. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Etiyolojisi

TME çok sayıda komponentin bir araya gelerek oluşturduğu bir biyomekaniğe sahip olduğu için TME rahatsızlıklarının nedenleri de multifaktöriyel olarak değerlendirilmelidir (69).

TME rahatsızlıklarının etiolojisinde akut ve kronik travma önemli yer tutmaktadır. Akut travma bölgeye gelen direkt travmaları içerirken kronik travma hastanın parafonksiyonel alışkanlıklarına bağlı travmaları içermektedir (42,70).

Konjenital, gelişimsel ve iatrojenik sebeplerle ortaya çıkan anatomik farklılıklar da etiolojide yer almaktadır. Bunların içerisinde; kondiler hiperplazi/hipoplazi, hemifasial mikrosomia, Treacher Collins yaygın olanlar arasındadır (71).

Nöromusküler sistem rahatsızlıkları için emosyonel stres önemli etiolojik faktörler arasındadır (42,72–75).

2.5.2. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Sınıflaması

Günümüzde TME rahatsızlıklarının çeşitli sınıflamaları kullanılmaktadır (76).

2.5.2.1. Wilkes Sınıflaması

Günümüzde TME içi düzensizliklerin değerlendirilmesinde sık kullanılan sınıflamalar içerisinde yer almaktadır (77). Sınıflama içerisinde eklem içi düzensizliklerin erken evre ara evre ve geç evrede verdiği klinik ve radyolojik bulgular değerlendirilmiştir. Beş başlık altında incelenmektedir:

Evre 1 (Erken Dönem):

- Çene hareketlerinde kısıtlılık/ ağrı yoktur.
- Çiğneme esnasında/sonrasında tekrar eden klik mevcuttur.
- Radyolojik değerlendirmede gözlenen hafif anterior disk deplasmanı vardır.

Evre 2 (Erken/Ara Dönem):

- Hafif /orta derecede ağrı ile resiprokal klik sesi ve periyodik kilitlenme vardır.
- Radyolojik değerlendirmede diskin pozisyonunda değişiklik mevcuttur.

Evre 3 (Ara Dönem):

- Ağrının sıklığı artmış olmakla beraber eklemde hassasiyet, temporal bölgede baş ağrıları, kapalı kilitlenme, çiğneme fonksiyonlarında bozukluk mevcuttur.
- Radyolojik değerlendirmede, diskin konumunda değişiklik ve adezyonun başlangıç aşamaları görülür.

Evre 4 (Ara/Geç Dönem):

- TME bölgesinde şiddetlenen kronik ağrı ve çene hareketlerinde kısıtlılık izlenir.
- Diskin pozisyonunda ve şeklinde değişiklik vardır aynı zamanda sert doku değişiklikleri mevcuttur.
- Radyolojik değerlendirmede adezyon sahaları artmıştır.

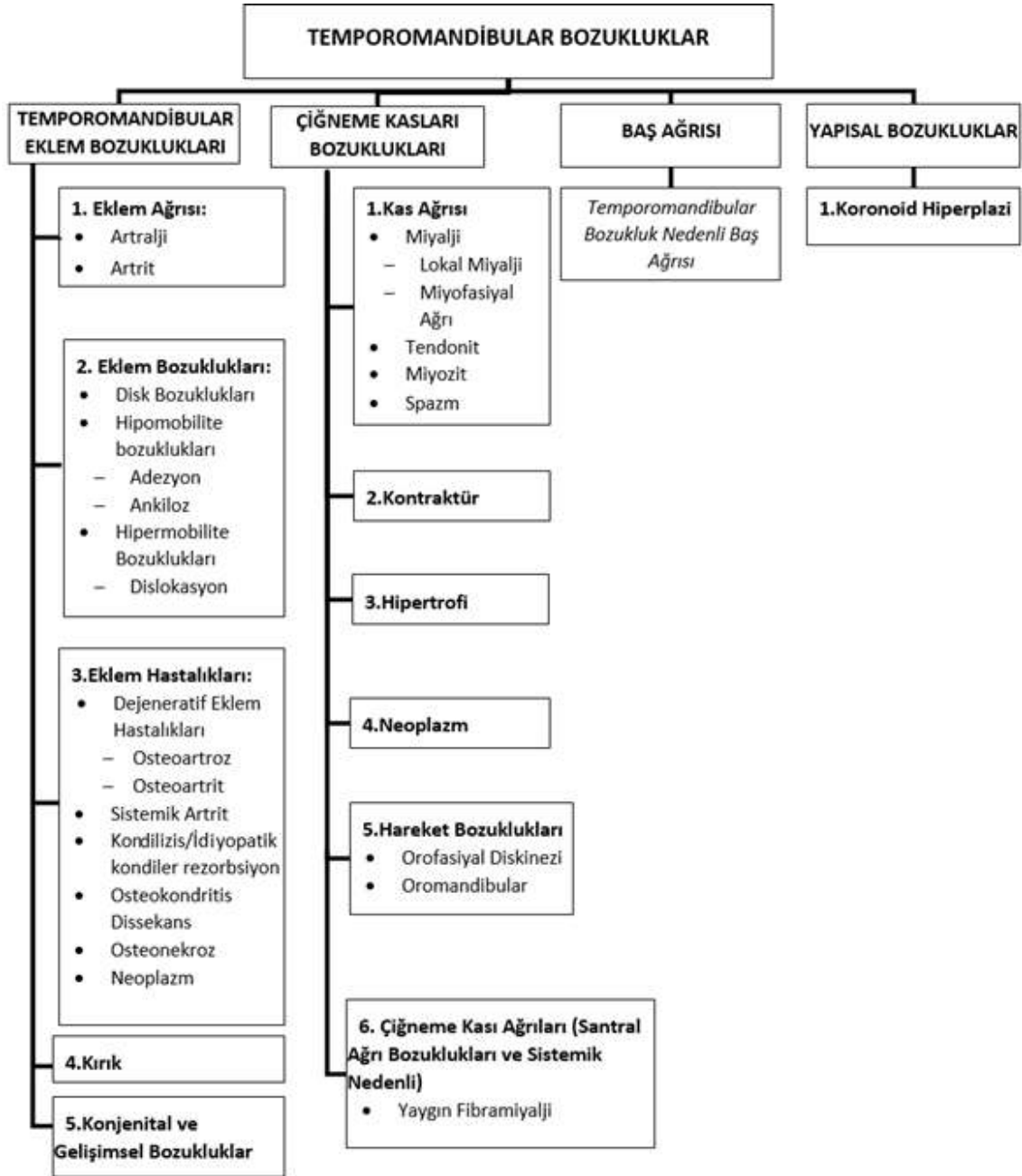
Evre 5 (Geç Dönem):

- Zaman zaman ağrı oluşur.
- Çene hareketlerinde kronik kısıtlanma vardır.
- Diskin morfolojisinde değişiklik, perforasyon alanları ve anteriora deplasmanı izlenir.
- Radyolojik değerlendirmede sert doku üzerinde ileri derecede dejeneratif değişiklikler izlenir (77).

2.5.2.2. Temporomandibular Disorders: Priorities Research and Care Sınıflaması

En güncel sınıflamalardan biri olan bu sınıflama 2020 yılında National Academies Press'de yayınlanmıştır. Bu sınıflama tablo 1'deki gibidir.

Tablo 1: TMB sınıflandırması



2.5.3. Osteoartrit

Osteoartrit (OA), yük taşıyan eklemlerde sık görülmekle beraber bütün eklemlerde ortaya çıkabilen; disk, sinoviyum, kartilaj ve subkondral kemikte değişikliğe yol açan kronik ve dejeneratif bir hastalıktır. En sık gözlenen semptomu ağrıdır bunun dışında; krepitasyon,

sinoviyal sıvıda azalma eklem boşluğu daralması, etkilenen tarafa deviasyon, kartilaj kaybı, disk ve subkondral kemik değişiklikleri, osteofit oluşumu ve ağız açıklığında kısıtlılık diğer semptomlar arasındadır (78–80). OA hastalarda dejeneratif değişiklikler, eklem boşluğu kaybı ve remodelling görüntüleme yöntemleri ile izlenebilmektedir (81).

Osteoartrit dünyada en sık görülen kas iskelet sistemi hastalığıdır. OA'nın sıklığı yaşla birlikte artış gösterir (82). OA genellikle tek taraflı görülür ve kadınlarda görülme sıklığı fazladır. Östrojen reseptörlerindeki alfa polimorfizminin ve artmış ağrı hassasiyetinin bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (83).

Osteoartrit iki grupta incelenir. Herhangi bir hastalık ya da travma hikayesi olmayan idiyopatik OA'lar primer OA olarak isimlendirilirken, sekonder OA öncesinde geçirilmiş travma ve hastalıkla ilişkilidir (82). Eklem cerrahileri, travma, metabolik hastalıklar, konjenital ve gelişimsel hastalıklar, kalsiyum depo hastalıkları sekonder OA etiyolojisinde yer almaktadır.

OA, TME artritleri arasında düşük enflamasyon gösteren grupta yer almaktadır. Düşük enflamatuar kapasitesi nedeniyle; sinoviyal sıvıda düşük lökosit sayıları ve düşük seviyeli enflamatuar bulguları vardır, etkilenen bölgelerde radyolojik görüntülemelerde fokal dejenerasyon gözlenir ve erken evrelerde tespit edilip iyi yönetilirse cerrahi müdahaleye nadiren ihtiyaç duyarlar (80).

2.5.3.1. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Patogenezi

OA'nın karakteristik histolojik özellikleri; kartilaj yüzeylerinin parçalanması, kondrositlerin kümeleşmesi, değişken kristal birikimler ve kartilajda dikey yarıklardır (84).

Dejeneratif TME hastalıklarının patogenezinde mekanik stresin artışı sonucu dokuların bozulmasıyla gerçekleşen homolitik füzyon süreci, hipoksi-reperfüzyon mekanizması, fosfolipit katobolizması ve mitokondride elektron taşıma zincirinin ayrılması sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin etkili olduğu düşünülmektedir. OA'da artan reaktif oksijen türleri (ROS) ve oksidatif aktivite artışı birçok proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1 β) seviyelerinde artışa neden olur(12,85). Strese maruz kalan kondrositler, proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , vb.) salgılar ve bu sitokinler; MMP'lerin, inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin sentezini indükler (14,86). Proinflamatuvar sitokinler; kollajen

ve PG sentezini azaltır ve çeşitli inflamatuvar mediatörleri ve proteinaz üretimini aktive eder (16,86,87) . Ayrıca bu inflamatuvar sitokinler veya ROS tarafından mitokondriyal DNA hasarı indüklenebilir ve bu hasar kondrosit ölümüne neden olabilir (17). Kollajen, proteoglikanlar ve hyaluronik asit (HA) gibi çeşitli eklem bileşenlerinin bozulması ROS'u artırır. ROS'un neden olduğu oksidatif stres, OA'daki inflamatuvar süreci şiddetlendirir ve böylece eklem ve ESM bozulmasını hızlandırır (88–90) . Ortaya çıkan serbest radikallerin ekstraselüler matrikse etkileri sonucunda inflamasyon süreci başlar (91). HA bozulmasının bir sonucu olarak sinoviyal sıvının viskoelastik özelliği azalır (92).

TME'de OA değerlendirilirken eklem kıkırdağındaki dejenerasyon safhası ve sinoviyal sıvının enflamasyon derecesi önem kazanır (36). TME kıkırdak dejenerasyonu patogenizinde; başlangıç ve onarım aşaması, erken aşama, orta aşama ve geç aşama olmak üzere 4 bölüm vardır.

Başlangıç onarım safhası: bu safhada kondrositlerden kaynaklanan ESM de yapım/yıkım dengesizliği görülmektedir. Metabolik aktivite artmıştır, kondrositlerde DNA sentezi ve ESM sentezi belirgin artış göstermiştir. Bu dengenin bozulması kartilaj yıkımı ile sonuçlanır (93).

Erken safha: bu safhada kollejen fibrilleri çevreleyen proteoglikanların (PG) kaybı meydana gelir. PG kaybı kollajen fibrillerin yıkımını hızlandırır bu durum kartilajın su içeriğinde azalmaya ve buna bağlı direnç ve esneklik özelliklerini kaybetmesine neden olur. Kondrositlerde mekanik yük artışı olur ve OA oluşumu hızlanır (93). Erken safha devam ederken sinoviyal sıvı analizlerinde araşidonik asit, IL-1, IL-6, TNF- α ve çeşitli proteazlardan oluşan metabolik ürünler yer almaktadır (36). ESM'nin yıkım ürünlerinin sinoviyal sıvıya diffüzyonu ile sinoviyal A hücreleri fagositoza başlar. Sinoviyal A hücreleri bağ doku aktivasyon peptidi (CTAPs) aracılığı ile sinoviyal B hücrelerinde PG sentezini indükler. Bunun dışında interlökin-1 ve tümör nekroz faktör- α sinyalleri ile sinoviyal B hücrelerinde araşidonik asit metabolitleri, proteaz, kollajen sentezi ve fibronektin sentezi uyarılır. Ortaya çıkan IL-1 ve TNF- α kondrositleri indükleyerek IL-6, IL-8, proteaz ve araşidonik asit metabolitlerinin sentezini uyarır. Bu süreç kondrositler tarafından salınan proteaz ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizliğin şiddetlenmesine yol açar. Bu durum neticesinde daha fazla kartilaj hasarı meydana gelir. Sinovite bağlı

gelişen eklem içi basıncındaki artış vaskülarizasyonu da etkileyerek beslenmeyi bozar. Bu safhada hastalarda meydana gelen şikayetler; ağrı ve hareket kısıtlılığıdır (93).

Orta safha: Bu safhada ESM sentezi azalır, proteaz sentezi ve aktivitesi artış gösterir ve buna bağlı olarak eklem kartilajının bozulması meydana gelir. OA 'nın histolojik belirtileri olan dikey ayrılma, kartilaj incelmeleri, yatay ayrılma, kondrositlerin dejenerasyonu/kümeleşmesi/nekrozu, PG kaybı ve kollajen ağında düzensizlik bu safhada görülür (93). Hastalarda hareket kısıtlılığı ve ağrı devam ederken eklem sesleri de klinik semptomlara eklenebilir.

Geç safha: Bu safhada yıkım faaliyetleri onarım faaliyetlerinin önüne geçmiştir (36). Histolojik incelemede bölgede fibrilasyon artışı, kemik doku nekrozu gözlenir (36). Artroskopik olarak yoğun fibrilasyon, diskte yer değiştirme ve perforasyon görülebilir (93). Artan katabolik faaliyetler neticesinde ortaya çıkan serbest radikal artışı ve sebep olduğu oksidatif stresin OA üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (94). Subkondral kistler; endokondral bölgede endokondral ossifikasyonun yeniden başlaması ve vasküler penetrasyon neticesinde bu safhada ortaya çıkabilir. Eklem kapsülünde kalınlaşma ve kapsülit görülebilir (93,95).

2.5.3.2. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Klinik Özellikleri

TME-OA'nın en yaygın semptomu peri-airiküler bölgede ağrıdır. Ağrının sebebi kasların koruyucu spazmları ve çevre yumuşak ve sert dokuda meydana gelen hasarlardır. Muayene esnasında kondil palpasyonunda ağrı mevcuttur ve bölgede kalınlaşma hissedilebilir. Bunun dışında hastalarda ankiloz, çene hareketlerinde kısıtlılık, kemik yıkımına bağlı kondil yüksekliğinde azalma ve fasiyal deformite görülebilir. OA'nın uzun yıllar boyunca başlangıç-ara safhada seyredip semptom göstermeyebileceği unutulmamalıdır (42,79,80,96).

2.5.3.3. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Teşhisi ve Görüntüleme Yöntemleri

TME-OA olan hastalarda laboratuvar testleri spesifik değildir (36). Hastada ortaya çıkan TME ağrısı ve disfonksiyon dejeneratif eklem hastalıklarının çoğunda mevcuttur. Bu nedenle semptomlar ve hastalık arasında korelasyon sağlanamadığı durumlarda ayırıcı tanı için radyolojik görüntüleme önem kazanır (6).

Panoromik radyografiler hastalığın erken evresi için tanıda yetersiz kalmaktadır (79). Manyetik rezonans (MR), diskin görüntülenmesinde altın standart olarak kabul edilir. Diskte perforasyon bikonveks yapımının değişimi ve dehidratasyona bağlı hipotrofi gözlenebilir (96). Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi ise OA’da meydana gelen sert doku değişikliklerini tespit imkânı sunar. Kondil başı düzleşmesi, osteofitler, psodökistler erozyon alanları bu görüntüleme yöntemi ile tespit edilebilir (96,97).

Klinisyen OA vakalarının erken evrelerinde radyografik belirtilerin olmayabileceğinin (42) bilinciyle klinik muayene ve hasta anemnezini derinleştirmeli; klinik, radyografik veriler aracılığıyla teşhiste bulunmalıdır.

2.5.3.4. Temporomandibular Eklem Osteoartriti Tedavileri

OA uygulanan tedavilere rağmen progresif bir hastalıktır ve kıkırdığın avaskülarizasyonu nedeniyle iyileşme potansiyeli düşüktür (79). Non-invaziv tedavi, minimal invaziv tedavi ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavilerin genel amacı: fonksiyonu iyileştirmek, ağrıları azaltmak, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak/durdurmak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. İnvaziv tedaviden cerrahiye geçiş aşamasında komplikasyonlar ve hastaya sağlayacağı yarar karşılaştırılarak karar verilmelidir (80).

2.5.3.4.1. Non-İnvaziv Tedaviler

OA hastalarında ilk aşamada hasta eğitimi, fizyoterapi, düzenli takip, termal tedavi, okluzal splint, lazer uygulamaları gibi tedaviler önerilmektedir (82). Bu tedaviler neticesinde sonuç alınamaması durumunda farmakolojik tedaviye başvurulur. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), asetominofen ve kas gevşetici ilaçlar farmakolojik tedavide tercih edilir (6). NSAİİ başlanmadan önce 5-7 gün süre ile oral kortikosteroid kullanımının anti-inflamatuar süreci hızlandırabileceği gösterilmiştir (80). NSAİİ ağrıyı azaltmakta etkili olmakla beraber, uzun süreli kullanımına bağlı yan etkiler görülebilmektedir (36).

Düşük doz lazer tedavisi (DDLTL) uygulamaları OA gibi dejeneratif eklem rahatsızlıklarında; ağrıyı azaltma, anti inflammatuar etkileri nedeniyle kullanılmaktadır (98,99).

2.5.3.4.2. Minimal İnvaziv Tedavi

2.5.3.4.2.1. Enjeksiyon Tekniği

İntraartiküler enjeksiyonların TME-OA hastalarda uzun süredir kullanımı mevcuttur. Bu amaçla intraartiküler alana en yaygın uygulanan ajanlar; glukozamin, hyaluronik asit (HA), trombositten zengin plazma (TZP), statin ve kortikosteroidlerdir (100–107).

HA, sinoviyal sıvı bileşkelerinden biri olmakla beraber aynı zamanda ESM içerisinde de bulunur. Beslenme ve stabilizasyonda görevlidir. Tek doz ya da tekrarlayan dozlarda kullanımı mevcuttur (96,108).

TZP hastadan alınan kan örneklerinin santrifüje edilmesi ile elde edilir. Çalışmalar TZP nin hücre proliferasyonunu uyardığı, kartilaj matriks üretimini uyardığı ve sinoviyal hücreleri indükleyerek HA sentezini arttırdığını savunmuştur (109).

İnflamasyonun baskılanmasında kullanılan bir diğer ajan da kortikosteroidlerdir. Steroidlerin 30 yaş üzerinde yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar varken (110) aynı zamanda intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonundan sonra eklem hasarını bildiren vaka raporları da mevcuttur (111).

2.5.3.4.2.2. Artrosentez, Artroskopi Tekniği

Artroskopi; TME rahatsızlıklarının tedavisi ve teşhisinde kullanılan ve son zamanlarda sık kullanılan bir yöntemdir. Artroskopi sayesinde eklem içi görüntüler ile teşhis sağlanırken, ekipmanlar ile artrosentez hatta ileri cerrahi tedavi yöntemleri de gerçekleştirilmektedir (42,80).

Artrosentez; kanüller aracılığıyla eklem ulaşarak bölgedeki mediatörleri uzaklaştırmak, eklem boşluğunu genişletmek ve adezyonları açmak amacıyla uygulanan minimal invaziv yöntemlerden biridir. Artrosentez sonrasında bölgeye HA, kortikosteroid veya TZP uygulanabilir (42,80).

2.5.3.4.3. Cerrahi Tedavi

TME’de ileri seviyede patoloji, tedavi edilemeyen ağrı ve hastalarda disfonksiyona neden olan TME-OA durumunda cerrahi tedavi değerlendirilebilir (6). Cerrahi tedavi

seçenekleri; osteotomi, otojen/alloplastik hemiartroplasti, artroplasti, total eklem protezidir. Cerrahi tedavi neticesinde meydana gelebilecek komplikasyonlar ve hastanın işlem sonrası iyileşme miktarı göz önünde bulundurularak cerrahi tedaviye karar verilmelidir (36).

2.6. Deneyisel Osteoartrit Oluşturma Mekanizması

Hastalarda uygulanan tedavilerin başarısını değerlendirmek amacıyla histolojik incelemeler uygulanamayacağı gerekçesiyle, hastalıklara özgü hayvan modelleri ile çalışmalar yapılmaktadır. TME-OA hayvan modellerini kimyasal yöntemlerle oluşturmak için eklem içerisine; MIA, IL-1 veya TNF- α , kollajenaz, papaine ve fibronektin gibi ilaçlar enjekte edilir (112).

MIA'nın kimyasal olarak OA oluşturması ilk Kalbhen tarafından tanımlanmıştır (113). MIA gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz aktivitesini inhibe ederek kondrositlerin apoptozisine neden olur. Doza bağımlı olarak lezyonun şiddeti ve ilerleyişi değişmektedir (114). Oluşturulan bu OA model insan OA histopatolojisine çok benzerdir (115).

MIA'nın değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır. Güler ve ark. (112) yaptıkları çalışmada 12 Yeni Zelanda tavşanına intraartiküler 50 μ l MIA enjeksiyonunu farklı konsantrasyonlarda uygulayıp ilerleyen dönemler için OA oluşum mekanizmasını izlemişlerdir. Optimal modellemenin 3mg konsantrasyonda 4 hafta sonra ortaya çıktığını tespit etmişler ve histolojik kesitlerin insan OA histopatolojisine benzer olduğunu gözlemlemişlerdir.

İntra-artiküler MIA enjeksiyonu, sinoviyal membranda da histopatolojik değişiklikleri indükler (116,117).

2.7. İzoflavonlar

Fitoöstrojenler, doğal olarak oluşan nonsteroid fenolik bitki bileşikleridir. İki ana grupta incelenebilir; flavonoidler ve flavonoid olmayanlar (118). Genistein (7,4'-dihidroksi-6-metoksiizoflavon), daidzein (7,4'-dihidroksiizoflavon), glisitin (7,4'-dihidroksi-6-metoksiizoflavon), biokanin A (5,7-dihidroksi-4'- metoksiizoflavon) ve formononetin (7-hidroksi-4'-metoksiizoflavon), izoflavon fitostrojenlerdendir (118). İzoflavonların ana kaynağı, Fabaceae familyasından baklagillerdir (119). İnsanlar için temel izoflavon kaynakları; daidzein, genistein ve glisitinin kaynağı soya fasulyesidir (Glycine max).

Tüketildiklerinde östrojenik ve/veya antiöstrojenik etkiler gösterirler (120). İzoflavonlar kemoprotektif olarak kabul edilir ve meme kanseri ve prostat kanseri (121–123) kardiyovasküler hastalıklar (124)(125), osteoporoz (126) veya çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere çok çeşitli hormonal bozukluklar için alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir.

Östrojen aktivitesinin yanı sıra izoflavonlar, östrojenik özelliklerinden bağımsız olarak önemli bir antioksidan aktivite sergiler (127). Antioksidan aktivite, daidzein gibi iki hidroksil grubunun (C-4 ve C-7 pozisyonlarında) varlığını gerektirir. İzoflavonların antioksidan aktivitesi hem in vitro hem de in vivo olarak kanıtlanmıştır (128).

2.7.1. Daidzein

Daidzein, yapısal olarak memeli östrojen 17- β -estradiol'e benzeyen bir polifenolik izoflavondur. DZ, anti-inflamatuar ve antioksidan aktiviteye sahiptir (27,29,129). Serbest radikalleri uzaklaştırarak ve/veya antioksidan enzimlerin ekspresyonunu uyararak (29,130,131) antioksidan özellikler sergiler ve inflammatuar sürece dahil olan aracılara inhibe ederek anti-inflamatuar özellikler gösterir (132). DZ, antioksidan özelliklerinden bağımsız olarak nitrik oksit (NO) üretimini engeller (133). Ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi proinflammatuar sitokinlerin ekspresyonunu da azaltır (134,135). Son zamanlarda, polifenolik bileşiklerin eklem dokuları ile doğrudan veya dolaylı olarak etkileşime girerek ve OA'da inflamasyonu, oksidatif hasarı ve ağrıyı azaltarak OA ilerlemesine karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. DZ'nin antiinflammatuar ve antioksidan özelliklerini gösteren birçok çalışma (130,131,133,135,136) mevcuttur. Gündoğdu ve ark.(26) OA hayvan modeli üzerinde Yeni Zelanda tavşanının diz eklemine yaptığı çalışmada DZ'nin OA tedavisinde antioksidan ve antiinflammatuar etkilerini göstermiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 29.07.2021 tarihli, 2021/43 dosya no'lu onayı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'nin 30.06.2021 tarih ve TDH- 2021-9702 kodlu proje desteği ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yürütüldü. Çalışmamızda deney hayvanı olarak insan TME özelliğine benzer yapıda olması

nedeniyle (114) 16 adet 2.5-3 kg ağırlığında yetişkin erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce bütün tavşanlar sistemik durumları, anatomik malformasyonları ve enfeksiyon açısından değerlendirildi.

Tavşanlar deney boyunca bölmeli kafeslerde birbirlerinden ayrı olacak şekilde, 20-22 °C' de, penceresiz ortamda, 12 saat gece 12 saat gündüz yaşam alanı oluşturularak hem güneş ışığı alabilen hem de yapay aydınlatma imkânı olan bir odada barındırıldı. Tavşanların beslenmesi standart tavşan yemi ile herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın ve sınırsız su temini olacak şekilde uygulandı. Ortama alışma süresi ve stres seviyesinin düşürülmesi amaçlanarak deney iki hafta sonrasında başlatıldı.

3.2. Çalışma Grupları

Bütün tavşanların sağ TME'lerinde deneysel OA oluşturmak için 3 mg/mL'lik MIA solüsyonu (50 µl) enjekte edildi. Bir tavşan 4 hafta sonunda OA modelinin oluşumunu teyit etmek amacıyla sakrifiye edilerek tavşanın sağ TME'sinde histopatolojik inceleme yapıldı.

Geriye kalan 15 tavşan rastgele 9 tavşan tedavi grubu, 6 tavşan da kontrol grubu olacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu: Bu gruptaki 6 tavşanın sağ TME'lerine tedavi grubuyla aynı günler olacak şekilde 1, 7, 14, ve 21. Günlerde 50µl intraartiküler salin enjeksiyonu uygulandı.

Tedavi grubu: Bu gruptaki 9 adet tavşanın sağ TME'lerine 1, 7, 14, ve 21. günlerde 50µl intraartiküler 1,8 mg/ml'lik DZ solüsyonu enjeksiyonu yapıldı.

3.3. Deneye Hazırlık ve Deney Aşaması:

Anestezi öncesi bütün tavşanlar tartıldı. Uygun anestezi dozu her tavşan için ayrı ayrı hesaplandıktan sonra 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flk., Pfizer, 50 mg/ml solüsyon) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun® enj. %2 sol.Bayer, Germany) intramusküler (I.M.) olarak uygulandı. Anesteziyi takiben TME bölgesi üzerinde bulunan tüyler tıraşlanarak tavşanların ciltleri ekspozе edildi. Antisepsi için povidon iyot (Betadine® sol. Kansuk, Türkiye) solüsyon ile tavşanların TME bölgeleri cilt üzerinden silindi.



Resim 1: Tavşanların tüylerinin tıraş edilmesi ve antisepsi sağlanması

Kontrol ve tedavi grubundaki tavşanlara ağız açacağı yerleştirildi ve sağ 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. Güler ve ark.'nın (112) 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 uygulandı. (Resim 1).

Birinci ayın sonunda kontrol grubunda bulunan tavşanların sağ TME'lerine tedavi grubuyla aynı günler olacak şekilde 1, 7, 14, ve 21. günlerde intraartiküler 50µl salin enjeksiyonu yapıldı.

Aynı şekilde birinci ayın sonunda tedavi grubunda bulunan tavşanların sağ TME'lerine 1, 7, 14, ve 21. günlerde 1,8 mg/ml'lik daidzein solüsyonu 50µl olarak yapıldı.



Resim 2: Enjeksiyon aşaması

Son enjeksiyon tarihinden bir hafta sonra anestezi altında bütün tavşanlardan kulak veninden kan ve eklem içinden sinoviyal sıvı örnekleri alındı.



Resim 3: Eklem sıvısı alınması

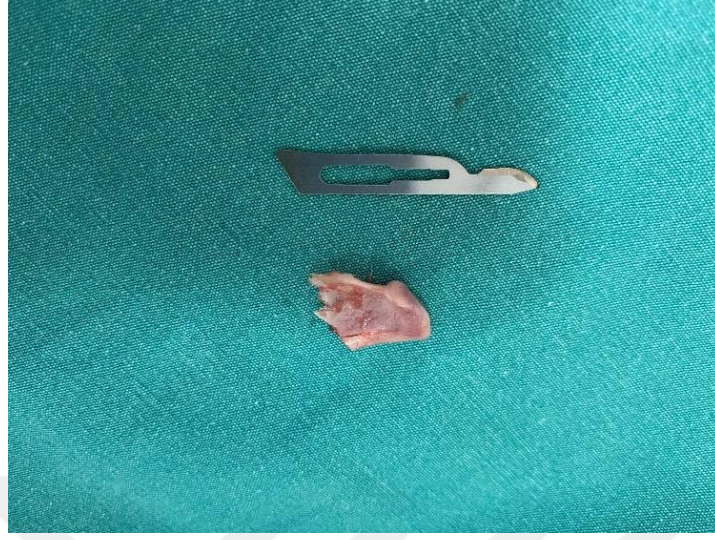


Resim 4: Kan alınması aşaması

Örnekler alındıktan sonra yüksek doz anestezi verilerak tavşanlara ötenazi uygulandı. Sağ TME'leri eksize edildi.



Resim 5: Diseke edilmiş eklem



Resim 6: Eksize edilmiş eklem yüzeyi

3.4. Histopatolojik İnceleme

Diseke edilen temporomandibuler eklemler etiketlenmiş %10'luk nötral formaldehid solüsyonu içeren cam kavanozlara konuldu. Deney bitiminde kanlanan tespit solüsyonları yenileriyle değiştirildi. Fikse edilen dokular daha sonra %10'luk formik asit içeren dekalsifikasyon solüsyonuna konuldu. Dekalsifikasyon solüsyonu 2-3 günde bir değiştirildi ve kemikler dekalsifiye olup yumuşayınca kadar bu solüsyonda tutuldu. Daha sonra dört saat akarsuda yıkanan kemikler artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek ksilenle şeffaflaştırıldı ve parafine gömülerek bloklandı (137).

Her bir parafin bloktan mikrotom (Leica RM2255, Japan) yardımı ile lam üzerine 5 mikrometre (μm) kalınlığında seri kesitler alındı. Etüvde parafini eriyene kadar bekletilen kesitler daha sonra ksilen ve alkol serilerinden geçirilerek hidrate edildi. Bu şekilde hazırlanan kesitler rutin hematoksilen ve eozin (H&E) boyama protokolü ile boyandı. Boyamadan sonra alkol serileri ve ksilen uygulanarak dehidrate edilen kesitler entellanla kaplanarak lamelle kapatıldı.

Her preparattaki mandibular eklem yüzeyi artiküler kartilaj, osteokondral bileşke, kondrosit görünümü ve subkondral kemik yapısındaki histolojik değişiklikler açısından ışık mikroskobu (Olympus BX51, Japan) ile değerlendirildi. Her eklem yüzeyinde; artiküler kartilaj (normal, anormal (kalınlaşmış-incelmiş)), kondrosit görünümünü (normal, anormal (hiposellüler-kümelenmiş)), osteokondral bileşke (normal, anormal (invajine olmuş- zayıf birleşim)) ve subkondral kemik yapısı (normal ve anormal (trabeküler kemik artışı)) ayrı ayrı değerlendirilerek skorlandı ve mikroskoba entegre dijital kamera (Olympus DP71, Japan) ile fotoğrafları çekildi (112).

3.5. Biyokimyasal İnceleme

Kan ve eklem sıvısı örnekleri değerlendirildi.

3.5.1 Toplam Oksidan Seviye Tayini (TOS)

Serum ve eklem sıvısı örneklerinde TOS düzeyleri ticari kolorimetrik kit kullanılarak ölçüldü (Rel Assay, RL0024, Gaziantep Türkiye). Kolorimetrik ölçüm prensibine dayalı bu yöntemde; örnekteki oksidanlar Fe^{+2} iyon-o-dianisidin kompleksini Fe^{+3} iyonuna kümülatif olarak oksitler. Fe^{+3} iyonları da asidik ortamda “Ksilenol Turuncusu” ile renkli bir kompleks oluştururlar. Oluşan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülür ve örnekte bulunan oksidan miktarıyla orantılı olarak artar.

3.5.1.1. Deneyin yapılışı:

TOS ölçümleri Tablo 2’ye uygun olarak gerçekleşti.

Reaktifler	Örnek (µL)	Standart (µL)
Standart	-	45
Numune	45	-
Reaktif I (Tampon Çözeltisi, 25 mM, pH 1.75 H ₂ SO ₄)	300	300
30 s sonra 530 nm’de ilk absorbans (A1) okuma		
Reaktif II (Substrat Çözeltisi, 25 mM, pH 1.75 H ₂ SO ₄ , 5 mM Fe ²⁺ iyonu, 10 mM O-dianizidin)	15	15
Oda sıcaklığında 10 dk bekleme ve 530 nm’de ikinci absorbans (A2) okuma		

Tablo 2. TOS deney prosedürü

3.5.1.2. Hesaplama:

Her bir örnek ve standart için elde edilen A2 absorbansından A1 absorbansı çıkarılarak absorbans değişimi hesaplandı ($\Delta A = A2 - A1$).

Sonuç = (ΔA Örnek) / (ΔA Standart) X 10 (µmol/L)

Sonuçlar, µmol H₂O₂ Eşdeğeri /L cinsinden verildi.

3.5.2. Toplam Antioksidan Seviyenin Tayini (TAS)

Serum ve eklem sıvısı örneklerinde TAS tayini kalorimetrik ticari kit kullanılarak yapıldı (Rel Assay, RL0017, Gaziantep Türkiye). Bu ölçüm metodunun prensibi, örnekteki antioksidanların koyu mavi yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna dönüştürmesi esasına dayanır. Örneğin total antioksidan seviyesi 660 nm’deki ölçülen renk şiddeti ile ters orantılıdır. Bu metodun standart çözeltisi troloks eşdeğeri (Vitamin E analog) olarak bilinen en kararlı antioksidan ile hazırlanır. Standart konsantrasyonu 1.0 mmol eşdeğeri/L’dir.

3.5.2.1. Deneyin yapılışı:

TAS ölçümleri Tablo 3'te verilen deney prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi.

Tablo 3. TAS deney prosedürü

Reaktifler	Örnek (µL)	Standart (µL)	H ₂ O (µL)
Deiyonize su	-	-	18
Standart	-	18	
Numune	18	-	
Reaktif I (Tampon Çözeltisi, 0.4 mol/L pH 5.8 Asetat Tamponu)	300	300	
30 s sonra 660 nm'de ilk absorbans (A1) okuma			
Reaktif II (Prokromojen Çözeltisi, 30 mmol/L ABTS)	45	45	45
Oda sıcaklığında 10 dk bekleme ve 660 nm'de ikinci absorbans (A2) okuma			

3.5.2.2. Hesaplama:

Her bir örnekte standart ve su için tespit edilen absorbansların (A2 ve A1) farkı alınarak absorbans değişimi hesaplandı ($\Delta A = A2 - A1$). H₂O renksiz olduğu ve antioksidan içermediği için pozitif kontrol olarak kullanıldı.

$$TAS = (\Delta A_{H_2O}) - (\Delta A_{\text{Örnek}}) / (\Delta A_{H_2O}) - (\Delta A_{\text{Standart}})$$

Sonuçlar, mmol/L troloks eşdeğeri olarak verildi.

3.5.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Hesaplanması

TOS/TAS oranı alınarak OSI değeri hesaplandı. Hesaplama sırasında, TAS değerlerinin birimi, mmol Troloks eşdeğeri /L cinsinden µmol Troloks eşdeğeri/L cinsine dönüştürüldü ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ OSI} = [(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri/L}) / (TAS, \mu\text{mol troloks eşdeğeri /L})] \times 100$$

3.6. İstatiksel Analizler

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) veya ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik-ÇAG) verildi.

Kontrol ve deney gruplarının Kan TAS, TOS, OSİ, eklem TAS, TOS, OSİ değerleri açısından karşılaştırılmasında t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

Çalışma kapsamında elde edilen eklem kırıkdağı, osteokondral bileşke, kondrosit görünümü ve subkondral kemik değişkenlerinin kontrol ve tedavi grubu bazında dağılımlarının gösteriminde sayı (n) ve yüzde değerleri verilmiştir. Bu değişkenlerin, kontrol ve tedavi 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.

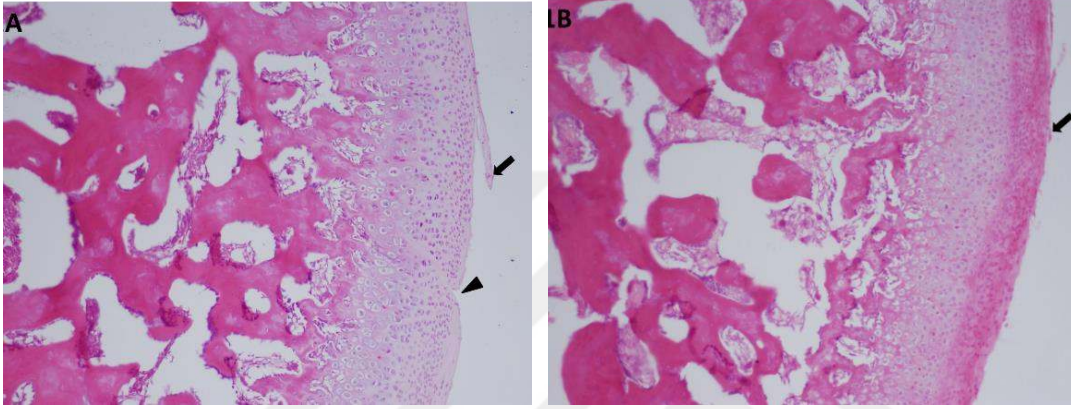
4.BULGULAR

Deney sonunda tedavi grubundan bir hayvan kaybedildiği için çalışma dışı bırakıldı. Tavşanın ölüm sebebi belirlenemedi. Diğer bütün tavşanlar sağlıklı bir şekilde deney prosedürünü tamamladı. Tavşanlar standart yaş ve kilodaydı. Bu nedenle yaş ve kiloya bağlı anlamlı farklılıklar aranmadı.

TAS, TOS ve OSİ değerleri hesaplanırken kalorimetrik yöntemler kullanıldığı için eklem sıvısından alınan örneklerde hemoraji olan deneklerin (kontrol grubunda 2 tedavi grubunda 4 hayvan) eklem sıvısı TAS TOS ve OSİ değerleri değerlendirme dışı bırakılmıştır.

4.1. Histolojik Bulgular

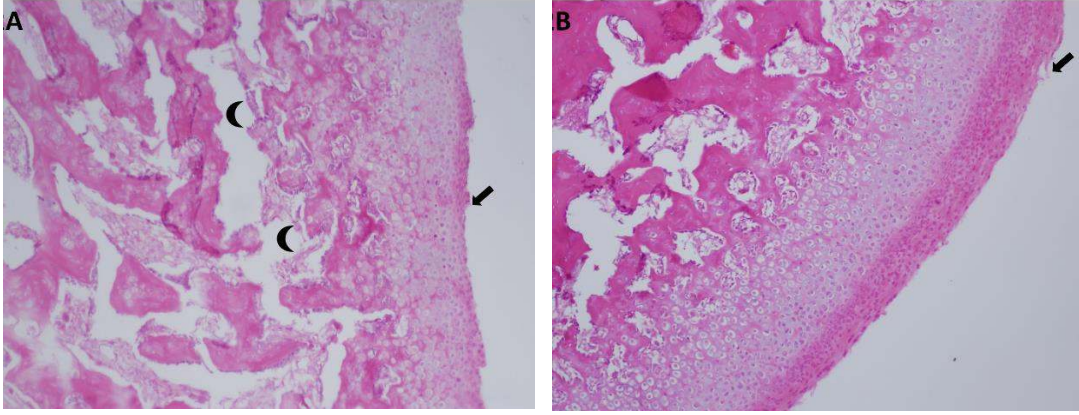
Kontrol grubunda eklem yüzeyinde düzensizlikler, fibrilasyonlar ve derin fissürler görüldü (Resim 7A). Tedavi grubunda ise eklem yüzeyindeki düzensizlik ve fibrilasyonlar azalmış olup fissür izlenmedi (Resim 7B).



Resim 7A. Kontrol grubuna ait histolojik kesit. Eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok), ve derin fissürler (ok başı) (H&E, 100X)

Resim 7B. Tedavi grubuna ait histolojik kesit. Eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok) (H&E, 100X)

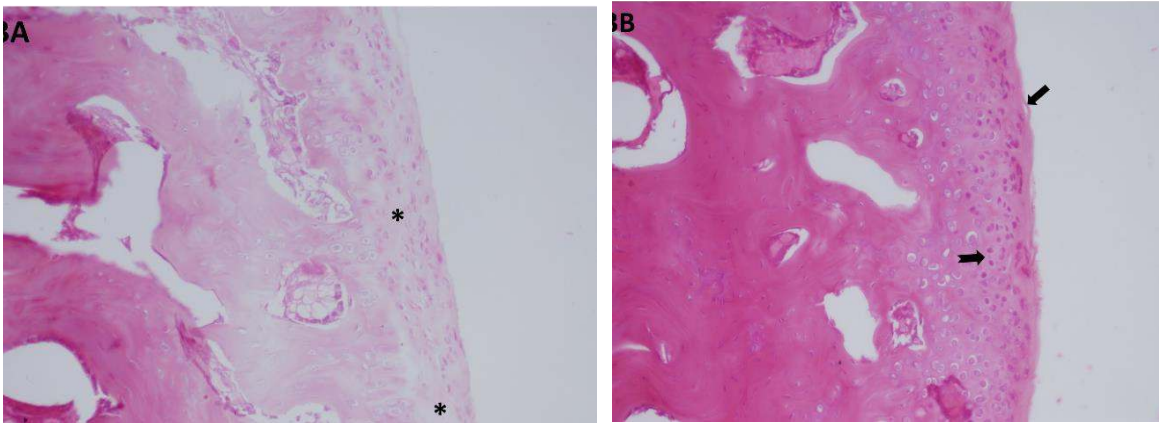
Kontrol ve deney grupları osteokondral bileşke açısından değerlendirildi. Kontrol grubundaki eklemlerin üç tanesinde (%50) zayıf osteokondral bileşke izlendi (Resim 8A). Tedavi grubundaki eklemlerin üçünde (%37,50) normal osteokondral bileşke izlendi (Resim 8B).



Resim 8A. Kontrol grubuna ait histolojik kesit. Zayıf osteokondral bileşke (ay) ve eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok) (H&E, 100X)

Resim 8B. Tedavi grubuna ait histolojik kesitte normal osteokondral bileşke ve eklem yüzeyinde düzensizlik ve fibrilasyon (ok) (H&E, 100X)

Kontrol ve deney grupları kondrosit görünümü açısından değerlendirildi. Kontrol grubundaki eklemlerin bir tanesinde (%16,6) hiposellüler bölgeler izlendi (Resim 9A). Tedavi grubundaki eklemlerin üçünde (%37,50) eklem kartilajında kondrosit kümeleşmesi izlendi (Resim 9B).



Resim 9A. Kontrol grubuna ait histolojik kesitte incelmış eklem kıkırdağında hiposellüler bölgeler (yıldız) (H&E, 200X)

Resim 9B. Tedavi grubuna ait histolojik kesitte eklem kıkırdağında kondrosit kümeleşmesi (çentikli ok) (H&E, 200X)

Deney ve kontrol gruplarındaki eklemlerin; eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrosit görünümü ve subkondral kemik değerlendirilmelerinin sonuçları tabloda verilmiştir. (Tablo 4).

4.2. İstatistiksel Bulgular

Tablo 4. Gruplara göre eklem kıkırdağı, osteokondral bileşke, kondrosit görünümü ve subkondral kemik dağılımları.

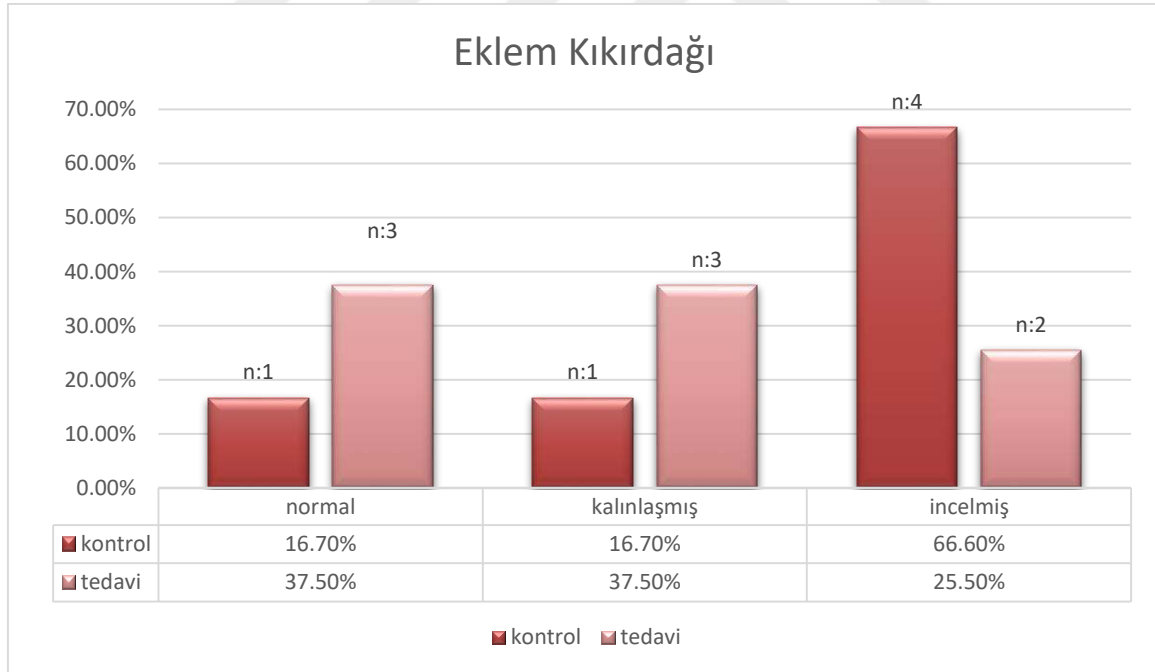
	Kontrol Grubu	Tedavi Grubu	Total		
	n(%)	n(%)	n(%)	χ^2	p
Eklem Kıkırdağı					
Normal	1 (16.7)	3 (37.5)	4 (28.6)	2.486	0.289*
Kalınlaşmış	1 (16.7)	3 (37.5)	4 (28.6)		
İncelmiş	4 (66.6)	2 (25.0)	6 (42.8)		
Normal	1 (16.7)	3 (37.5)	4 (28.6)	-	0.580**
Anormal	5 (83.3)	5 (62.5)	10 (71.4)		
Osteokondral Bileşke					
Normal	1 (16.7)	3 (37.5)	4 (28.6)	2.486	0.289*
Kalınlaşmış	2 (33.3)	4 (50.0)	6 (42.8)		
İncelmiş	3 (50.0)	1 (12.5)	4 (28.6)		
Normal	1 (16.7)	3 (37.5)	4 (28.6)	-	0.580**
Anormal	5 (83.3)	5 (62.5)	10 (71.4)		
Kondrosit Görünümü					
Normal	1 (16.7)	4 (50.0)	5 (35.7)	1.784	0.410*
Kalınlaşmış	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.3)		
İncelmiş	4 (66.6)	3 (37.5)	7 (50.0)		

Normal	1 (16.7)	4 (50.0)	5 (35.7)	-	0.301**
Anormal	5 (83.3)	4 (50.0)	9 (64.3)		
Subkondral Kemik					
Normal	3 (50.0)	4 (50.0)	7 (50.0)	-	1.000**
Kalınlaşmış	3 (50.0)	4 (50.0)	7 (50.0)		

*Likelihood ratio sonucu verilmiştir.

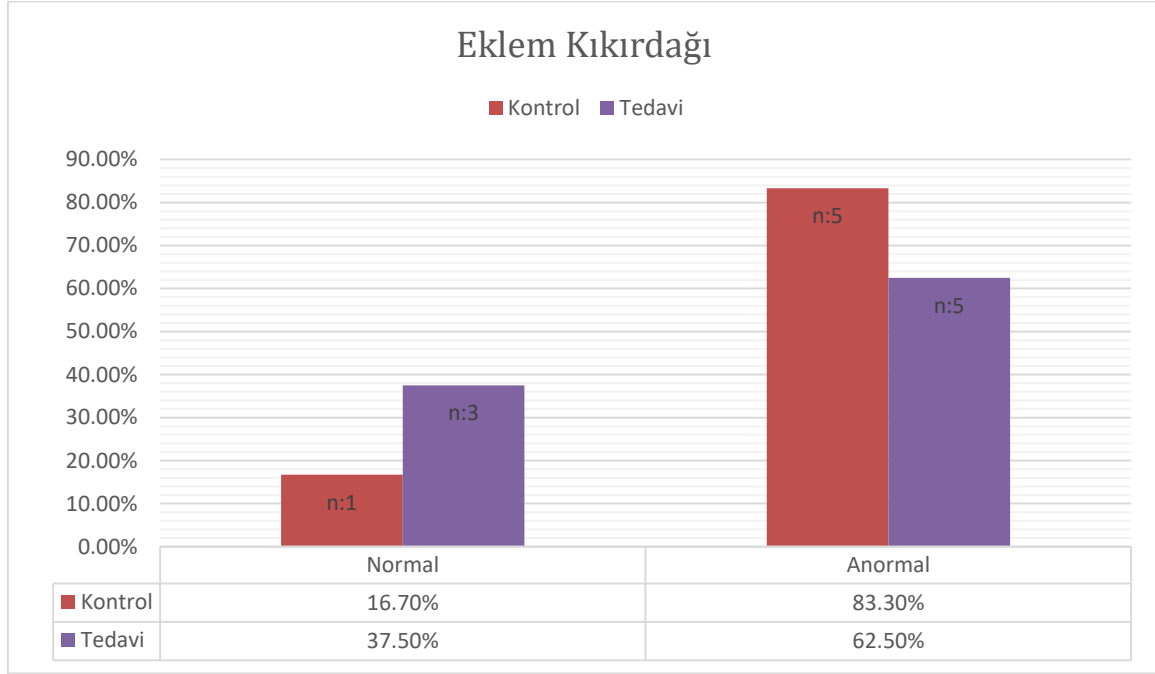
**Fisher's Exact Test sonucu verilmiştir.

Eklem kıkırdağı örnekleri incelendiğinde, kontrol grubu örneklerinin %16,7'sinin (n=1) normal olduğu, %16.7'sinin (n=1) kalınlaştığı, %66.6'sının (n=4) incelendiği belirlenmiştir. Tedavi grubu örneklerinin %37,5'inin (n=3) normal olduğu, %37.5'inin (n=3) kalınlaştığı ve %25.0'inin (n=2) incelendiği tespit edilmiştir. Gruplar ve eklem kıkırdağı örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p=0.289) (Şekil 4)



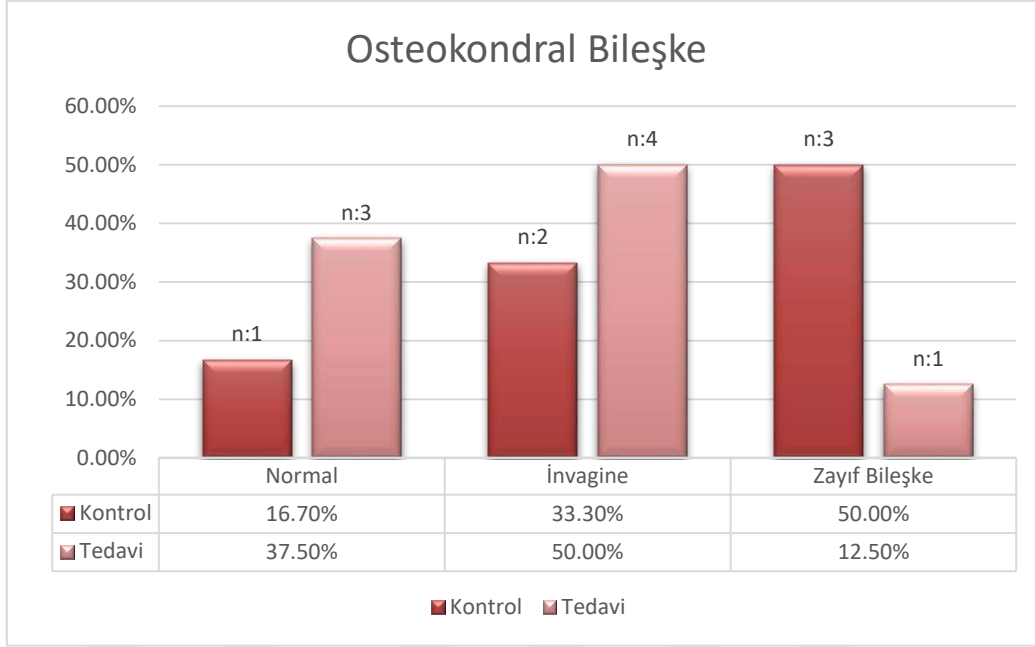
Şekil 4: Eklem kıkırdağı durumunun gruplara göre dağılımı

Eklem kıkırdağı örneklerinden kalınlaşmış ve incelmış olanlar “Anormal” isimli yeni bir sınıfta toplandı. Oluşturulan yeni sınıflara göre, eklem kıkırdağı ve gruplar (kontrol/deney) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.580$). (Şekil 5)



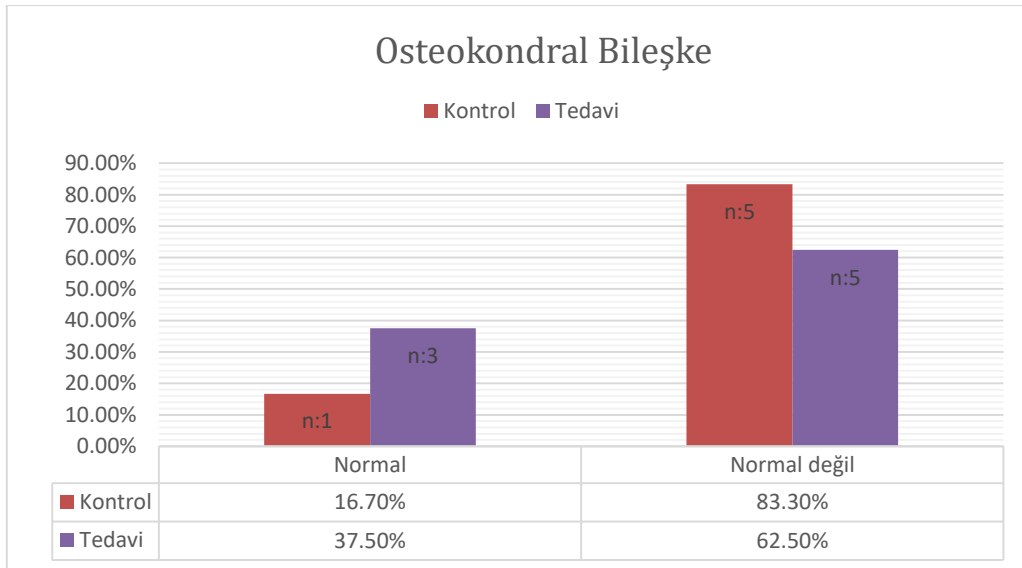
Şekil 5: Normal ve anormal eklem kartilajının gruplara göre dağılımı

Osteokondral bileşke örnekleri değerlendirildiğinde, kontrol grubu örneklerinin %16.7’sinin ($n=1$) normal olduğu, %33.3’ünün ($n=2$) kalınlaştığı, %50.0’sinin ($n=3$) incelendiği bulunmuştur. Tedavi grubu örneklerinin %37.5’inin ($n=3$) normal olduğu, %50.0’sinin ($n=4$) kalınlaştığı ve %12.5’inin ($n=1$) incelendiği tespit edilmiştir. Osteokondral bileşke ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p=0.289$) (şekil 6).



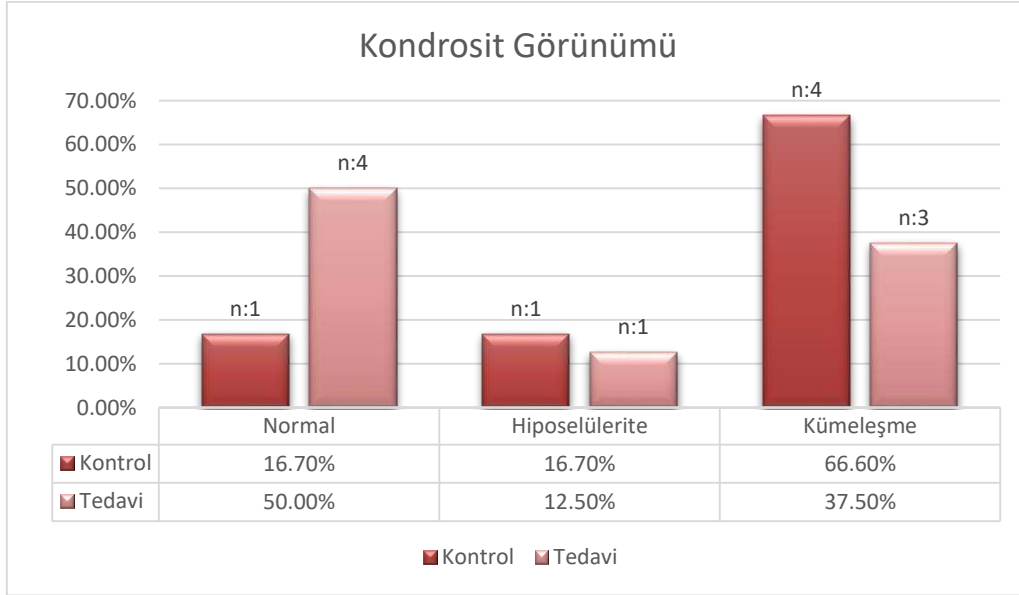
Şekil 6: Eklem örneklerinin osteokondral bileşke durumunun gruplara göre dağılımı

Osteokondral bileşke örneklerinden kalınlaşmış ve incelmış olanlar, “Anormal” isimli yeni bir sınıfta toplandı. Yeni sınıflandırmaya göre, osteokondral bileşke ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p=0.580$) (şekil 7).



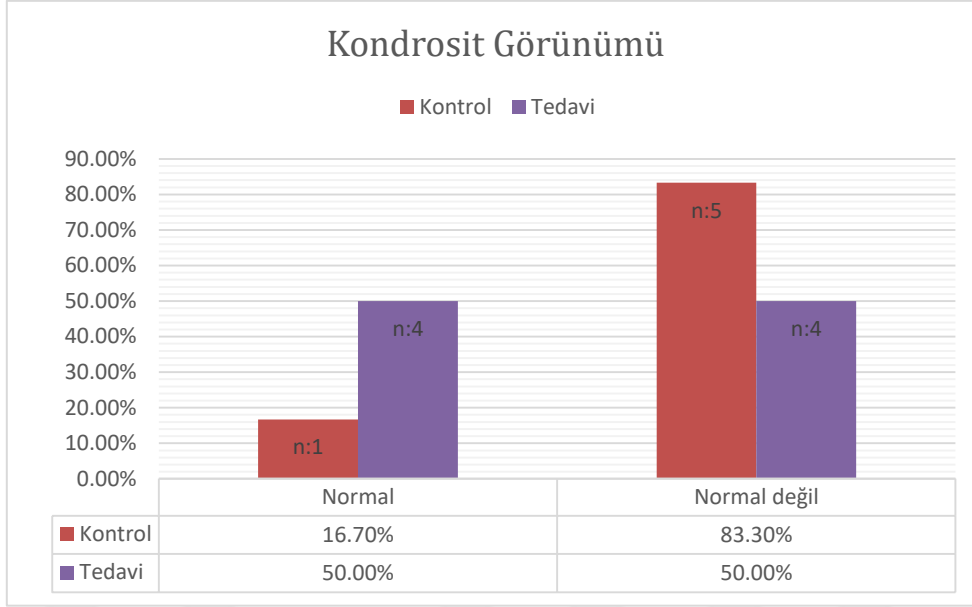
Şekil 7: Normal ve anormal osteokondral bileşkeye sahip eklem örneklerinin gruplara göre Dağılımı

Kondrosit görünümü örnekleri değerlendirildiğinde, kontrol grubu örneklerinin %16,7'sinin (n=1) normal olduğu, %16,7'sinin (n=1) kalınlaştığı, %66,6'sının (n=4) incelendiği tespit edilmiştir. Tedavi grubu örneklerinin %50'sinin (n=4) normal olduğu, %12,5'inin (n=1) kalınlaştığı ve %37,5'inin (n=3) incelendiği belirlenmiştir. Kondrosit görünümü ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.410$) (Şekil 8).



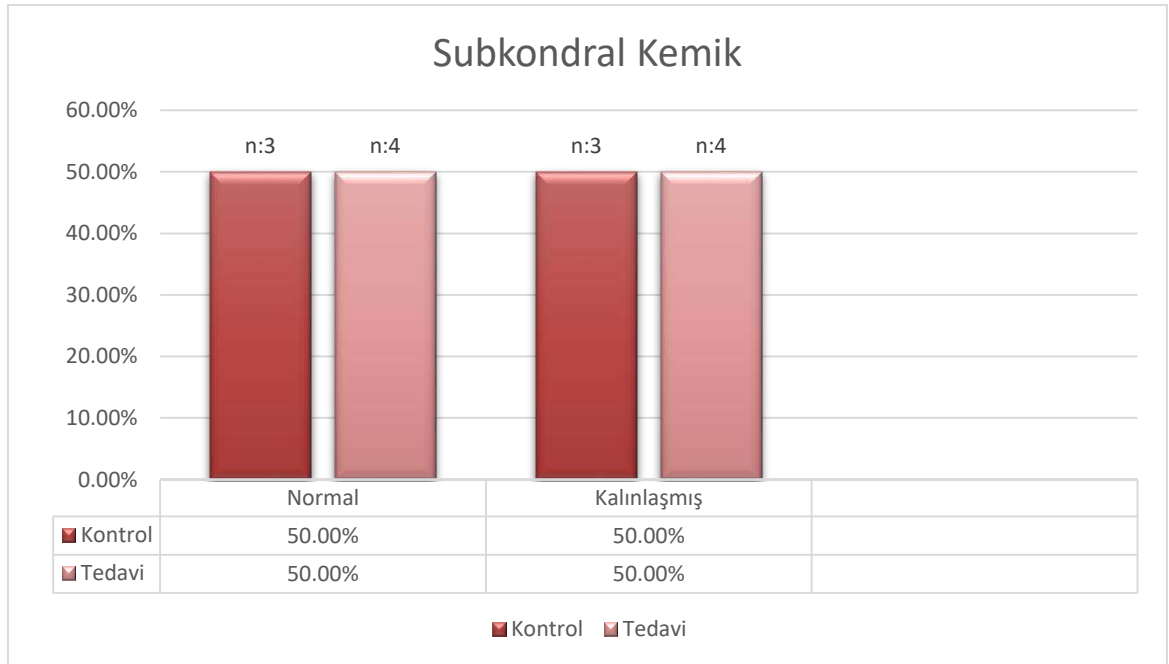
Şekil 8: Kondrosit görünümünün gruplara göre dağılımı

Kondrosit görünümü örneklerinden kalınlaşmış ve incelmış olanlar, “Anormal” isimli yeni bir sınıfta toplandı. Buna göre, gruplar ve kondrosit görünümü örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.301$) (Şekil 9)



Şekil 9: Normal ve anormal kondrosit görünümüne sahip eklem örneklerinin gruplara göre dağılımı

Subkondral kemik örnekleri incelendiğinde, kontrol grubu örneklerinin %50.0'sinin (n=3) normal olduğu, %50.0'sinin (n=3) kalınlaştığı belirlenmiştir. tedavi grubu örneklerinin de %50.0'sinin (n=4) normal olduğu, %50.0'sinin (n=4) kalınlaştığı tespit edilmiştir. Subkondral kemik ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=1.000$) (şekil 10)



Şekil 10: Subkondral kemik durumunun gruplara göre dağılımı

Kontrol grubunun kan TAS değerlerinin ortalaması 1.09 ± 0.12 , tedavi grubunun kan TAS değerlerinin ortalaması ise 1.08 ± 0.08 'dir. Kan TAS değerlerinin ortalamaları açısından, kontrol ve tedavi grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($t=0.343$, $p=0.738$). Kontrol grubunun kan TOS değerlerinin ortalaması 14.77 ± 2.87 , tedavi grubunun kan TOS değerlerinin ortalaması 8.66 ± 2.75 'dir. Kan TOS değerlerinin ortalamaları açısından, kontrol ve tedavi grubu arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($t=4.038$, $p=0.002$). Kontrol grubunun kan OSİ değerlerinin ortalaması 1.37 ± 0.37 , tedavi grubunun kan OSİ değerlerinin ortalaması ise 0.81 ± 0.28 'dir. Kan OSİ değerlerinin ortalamaları açısından, kontrol ve tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($t=3.225$, $p=0.007$).

Kontrol grubunun eklem TAS değerlerinin ortancası 0.70 ($\text{ÇAG}=0.22$), tedavi grubunun eklem TAS değerlerinin ortancası ise 0.76 ($\text{ÇAG}=0.19$). Eklem TAS değerlerinin ortancaları, kontrol ve tedavi grubunda farklılık göstermemektedir ($Z=0.289$, $p=0.773$). Kontrol grubunun eklem TOS değerlerinin ortalaması 7.59 ± 4.04 , tedavi grubunun eklem TOS değerlerinin ortalaması ise 5.51 ± 2.03 'dir. Kontrol ve tedavi grubunun eklem TOS değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($t=0.923$, $p=0.392$). Kontrol grubunun eklem OSİ değerlerinin ortalaması 1.01 ± 0.61 , tedavi grubunun eklem OSİ değerlerinin ortalaması 0.78 ± 0.55 'dir. Kontrol ve tedavi grubunun eklem OSİ değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($t=0.703$, $p=0.509$) (Tablo5).

	Kontrol Grubu	Tedavi Grubu	t, Z	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)		
Kan TAS	1.09±0.12	1.08±0.08	0.343	0.738*
Kan TOS	14.77±2.87	8.66±2.75	4.038	0.002*
Kan OSİ	1.37±0.37	0.81±0.28	3.225	0.007*
Eklem TAS	0.70 (0.22)	0.76 (0.19)	0.289	0.773**
Eklem TOS	7.59±4.04	5.51±2.03	0.923	0.392*
Eklem OSİ	1.01±0.61	0.78±0.55	0.703	0.509*

Tablo 5. Gruplara göre kan ve eklem sıvısı ölçüm dağılımları

**t testi sonucu verilmiştir.*

***Mann Whitney testi sonucu verilmiştir.*

5.TARTIŞMA

Temporomandibular eklem bozuklukları (TMB) çiğneme kas sistemini, temporomandibular eklemi (TME), çevreleyen kemik ve yumuşak doku bileşenlerini ve/veya bu anatomik yapıların herhangi bir kombinasyonunu içeren geniş bir hastalık grubudur (138). Semptomları arasında; hareket kısıtlılığı, çiğneme kaslarında ağrı, eklem ağrısı, işlev sırasında ilişkili eklem sesleri ve ağız açıklığı kısıtlılığı veya deviasyonu vardır (138).

Geçmiş yayınlarda TMB'yi oluşturan tüm hastalıkların cinsiyet açısından dimorfik olduğu ve ağırlıklı olarak kadınları etkilediği düşünülmüştür (139–141). Bir dizi kesitsel çalışmada kadınlarda TMB prevalansının artmasının; kadınlarda TMB semptomlarının süresinin artmasından kaynaklandığı ve bu nedenle herhangi bir zamanda TMB sahip kadınların erkeklerden sayıca üstün olacağı tahmin edilmiştir (142,143). TMB semptomları her yaşta ortaya çıkabilir, bazı çalışmalarda en yüksek insidans 20 ila 40 yaş arasındaki yetişkinlerde görülmüştür (144,145). Bazı çalışmalar ise 45-65 yaş aralığında pik yaptığını savunmuştur (146,147). Sharma ve ark. (148) nüfusun %60 ile %70'i TME bozukluklarının belirtilerini gösterse de insanların yalnızca %5 ila %12'si semptom bildirdiği ve tedavi gerektirdiğini bildirmiştir. Lazarin ve ark. (149) TMB semptomları gösteren hastaların olduğu bir çalışmada yaşlı hastalarda mandibular kondil ve/veya artiküler tüberkülde morfolojik değişiklikler olduğunu, genç hastalarda ise redüksiyonlu disk deplasmanın yaygın olduğunu bildirmiştir.

Osteoartrit, en yaygın eklem hastalığı olarak kabul edilir (150). İlerlemesi genellikle yavaş olur. Eklem kıkırdığı, subkondral kemik, ligamanlar, sinoviyum hatta komşu bölge kasları dahil geniş bir alana etki eder (95,151–153). Osteoartrit seyrinde sinovyal eklemler; mekanik, inflamatuvar ve metabolik faktörlerden zarar gördüğü bildirilmiştir (95,153). Tanaka ve ark. (6) mekanik faktörler arasında ; parafonksiyonel alışkanlıklar, yaralanmalar ve stabil olmayan okluzyonun yer aldığını bildirmiştir .OA gelişimi risk faktörleri; genetik, yaş, cinsiyet, cinsiyet hormonları, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz, etnik köken ve beslenme gibi sistemik faktörlerin yanı sıra obezite nedeniyle tekrarlayan eklem aşırı yüklenmesi, akut yaralanma, eklem deformitesi, periartiküler kas güçsüzlüğü ve atrofi gibi yerel mekanik faktörlerdir (154).

OA etiyojisine göre primer ve sekonder olarak ele alınabilir. Primer OA idiyopatik nedenlerle ortaya çıkarken sekonder OA etiyojisinde anatomik anormallikler, travma,

inflatuar ve metabolik bozukluklar vardır (154,155). İkisini birbirinden ayırt etmek bazı durumlarda güç olabilir.

Birincil OA cinsiyet ayırt etmeden yaşa bağlı artış gösterir. Özellikle postmenapozal dönemde artan OA vakalarının nedeni ovariektomi uygulanmış hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma nedeniyle östrojen eksikliğinin neden olduğu düşünülmektedir (156–158).

Östrojen reseptörleri kondrositlerden NO salınımının azalmasında, büyüme faktörlerinin etkisinin artmasında ve kondrositlerde fonksiyonel bir üridin difosfat-glukoz dehidrojenazın regülasyonunun bir sonucu olarak osteositler tarafından osteoklastik kemik rezorpsiyonunun inhibisyonunda rol oynar (155,159–161).

Oksidatif stres, OA'nın olası bir nedenidir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyeleri OA'da artar ve oksidatif aktivite ile artan seviyeleri, birçok proinflatuar sitokin (TNF- α , IL-1 β) etkileşimine aracılık eder (12,85). Strese maruz kalan kondrositler proinflatuar sitokinleri (IL-1 β , IL-6, TNF- α , vb.) salgılar ve bu sitokinler, MMP'ler, inflamatuarsitokinler ve kemokinlerin sentezini indükler (14,15) . Proinflatuar sitokinler, kollajen ve proteoglikan sentezini azaltır ve çeşitli inflamatuvar mediyatörleri ve proteinaz üretimini aktive eder. Ek olarak, mitokondriyal DNA hasarı bunlar tarafından indüklenebilir.

İnflatuar sitokinler veya ROS, kondrosit ölümüne yol açabilir (17) . Kollajen, proteoglikanlar ve hyaluronik asit gibi çeşitli eklem bileşenlerinin bozulması ROS'u artırır. ROS'un neden olduğu oksidatif stres, OA'daki inflamatuvar süreci şiddetlendirir ve ESM yıkımını hızlandırır (88–90). Sinoviyal sıvının viskoelastik özelliği, HA bozunmasının bir sonucu olarak azalır (92) .

Literatürde artiküler kıkırdak ve kondrosit dejenerasyonu için çeşitli tedavi yöntemleri denenmekte, etik nedeniyle insan üzerinde çalışılmadığı durumlarda in vitro ve hayvan modeli çalışmalar yapılmaktadır (162). Çalışmamızda erkek beyaz yetişkin Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Bu hayvan modeli; insan TME'sine benzer özellikleri, filogenetik sınıfının düşük olması ve uygun anatomiye sahip olması nedeniyle seçilmiştir. Tavşan eklemine yer alan glenoid fossa İA enjeksiyonlar için maniplasyonu kolaylaştırır (114). Literatüre bakıldığında birçok çalışmada erkek hayvan tercih edildiği görülmüştür

(114,163–165). Etöz ve ark. (166) yaptıkları çalışmada kadınların total antioksidan kapasitesini daha düşük bulmuştur. Bu çalışmada da hormonal etkileri minimuma indirmek amacıyla erkek hayvan tercih edildi.

OA modelleri spontan, mekanik, cerrahi ya da kimyasal yolla oluşturulabilir (167–170). İA yolla verilen medikal ajanlar konsantrasyonun kolay ayarlanması, OA şiddetinin kontrol edilebilir olması, kısa zamanda oluşması, uygulamasının kolay olması gibi avantajlara sahiptir (114,167). MIA, IL-1, TNF- α , Papaine, fibronektin ve kolejenaz bu kimyasal ajanlardan bazılarıdır. Güler ve ark. (112) tavşan TME'si üzerinde yaptıkları çalışmada 3mg/ml konsantrasyonunda 50 μ l MIA solüsyonunun İA enjeksiyonu sonrasında 4. haftada OA oluşumunu histolojik olarak kanıtlamışlardır. Cledes ve ark. (114) tavşanlarda MIA'nın İA enjeksiyonu sonrası Dijkgraaf ve ark. (93) tarafından belirtilen OA aşamalarına uygun OA bulgularını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da OA modeli oluşturmak için MIA tercih edilmiştir. Hayvanların çiğneme rutinlerini bozmamak, beslenme düzeninde değişikliğe yol açmamak amacıyla tek taraflı MIA enjeksiyonu tercih edilmiştir.

Çalışmamızda tavşanlara uygulanan tüm minimal invaziv işlemler öncesinde genel anestezi sağlama amacıyla literatüre uygun olarak ksilazin ve ketamin hidroklorür karışımı İM olarak enjekte edilmiştir (171). Genel anesteziye bağlı bir komplikasyon ile karşılaşılmamıştır.

OA tedavisinin temel amacı, ağrıyı ve fonksiyonel yetersizliği azaltmak ve hastalığın ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmaktır. TME OA tedavisinde ileri cerrahi prosedürlerinden önce daha az invaziv tedavi prosedürlerinin uygulanması önerilmektedir (172).

Non-invaziv tedavi yöntemlerinde; NSAİ, ısı uygulaması, okluzal splitler, iyonoferez, transkutanöz elektriksel sinir uyarımı, düşük seviyeli lazer uygulamaları, fizik tedaviler yer almaktadır.

NSAİ'ler TME OA tedavisinde analjezik ve antienflamatuar özellikleri nedeniyle tercih edilmiştir. Proinflamatuar sitokinlerin artışı, ESM tahribatında rol oynar ve ayrıca TME ile ilişkili ağrıya neden olur. NSAİ'lerin terapötik etkisi, temel olarak siklooksijenaz (COX-2) aktivitesinin inhibisyonuna ve mandibular kondilde sitokin kaynaklı hasarın azalmasına bağlanır (7). Su ve ark. (173,174) yaptıkları invivo çalışmada selektif COX-2

inhibitörünün; COX-2, PGE-2, agreganları ve MMP'leri baskılandığı bunun sonucunda mandibular kondil kondrositlerinde tip 2 kolajenin ve agreganların kaybının önlendiğini bulmuştur. NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımında gastrointestinal sorunların ve renal toksisitenin gelişebileceği bildirilmiştir.

TMB okluzal splint uygulamalarının klinik semptomlar üzerinde etkili olduğu değerlendirilmiştir (175). Parafonksiyonel alışkanlığı olan hastalarda travmayı azaltmak amacıyla kullanılır. Okluzal splintler mandibulanın yeniden konumlandırılmasını sağlayarak kondil disk ilişkisinin yeniden oluşmasına olanak sunarlar (36,42). Bununla birlikte okluzal splintler TME-OA tedavisinde tek başına yetersiz kalabilir (36).

Son yıllarda TME OA tedavilerinde lazer biyostimülasyon tedavisi denenmektedir. Madani ve arkadaşları (176) yaptıkları çalışmada düşük seviyeli lazer uygulamasına karşı plasebo uygulamasında; ağız açıklığı, kas ağrısı bulguları arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Memiş ve ark. (177) yaptığı çalışmada OA tavşan modeli üzerinde kontrol grubuna kıyasla lazer uygulanan gruplarda ostoekondral bileşke, kondrosit görünümü ve subkondral kemikleşme değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Lazer biyostimülasyon uygulamaları için literatüre ortak bir protokol yoktur.

Fizik tedavinin amacı; semptomları azaltmak, var olan durumu korumak, fonksiyonun geri kazanılmasını sağlamaktır. Nicolakis ve ark. (178,179) yaptıkları çalışmalarda manuel egzersizin kısa ve uzun vadede değerlendirdikleri hastalarda TME OA tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu savunmuşlardır.

Literatürde uygulanan minimal invaziv tedavi seçenekleri arasında; artrosentez, artroskopi, İA uygulanan; HA, kortikosteroid, NSAİ, trombositten zengin plazma (TZP) yer almaktadır.

İlk artrosentez uygulaması Nitzan ve ark.(180) tarafından 1991 bildirilmiştir. Artrosentez işlemi; sinoviyal sıvıdan inflamatuvar mediyatörlerin uzaklaşmasını, adezyonların giderilmesini, eklem içi negatif basıncın kaldırılmasını, diskin serbestleşmesini ve mobilitesini artırarak TME OA hastalarının semptomlarını azaltmada etkilidir (23,181). Nitzan ve ark. (182) yaptıkları başka bir çalışmada ise non-invaziv tedavilere cevap vermeyen 79 TME OA hastası üzerinde yaptığı artrosentez işlemi neticesinde hastaların yaklaşık %20'sinin ortalama 7 ay içerisinde semptomlarının geri döndüğü ve cerrahi

tedaviye ihtiyaç duyduğunu bildirmiştir. Artrosentez işleminden sonra iyileşmeyi arttırmak amacıyla eklem içi bazı ilaçlar verilmektedir. Bergstrand ve ark. (183) TME OA olan 47 hastayı içeren klinik çalışmada artrosentez uygulamasıyla artrosentez + HA enjeksiyonu uygulamasını karşılaştırmıştır. Dört senelik değerlendirmenin neticesinde maksimal insizal açıklık ve eklem sesleri açısından değerlendiren çalışmada maksimal insizal açıklığın arttığı eklem seslerinin azaldığı fakat iki grup arasında anlamlı bir sonuç bulunamadığı görülmüştür. Liu ve ark. (184) yaptıkları meta-analizde artrosentez uygulaması ve artrosentez uygulamasına takiben HA uygulamasını kıyaslamış; artrosentezi takiben HA enjekte edilen hastaların sonuçlarının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Hyaluronik asit glikozaminoglikan ailesine ait bir polisakkarittir. Temporomandibular eklemden OA tedavisinde sıkça kullanılır. Sinoviyal sıvı, kıkırdak dahil pek çok ESM içerisinde yer alır (106). TME bölgesinde sinovisitler ve kondrositler tarafından sentezlenir (185). HA eklem diski ve mandibular fossa arasındaki adezyonları gidererek eklem mobilitesini artırır, lubrikasyonu sağlar, osmotik -hidrostatik basıncı düzenler, diskin ve kondil kıkırdağının beslenmesinde rol alır, sinovisitlerde HA sentezini indükler, eklem gelen yük emiliminde önemli rol oynar (185–188).

Iturriaga ve ark. (209) yaptıkları sistematik derlemede HA enjeksiyonunun TME OA olan hastalarda inflamatuvar mediatörler üzerinde etkili olduğunu; NO seviyelerinin düzenlenmesinde ve plazminojen aktivasyon sisteminde etkili olduğunu bildirmiştir. Duygu ve ark. (103) yüksek molekül ağırlıklı HA enjeksiyonunun TME OA modeli oluşturulan 24 tavşanda etkinliğini; osteokondral birleşim, kondrosit dağılımı, kıkırdak ve subkondral kemikteki değişimler açısından değerlendirmiştir. HA enjeksiyonunun erken evre TME osteoartrozunda kıkırdak değişikliklerini azalttığını, kondroprotektif etkileri olduğunu bildirmiştir.

TME OA tedavisinde İA kortikosteroid (KS) uygulamaları inflamatuvar mediatörleri azaltmak ve hastanın semptomlarını hafifletmek amacıyla yapılmaktadır. Kortikosteroidler, interlökin, TNF-alfa, interferon gama ve granülosit uyarıcı faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretim ve salgılanmasının inhibisyonu nedeniyle en iyi anti-inflamatuvar etkiyi yaratan TME iç bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve plazminojen aktivatörünün sentezini baskıladıkları için inflamatuvar odaklarda makrofaj ve nötrofil birikimini de engellerler (189).

Farklı kortikosteroidlerin çeşitli eklemlerin eklem kıkırdağı üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve ağrı tedavisinde en sık kullanılan KS'ler hidrokortizon, metilprednizolon, deksametazon, betametazon, prednizolon ve triamsinolondur (190). TME OA tedavisinde ilk İA KS kullanımı 1953 yılında Horton (172) tarafından yapılmıştır. Alstergen ve ark. (191) 22 hasta 29 eklemden yaptıkları bir çalışmada İA metilprednizolon enjeksiyonunun 2-3 ve 4-6 haftalık takiplerinde klinik semptomları azalttığını tespit etmiştir. Bjornland ve ark. (104) klinik çalışmalarında TME OA olan hastalarda İA HA enjeksiyonu ve İA KS (betametazon) enjeksiyonunu karşılaştırmışlardır. Her iki grubun da ağrıyı azaltmada ve mandibular fonksiyonların sağlanmasında etkili olduğu, HA'nın ağrıyı azaltmada KS grubundan daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Bütün bu çalışmalara rağmen TME OA yönetiminde KS kullanımı hala tartışmalıdır. Tek doz KS enjeksiyonunun kondilde osteoklastik aktivitede artışa neden olduğunu, rezorbsiyon, nekroz ve ankiloz oluşturduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (111,168).

Uzun süreli İA KS enjeksiyonunun kondrosit proliferasyonu azalmasına ve hücre apoptozisine neden olduğunu bildirilmiştir (192–194).

Opoidler ve NSAİ ilaçlar TME OA tedavisinde antiinflamatuvar ve analjezik etkileri nedeniyle tercih edilmektedir (184). Opoidler, reseptörlerine bağlanarak analjezik etki gösterirler (195). Gencer ve ark. (196) TME dejeneratif değişikliği olan 100 hastada yaptığı klinik çalışmada İA HA, KS ve tenoksikam etkinliğini değerlendirmiştir. HA grubunun ağrı üzerindeki etkilerinin 1. ve 6. haftalarda diğer gruplardan üstün olduğunu bulmuş ve ağrı üzerinde tenoksikam etkinliğinin ilerleyen haftalarda azaldığını bildirmişlerdir. Bir çalışmada İA NSAİ enjeksiyonunun kondrosit biyosentezini engelleyerek kartilaj yıkımında etkili olduğu bildirilmiştir (197). Son dönemde yapılan çalışmalar İA verilen anesteziğin kondrositler üzerinde toksik etkiye neden olduğunu bulmuştur (192,194,198,199).

Trombositten zengin plazma (TZP), trombositlerin ve ilişkili büyüme faktörlerinin bir konsantresidir ve hücrelerin migrasyonu, çoğalması ve farklılaşması ve doku yeniden şekillenmesi yoluyla potansiyel iyileştirici özelliklere sahiptir (200–202). Sha Sha Liu ve ark. (203) TME OA olan 40 hastada TZP tedavisi ile bu tedaviye eklenen fizyoterapi sonuçlarını değerlendirmiştir. İki grubun da ağrı yoğunluğu, maksimum ağız açıklığı ve eklem sesleri tedavi süresince düzelmiş, kombine tedavi grubu 3. ve 6. ayda ağrıyı azaltma konusunda daha başarılı bulunmuş. Kombine tedavi grubu aynı zamanda ağız açıklığı artışı

yönünden diğer gruba göre daha iyi sonuçlar gösterirken eklem sesleri yalnızca TZP uygulanan grupta daha iyiymiş. Chung ve ark. (204) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada plaseboya kıyasla ağrı azalmasında İA TZP enjeksiyonunun daha etkili olduğunu ama uzun vadede maksimum ağız açıklığının iyileştirilmesinde etkili olmadığını bulmuştur.

TME içinde sonradan ağrı ve fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek inflamasyon kaynağının serbest radikal birikimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (91). Oksidatif stres ifadesi, antioksidanlar olarak bilinen moleküller tarafından deaktive edilen serbest radikallerin birikmesiyle sonuçlanan durumu anlatmaktadır (205). Oksidatif stresin ayrıca osteoartrit, disk yer değiştirmesi, iç düzensizlik ve diğerleri gibi süreçlerde önemli bir etkiye sahip olduğu iddia edilmektedir (94). TME ve ilgili hastalıkların patogenezindeki oksidan/antioksidan dengesizliği birçok çalışmada yer almıştır (91,166,206,207). Serbest radikaller, kronik inflamasyonu destekleyerek daha fazla doku hasarına ve ağrıya neden olabilir (91).

Milam ve arkadaşları (91) serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresin TME'de dejeneratif değişiklikleri başlatabileceğini öne sürmüştür. Sağlıklı TME'lerdeki serbest radikallerin, antioksidan enzimler tarafından artan oksidatif stresten kaçınıldığı sürece TME hastalığına yol açmayacağını bildirmişlerdir. Bu nedenle TME içindeki olası doku hasarı, eklem dokularının serbest radikallere karşı lokal antioksidan kapasitesine bağlıdır [2]. Etkilenen TME'de serbest radikallerin neden olduğu artan oksidatif stresin, lokal antioksidan savunmayı bozduğu bildirilmiştir (94). Biz de yaptığımız çalışmada daidzeinin etkinliğini değerlendirebilmek amacıyla TAS TOS OSİ kitleri ile eklem sıvısı ve kan örneklerinde ölçümler yaptık.

Sumii et al. (207), romatoid artritli hastalarda synovial sıvıda önemli bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutazın (SOD) aktivitesinin sağlıklı kontrol deneklerine göre arttığını bulmuşlardır. Altındağ et al. (208) azalmış TAS ile diz osteoartriti arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar ve sert doku yıkımı ile TOS arasındaki olası ilişkiden bahsetmişlerdir.

Etöz ve ark. (166) TME ağrısı ve/veya disfonksiyonu olan hastaların sinoviyal sıvılarında yaptıkları çalışmada artrosentez öncesi sinoviyal sıvı örneklerinde TAS, TOS değerlerini ölçmüşler. Kadın hastalarda TAS değeri erkek hastalara oranla düşük çıkmış. Lokal antioksidan seviyesinin ağrıdan ziyade fonksiyon bozukluğu ile daha çok ilişkili olduğunu bulmuşlar ve artan oksidatif stresi önlemek için TME ağrısı ve disfonksiyonunun yönetiminde antioksidan ajanların lokal uygulanabileceğini önermişlerdir.

İzoflavonlar baklagillerde, özellikle soya fasulyesinde bulunur. Bu polifenolik antioksidanlar, estradiol benzer kimyasal yapılara sahiptirler ve östrojen reseptörlerine bağlanma yeteneği sergilerler, böylece östrojenler tarafından düzenlenen tüm süreçleri etkileyebilirler. Östrojen reseptörüne bağlı eylemlerin yanı sıra, fitoöstrojenlerin, hücre döngüsünün hücre içi düzenleyicilerini etkilemek, mitokondriyal bağımlı apoptozun inhibisyonu, tirozin kinaz inhibisyonu, serbest radikallerin ortadan kaldırılması ya da oluşumunun azaltılması gibi farklı biyolojik etkiler sergilediği rapor edilmiştir. Tüm bu biyolojik olaylar neticesinde izoflavonların antioksidan, antimutajenik, antianjiyogenik ve antiproliferatif etkileri ortaya çıkmaktadır.

Hämäläinen ve ark. (132) flavonoidlerin anti-inflamatuvar özelliklerini inceledikleri bir çalışmada daidzenin NO (nitroz oksid) ve İNOS (indüklenabilir nitrik oksit sentaz) ekspresyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda İNOS için önemli transkripsiyon yöntemlerinden olan STAT-1 (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon-1) ve NF- κ B (nükleer faktör kabba B) aktivasyonunu da inhibe ettiğini göstermişlerdir. Gündoğdu ve ark. (26) sıçan diz eklemine OA oluşturdukları çalışmalarında İA DZ uyguladıkları grupta TAS, TOS seviyelerini değerlendirmek amacıyla serum örneklerini incelemişlerdir. İA DZ uygulanan grubun kontrol grubuna göre TAS seviyesinin yüksek olduğu, TOS seviyesinin ise anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da deneklerden kan ve eklem sıvısı örnekleri alınmıştır. Kan sıvısı örneklerinde tedavi grubunun kontrol grubuna kıyasla ortalama kan-TAS seviyesinde bir farklılık gözlenmemiş, ortalama kan-TOS seviyeleri anlamlı derecede azalma tespit edilmiş, ortalama kan-OSİ seviyesi de anlamlı derecede azalmıştır. Benzer şekilde ortalama eklem sıvısı-TAS seviyesi tedavi grubunda artmış, ortalama eklem sıvısı-TOS seviyesi tedavi grubunda azalmış ve ortalama eklem sıvısı-OSİ değerleri tedavi grubunda azalmıştır. Eklem sıvısı değerlendirmelerinde anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. (Tablo 2)

Sakamoto ve ark. (135) adiposit ve makrofaj kültürlerinde daidzenin IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu PPAR-alfa- gama (Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör-alfa-Gama) ve JNK'nin (Jun-N-terminal kinaz) yolları ile kontrol ettiğini göstermişlerdir.

Shahi ve ark. (134) romatoid artrit modeli oluşturdukları ratlarda daidzenin TNF- α , IL-6, adinopektin ve leptinin serum konsantrasyonlarını azalttığını RA semptomlarını önemli ölçüde azaltabileceğini bildirmiştir. İnflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili

olabileceğini öngörmüşlerdir. Bu çalışmanın amacı da elde edilen inflamatuvar etkinin TME OA tedavisinde etkisini değerlendirmektir.

Literatür incelendiğinde TME içine DZ enjeksiyonu etkisini değerlendiren çalışma sayısının yetersiz olduğu tespit edilmiştir . Elde edilen histolojik sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmamasına rağmen eklem kıkırdağı, osteokondral bileşke ve kondrosit görünümünde sağlıklı eklemde görülen histolojik kesitlerin oranı deney grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Subkondral kemik görünümünde ise bir üstünlük söz konusu değildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde histolojik olarak OA belirtilerinin tedavi grubunda daha çok azaldığı ve daha fazla normal eklem görünümüne sahip olduğu tespit edilmiştir. Literatürde bu konuda çalışma yapılmaması sebebiyle doz ayarlamasında Gündoğdu ve ark. (26) kullandığı doz miktarı tavşana uyarlanarak hesaplanmıştır. İlaç dozu konusunda literatürde çalışma olmaması ve etik nedenlerden dolayı az tutulan hayvan sayısı nedeniyle histolojik olarak anlamlı sonuçlar elde edilemediği düşünülmüştür.

Çalışmamızda TME OA modellerinde İA DZ uygulamasının kontrol gurubuna göre umut vadeden sonuçları gözlenmiştir. İlacın bu alanda kullanımının değerlendirilmesi için hayvan sayısının arttırıldığı, doz değerlerinin karşılaştırıldığı, ilacın uygulama zamanının değerlendirildiği (erken-geç) ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Histopatolojik incelemelerde kontrol ve tedavi grubunu oluşturan on altı adet Yeni Zelanda türü tavşanda İA olarak uygulanan 3 mg/ml'lik MIA solüsyonunun 50 µl'lik miktarı ile OA olduğu tespit edildi.
2. Tedavi grubundan alınan kan örneklerinde ortalama TAS değerleri kontrol grubuyla yakın sonuçlar vermiş anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Ortalama TOS değerleri tedavi grubunda anlamlı şekilde daha düşük çıkmıştır. Ortalama OSİ değerleri tedavi grubunda anlamlı şekilde düşük ölçülmüştür. Bu durum DZ 'nin İA uygulanmasının sistemik olarak da antioksidan etkinliğini göstermektedir.
3. Deneysel olarak oluşturulan TME OA tedavisinde İA DZ enjeksiyonunun etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, TME'nin kartilaj, osteokondral birleşim ve kondrosit görünümünün histopatolojik incelemelerde bazı parametrelerde yüzdesel olarak iyileşme olduğu tespit edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamamıştır ($p>0.05$).
4. İntraartiküler DZ enjeksiyonunun eklem kartilajı, osteokondral bileşke ve kondrositler üzerinde olumlu etkileri olduğu bulundu.
5. İA DZ uygulamasının subkondral kemik üzerinde etkili olmadığı sonucuna varıldı.
6. İA DZ uygulamasının kemikten ziyade kartilaj üzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir.
7. Temporomandibular eklem OA tedavisinde İA DZ 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. KAYNAKÇA

1. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular disorders: evaluation and management. *Med Clin North Am* 2014 Nov 1;98(6):1353–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443680/>
2. Buckwalter JA MHJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation.
3. Egloff C, Hügler T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2012 Jul ;142(JULY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815119/>
4. Ghassemi-Nejad S, Kobezda T, Rauch TA, Matesz C, Glant TT, Mikecz K. Osteoarthritis-like damage of cartilage in the temporomandibular joints in mice with autoimmune inflammatory arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* . 2011 Apr 19(4):458–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262368/>
5. Haskin CL, Milam SB, Cameron IL. Pathogenesis of degenerative joint disease in the human temporomandibular joint. *Crit Rev Oral Biol Med* . 1995 [cited 2022 Mar 14];6(3):248–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8785264/>
6. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 2008 Apr 87(4):296–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18362309/>
7. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J Dent Res* 2015 May 9;94(5):666–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25744069/>
8. Wang XD, Kou XX, He DQ, Zeng MM, Meng Z, Bi RY, et al. Progression of cartilage degradation, bone resorption and pain in rat temporomandibular joint osteoarthritis induced by injection of iodoacetate. *PLoS One* . 2012 Sep 11 ;7(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22984604/>
9. MacHon V, Hirjak D, Lukas J. Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg* . 2011 Mar ;39(2):127–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692843/>
10. Aigner T, Soeder S, Haag J. IL-1 β and BMPs--interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. *Eur Cell Mater* . 2006 ;12:49–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17068722/>
11. Loeser RF, Olex AL, McNulty MA, Carlson CS, Callahan M, Ferguson C, et al. Disease progression and phasic changes in gene expression in a mouse model of osteoarthritis. *PLoS One* . 2013 Jan 28 ;8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23382930/>
12. Altay MA, Ertürk C, Bilge A, Yaptı M, Levent A, Aksoy N. Evaluation of prolydase activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis: relationships with radiographic severity and clinical parameters. *Rheumatol Int*. 2015;35.
13. Malek Mahdavi A, Mahdavi R, Kolahi S, Zemestani M, Vatankhah AM. L-Carnitine supplementation improved clinical status without changing oxidative stress and lipid profile in women with knee osteoarthritis. *Nutrition Research*. 2015;35.
14. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. Vol. 23, *Current Opinion in Rheumatology*. 2011.
15. Malfait AM. Osteoarthritis year in review 2015: Biology. Vol. 24, *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016.

16. Lee H, Choi HS, Park Y, Ahn CW, Jung SU, Park SH, et al. Effects of deer bone extract on the expression of pro-inflammatory cytokine and cartilage-related genes in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2014;78.
17. Kim J, Xu M, Xo R, Mates A, Wilson GL, Pearsall IV AW, et al. Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by pro-inflammatory cytokines in human OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18.
18. Xu-Chen M, Zhao-Ju Z, Zhen-Kang Z, Qi-Guang W. Radiographic, pathological and operative observations of cases with TMJ disturbance syndrome. *Int J Oral Surg* . 1983 Oct 1;12(5):299–308. Available from: <http://www.ijoms.com/article/S0300978583800179/fulltext>
19. Bates RE, Gremillion HA, Stewart CM. Degenerative joint disease. Part I: Diagnosis and management considerations. *Cranio*. 1993 ;11(4):284–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8118899/>
20. Emshoff R, Puffer P, Rudisch A, Gaßner R. Temporomandibular joint pain: relationship to internal derangement type, osteoarthritis, and synovial fluid mediator level of tumor necrosis factor-alpha. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* . 2000 ;90(4):442–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11027380/>
21. Isberg-Holm Annika. Temporomandibular joint dysfunction : a practitioner's guide. [Oxford]: Isis Medical Media; 2001. 204 p.
22. Emshoff R, Innerhofer K, Rudisch A, Bertram S. The biological concept of “internal derangement and osteoarthritis”: a diagnostic approach in patients with temporomandibular joint pain? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* . 2002 ;93(1):39–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11805776/>
23. Laskin DM, Greene CS (Orthodontist), Hylander WL. Temporomandibular disorders : an evidence-based approach to diagnosis and treatment. 2006;548.
24. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* . 2003 Aug 1 ;79(934):449–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12954956/>
25. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* . 2011 Nov ;27(11):1490–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831567/>
26. Gundogdu G, Demirkaya Miloglu F, Gundogdu K, Tasci SY, Albayrak M, Demirci T, et al. Investigation of the efficacy of daidzein in experimental knee osteoarthritis-induced with monosodium iodoacetate in rats. *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2399–408.
27. Ahmad S, Alam K, Hossain MM, Fatima M, Firdaus F, Zafeer MF, et al. Anti-arthritisogenic and cardioprotective action of hesperidin and daidzein in collagen-induced rheumatoid arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2016;423(1–2).
28. Gong P, Madak-Erdogan Z, Flaws JA, Shapiro DJ, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Estrogen receptor- α and aryl hydrocarbon receptor involvement in the actions of botanical estrogens in target cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;437.
29. Kładna A, Berczyński P, Kruk I, Piechowska T, Aboul-Enein HY. Studies on the antioxidant properties of some phytoestrogens. *Luminescence*. 2016;

30. Sarnat BG (Bernard G, Laskin DM. The Temporomandibular joint : a biological basis for clinical practice. 1992;505.
31. Bumann Axel, Lotzmann U. TMJ disorders and orofacial pain : the role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic approach. 2002;360.
32. Bumann Axel, Lotzmann U. TMJ disorders and orofacial pain : the role of dentistry in a multidisciplinary diagnostic approach. 2002;360.
33. Bender ME, Lipin RB, Goudy SL. Development of the Pediatric Temporomandibular Joint. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* . 2018 Feb 1 ;30(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153232/>
34. Miloro, M; Larsen, P; Ghali GWP. Peterson's Rinciples of Oral and Maxillofacial. 2004.
35. Regezi JE, Sciubba JJ, Jordan RCK. Netter's head and neck anatomy for dentistry, 2nd edition. *British Dental Journal* 2012 212:11 . 2012 Jun 8 ;212(11):567–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2012.517>
36. Fonseca RJ, Marciani RD, Turvey TA. Oral and maxillofacial surgery. 2009;
37. Axel B UL. Temporomandibuler Eklem Bozuklukları, Fonksiyonel Tanı ve Tedavi Prensipleri. 2009.
38. Gray RJM, Al-Ani MZ. Temporomandibular disorders : a problem based approach. :2014.
39. Radlanski RJ. The face : pictorial atlas of clinical anatomy. : S/354.
40. Best D, Essentials B, Download PDF, Dentistry O, Collection F, Download PDF, et al. Essentials of Operative Dentistry. jaypee; 2010. 1200 p.
41. Kuroda S, Tanimoto K, Izawa T, Fujihara S, Koolstra JH, Tanaka E. Biomechanical and biochemical characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* . 2009 Nov ;17(11):1408–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477310/>
42. Okeson JP. Management Temporomandibular Disorder and Occlusion. 2013.
43. Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero JA, Lorente M, Serra I, et al. Anatomy of the temporomandibular joint. *Semin Ultrasound CT MR* . 2007 Jun;28(3):170–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17571700/>
44. Yalçın S, Aktaş İ. Temporomandibular Eklem Anatomisi ve Fonksiyonu. *Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım*. 2010;9–22.
45. Kaplan ARINCI, Alaittin ELHAN. ANATOMİ. 1995.
46. Clark RKF, Wyke BD. Contributions of temporomandibular articular mechanoreceptors to the control of mandibular posture: an experimental study. *J Dent*. 1974 Jan 1;2(3):121–9.
47. Zimny ML. Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat* . 1988 ;182(1):16–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3291597/>
48. Griffin CJ, Hawthorn R, Harris R. Anatomy and histology of the human temporomandibular joint. *Monogr Oral Sci* . 1975 ;4:1–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1097895/>
49. Langendoen J, Müller J, Jull GA. Retrodiscal tissue of the temporomandibular joint: clinical anatomy and its role in diagnosis and treatment of arthropathies. *Man Ther* . 1997 ;2(4):191–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11440532/>
50. Cadden sw. Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management 4th Edition. 2008.
51. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB. Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: A review of the literature.

- Journal of Oral and Maxillofacial Surgery . 1996 Mar 1;54(3):332–8. Available from: <http://www.joms.org/article/S0278239196907557/fulltext>
52. Singh M, Detamore MS. Biomechanical properties of the mandibular condylar cartilage and their relevance to the TMJ disc. J Biomech . 2009 Mar 11 ;42(4):405–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19200995/>
 53. Şakul Ufuk, Bilecenoğlu Emre. Baş ve Boynun Klinik Bölgesel Anatomisi. 2009.
 54. OSBORN JW. The temporomandibular ligament and the articular eminence as constraints during jaw opening. J Oral Rehabil . 1989 ;16(4):323–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2795311/>
 55. A. Cuccia, C. Caradonna, D. Caradonna. Manual Therapy of the Mandibular Accessory Ligaments for the Management of Temporomandibular Joint Disorders. Journal of Osteopathic Medicine Journal of Osteopathic Medicine. 2011;
 56. Sicher H, DuBrul EL. Oral anatomy. 6th ed. Saint Louis: Mosby; 1975. 554 p.
 57. Morimoto T, Abekura H, Tokuyama H, Hamada T. Alteration in the bite force and EMG activity with changes in the vertical dimension of edentulous subjects. J Oral Rehabil . 1996 ;23(5):336–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8736446/>
 58. Alamoudi N. Correlation between oral parafunction and temporomandibular disorders and emotional status among saudi children. J Clin Pediatr Dent . 2001 ;26(1):71–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11688818/>
 59. Boyer CC, Williams TW, Stevens FH. Blood Supply of the Temporomandibular Joint. J Dent Res . 1964 Nov 9 ;43(2):224–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00220345640430020901>
 60. Kerr JB. Atlas of functional histology. London ;;St. Louis : Mosby;; 1999. 402 p.
 61. Nazlıel HÇ, Hersek N, Özbek M. Ağız Dokuları ve Sık Görülen Ağız ve Diş Sorunları. In: Temel Geriatri. 2001. p. 329–48.
 62. Roth TE, Goldberg JS, Behrents RG. Synovial fluid pressure determination in the temporomandibular joint. Oral Surg Oral Med Oral Pathol . 1984 ;57(6):583–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6588337/>
 63. Kabak M, Erdem GÜLTİKEN M, Onuk B. Yeni Zelanda tavşanında (*Oryctolagus cuniculus* L.) articulatio temporomandibularis ve çiğneme kaslarının anatomisi *. Ankara Üniv Vet Fak Derg. 2007;54:149–54.
 64. de Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular disorders: evaluation and management. Med Clin North Am . 2014 Nov 1;98(6):1353–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443680/>
 65. Wadhwa S, Kapila S. TMJ Disorders: Future Innovations in Diagnostics and Therapeutics. J Dent Educ. 2008 Aug;72(8):930–47.
 66. Monje-Gil F, Nitzan D, González-García R. Temporomandibular joint arthrocentesis. Review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal . 2012 Jul ;17(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322493/>
 67. Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE. A prospective investigation over two decades on signs and symptoms of temporomandibular disorders and associated variables. A final summary. Acta Odontol Scand. 2005 Apr;63(2):99–109.
 68. Haviv Y, Rettman A, Aframian D, Sharav Y, Benoliel R. Myofascial pain: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment with tricyclic antidepressants and gabapentin. J Oral Facial Pain Headache . 2015;29(2):144–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905532/>
 69. Jiménez-Silva A, Peña-Durán C, Tobar-Reyes J, Frugone-Zambra R. Sleep and awake bruxism in adults and its relationship with temporomandibular disorders: A

- systematic review from 2003 to 2014. *Acta Odontol Scand* 2017 Jan 2 [cited 2022 Apr 18];75(1):36–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27796166/>
70. Çakur B, Bayrakdar İŞ. No proven correlations between bone quality and degenerative bone changes in the mandibular condyle and articular eminence in temporomandibular joint dysfunction. *Oral Radiol* [Internet]. 2016 Jan 1 ;1(32):33–9. Available from: https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.springer-doi-10_1007-S11282-015-0206-8
 71. Roy WA. Temporomandibular Disorders: An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment. *Phys Ther*. 2006 Oct 1;86(10):1451–2.
 72. Mercuri LG, Olson RE, Laskin DM. The specificity of response to experimental stress in patients with myofascial pain dysfunction syndrome. *J Dent Res* 1979 20;58(9):1866–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/290651/>
 73. van der Laan GJ, Duinkerke ASH, Luteijn F, van de Poel ACM. Relative importance of psychologic and social variables in TMJ pain dysfunction syndrome (PDS) signs. *Community Dent Oral Epidemiol* . 1988 ;16(2):117–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3162854/>
 74. Ohrbach R, McCall WD. The stress-hyperactivity-pain theory of myogenic pain: Proposal for a revised theory. *Pain Forum*. 1996 Mar 1;5(1):51–66.
 75. Dworkin SF. Illness behavior and dysfunction: review of concepts and application to chronic pain. *Can J Physiol Pharmacol* . 1991 ;69(5):662–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1863918/>
 76. Machado LP e. S, Nery C de G, Leles CR, Nery MB de M, Okeson JP. The prevalence of clinical diagnostic groups in patients with temporomandibular disorders. *Cranio*. 2009 ;27(3):194–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19697648/>
 77. Wilkes CH. Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* . 1989 ;115(4):469–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2923691/>
 78. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers* . 2016 Oct 13 ;2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734845/>
 79. de Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M, Fedorowicz Z, Al-Muharraqi MA. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* . 2012 Apr 18 ;2012(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513948/>
 80. Mercuri LG. Osteoarthritis, osteoarthrosis, and idiopathic condylar resorption. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* . 2008 May;20(2):169–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18343323/>
 81. Bagheri SC, Bell RB, Khan HA. Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery. *Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;
 82. 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* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 17];14(1):6–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24604992/>
 83. Kang SC, Lee DG, Choi JH, Kim ST, Kim YK, Ahn Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Apr 17];36(5):391–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391927/>

84. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med Port* [Internet]. 2015 Feb 27 [cited 2022 Apr 17];28(1):99–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817486/>
85. Malek Mahdavi A, Mahdavi R, Kolahi S, Zemestani M, Vatankhah AM. L-Carnitine supplementation improved clinical status without changing oxidative stress and lipid profile in women with knee osteoarthritis. *Nutr Res* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 Aug 4];35(8):707–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26149189/>
86. Malfait AM. Osteoarthritis year in review 2015: biology. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Aug 4];24(1):21–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707989/>
87. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Aug 4];23(5):471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788902/>
88. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Aug 4];74(4):324–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17590367/>
89. Mongkhon JM, Thach M, Shi Q, Fernandes JC, Fahmi H, Benderdour M. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 4];63(8):691–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24858301/>
90. Yudoh K, Nguyen van T, Nakamura H, Hongo-Masuko K, Kato T, Nishioka K. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 4];7(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15743486/>
91. Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: a proposed hypothesis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1998 [cited 2022 Apr 17];56(2):214–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9461148/>
92. Borzacchiello A, Mayol L, Schiavinato A, Ambrosio L. Effect of hyaluronic acid amide derivative on equine synovial fluid viscoelasticity. *J Biomed Mater Res A* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2022 Aug 4];92(3):1162–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19322881/>
93. 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* [Internet]. 1995 [cited 2022 Apr 17];53(10):1182–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7562173/>
94. Nitzan DW, Goldfarb A, Gati I, Kohen R. Changes in the reducing power of synovial fluid from temporomandibular joints with “anchored disc phenomenon.” *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2002 [cited 2022 Apr 17];60(7):735–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12089684/>
95. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet* [Internet]. 2015 Jul 25 [cited 2022 Apr 6];386(9991):376–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748615/>
96. Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Interdisciplinary Approach to the Temporomandibular Joint Osteoarthritis-Review of the Literature. *Medicina*

- (Kaunas) [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Apr 17];56(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397412/>
97. Morales H, Cornelius R. Imaging Approach to Temporomandibular Joint Disorders. *Clin Neuroradiol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Apr 17];26(1):5–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374243/>
 98. Machado BCZ, Mazzetto MO, da Silva MAMR, de Felício CM. Effects of oral motor exercises and laser therapy on chronic temporomandibular disorders: a randomized study with follow-up. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Apr 17];31(5):945–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085322/>
 99. Alves ACA, Vieira RDP, Leal-Junior ECP, dos Santos SA, Ligeiro AP, Albertini R, et al. Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013 Sep 12 [cited 2022 Apr 19];15(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24028507/>
 100. Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane T v. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Oct 6 [cited 2022 Apr 17];(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927737/>
 101. Mountziaris PM, Kramer PR, Mikos AG. Emerging intra-articular drug delivery systems for the temporomandibular joint. *Methods* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Apr 17];47(2):134–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835358/>
 102. El-Hakim IE, Elyamani AO. Preliminary evaluation of histological changes found in a mechanical arthropathic temporomandibular joint (TMJ) exposed to an intra-articular Hyaluronic acid (HA) injection, in a rat model. *J Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Apr 17];39(8):610–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21216612/>
 103. 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* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Apr 16];40(12):1406–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889876/>
 104. Bjørnland T, Gjærum AA, Møystad A. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 Apr 17];34(8):583–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17650168/>
 105. Lemos GA, Rissi R, Pimentel ER, Palomari ET. Effects of high molecular weight hyaluronic acid on induced arthritis of the temporomandibular joint in rats. *Acta Histochem* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Apr 17];117(6):566–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26022645/>
 106. Knudsen M, Bury M, Holwegner C, Reinhardt AL, Yuan F, Zhang Y, et al. Effect of dexamethasone prodrug on inflamed temporomandibular joints in juvenile rats. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Sep 24 [cited 2022 Apr 17];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533075/>
 107. Holwegner C, Reinhardt AL, Schmid MJ, Marx DB, Reinhardt RA. Impact of local steroid or statin treatment of experimental temporomandibular joint arthritis on bone growth in young rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Apr 17];147(1):80–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533075/>

108. Zotti F, Albanese M, Rodella LF, Nocini PF. Platelet-Rich Plasma in Treatment of Temporomandibular Joint Dysfunctions: Narrative Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2022 Apr 17];20(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641957/>
109. Hegab AF, Ali HE, Elmasry M, Khallaf MG. Platelet-Rich Plasma Injection as an Effective Treatment for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Apr 17];73(9):1706–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882438/>
110. Toller P, Rcs F, Toller PA. Use and misuse of intra-articular corticosteroids in treatment of temporomandibular joint pain. *Proc R Soc Med* [Internet]. 1977 [cited 2022 Apr 17];70(7):461. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12543126/>
111. Schindler C, Paessler L, Eckelt U, Kirch W. Severe temporomandibular dysfunction and joint destruction after intra-articular injection of triamcinolone. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2005 Mar [cited 2022 Apr 17];34(3):184–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689233/>
112. 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* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Apr 7];40(11):1289–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885247/>
113. Kalbhen DA. Chemical model of osteoarthritis--a pharmacological evaluation. *J Rheumatol* [Internet]. 1987 May 1 [cited 2022 Apr 17];14 Spec No(SPEC. NO.):130–1. Available from: <https://europepmc.org/article/med/3625668>
114. 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* [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 17];35(11):1026–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829037/>
115. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2003 [cited 2022 Apr 17];31(6):619–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585729/>
116. 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* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Apr 17];13(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25919651/>
117. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2016 Feb 2 [cited 2022 Apr 17];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26837951/>
118. Phytoestrogens, Health. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. COT Report-Phytoestrogens and Health [Internet]. 2003 [cited 2022 Mar 25]; Available from: http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/COTwg/wg_phyto/
119. Dixon RA, Sumner LW. Legume Natural Products: Understanding and Manipulating Complex Pathways for Human and Animal Health. *Plant Physiol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 Mar 25];131(3):878. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540287/>

120. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 25];24(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893792/>
121. Messina M, Kucuk O, Lampe JW. An Overview of the Health Effects of Isoflavones with an Emphasis on Prostate Cancer Risk and Prostate-Specific Antigen Levels. *J AOAC Int* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2022 Mar 25];89(4):1121–34. Available from: <https://academic.oup.com/jaoac/article/89/4/1121/5657745>
122. Messina M, Hilakivi-Clarke L. Early intake appears to be the key to the proposed protective effects of soy intake against breast cancer. *Nutr Cancer* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 25];61(6):792–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20155618/>
123. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy Food Intake and Breast Cancer Survival. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [Internet]. 2009 Dec 9 [cited 2022 Mar 25];302(22):2437. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19433468/>
124. Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, Liang YL, Davis S, McGrath BP. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Jul [cited 2022 Mar 25];86(7):3053–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443167/>
125. Hoie LH, Guldstrand M, Sjöholm A, Craubbaum HJ, Gruenwald J, Zunft HJF, et al. Cholesterol-lowering effects of a new isolated soy protein with high levels of nondenaturated protein in hypercholesterolemic patients. *Adv Ther* [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Mar 25];24(2):439–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17565935/>
126. Ye Y bin, Tang XY, Verbruggen MA, Su YX. Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women : a single-blind randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* [Internet]. 2006 Sep [cited 2022 Mar 25];45(6):327–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16763748/>
127. Moosmann B, Behl C. The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1999 Aug 3 [cited 2022 Mar 25];96(16):8867–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430862/>
128. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res* [Internet]. 1997 [cited 2022 Mar 25];26(1):63–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9018473/>
129. Gong P, Madak-Erdogan Z, Flaws JA, Shapiro DJ, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Estrogen receptor- α and aryl hydrocarbon receptor involvement in the actions of botanical estrogens in target cells. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2022 Aug 4];437:190–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543265/>
130. Röhrdanz E, Ohler S, Tran-Thi QH, Kahl R. The phytoestrogen daidzein affects the antioxidant enzyme system of rat hepatoma H4IIE cells. *Journal of Nutrition*. 2002;132(3).
131. Rüfer CE, Kulling SE. Antioxidant activity of isoflavones and their major metabolites using different in vitro assays. *J Agric Food Chem*. 2006;54(8).
132. Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein

- inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2007 [cited 2022 Apr 24];2007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274639/>
133. Rimbach G, de Pascual-Teresa S, Ewins BA, Matsugo S, Uchida Y, Minihaue AM, et al. Antioxidant and free radical scavenging activity of isoflavone metabolites. *Xenobiotica*. 2003;33(9).
 134. Mohammad-Shahi M, Haidari F, Rashidi B, Saei AA, Mahboob S, Rashidi MR. Comparison of the effects of genistein and daidzein with dexamethasone and soy protein on rheumatoid arthritis in rats. *Bioimpacts* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 24];1(3):161–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678422/>
 135. Sakamoto Y, Kanatsu J, Toh M, Naka A, Kondo K, Iida K. The Dietary Isoflavone Daidzein Reduces Expression of Pro-Inflammatory Genes through PPAR α / γ and JNK Pathways in Adipocyte and Macrophage Co-Cultures. *PLoS One* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Apr 24];11(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901838/>
 136. Hodgson JM, Croft KD, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ. Soybean isoflavonoids and their metabolic products inhibit in vitro lipoprotein oxidation in serum. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 1996;7(12).
 137. Kerimoğlu G, Yuluğ E, Kerimoğlu S, Çitlak A. Effects of leptin on fracture healing in rat tibia. *Jt Dis Relat Surg*. 2013;24(2):102–7.
 138. Wadhwa S, Kapila S, Browne Professor RW. TMJ Disorders: Future Innovations in Diagnostics and Therapeutics. *J Dent Educ* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Apr 3];72(8):930. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274639/>
 139. LeResche L, Saunders K, von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* [Internet]. 1997 Jan [cited 2022 Apr 3];69(1–2):153–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060026/>
 140. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med* [Internet]. 1997 [cited 2022 Apr 3];8(3):291–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9260045/>
 141. Warren MP, Fried JL. Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs* [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 3];169(3):187–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11455113/>
 142. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 3];112(4):453–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835653/>
 143. Dubner R, Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Apr 3];95(10):1084. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444444/>
 144. Lomas J, Gurgenci T, Jackson C, Campbell D. Temporomandibular dysfunction. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Apr 3];47(4):212–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621862/>

145. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 3];57(3):465–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23809304/>
146. Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD. Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *J Pain* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Apr 3];17(9 Suppl):T93–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586833/>
147. Lora VRMM, Canales GDLT, Gonçalves LM, Meloto CB, Barbosa CMR. Prevalence of temporomandibular disorders in postmenopausal women and relationship with pain and HRT. *Braz Oral Res* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 3];30(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27556676/>
148. Sharma S, Pal U, Gupta D, Jurel S. Etiological factors of temporomandibular joint disorders. *Natl J Maxillofac Surg* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 3];2(2):116. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22639496/>
149. 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* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Apr 4];45(10):1222–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197784/>
150. Bjørnland T, Gjærum AA, MØystad A. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 Apr 6];34(8):583–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17650168/>
151. Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Apr 6];7(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135881/>
152. Poole AR. Osteoarthritis as a whole joint disease. *HSS J* [Internet]. 2012 Feb [cited 2022 Apr 6];8(1):4–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23372516/>
153. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* [Internet]. 2019 Apr 27 [cited 2022 Apr 6];393(10182):1745–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034380/>
154. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Apr 17];20(1):3–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483904/>
155. 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* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Apr 17];39(2):71–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589561/>
156. 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* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Apr 17];53(2):340–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23291609/>
157. 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* [Internet]. 2010 Oct 5 [cited 2022 Apr 17];12(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923566/>

158. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2009 Sep 21 [cited 2022 Apr 17];11(5):241. Available from: [/pmc/articles/PMC2787275/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16990033/)
159. Braidman IP, Hainey L, Batra G, Selby PL, Saunders PTK, Hoyland JA. Localization of estrogen receptor β protein expression in adult human bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001 Jan 1;16(2):214–20.
160. Dietrich W, Haitel A, Holzer G, Huber JC, Kolbus A, Tschugguel W. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in normal human synovia. *J Soc Gynecol Investig* [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Apr 17];13(7):512–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16990033/>
161. Richette P, Dumontier MF, Tahiri K, Widerak M, Torre A, Benallaloua M, et al. Oestrogens inhibit interleukin 1beta-mediated nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes through nuclear factor-kappa B impairment. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Apr 17];66(3):345–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17068060/>
162. Schek RM, Taboas JM, Hollister SJ, Krebsbach PH. Tissue engineering osteochondral implants for temporomandibular joint repair. *Orthod Craniofac Res* [Internet]. 2005 [cited 2022 Apr 17];8(4):313–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16238612/>
163. Ali AM, Sharawy MM. Histopathological changes in rabbit craniomandibular joint associated with experimentally induced anterior disk displacement (ADD). *J Oral Pathol Med* [Internet]. 1994 [cited 2022 Apr 17];23(8):364–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7529315/>
164. Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A. An experimental model of osteoarthrosis in the temporomandibular joint of the rabbit. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 1992 [cited 2022 Apr 17];50(5):273–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1441931/>
165. 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;
166. Etöz OA, Akçay H, Neşelioğlu S, Erel Ö, Alkan A. Total antioxidant capacity and total oxidant status of synovial fluids in patients with temporomandibular joint pain and dysfunction. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2012 [cited 2022 Apr 17];16(6):1557–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249561/>
167. Wang XD, Kou XX, He DQ, Zeng MM, Meng Z, Bi RY, et al. Progression of cartilage degradation, bone resorption and pain in rat temporomandibular joint osteoarthritis induced by injection of iodoacetate. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep 11 [cited 2022 Apr 17];7(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22984604/>
168. El-Hakim IES, Abdel-Hamid IS, Bader A. Tempromandibular joint (TMJ) response to intra-articular dexamethasone injection following mechanical arthropathy: a histological study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Apr 17];34(3):305–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741040/>
169. Li W, Cai L, Zhang Y, Cui L, Shen G. Intra-articular resveratrol injection prevents osteoarthritis progression in a mouse model by activating SIRT1 and thereby silencing HIF-2 α . *J Orthop Res* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Apr 17];33(7):1061–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737402/>

170. Orajarvi M, Hirvonen O, Yu SB, Liu X. Effect of estrogen and altered diet hardness on the expression of estrogen receptor alpha and matrix metalloproteinase-8 in rat condylar cartilage. *Orofac Pain*. 2011;
171. de Vasconcellos LMR, Barbara MAM, Deco CP, Junqueira JC, do Prado RF, Anbinder AL, et al. Healing of normal and osteopenic bone with titanium implant and low-level laser therapy (GaAlAs): a histomorphometric study in rats. *Lasers Med Sci [Internet]*. 2014 [cited 2022 Apr 17];29(2):575–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624654/>
172. Horton CP. Treatment of arthritic temporomandibular joints by intra-articular injection of hydrocortisone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol [Internet]*. 1953 [cited 2022 Apr 17];6(7):826–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13073186/>
173. Renapurkar SK. Surgical Versus Nonsurgical Management of Degenerative Joint Disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am [Internet]*. 2018 Aug 1 [cited 2022 Apr 17];30(3):291–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008342/>
174. Ouanounou A, Goldberg M, Haas DA. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. *J Can Dent Assoc*. 2017;
175. 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 [Internet]*. 2002 Aug [cited 2022 Apr 17];60(4):248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12222651/>
176. Madani AS, Ahrari F, Nasiri F, Abtahi M, Tunér J. Low-level laser therapy for management of TMJ osteoarthritis. *Cranio [Internet]*. 2014 Jan [cited 2022 Apr 8];32(1):38–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24660645/>
177. Memis S, Candirli C, Kerimoglu G. Short term histopathological effects of GaAlAs laser on experimentally induced TMJ osteoarthritis in rabbits. *Braz Oral Res*. 2018 Aug 13;32:e90. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0090. PMID: 30110088.
178. Nicolakis P, Burak EC, Kollmitzer J, Fialka-Moser V, Kopf A, Piehslinger E, et al. An investigation of the effectiveness of exercise and manual therapy in treating symptoms of TMJ osteoarthritis. *Cranio [Internet]*. 2001 [cited 2022 Apr 8];19(1):26–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11842837/>
179. Nicolakis P, Erdogmus CB, Kollmitzer J, Kerschhan-Schindl K, Sengstbratl M, Nuhr M, et al. Long-term outcome after treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with exercise and manual therapy. *Cranio [Internet]*. 2002 [cited 2022 Apr 8];20(1):23–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831340/>
180. Nitzan DW, Franklin Dolwick M, Martinez GA. Temporomandibular joint arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 1991 [cited 2022 Apr 11];49(11):1163–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1941330/>
181. Kim YH, Jeong TM, Pang KM, Song S il. Influencing factor on the prognosis of arthrocentesis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2014 [cited 2022 Apr 17];40(4):155. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24660645/>
182. 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 [Internet]*. 2017 Feb 1 [cited 2022 Apr 17];75(2):260–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27643632/>
183. 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* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 17];61(1):82–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814387/>
184. 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* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Apr 17];78(3):373.e1-373.e18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765633/>
 185. Manfredini D, Piccotti F, Guarda-Nardini L. Hyaluronic acid in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. *Cranio* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 17];28(3):166–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20806734/>
 186. 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* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Apr 17];18(5):128–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352399/>
 187. Cascone P, Fonzi L, Aboh I v. Hyaluronic acid's biomechanical stabilization function in the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2002 [cited 2022 Apr 17];13(6):751–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12457087/>
 188. Guarda-Nardini L, Stifano M, Brombin C, Salmaso L, Manfredini D. A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 Apr 17];103(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17419078/>
 189. Ordóñez S, Gutiérrez-Alvarez A, Valenzuela E. Corticoids: 60 Years Later a Pending Subject. *Revista Ciencias de la Salud*. 2007;
 190. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Apr 16];3(5):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26674652/>
 191. Alstergren P, Appeltgren A, Appeltgren 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* [Internet]. 1996 [cited 2022 Apr 16];54(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8669234/>
 192. Farkas B, Kvell K, Czömpöly T, Illés T, Bárdos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 17];468(11):3112–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20700677/>
 193. Fubini SL, Todhunter RJ, Burton-Wurster N, Vernier-Singer M, MacLeod JN. Corticosteroids alter the differentiated phenotype of articular chondrocytes. *J Orthop Res* [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 17];19(4):688–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11518280/>
 194. Nakazawa F, Matsuno H, Yudoh K, Watanabe Y. Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model in chondrocyte cultures. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;
 195. 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 [Internet]. 2003 [cited 2022 Apr 19];41(1):29–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576037/>
196. 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 Craniomaxillofac Surg* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Apr 17];42(7):1117–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853591/>
 197. Colbert ST, Curran E, O’Hanlon DM, Moran R, McCarroll M. Intra-articular tenoxicam improves postoperative analgesia in knee arthroscopy. *Can J Anaesth* [Internet]. 1999 [cited 2022 Apr 17];46(7):653–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10442960/>
 198. 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* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Apr 17];41(9):1051–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464851/>
 199. Piper SL, Kim HT. Comparison of ropivacaine and bupivacaine toxicity in human articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2008 [cited 2022 Apr 17];90(5):986–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18451389/>
 200. Frank C, McDonald D, Shrive N. Collagen fibril diameters in the rabbit medial collateral ligament scar: a longer term assessment. *Connect Tissue Res* [Internet]. 1997 [cited 2022 Apr 16];36(3):261–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9512894/>
 201. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Apr 16];91(1):4–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14691563/>
 202. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2004 [cited 2022 Apr 16];62(4):489–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15085519/>
 203. Liu S sha, Xu L li, Fan S, Lu S ji, Jin L, Liu L kun, et al. Effect of platelet-rich plasma injection combined with individualised comprehensive physical therapy on temporomandibular joint osteoarthritis: A prospective cohort study. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Apr 16];49(2):150–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34562321/>
 204. Chung PY, Lin MT, Chang HP. Effectiveness of platelet-rich plasma injection in patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Apr 16];127(2):106–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30449691/>
 205. Bouloux GF. Temporomandibular joint pain and synovial fluid analysis: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Nov;67(11):2497–504.
 206. Milam SB, Schmitz JP. Molecular biology of temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995;53(12):1448–54.
 207. Sumii H, Inoue H, Onoue J, Mori A, Oda T, Tsubokura T. Superoxide Dismutase Activity in Arthropathy: Its Role and Measurement in the Joints. *Hiroshima J Med Sci*. 1996;45(2):45–53.

208. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007 Feb;27(4):339–44.
209. 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



8.EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURULU

Sayı: 53488718- 611
Konu: Etik Kurul Onayı

29.07.2021

Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Onur YILMAZ
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Öğretim Üyesi

“Temporomandibular Eklemde Deneysel Olarak Oluşturulan Osteoartritte Eklem İçi Daidzeinin Etkisinin Değerlendirilmesi” başlık ve 2021/43 protokol numaralı çalışma önerisi Kurulumuzca incelenmiş olup; yürürlükteki etik ilke ve kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bu onaya dair; Kurul üyelerinin ıslak imza, proje ekibi, başlangıç tarihi, deney hayvanı sayısı ve cinsiyet bilgilerini içeren ayrıntı ekteki sayfada yer almaktadır.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Notlar:

-Onay sonrası projede yapılacak her türlü değişiklik için başvuru esnasında imzaladığınız “Taahhütname belgesinde” yer alan hususlar yerine getirilecektir.

- Bu onay, yapmayı önerdiğiniz araştırmanın “bilimsel araştırmada deney hayvanlarının kullanılması”na dair genel bilim etiği açısından değerlendirilmesini kapsamaktadır; bu Kurul’un değerlendirme yetkisi dışında kalabilecek özel etik ve yasal kастasları yerine getirmekle ayrıca yükümlü olabilirsiniz.

- Onaylanan proje devam ederken her takvim yılı sonunda “yıllık bildirim formu”nu ve genel proje süresinin bitiminden itibaren en geç 3 ay içinde “sonuç raporu” (ayrıntılı bilgi etik kurul web sayfasında yer almaktadır) verilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Ahmet AYAR
Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

61080 – Trabzon / TÜRKİYE

Tel: +90 (462) 377 5403

Faks:+90(462)325 2270

Elektronik Ağ: www.ktu.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin İrtibat
Şerafettin YILMAZ
e posta:
serafettinyilmaz@ktu.edu.tr