



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
OSTEOARTRİTTE KEMİK MORFOGENİK
PROTEİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Onur YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ

TRABZON – 2020



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TEMPOROMANDİBULAR EKLEMDE
DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
OSTEOARTRİTTE KEMİK MORFOGENİK
PROTEİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Onur YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Nuray YILMAZ ALTINTAŞ

TRABZON – 2020

BEYAN

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

22.06.2020

Onur YILMAZ

İthaf

Bu uzmanlık tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan

Anneme Babama ve her zaman yanımda olan sevgili Eşime ve çocuklarıma ithaf ediyorum



TEŞEKKÜR

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

Asistanlığım süresince üzerimde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan değerli hocalarım Doç. Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ'a, Doç. Dr. Cem ÜNGÖR'e, Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI'ya,

Bilgisiyle bana destek olan ve aynı zamanda tezimin histokimyasal çalışmasında bana yardımcı olan Doç.Dr. Ahmet MENTEŞE'ye, Araş. Gör. Ebru YAZICI'ya,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benim için hiçbir emek ve fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda istediğim *canım annem* ve *canım babama*; varlıkları ile kendimi şanslı hissettiren *canım kardeşlerime*,

Her zaman varlığıyla ve sevgisiyle bana güç veren, beni destekleyen, hayat arkadaşım, sevgili eşim Merve ÇANKAYA YILMAZ'a ve çocuklarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan zevk aldığım sevgili arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Emre Balaban, Dr. Öğr. Üyesi Sadi Memiş, Dr. Öğr. Üyesi Onur Yılmaz, Uzm. Dt. Çağaşan PİRPIR, Dr. Öğr. Üyesi Efekan SİVRİKAYA ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmamızın istatistiksel analizini gerçekleştiren değerli arkadaşım Araş. Gör. Zeliha KASAP'a ve tez çalışmamızda sarf malzeme ve teçhizat temininde maddi desteğini esirgemeyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimine (Proje Kodu: TDH-2019-8040),

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Araş. Gör. Onur YILMAZ

Trabzon, 2020

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ONAY	
BEYAN	
İTHAF	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xii
1. ÖZET	vii
2. SUMMARY	viii
3. GİRİŞ ve AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER	3
4.1. Temporomandibular Eklem in Embriyolojik Gelişimi	3
4.2. Temporomandibular Eklem ve Anatomisi	4
4.2.1. Kemik Yapılar	4
4.2.1.1. Mandibular Kondil	4
4.2.1.2. Artiküler Eminens	5
4.2.1.3. Glenoid Fossa	5
4.2.2. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı	5
4.2.3. Eklem Kapsülü	5
4.2.4. Eklem Diski	6
4.2.5. Temporomandibular Eklem Ligamentleri	6
4.2.5.1. Kollateral Ligamentler	7
4.2.5.2. Kapsüler Ligament	7
4.2.5.3. Temporomandibular Ligament	8
4.2.5.4. Sfenomandibular Ligament	8
4.2.5.5. Stilomandibular Ligament	8
4.2.6. Retrodiskal Dokular	8
4.2.7. Kas Yapılar	9

4.2.7.1. Masseter Kas	9
4.2.7.2. Temporal Kas	10
4.2.7.3. Medial Pterygoid Kas	10
4.2.7.4. Lateral Pterygoid Kas	10
4.2.7.5. Digastrik kas	11
4.2.8. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu	11
4.2.9. Temporomandibular Eklem İnnervasyonu	11
4.2.10. Temporomandibular Eklem Fizyolojisi	11
4.2.11. Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi	12
4.3. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları	13
4.3.1. Wilkes Sınıflaması	13
4.3.2. Dimitroulis Sınıflaması	14
4.4. Osteoartrit	16
4.4.1. Osteoartrit Patogenezi	18
4.4.1.1. İnflamasyon	18
4.4.1.2. Mekanik Stres	18
4.4.1.3. Subkondral Kemik Anormal Remodeling	19
4.4.1.4. Kondrosit Apoptozisi	20
4.4.1.5. Katabolik Enzimler	20
4.4.1.6. Östrojen	21
4.4.2. Osteoartritin Klinik Özellikleri	21
4.4.3. Temporomandibular Eklemde Osteoartrit Tutulumu	21
4.4.4. Osteoartrit Teşhisi	23
4.4.5. Osteoartrit Tedavisi	23
4.4.6. Deneysel Osteoartrit Mekanizması	24
4.5. Kemik Morfogenik Proteinler	25
5. GEREÇ ve YÖNTEM	29
5.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması	29
5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	30
5.3. Deneye Hazırlık	30
5.4. Sodyum Mono İodo Asetat Hazırlanması ve Enjeksiyon Protokolü	30
5.5. İmmünokimyasal Değerlendirme	32

5.5.1. Tavşan Kemik Morfogenik Protein-2 (KMP-2) Düzeylerinin Belirlenmesi	32
5.5.2. Tavşan Kemik Morfogenik Protein-4 (KMP -4) Düzeylerinin Belirlenmesi	33
5.5.3. Tavşan Kemik Morfogenik Protein-7 (KMP -7) Düzeylerinin Belirlenmesi	35
5.6. İstatistiksel Analiz	36
6. BULGULAR	37
6.1. Gruplara Ait İstatistiksel Analiz Bulguları	40
7. TARTIŞMA	45
8. SONUÇ	55
9. KAYNAKLAR	57
10. ÖZGEÇMİŞ	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Temporomandibular Bozukluklar	15
Tablo 2. Bazı KMP proteinleri ve fonksiyonları	27
Tablo 3. KMP-2 4. ve 6. hafta serum değerleri (pg/mL)	37
Tablo 4. KMP-2 4. ve 6. hafta eklem sıvısı değerleri (pg/mL)	38
Tablo 5. KMP-4 4. ve 6. hafta serum değerleri (pg/mL)	38
Tablo 6. KMP-4 4. ve 6. hafta sinoviyal sıvı değerleri (pg/mL)	39
Tablo 7. KMP-7 4. ve 6. hafta serum değerleri (pg/mL)	39
Tablo 8. KMP-7 4. ve 6. hafta sinoviyal sıvı değerleri (pg/mL)	40
Tablo 9. 4. ve 6. hafta KMP-2 serum değerleri	40
Tablo 10. 4. ve 6. hafta KMP-4 serum değerleri	41
Tablo 11. 4. ve 6. hafta KMP-7 serum değerleri	41
Tablo 12. 4. ve 6. hafta KMP-2 sinoviyal sıvı değerleri	42
Tablo 13. 4. ve 6. hafta KMP-4 sinoviyal sıvı değerleri	42
Tablo 14. 4. ve 6. hafta KMP-7 sinoviyal sıvı değerleri	43
Tablo 15. 4. ve 6. haftalarda deney grubu serum KMP-2,4,7 değerleri	44
Tablo 16. 4. ve 6. haftalarda deney grubu sinoviyal sıvı KMP-2,4,7 değerleri	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Temporomandibular eklem anatomisi	4
Şekil 2.	Temporomandibular eklem ligamentleri	7
Şekil 3.	Ağız Kapalı İken Retrodiskal Dokuların Sagital Kesitteki Görüntüsü (1.Gözenekli bağ dokusu, 2. Posterior band, 3. Kondil başı)	9
Şekil 4.	KMP-2 Standart Grafiği	33
Şekil 5.	KMP-4 Standart Grafiği	35
Şekil 6.	KMP-7 Standart Grafiği	36

RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 1. Çalışmada kullanılan tavşanlar ve tavşanların barındırılması. A) Yeni Zellanda erkek tavşanı. B) Tavşanların barındırılması.	29
Resim 2. Osteoartrit oluşturmak amacıyla kullanılan ajan ve ölçümü. A) Sodyum mono iyodoasetat B) Hassas terazi ile MIA ölçümü.	31
Resim 3. Tavşanların TME'lerine enjeksiyon yapılması	31
Resim 4. Sinoviyal sıvı ve serum örneği alınması	32

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

TME	: Temporomandibular eklem
OA	: Osteoartrit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ark	: Arkadaşları
KMP	: Kemik Morfogenik Protein
MIA	: Sodyum mono iodoasetat
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa ligand
DBF	: Dönüştürücü büyüme faktör
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
TMD	: Temporomandibular Düzensizlikler
HA	: Hyaluronik Asit
IL	: İnterlökin
CTX	: Karboksi-terminal telopeptid
PG	: Prostaglandin
OPG	: Osteoprotegrin
ADAMTS	: Metalloproteinaz trombospondin motifleri
HtrA1	: Serin proteaz A1
RA	: Romatoid artrit
NSAID	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
DBM	: Dekalsifiye kemik matriksinin

Singeler

α	: Alfa
%	: Yüzde
β	: Beta
ml	: Mililitre
pg	: Pikogram



1. ÖZET

Temporomandibular Eklemde Deneysel Olarak Oluşturulan Osteoartritte Kemik Morfogenik Protein Düzeylerinin İncelenmesi

Temporomandibular Eklem (TME) osteoartriti (OA), TME kartilajı ve kemiğin normal yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucunda, kemik, kartilaj ve eklemi destekleyen dokuları etkileyen kronik non-inflamatuvar bir hastalıktır. Kemik morfogenik protein (KMP) vücuttaki büyüme faktörlerinden birisidir ve özellikle kemik yapım ve yıkımının olduğu bölgelerde miktarlarının değiştiği bilinmektedir. Bu protein seviyelerinin TME OA hastalarında da değiştiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, tavşan eklemleri üzerinde deneysel olarak OA oluşturularak serum ve eklem sıvısındaki KMP-2, 4, 7 seviyelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 13 Yeni Zelanda tavşanı, 8 deney grubu, 5 kontrol grubu olmak üzere rastlantısal olarak iki gruba ayrılmıştır. Literatürde belirtildiği şekilde OA modeli oluşturmak amacı ile deney grubundaki tüm tavşanların sağ temporomandibular eklemine sodyum mono iodoasetat enjekte edilmiştir. Sodyum mono iodoasetat enjeksiyonundan sonra 4. ve 6. haftalarda tüm tavşanlardan serum ve sinoviyal sıvı örneği alınmıştır.

Çalışmanın sonunda elde edilen serum ve sinoviyal sıvılardaki KMP düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda sinoviyal sıvı KMP-2 düzeylerinin OA grubunda 4. haftaya göre (560.75 pg/mL), 6. Haftada (678.13 pg/mL) anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.008$). KMP-7 seviyelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu izlenmiştir.

Elde edilen veriler ışığında OA vakalarında hastalığın şiddetine bağlı olarak sinoviyal sıvı KMP-2 seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bu çalışma ile birlikte osteoartritli hastaların sinoviyal sıvı ve serum KMP düzeyleri incelenerek hem tanı metodolojisine farklı bir bakış sağlanıp yeni bir tanı yöntemi geliştirebileceği hem de tedavi protokolüne yardımcı olunabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntraartiküler enjeksiyonlar, Kartilaj, Osteoartrit, Temporomandibular Eklem.

2. SUMMARY

Investigation of Bone Morphogenic Protein Levels in Experimental Osteoarthritis in Temporomandibular Joint

Temporomandibular Joint (TMJ) osteoarthritis (OA) is a chronic non-inflammatory disease that supports bone, cartilage and joint, and affects the tissues in TMJ as a result of disruption of the balance between normal construction and destruction of the joint. Bone morphogenic protein (KMP) is one of the growth factors in the body and it is known that its amounts vary especially in the areas where there is bone formation and destruction. It is thought that these protein levels also change in patients with Temporomandibular Joint (TMJ) osteoarthritis (OA).

In this study, it is aimed to examine BMP-2, 4, 7 levels in serum and joint fluid by forming OA experimentally on rabbit joints.

In this study, 13 New Zealand rabbits were randomly divided into two groups as 8 experimental groups and 5 control groups. Sodium mono iodoacetate was injected into the right temporomandibular joint of all rabbits in the experimental group for the purpose of creating an OA model as stated in the literature. Serum and synovial fluid samples were taken from all rabbits at 4 and 6 weeks after sodium mono iodoacetate injection.

BMP levels in serum and synovial fluids that obtained at the end of the study were evaluated with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). As a result of the evaluation, synovial fluid BMP-2 levels were found to be significantly higher in the OA group compared to the 4th week (560.75 pg / mL) at the 6th week (678.13 pg / mL) ($p = 0.008$). Although BMP-7 levels were not statistically significant, it was observed that the OA group was lower than the control group.

In the light of data obtained, it is observed that the synovial fluid KMP-2 levels increased due to the severity of the disease in OA cases. With the help of this study, it is thought to improve a new diagnostic method by providing a different perspective to the diagnostic methodology and help the treatment protocol by examining the synovial fluid and serum KMP levels of patients with osteoarthritis.

Key words: Intraarticular injections, Cartilage, Osteoarthritis, Temporomandibular Joint.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Temporomandibular Eklem (TME) insan vücudunda komplike hareketlerin gerçekleştiği sinoviyal tipte bir eklemdir. Eklem rahatsızlıkları, eklem içerisindeki artiküler yüzeyleri, çevre kas ve bağ dokusunu etkileyerek, ağız açıklığında kısıtlılık, TME’de spontan ya da fonksiyon sırasında ağrı, çene hareketlerinde deviasyon ile karakterizedir¹. Osteoartrit (OA) yavaş ilerleme gösteren kartilaj dejenerasyonu, subkondral kemik remodelingi, sinovit ve kronik ağrı ile karakterize non-inflamatuvar, dejeneratif bir hastalıktır². OA’nın etyolojisi multifaktöryel ve karmaşık bir süreç olup disk deplasmanı, direkt mekanik travma, fonksiyonel aşırı yüklenme, hipoksireperfüzyon hasarı ve nörojenik inflamasyona bağlı olarak gelişebilir³. Osteoartrit tutulumunda eklem yüzeylerinde erozyon, sklerozis, düzleşme ve osteofit oluşumu görülebilmektedir⁴.

Osteoartritin TME tutulumunda hastalara konservatif tedavilerden cerrahi tedavi seçeneklerine uzanan çeşitli tedavi prosedürleri uygulanmaktadır. Primer olarak dinlenme tedavisi ile hastalara çene hareketlerinde kısıtlama yapması önerilmektedir⁴. Analjezik ve antienflamatuvar ilaç kullanımı, splint terapisi, termal terapi ya da minimal invaziv terapiler hastalara uygulanan diğer tedavi seçeneklerindendir. Temporomandibular eklem OA tutulumunda bütün minimal invaziv tedavi seçenekleri denenip başarısız olunduğu takdirde açık eklem cerrahisi (artroplasti) ve TME replasmanı tedavilerine kadar uzanan radikal cerrahi tedavi prosedürleri hastalara uygulanabilmektedir⁴.

Eklem kıkırdağındaki yapım ve yıkım süreci arasındaki dengede sitokinler ve büyüme faktörleri gibi proteinler önemli rol almaktadır. Kemik morfogenezik proteinler (KMP), büyüme faktörleri içerisinde olan dönüştürücü büyüme faktörü (DBF)-beta ailesinin üyeleridir⁵. Bu proteinler embriyonik gelişimde görev yaparlar. Vücuttaki organların gelişim aşamasında hücrelerin proliferasyon, farklılaşma, apoptosis ve migrasyon gibi biyolojik düzenlenmeleriyle ilişkilidirler^{6,7}. Günümüzde bu ailenin 30’den fazla alt grubu bildirilmiştir. Bu proteinler hem osteogenezisi hem de osteoklastogenezisi etkilemektedirler⁸.

OA'nın günümüzdeki tedavisi inflamasyonu baskılamaya yöneliktir. Hastalık için modifiye edici tedavilerin bulunmamasından dolayı KMP'ler gibi harabiyeti azaltan veya tamponlayan belirteçlere olan ilgi giderek artmaktadır⁹.

Çalışmamızda, TME OA vakalarında serum ve sinoviyal sıvıdaki KMP düzeylerindeki değişimin deneysel hayvan modelinde incelenmesi amaçlanmaktadır. KMP seviyelerinin incelenmesi TME OA vakalarının teşhis, tedavi ve takibinde rutinde kullanılan bir protokol değildir. Bu çalışma ile birlikte literatürde diğer vücut eklemlerinde kullanılan KMP değerlerinin incelenmesinin, TME OA'sında teşhis, tedavi ve takip prosedürlerinde kullanılıp, literatüre ve tedavi başarısına katkı sağlanması hedeflenmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Temporomandibular Eklemnin Embriyolojik Gelişimi

Temporomandibular eklem (TME) embriyolojik gelişimi fetüsün 7. haftasında başlayarak 21. haftada tamamlanır. TME'nin gelişimi sırasında tanımlanabilen ilk yapı 7.-8. haftalarda gelişen artiküler fossadır¹⁰. Prenatal 7. haftada TME bölgesinde mezenşimal konsantrasyon başlayarak kondiler kısım oluşur. Kondilin laterale doğru mezenşimal birikim devam ederek temporal kemiğin gelişimi başlar. Dokuzuncu haftada kondiler kısımda kıkırdaklaşma ve eklem diski oluşumunun başlamasıyla ilk alt eklem boşluğu oluşur¹¹. Onuncu ve onbirinci haftalar arasında fossa kemikleşmeye başlar. Fossada kortikal tabakanın ve kemik trabeküllerinin gelişimi, kondile göre çok daha hızlı gerçekleşir¹². Aynı zamanda artiküler eminens gelişimi başlar. Kondil onuncu ve onbirinci haftalar arasında Meckel kıkırdağının lateralinde biriken mezenşim kaynaklı hücrelerden gelişir¹⁰. Apikal yönde ilerleyen enkondral kemikleşme mandibula gövdesi ile kemik füzyonu yapar. Onbeşinci haftada kondrositler yeterince diferansiye olarak kıkırdak postnatal yapı özellikleri gösterir¹³.

İntrauterin hayatın 7,5 haftasından sonra artiküler disk mezenşim kaynaklı hücre kümesi şeklinde görülür. 19.-20. haftalarda ise tipik kartilaj yapı görülmeye başlanır¹⁰. 9.-11. haftalar arasında ortaya çıkan eklem kapsülünün sınırları 17. haftada neredeyse belli olur. 26. haftadan sonra kapsülün sinoviyal ve hücreli yapılarının diferansiyasyonu tamamlanır¹⁰.

Lateral pterigoid kas dokuz ve onuncu haftalarda fark edilebilir. Kasın süperior kısmı disk ve kapsüle, inferior kısmı kondile girer. Masseter ve temporal kasların dalları da bu dönemde disk içine girer¹⁴.

TME etrafında kan damarları ilk olarak onuncu haftada fark edilmeye başlanmaktadır¹⁵. Eklem diskinin periferinde ufak kan damarları görülmektedir ancak disk avasküler yapıdadır¹⁵. Yirminci haftada diskin içinde çok sayıda sinir sonlanmaları görülmektedir ancak sayıları bu dönemde hızla azalmaya başlar¹⁶. Doğumdan itibaren eklem diskinde innervasyon görülmez¹⁶.

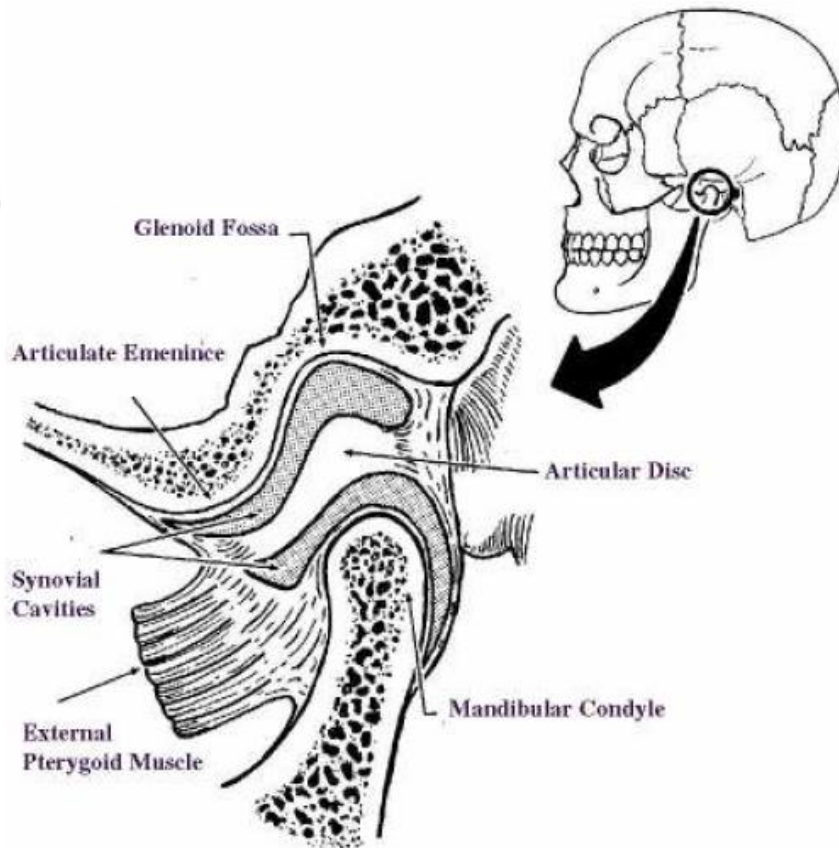
4.2. Temporomandibular Eklem ve Anatomisi

4.2.1. Kemik Yapılar

4.2.1.1. Mandibular Kondil

Mandibula U şeklinde bir kemiktir ve kondilin artiküler yüzeyi, temporal kemikle eklem yapar. Artiküler yüzeyin iç tarafında lateral pterigoid kasın bağlanma yeri olan fovea pterygoidea bulunmaktadır¹⁷.

Yetişkinlerde mandibular kondil başı ön-arka yönde 8-10 mm uzunluğunda, mediolateral yönde 15-20 mm kalınlığındadır. Kondilin artiküler yüzeyi avasküler fibrotik bağ dokusu ile kaplıdır. Yük gelen bölümlerde ise bu yapı daha kalındır. Fazla kuvvete maruz kalan yüzeyler daha kalın olarak görülmüştür¹⁸ (Şekil 1).



Şekil 1. Temporomandibular eklem anatomisi¹⁹.

4.2.1.2. Artiküler Eminens

Transvers bir çıkıntı şeklindedir. Genellikle kalındır ve temporomandibular eklemin(TME) majör fonksiyonel komponentidir.

Artiküler eminens eklemin ön duvarını, dış kulak yolu ön kısmı ise eklemin arka duvarını oluşturur.

Artiküler eminensin önünde düz bir alan şeklinde preglenoid düzlem izlenir¹⁷.

4.2.1.3. Glenoid Fossa

Glenoid fossa artiküler eminensin arkasında postglenoid çıkıntıya uzanan konkav bir yapıdır. Glenoid fossa önde artiküler eminens, arkada ise postglenoid proses ile sınırlanmıştır¹⁸.

4.2.2. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

TME içindeki eklemi oluşturan yüzeyler sinoviyal membran ile kaplıdır. Bu membran sinoviyal sıvıyı üretir². Bu sıvı eklem yüzeyinin metabolik ihtiyaçlarını karşılarken aynı zamanda sürtünmeyi de azaltır²⁰. Hyaluronik asit, protein ve glukozaminoglikandan oluşan sinovyal sıvının sağlıklı bireyde miktarı ortalama 1,2 ml iken, alt kavitede 0,9 ml'dir. Sinovyal sıvının limitli olması sebebiyle aspirasyonu zordur²¹.

4.2.3. Eklem Kapsülü

TME'ye katılan kemik yüzeyleri eklem kapsülü denilen fibröz bir kapsülle çevrilidir. Eklem kapsülünün medial ve lateral duvarları aynı isimli ligamentlerle güçlendirilmiştir²². Anterior kapsül kısmı ise kuvvetlere karşı daha dayanıksızdır¹⁵. Üst kapsüler kısım önde eklem tüberkülü, arkada ise fissura petrotympanicayı dışarıda bırakarak, mandibular fossayı çevreler. Alt kapsüler kısım mandibula boynuna yapışır. Kapsülün arka kısmı daha elastik olması sebebiyle uzayarak çene hareketlerini kısıtlamazken aynı zamanda çenenin kapanması esnasında mandibula başının tekrar yerine gelmesine de yardımcı olur²³.

Artiküler kapsülün önemli bir görevi de uzaydaki pozisyonu ve hareketlerin kinetiği ile ilgili propriyoseptif duyu almasıdır²⁴. Propriyoseptif duyu alımında dört çeşit reseptör görev yapmaktadır. Düşük eşikli tip 1 reseptörler yavaş adapte olurlar ve duruş

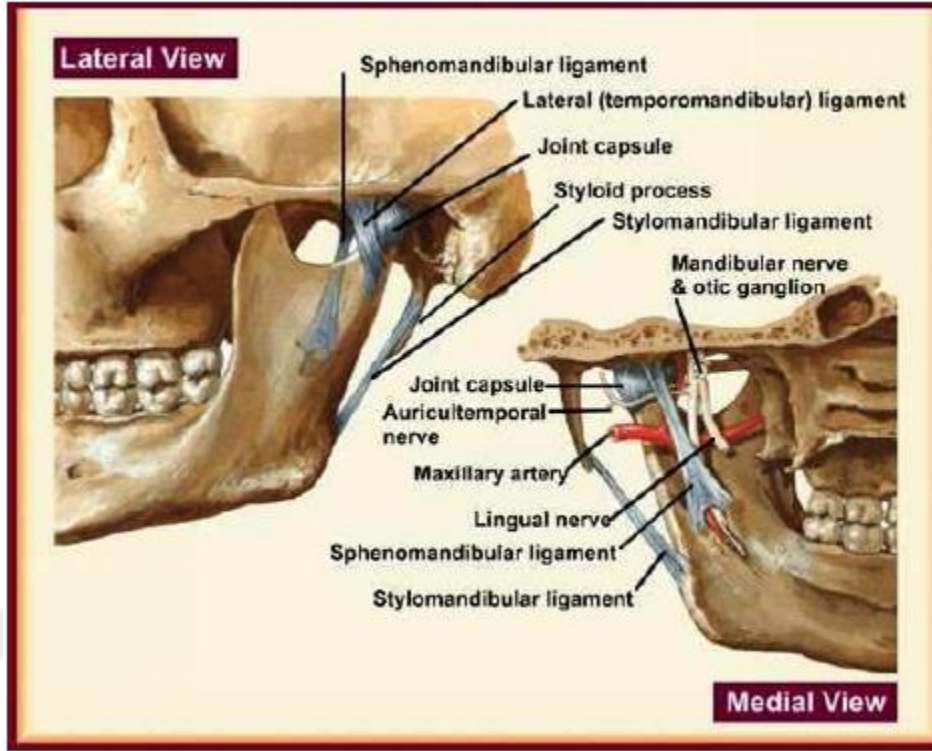
ile ilgili bilgi sağlarlar. Ayrıca tip 1 reseptörlerin antagonist kaslar üzerinde refleks baskılama özelliği vardır. Düşük eşikli tip 2 reseptörler hızlı adapte olarak hareket hakkında bilgi sağlarlar. Tip 3 reseptörler yüksek eşiklidir ancak yavaş adaptasyon gösterirler. Normal koşullarda çalışmayan tip 4 reseptörler ise duyuşsal ağrı algılamasında görevlidir²⁴.

4.2.4. Eklem Diski

Eklem diski, temporal kemiğin mandibular fossası, eminensi ve mandibula kondili arasında yer alan mezenşim kaynaklı, oval, fibröz bir yapıdır¹⁵. Periferik kısımlar dışında avasküler olan eklem diski sinir içermemektedir²⁵. Eklem diski önde eklem kapsülüyle ve lateral pterygoid kasla, arkada retrodiskal dokuyla birleşmiştir ve kondile tutunmaktadır. Bu disk eklemi üst boşluk diskotemporal ve alt boşluk diskomandibular olmak üzere ikiye ayırır²⁶. Eklem diskine yandan bakıldığında posterior band en kalın, orta band en ince, anterior band ise kalın olarak gözlenmektedir²⁶.

4.2.5. Temporomandibular Eklem Ligamentleri

Ligamentler kollojen bağ dokusundan oluşurlar. TME fonksiyonunda etkin bir şekilde rol almaz, ancak pasif olarak eklemi sınırlarlar. Kollateral, temporomandibular ve kapsüler ligamentler temporomandibular eklem fonksiyonel ligamentleridir. Sfenomandibular ve stilomandibular ligamentler ise yardımcı ligamentlerdir¹⁹ (Şekil 2).



Şekil 2. Temporomandibular eklem ligamentleri¹⁹.

4.2.5.1. Kollateral Ligamentler

Kollateral ligamentler (Lig. Collaterale) TME diskinin medial ve lateral uçları ile kondilin medial ve lateral noktalarına tutunmaktadır. Bu ligamentlere diskal ligament de denir. Medial ve lateral diskal ligament olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Medial diskal ligament; eklem diskinin medial kenarını kaput mandibulanın medial kutbuna, lateral diskal ligament; eklem diskinin lateral kenarını kaput mandibulanın lateral kutbuna bağlar²⁵. Bu ligamentler eklem diskinin kondilden uzaklaşmasını önler. Ayrıca çenenin açılması ve kapanması hareketlerini sınırlar²⁷.

4.2.5.2. Kapsüler Ligament

Temporomandibular eklem kapsüler ligament ile çevrelenmiştir. Lifler alt tarafta kondil boynuna, üst tarafta artiküler tüberkül sınırlarında temporal kemiğe yapışır. Bu ligament artiküler yüzeyleri ayırır ve bu yüzeyleri disloke etme eğilimindeki güçlere karşıdır. Eklemi tamamen çevreleyerek synovial sıvıyı içeride hapseder. Ayrıca hassas

bir innervasyona sahiptir. Kapsüler ligament eklemin hareketiyle ilgili proprioseptif bilgi sağlamaktadır²⁵.

4.2.5.3. Temporomandibular Ligament

Eklem kapsülünün lateralini destekleyen bu ligament oblik ve yatay olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Yatay bölüm kaput mandibulanın posterioara hareketini sınırlandırarak retrodiskal dokuları korur. Oblik kısım ise çenenin çok açılmasını kısıtlar¹⁷. Oblik kısımda Golgi tendon organları mevcuttur ve bu sinir uçları çene hareketlerini algılamaktan sorumludur²⁸. TME lateraline yapılan anestezi sonrası ağız açıklığının %10-15 kadar artması bu sinir uçlarının bloke edilmesi sonucudur²⁹.

4.2.5.4. Sfenomandibular Ligament

Sphenoid kemiğin spinasından başlayarak aşağı ve dışa yönelir, foramen mandibula'nın alt kenarı ve lingula mandibula ile birleşmek üzere yelpaze şeklinde yayılır. Bu ligamentin ağız açma-kapama sırasında, foramen mandibula'dan geçen sinir ve damarları gerilim stresinden koruduğu düşünülmektedir¹⁷. Sfenomandibular ligament ile mandibula boynu arasından meningeal medial arter, maksiller arter, maksiller ven ile inferior alveoler arter, inferior alveoler ven, ve inferior alveoler sinir geçmektedir. Ayrıca ligamentin üst kısmından aurikulotemporal sinir ve chorda tympani geçmektedir²⁷.

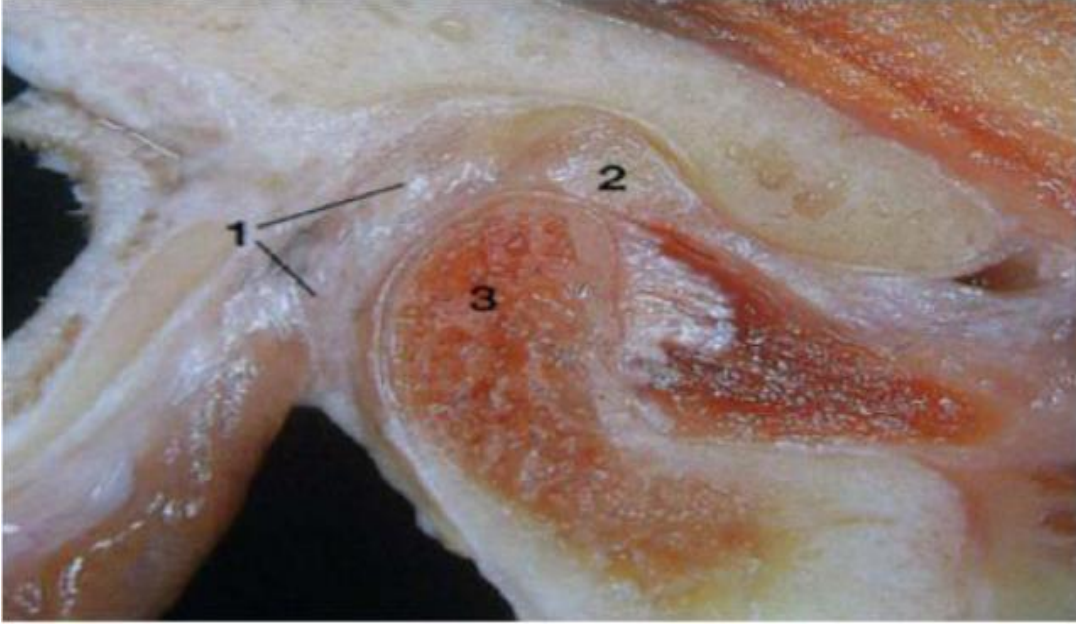
4.2.5.5. Stilomandibular Ligament

Processus styloideus'dan başlayarak, aşağı ve ileri doğru yönelir, ramus mandibula'nın ortasına ve angulus mandibulaya yapışır. Bu ligament, ağız açık ve kapalı olduğu zamanlar gevşektir, sadece mandibulanın maksimum protrüzyon durumunda gerilerek aşırı protrüziv hareketleri sınırlar¹⁷.

4.2.6. Retrodiskal Dokular

TME'nin arka bölümü (retrodiskal alan) önde eklem diski ile bağlantılı olup arkada eklem kapsülünün arka duvarına yapışmaktadır (şekil 3). Bu alan, üst (superior stratum) ve alt (inferiorstratum) bölüm olmak üzere iki fibröz laminadan oluşmaktadır³⁰. Artiküler kapsül ve retrodiskal alan, sinir ve damardan zengindir ve birçok proprioseptif ve nosiseptif reseptör içerdiğinden oldukça hassastır ve inflamatuvar kapasiteye sahiptir³¹. Sinovyal zarla döşenmiş retrodiskal laminalar, diskin arka sınırını

oluşturmaktadır²⁵ ve eklem diskini squamotimpanik fissür, eklem kapsülü ve kondile bağlamaktadır³². Üst lamina (superior retrodiskal lamina) glenoid fossanın arka duvarına, dış kulak yolunun kemik, kıkırdak kısmına ve parotid bezinin fasyasına yapışmaktadır³³.



Şekil 3. Ağız Kapalı İken Retrodiskal Dokuların Sagital Kesitteki Görüntüsü (1.Gözenekli bağ dokusu, 2. Posterior band, 3. Kondil başı)²¹.

4.2.7. Kas Yapılar

4.2.7.1. Masseter Kas

Masseter kası zigomatik arkta başlayıp mandibula ramusundan inferiora doğru ilerleyerek mandibula alt sınırının lateralinde tuberositas massetericada son bulur. Alt çeneyi kaldıran en güçlü kastır³⁴. Masseter kasının derin ve yüzeysel lifler olmak üzere iki kısmı vardır. Derin lifler vertikal seyrederken, yüzeysel lifler inferior ve hafif posteriora doğru seyretmektedir. Bu kas kasılarak çeneye kapatma hareketi yaptırır. Yüzeysel lifler ise mandibulaya protrüzyon hareketi yaptırmaktadır²⁶. Masseter kası posteriordan parotis bezi tarafından kısmi olarak kaplanmıştır. Nervus mandibularis'in bir dalı olan nervus massetericus tarafından innerve olur¹⁹.

4.2.7.2. Temporal Kas

Temporal kas, temporal fossadan başlayan yelpaze şeklinde bir kastır. Lifleri zigomatik arkten inferior yönde koronoid çıkıntıya ve mandibula ramusunun anterior sınırına yapışmaktadır²⁶. 3 kısımdan oluşan temporal kasın anterior kısmı kasıldığında çeneyi kapatmayı sağlar³⁵. Orta ve posterior kısmı çeneyi kapatırken retrüzyon hareketine de olanak sağlamaktadır³⁶. Nervus mandibularis'in dalları tarafından innerve edilir¹⁹.

4.2.7.3. Medial Pterygoid Kas

Orjiinini esas olarak pterygoid fossa ve pterygoid prosesin lateral kısmından alan bu kasın bazı lifleri maksilla tüberden ve palatin kemikten de orijin alabilmektedir. Aşağı ve arkaya doğru seyreden lifler mandibula angulusuna yapışmaktadır. Bu kas kasıldığında mandibulayı yukarı kaldırır ve dişler temas eder. Tek taraflı kasıldığında unilateral protrüzyona yardımcı olur³⁷. Nervus mandibularis'in dalı olan nervus pterygoideus medialis'ten innerve olur¹⁹.

4.2.7.4. Lateral Pterygoid Kas

Bu kas kalın kısa ve koniktir. Mandibula kondili ile infratemporal fossa arasındadır¹⁹.

Alt ve üst olmak üzere iki bölümü vardır. Inferior bölüm proc. pterygoideusun lateral laminasından başlayarak mandibular kondilin boynunda sonlanır. Sağ ve sol inferior lifler birlikte çalıştığında mandibula öne doğru hareket eder. Kasın tek taraflı kasılması, kondilin ortaya doğru hareketine neden olur. Bunun sonucunda mandibula karşı tarafa doğru hareket eder. Bu kas, mandibulayı aşağı yönde hareket ettiren kaslarla birlikte fonksiyon görür¹⁷.

Süperior bölüm; sphenoid kemiğin ala majörünün infratemporal yüzeyinden başlayıp, yatay olarak laterale ve posteriora doğru uzanarak liflerin bir kısmı artiküler diske bir kısmı kondil boynuna yapışır. Bu lifler disk ve kondili mediale doğru çeker.

Çenenin açılma hareketine katılan bu kasın innervasyonu nervus mandibularis'in dalı olan nervus pterygoideus lateralis tarafından yapılır¹⁹.

4.2.7.5. Digastrik kas

Ön ve arka olmak üzere 2 karınlı bir kastır. Ön karın mandibula ön alt kısımdaki digastrik fossadan, arka karın temporal kemiğin mastoid çıkıntısından çıkarak hyoid kemiğe tutunur. Bu kas grubu hyoid kemik sabit tutulduğunda mandibulayı aşağı çekerken, hyoid kemik sabit tutulmadığında hyoid kemiği yukarı çekerek yutkunmaya yardım eder³⁸.

4.2.8. Temporomandibular Eklem Vaskülarizasyonu

TME zengin bir kanlanmaya sahiptir. Arteriyel kan desteği maksiller arter ve yüzeyel temporal arter ile sağlanır. Posteriorndan yüzeyel temporal arter, anteriorndan meningeal media, inferiorndan ise maksiller arter ile beslenir. Ayrıca derin auricular, anterior tympanic ve ascending faringeal arterler de kanlanmada rol oynarlar¹⁷. Venöz drenaj süperfisiyal temporal vene, maksiler pleksusa ve pterigoid pleksusa olmaktadır¹⁵.

4.2.9. Temporomandibular Eklem İnnervasyonu

TME nervus trigeminus tarafından innerve edilir. Eklem kaslarının motor ve sensitif innervasyonundan da trigeminal sinir sorumludur. İnnervasyonun büyük kısmı aurikulotemporal sinir ile sağlanır. Ayrıca derin temporal ve masseterik sinirler de innervasyonda rol oynar¹⁷.

4.2.10. Temporomandibular Eklem Fiziyojisi

Çift taraflı TME'ler aynı kemik olan mandibula ile bağlantı yapması sebebiyle kompleks bir yapı göstermektedir. Her iki TME tamamen birbirinden bağımsız olmasa da birbirinden ayrı olarak hareket edebilmektedir ve bu durum TME biyomekaniğini diğer eklemlerden farklı yapmaktadır²⁵.

Alt çene hareketleri; sagittal, horizontal, koronal boyutlarla ilgili bütün mastikatör kaslarla ahenk içinde kasılma ve gevşemeyle meydana gelir. Bu sırada TME'de rotasyon ve translasyon hareketleri oluşur¹⁷. Kondil ve eklem diski alt eklem kısmını oluştururken kondil-eklem diski kompleksi mandibular fossa ile üst eklem kısmını oluşturur. TME'de eklem alt kısmında rotasyon hareketi üst kısmında ise translasyon hareketi meydana gelir²⁵.

Çene açılırken suprahoid kas grubu çeneye rotasyon, lateral pterigoid kas ise translasyon hareketini yaptırmaktadır. Açılma hareketi rotasyonla başlayıp translasyon

ile devam eder. Rotasyon hareketi sonucunda disk kondilin posterior bölgesine konumlanır¹⁵. Lateral pterigoid kasın etkisiyle alt çene maksimum derecede açılır¹⁷. Translasyon hareketinde ise disk anteriora doğru pasif bir şekilde hareket eder³⁹.

Çenenin kapanmasında temporal, masseter, medial ve lateral pterigoid kaslar görev yapmaktadır¹⁵. Çiğneme sırasındaki asimetrik hareketler kasların tek taraflı olarak çalışması ile meydana gelir. TME’lerde farklı miktarda rotasyon ve translasyon hareketi gerçekleşir. Lateral pterigoid kasın kasılması ile protrüzyon hareketi meydana gelir. Disk ve kondil aşağı öne doğru hareket eder. Bu esnada medial pterigoid kaslar lateral pterigoid kasları destekler³⁷.

Eklem ligamentleri çenenin hareketlerinde rehber olarak görev yaparken kondil ile eklem diskinin birlikte hareketinde pasif görev yapmaktadır²⁵.

4.2.11. Tavşan Temporomandibular Eklem Anatomisi

Tavşan TME’sini kaput mandibula ve mandibular fossa oluşturmaktadır. Yeni Zelanda tavşanlarında kaput mandibulanın ortalama medio-lateral uzunluğu beyaz 4.75 mm’dir. Kaput mandibulanın ortalama rostrokaudal uzunluğu ise 2.80 mm’dir. Kondiler çıkıntı kaput mandibulanın ötesinde kaudale doğru yaklaşık 6.19 mm daha uzamakta ve artiküler kapsül ile örtülü bulunmaktadır. Bu alan comissura palpebrarum lateralisin 0.5 cm kaudalinden başlamaktadır. Yapılan çalışmalarda artiküler kaviteye girmek için en uygun yer olarak bu alan tespit edilmiştir. TME’in lateralini, masseter kasın pars profundasının kaudal parçası, kraniolateralini masseter kasın rostral parçası, kraniomedialini temporal kasın intermedier parçası, medialini ise lateral pterigoid kasın dorsal parçası kuşatmaktadır⁴⁰.

Merkezi çok ince, kenarları kalın olan eklem diskinin lateromedial uzunluğu ortalama 6.28 mm, rostro-kaudal uzunluğu ise 4.27 mm’dir. Fibrokartilagenöz yapıda olan disk TME boşluğunu bağımsız iki aralığa ayırarak eklem kapsülüne bağlanmaktadır. Merkezi kısımlarında kemikleşme alanları gözlenen diskte, bu alanların çevresinde çok sayıda elastik lif bulunmaktadır⁴⁰.

Eklem kapsülü topografik olarak anterior ve posterior olarak iki kısımda incelenebilir. Anterior kısım masseter ve temporal kasların ince bir tabakası sayesinde orbita kavitesiden ayrılmaktadır. Bilaminar zon olarak adlandırılan posterior kısım ise zigomatik arkın arka kısmında yer almaktadır. Bilaminar zon bir taraftan kondilin

superior ve lateral yüzünü örterken, diğer taraftan mandibular fossa hizasında ince lateral ve medial kapsüler duvarı örtmektedir⁴¹.

4.3. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları

TME rahatsızlıkları preauriküler bölge, temporomandibular eklem ve çiğneme kaslarında ağrı, mandibular hareketlerde deviasyon veya kısıtlanma ve mandibular fonksiyon sırasında eklemde sesler ile karakterize bir grup bozukluğu ifade etmektedir. Günümüzde TME hastalıklarının çeşitli sınıflamaları mevcuttur⁴².

4.3.1. Wilkes Sınıflaması

Bu sınıflama, TME internal düzensizliklerinin erken, ara ve geç dönemde verdiği klinik ve radyografik bulgular değerlendirilerek yapılmıştır.

Evre 1 (erken dönem):

- Ağrı yok, çene hareketlerinde kısıtlılık yok.
- Çiğneme esnasında veya çiğneme sonrasında tekrarlayan klik.
- Görüntülemelerde diskin hafif öne deplasmanı.

Evre 2 (erken/ara dönem):

- Resiprokal klik sesi, tekrarlayan kilitlenme.
- Hafif veya orta derecede ağrı, eklemde hassasiyet.
- Görüntülemelerde diskin pozisyonunda değişiklik.

Evre 3 (ara dönem):

- Ağrı sıklığının artması, eklemde hassasiyet.
- Dönem dönem oluşan ve devam eden kilitlenme.
- Çene hareketlerinde kısıtlılık.
- Diskin pozisyonunda değişiklik, görüntülemelerde diskte deformasyon, yapışıklıklar.

Evre 4 (ara/geç dönem):

- Kronik ağrı, dönem dönem ağrının şiddetinin artması.
- Çene hareketlerinde kısıtlanma.
- Diskin pozisyonunda ve şeklinde değişiklik.
- Sert dokuda değişiklikler.
- Görüntülemelerde kondilin şeklinde değişiklik.
- Çok sayıda adezyon.

Evre 5 (geç dönem):

- Zaman zaman ağrı oluşması.
- Çene hareketlerinin kronik şekilde kısıtlanması.
- Krepitasyon.
- Diskin anteriora deplasmanı, morfolojisinde değişiklik, perforasyon.
- Anatomik olarak büyük deformasyon⁴³.

4.3.2. Dimitroulis Sınıflaması

Dimitroulis Temporomandibular Düzensizlikleri(TMD) beş kategoriye ayırarak bu kategorilerin eklem cerrahisi gereksinimlerini belirten yeni bir sınıflama sistemi literatüre sunmuştur.

Sınıf 1:TME normal , cerrahi tedavi endikasyonu yok

Sınıf 2: TME’de minör değişiklikler ve tüm eklem komponentleri tedavi edilebilir durumda, TME artrosentez/artroskopik lavaj önerilir,

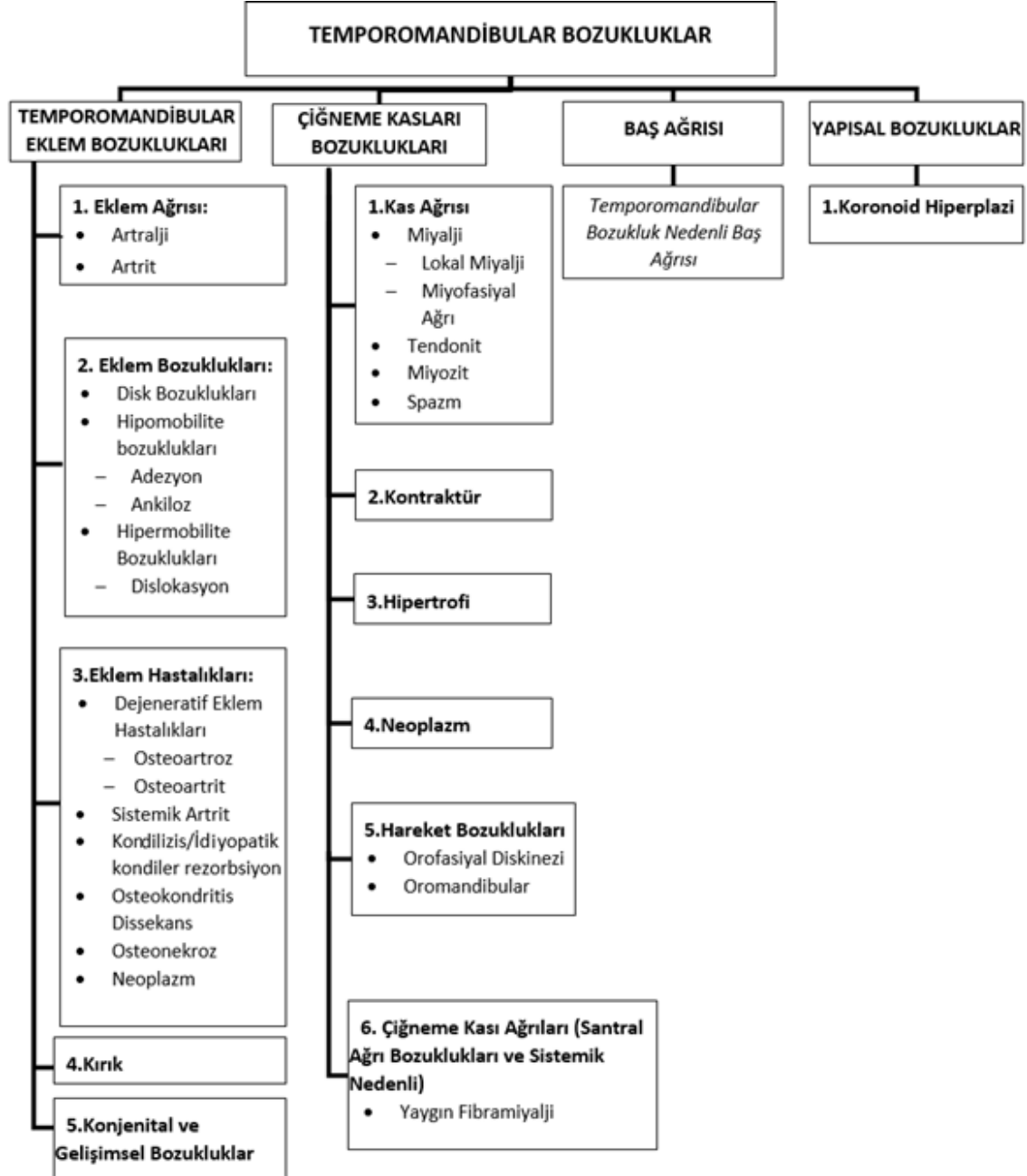
Sınıf 3: TME’de orta seviyede değişiklikler mevcut ve eklem komponentlerinin çoğu tedavi edilebilir, TME’de operatif artroskopi/TME artroplastisi önerilir.

Sınıf 4: TME’de ciddi değişiklikler mevcut, eklem komponentlerinin az bir kısmı tedavi edilebilir, TME’de diskektomi/kondil cerrahisi önerilir.

Sınıf 5: TME’de katastrofik değişiklikler mevcut ve hiç bir eklem komponenti kurtarılamayacak durumda, TME’de rezeksiyon/total eklem replasmanı önerilmektedir⁴⁴.

National Academies Press yayınlarından 2020 yılında çıkan Temporomandibular Disorders: Priorities Research and Care adlı konsensus çalışma raporunun yaptığı güncel sınıflama ise Tablo 1’deki gibidir.

Tablo 1. Temporomandibular Bozukluklar⁴⁵.



4.4. Osteoartrit

Osteoartrit (OA) sinoviyal eklemlerin fonksiyonel ve yapısal bozukluğu ile sonuçlanan bir dizi rahatsızlığın klinik ve patolojik sonucudur. Her ne kadar eklem kartilajı hastalığı olarak düşünülse de osteoartrit, subkondral kemik, disk, ligamentler, periartiküler kaslar, kapsül ve sinoviyumu içeren yani tüm eklemi tutan bir rahatsızlıktır⁴⁶. Vücudun en sık görülen iskeletsel hastalığı olan OA kronik olarak seyreden non-inflamatuar bir hastalıktır⁴⁷. TME OA'sı eklem kartilajı, subkondral kemik ve sinoviyal membranı etkileyerek eklem kartilajında abrazyon ve bozulmalar gibi yumuşak ve sert dokularda da değişikliklere neden olur⁴⁸. Eklemdeki bu yıkımın sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte subkondral kemik ve eklem kartilajına gelen baskı ve stresin bu dejenerasyona sebep olabileceği düşünülmektedir⁴⁹. TME OA hastalarının yaşam kalitesi ağrı ve TME disfonksiyonu nedeni ile azalmıştır.

Dünya nüfusunun yaklaşık % 15'inde bulunduğu tahmin edilen OA'nın sıklığı yaşla birlikte artar⁴⁸. OA daha çok tek taraflı görülse de çift taraflı da görülebilir ve görülme sıklığı kadınlarda daha fazladır. Östrojen reseptörlerindeki alfa polimorfizmi ve artmış ağrı hassasiyeti bu duruma neden olduğu düşünülmektedir⁵⁰.

Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi, Temporomandibular eklem OA'sını primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayırmıştır. Primer OA herhangi bir faktör bulunmaksızın idiyopatik olarak ortaya çıkarken, sekonder OA daha önce geçirilmiş travma veya hastalık ile ilişkilidir⁴⁸. Primer OA'da belirtiler beşinci ya da altıncı dekatlarda kendini gösterirken sekonder OA daha erken yaşlarda görülür ve sekonder OA'da altta yatan inflamatuvar predispozan faktörler bulunmaktadır. Travma, menisküs çıkarılması, aseptik nekroz gibi sebepler OA'nın erken görülmesine sebep olabilir. Diyabet, akromegali ve anatomik anomaliler de erken OA sebebi olabilir⁴⁷. Ayrıca anatomik anomaliler, kaymış epifizyal plak, sık fossa gibi konjenital sapmalar da sekonder OA'ya sebebiyet vermektedir⁴⁹.

Enzimatik yıkım ile başlayan OA, kartilaj dejenerasyonu, inflamasyon ve kemik cevabı ile ilerler. Osteoartritte ilerleyen kartilaj dejenerasyonu, subkondral kemik remodelingi, sinovit ve kronik ağrı görülür. Teşhis ve tedavi için klinik ve radyolojik değerlendirmeler yapılır. TME OA hastalarının genel belirti ve semptomları; kronik ağrı, palpasyonda hassasiyet, krepitasyon, lateral ve protrüziv hareketlerde ağrı ve ağız

açıklılığında kısıtlılık şeklindedir⁵¹. Bunların dışında TME OA hastalarında eklem fonksiyon kaybı, eklem instabilitesi, vertikal boyutun azalmasına bağlı fasiyal asimetri ve açık kapanış gibi semptomlar da görülebilir⁵².

TME OA'sının radyografik belirtileri; subkondral kemikte skleroz, erozyon, osteofit formasyonu, kist benzeri değişiklikler, eklem boşluğunda azalma, mandibular kondil yüzeyinde düzleşme, düzensizlikler ve deformitedir⁴⁸. Ayrıca konik ışınli tomografi diğerkonvansiyonel radyografik tekniklere göre daha detaylı bilgi vermektedir⁵³.

OA'nın risk faktörleri; yaş, cinsiyet, genetik, travma (daha önce oluşan fraktürlere bağlı, tekrarlayan olumsuz yükleme, eksternal veya internal çene travması ve uzun süreli mikro travma), eklem veya kas bozuklukları (eklem instabilitesi, yetersiz kas gücü/dayanıklılık, internal düzensizlikler, dissektomi, ligament gevşekliğı) ve sistemik (generalize osteoartrit, enfeksiyon ve idiyopatik dejeneratif süreç, konjenital ve gelişimsel anomali, otoimmün bozukluklar, endokrin hastalıklar, beslenme bozuklukları, metabolik hastalıklar) koşullardır⁴.

TME'de dejeneratif değişikliklerin sebebi olarak, artiküler remodeling disfonksiyonu ile sonuçlanan eklem artiküler yüzeylerinin adaptif kapasitesinin bozulması ve TME'nin artiküler yüzeylerinin normal adaptif kapasitesini geçen mekanik stres gösterilmiştir. Vücudun adaptif kapasitesini yaş, sistemik hastalıklar ve hormonal faktörler belirler. Yaş arttıkça hastalığın görülme insidansı ve şiddeti artar. Yaş ile birlikte diskin içerdiki kalsiyum miktarı artar, daha sert ve kırılğan bir yapı haline gelir. Bu durum diske gelen yüklerin tolere edilememesine neden olur. Ayrıca zamanla artiküler kartilajdaki hyalüronik asidin (HA) molekül ağırlığı azalır, bu durum viskoziteyi ve dolayısı ile artiküler kartilajın adaptif kapasitesini olumsuz olarak etkiler⁴. Normal artiküler kartilajda aşırı mekanik yüklenme veya hasarlı artiküler kartilajdaki normal mekanik yüklenme kartilaj matriks hemostazının bozulmasına ve OA'ya neden olur⁵⁴.

İnternal düzensizlikler, eklem gelen makrotravma, ciddi maloklüzyon, iskeletsel asimetri ve kasların aşırı kullanımı TME'de aşırı mekanik yüke neden olur ve TME OA'sının temel sebeplerindendir ancak tek başına bunlar sebep olarak

gösterilemez. Bu yüzden hasara uğramış kondil kartilajının sebebi tam olarak belli değildir ve TME OA'sının patogenezi hala tartışmalıdır⁴.

4.4.1. Osteoartrit Patogenezi

4.4.1.1. İnflamasyon

TME OA'sı yüksek inflamasyon görülen romatoid artritlerin aksine düşük inflamasyon ile karakterizedir⁵⁵. Buna rağmen TME OA'sının ilerlemesinde inflamasyonun önemi dikkat çekmektedir. İnterlökin-12 (IL), IL-1 β , IL-6, ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinler TME OA hastalarının sinoviyal sıvısında artış gösterip osteoklastik aktiviteyi hızlandırarak kartilaj yıkımının ilerlemesinde etkili olmaktadır⁵⁶. Kemirgen TME'lerindeki deneysel kronik inflamasyonda IL-1 β ve TNF- α ekspresyonunun artması, IL-1 β ve TNF- α 'nın TME'de dejeneratif değişikliklerin nedenlerinden biri olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, bu modellerde diskin biyomekanik özelliklerinin azalmasının, TME'nin kronik inflamasyonuna sebep olarak adaptif kapasiteyi kötüleştirdiği gösterilmiştir⁵⁴. Karboksi-terminal telopeptid konsantrasyonları-I ve II (CTX-I ve CTX-II), serum kartilaj oligomerik matriks proteini ve prostaglandin (PG) E₂ konsantrasyonları TME OA hastalarının sinoviyal sıvısında diz ekleminde OA bulunan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur⁵⁴. Bununla birlikte daha önceki çalışmalarda TME OA hastaları ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında bu belirteç seviyeleri OA hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmamıştır. Bu nedenle TME OA için potansiyel prognostik indikatörler veya diagnostik belirteçler tanımlanamamıştır⁵⁴.

4.4.1.2. Mekanik Stres

Ekleme yüzeyi fibrokartilaj yapı ile örtülüdür ve gelen kuvvetlere bağlı olarak sürekli remodelinge uğrar. Eklemlere gelen bu aşırı kuvvet kartilajdaki dejenerasyonun ana faktörüdür⁴. TME'nin yapısında bol miktarda proteoglikan ve kollajen bulunduğu için ekleme gelerek dağılan kuvvetler eklem kartilajında sıkışmaya sebep olur. Ekleme yük geldiğinde proteoglikanın yapısında bulunan su molekülleri açığa çıkar ve yük ortadan kalkınca bu su geri çekilmektedir⁴⁷. Eklem kartilajındaki su değişimine bağlı olarak sıkışma özelliği ve elastisitenin azalması dejeneratif eklem hastalığının temel sebebini oluşturur⁵⁷. Osteoartrit proteoglikanların ve glikozaminoglikanların yapısında değişikliğe sebep olarak yıkım ve yapım arasındaki normal dengeyi bozmaktadır⁵⁸.

İlerleyen durumlarda yıkıma göre yapım daha az olduğu için kartilaj kaybı meydana gelir. Tamir edilen kıkırdak yapı ise düzenli değil gelişigüzel bir yapı göstermektedir⁴⁷. Normal eklem kartilajında Tip 2 kollajen bulunurken tamir dokusu Tip 1 kollajenden oluşmaktadır⁵⁹.

Literatürde TME OA'sı bulunan hastalarda mandibular asimetri ve hastalık bulunan tarafta artmış internal masseter elektromyografik aktivitenin olduğu bildirilmiştir⁶⁰. Mekanik strese bağlı olarak kondrositlerde plazminojen aktivatör sistemi aktive olur ve ekstraselüler matriks komponentlerinde proteolizis meydana gelmektedir⁶¹. Zhang J. ve ark.⁶² deneysel okluzal bozukluk oluşturarak yaptıkları hayvan çalışmasında uzun dönem takip sonucu; subkondral kemikte rezorbsiyon, artmış osteoklast aktivasyonu, oluşan kemikte azalmış mineral yoğunluğu ve zayıflamış mekaniksel özellikler tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada strese bağlı hücre ölümünün, mekanik stres ile indüklenmiş mandibular kartilaj yapısının incelenmesinde önemli bir role sahip olduğu ve kondrosit apoptozisinde yeni bir mekanizma olabileceği belirtilmiştir⁶³. Jiao ve ark.⁶⁴ TME OA modeli oluşturmak için anormal dental oklüzyon ve aşırı eklem kuvveti kullanmışlardır. Mevcut bilgiler anormal mekanik stimülasyonun TME OA'sının başlaması ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir⁵⁴.

4.4.1.3. Subkondral Kemiğin Anormal Remodelingi

TME OA'sının klinik olarak teşhisi temel olarak subkondral kemiğin radyografik görüntüsüne göre yapılmaktadır ve subkondral kemik TME OA'sında önemli rol oynamaktadır⁴⁸. Yapılan birçok çalışma subkondral kemiğin artmış yapım-yıkımının TME OA'sının başlaması veya ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir⁶⁴. İndüklenmiş TME OA modellerinde kartilaj dejenerasyonunu takiben subkondral kemik kaybı ve azalmış mineral yoğunluğu görülmüştür. Bozulan kartilaj içerisindeki kondrositler osteoklastogenezisi; reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) ve osteoprotegrin (OPG) oranının artması ile regule edebilir ve TME OA'sında subkondral kemik kaybına sebep olabilir⁶⁴. Yapılan bir çalışmada RANKL/OPG oranının artmasının TME OA'sının erken döneminde subkondral kemik yapım-yıkımının artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir⁶⁵. Subkondral kemiğin

remodelingi TME OA'sının erken döneminde sıklıkla gözlenmektedir. Ancak TME OA'sında subkondral kemik turnoverının etyolojik rolü hala tartışmalıdır⁵⁴.

4.4.1.4. Kondrosit Apoptozisi

OA'daki kartilaj dejenerasyonunun en önemli özelliği apoptozis veya nekrozis ile meydana gelen kondrosit ölümüdür. Kartilajdaki kayıp radyografide eklem boşluğunda daralma şeklinde görülür. Devam eden süreçte osteofit oluşumu başlar ve ilerleyen durumlarda eklem kartilajı kaybolarak subkondral kemik açığa çıkar⁴⁷. Sinoviyal sıvının da kartilaj ve kortikal kemikten geçerek ilik kavitelerini doldurmasıyla subkondral pseudokistler ortaya çıkmaktadır⁶⁶.

Wang ve ark.⁶⁷ iodoasetat ile indüklenmiş TME OA'ya sahip deneysel modellerde kartilaj dejenerasyonunun en önemli erken dönem karakteristik özelliğinin kondrosit apoptozisi olduğunu ve apoptotik kondrosit hücrelerinden salgılanan sitokinlerin subkondral kemik yıkımına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir.

Maloklüzyon ile indüklenmiş TME OA'sı bulunan ratlarda TME kartilaj dejenerasyonunun erken döneminde artmış kondrosit otofajisi gözlenmiştir⁶². Başka bir çalışmada 1,25-dihidroksi vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) eksikliği bulunan farelerde TME'de eroziv kartilaj dejenerasyonu gözlenmiş ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eksikliğinin TME OA patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir⁶⁸. Hidrojen peroksit tarafından uyarılan oksidatif stresin hücre içi reaktif oksijen türlerini yükselttiği ve TME kondrosit kültüründe kondrosit apoptozu ve fonksiyonel bozukluğa neden olabileceği belirtilmiştir⁶⁹. Mevcut kanıtlar incelendiğinde kondrosit apoptozunun TME OA'sının erken döneminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

4.4.1.5. Katabolik Enzimler

Kartilaj matriksindeki matriks metallo proteinaz, disintegrin ve metalloproteinaz trombospondin motifleri (ADAMTS) gibi katabolik enzimlerin artması, TME OA patolojisinde rol oynamaktadır⁵⁴. Temporomandibular eklem OA'sının erken aşamasında kondil kartilajında ADAMTS-5 üretimi artmaktadır⁷⁰. Kartilaj dejenerasyonunun moleküler mekanizmasının katabolik enzimlerin ekstraselüler matriksi katabolize etmesinden dolayı olduğu belirtilmiştir⁵⁴. Genetik mutasyona uğramış fare OA modellerinde bir katabolic enzim olan serin proteaz A1 (HtrA1) ekspresyonu TME eklem kartilajında yüksek bulunmuştur. TME OA'sının erken

döneminde kondrositlerin çevresinde HtrA1 üretiminin artması kondrosit periselüler matriksinin, özellikle de tip II kollajen yıkımını başlattığını göstermektedir⁷¹.

4.4.1.6. Östrojen

TME OA'sı kadınlarda daha fazla görülür ve genellikle ergenlik çağından sonra üreme yıllarında ortaya çıkar. Bu durum OA'nın gelişmesinde kadın hormonlarının bir işlevi olabileceğini düşündürmektedir⁷². Diz eklemine OA sinoviyal hücrelerinde estron/17 β -estradiol'in proinflamatuvar metabolitlere dönüştüğü bildirilmiştir. Bu bulgular inflame TME'de estradiol'ün proinflamatuvar etkisini göstermektedir⁷³. Östrojen, östrojen reseptör- β 'ya bağlı bir mekanizma ile mandibular kondil kondrosit proliferasyonunu inhibe etmektedir⁷⁴. İdeasetat ile indüklenmiş TME OA hayvan modellerinde, östrojenin fas ve kaspaz-3 proapoptotik genlerin artmasını sağlayarak kartilaj ve subkondral kemiğin yıkımını arttırdığı izlenmiş ve östrojenin bu etkisinin östrojen reseptör antagonisti ile engellenebileceği belirtilmiştir⁷⁵. Bu bulgular TME OA'sında cinsiyet dimorfiziminde östrojenin önemli rol oynadığını göstermekle birlikte TME OA'sında östrojenin rolü hala net değildir⁵⁴.

4.4.2. Osteoartrit Klinik Özellikleri

OA hastalarında eklem yük geldiğinde ve fonksiyon anında ağrı meydana gelmektedir. Dinlenme döneminde eklemden sertlik şikayeti oluşan OA'da şikayetler birkaç dakika içinde geçmektedir. Fiziki muayenede eklemlerde hareket kısıtlılığı ve hassasiyet mevcuttur. İleri derecede dejenerasyonda ise krepitasyon duyulur⁴⁷.

OA'lı hastalarda sabah semptomları azdır ve ortaya çıkan semptomlar 30 dakikadan az sürmektedir. Muayenede preauriküler bölgede kemiksel kalınlaşma ve kitle hissedilebilir. Disk perforasyonu ve dislokasyonlar ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve artrografi ile tespit edilebilir. Radyografiler ve bilgisayarlı tomografiler (BT) ile de kondil düzleşmeleri, kondildeki subkondral kistler, eklem boşluğu daralması, osteofit oluşumu ve subkondral skleroz görülebilmektedir⁴⁷.

4.4.3. Temporomandibular Eklemden Osteoartrit Tutulumu

TME'yi sık olarak tutan OA'nın semptomları diğer eklemleri etkilemeyebilir. Bu özellik diğer artritlerden ayrılır⁷⁶. OA'nın başlangıç semptomları genellikle hafiftir ve baş boyun bölgesinde yansıyan ağrılara sebep olabilir. TME'de çoğunlukla tek taraflı

tutulmuş olsa da çift taraflı tutulum da görülebilir⁴⁷. Semptom vermeyen hastalarda hastalık radyografide %44 oranında belirti vermektedir⁷⁷. Hastaların %40-60'ı arasında ise histolojik olarak OA belirtileri görülmektedir⁵⁸. Klinik semptomlar ise toplumun sadece %8-16'sında görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekle birlikte artan yaşla OA görülme sıklığı da artmaktadır⁴⁷.

Romatoid artrit (RA) ve diğer artritlerden farklı olarak OA'da laboratuvar çalışmaları nadir olarak teşhis verilerini desteklemektedir⁴⁷. Sedimentasyon oranları normal ya da hafif yükselmiş seviyelerde görülebilmektedir. Sinoviyal sıvı analizinde beyaz kan hücrelerinde hafif artış görülebilmektedir⁷⁸. Son yayınlar ve makalelerde sinoviyal sıvıda keratan sülfat, lökotrien B ve prostoglandinler gibi inflamatuvar mediyatör artışından bahsedilse de bu bulgular henüz diagnostik değildir⁷⁹.

TME, eklem yüzeyinin vücudun diğer eklemlerindeki hyalin kartilaj yapısından farklı olan fibrokartilaj yapıda olmasıyla ayrılmaktadır. Eklem kartilajı beslenmesini subkondral kemikten değil sinoviyal sıvıdan sağlamaktadır⁴⁷. Epifizyal plağın matürasyonu sonrası perforan damarlar artık kartilajı besleyememektedir. Buna bağlı olarak artık ürünler bölgeden uzaklaştırılmaz duruma gelmektedir. Bu sebeplerden dolayı sinoviyal sıvı içindeki değişimler eklem kartilajının metabolizmasını etkilemektedir⁸⁰.

TME'de OA tutulumu disk deplasmanı olmadan da görülebilmektedir. Bununla birlikte internal düzensizlikler ve TME OA tutulumu arasında yüksek bir ilişki bulunmaktadır⁸¹. Eklem kartilajının bozulması, eklem yüzeylerinin kayganlığının bozulması ve sinoviyal sıvının bozulması; sürtünme ile adeziv aşınma artışına neden olmaktadır. Bunun sonucunda eklem diskinin hareketi zarar görmektedir⁸². Osteoartrit kartilajından ayrılan ürünler sinoviyal sıvı içine salınmaktadır. Fazla miktarlarda olan bu salınım sinoviyal membran tarafından absorbe edilememektedir ve temizlenememektedir. Doku cevabı olarak enflamasyon mediyatörleri ortama salınmaktadır ve sinovitis oluşmaktadır. Osteoartrozis ve sinovitis osteoartrit olarak adlandırılmaktadır⁴⁷.

Sinoviyal membranın innervasyonu yoktur ancak sinoviyumda üretilen inflamasyon mediyatörleri kapsüller nosiseptörleri stimule etmektedir. Bu durum eklem sıklığına ve anterior disk deplasmanına neden olan ataşmanların gerilerek

uzamalarına sebep olmaktadır. Eklem diskinin malpozisyonunda mandibular açma hareketinde kısıtlanma oluşmaktadır. Ligamanlar ve çığneme kasları gibi dokular da eklem yüzeyindeki bozulmalara maruz kalmaktadır. Posterior ataşman uzadığında dokulardaki reseptörler stimüle olarak hastanın ağrı duymasına neden olmaktadır. Bozulmuş sürtünme kapasitesi ve uzamalara bağlı gerilme kuvvetlerine maruz kalan ligamanlar elastik sınırlarından daha fazla uzama göstererek deforme olmaktadır. Bu durumda dokunun lasere olma olasılığı vardır. Ligamentöz ataşmanlar kondil başından destek alarak disk deplasmanına direnç sağlamaktadır⁴⁷. Ligamanların fonksiyonel limitleri artınca, nosiseptörler stimüle olarak hastada ağrı oluşmaktadır⁵⁷.

Eklem diskleri anteriora deplase olunca posterior ataşmanlar yüksek basınçlı yüklemelere maruz kalmaktadır. Adaptasyon bozukluğu, inflamasyon ve perforasyon inflamatuvar sürecin devam etmesine neden olmaktadır. Yapılan otopsi çalışmalarında yaşlı insanların %50'sinde eklem diski problemi olmadan eklem dejenerasyonun olduğu görülmüştür. Bütün bu bilgiler ışığında deplase eklem disklerinin OA'nın kesin bir sebebi olmadığı söylenebilir⁴⁷.

4.4.4. Osteoartrit Teşhisi

OA'da laboratuvar testleri anormal durumları nadir olarak göstermektedir. OA bulunan hastalarda çoğunlukla eritrosit sedimentasyon oranı normal çıkmaktadır⁴⁷. Teşhiste artrografi, MRG ve özellikle BT gibi radyografik bulguların klinik bulgular ile bir arada değerlendirilmesi çok önemlidir⁸³. Radyografide daralmış eklem boşluğu, kemik çıkıntıları ve subkondral kistler OA için tipiktir. Ayrıca radyografide kondil düzleşmeleri ve subkondral skleroz görülebilmektedir⁴⁷.

4.4.5. Osteoartrit Tedavisi

TME OA'sının patogenezi henüz tam anlaşılamamıştır ve düşük iyileşme potansiyeli sebebiyle etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavide amaç hastalığın ilerlemesini durdurmak, fonksiyonu restore ederek ağrı ve spazmı azaltmak ve morbiditeyi ortadan kaldırmaktır⁵⁵.

OA'da primer tedavi olarak, non-invaziv yöntemler olarak hasta eğitimi, takip, fizyoterapi, okluzal splint, termal tedaviler, lazer uygulamaları gibi farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri tercih edilmektedir⁴⁸. Farmakolojik olarak ise asetaminofen, oral non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve kas gevşeticiler kullanılmaktadır⁴.

İnatçı ağrısı olan hastalarda minimal invaziv tedavi yöntemleri olarak artrosentez ve artroskopi teknikleri uygulanmaktadır. Artrosentez ile inflamatuvar mediatörleri, serbest partikülleri uzaklaştırarak ağrıyı azaltmak ve hyaluronik asit enjeksiyonu ile eklem içi lubrikasyonu arttırmak amaçlanır⁸⁴. Artroskopi tekniği erken teşhis, tedavi ve cerrahide kullanılabilir⁵⁵.

TME OA'sında diğer minimal invaziv yöntemler başarısız olduğu takdirde cerrahi yöntemler uygulanmaktadır⁵⁴. OA'da cerrahi yöntem olarak artroplastik, otojen hemiartroplastik, alloplastik hemiartroplastik, osteotomi ve eklem protezi uygulaması gibi prosedürler uygulanabilmektedir⁴⁷.

Artroplastide eklem yüzeylerinde bulunan osteofit, erozyon ve düzensizlikler traşlanarak eklem yüzeylerine yeni bir şekil verilir. Bu şekilde ağrı azalsa da mandibular fonksiyon bozukluğu, maloklüzyon, fasiyal asimetri, eklem yüzeylerinde dejenerasyon ve ankiloz gibi problemler gelişebilmektedir. Bunları elimine edebilmek için temporomandibular eklem OA tedavisinde vaskülarize lokal temporal kas flebi sıklıkla greft olarak kullanılmaktadır⁵⁵. Ciddi dejenerasyona uğramış eklemlerde (Wilkes 5 ve Dimitroulis 5) total eklem replasmanı tavsiye edilmektedir. Büyümenin devam ettiği TME OA'sı bulunan hastalarda kostokondral greft en sık kullanılan otojen kemiktir⁸⁵.

4.4.6. Deneysel Osteoartrit Mekanizması

Deneysel osteoartrit modeli oluşturabilmek için cerrahi, yapısal ve biyomekanik teknikler kullanılmaktadır⁸⁶. Cerrahi olarak OA modeli oluşturmak için disk deplasmanı, disk perforasyonu, diskektomi, çapraz eklem bağları perforasyonu gibi teknikler kullanılmaktadır. Ancak bu cerrahi tekniklerin zor olması, daha fazla çevre doku hasarına sebep olması, OA oluşumu için fazla süre gerektirmesi gibi dezavantajları vardır⁸⁷.

Biyomekanik tekniklerde modellere indirekt travma uygulanarak eklem gelen yük artırılır ve eklem kartilajında hasar ve yıkım oluşturulur⁸⁸.

Yapısal değişiklikler ile OA oluşturmak için ekstrasellüler matriksi ve eklem hücrelerini hedef alacak intraartiküler maddeler enjekte edilmektedir. Kollajenaz, papain, fibronektin, hyaluronidaz, formaldehit ekstrasellüler matriks üzerinden etki gösterirken, sodyum mono iodoasetat (MIA), IL-1, TNF- α , vitamin-A artiküler

hücreleri hedef alır. TME yüzeyleri fibrokartilaj yapıda olduğu için OA modeli oluştururken artiküler hücreleri hedef alan ilaçlar kullanılmalıdır⁸⁹.

Kimyasal olarak artrit oluşturmak için MIA kullanımı ilk olarak Kalbhen tarafından tanımlanmıştır⁹⁰. MIA, gliseraldehid-3-fosfat dehidrojenaz aktivitesini inhibe eder ve kondrositlerin apoptozisine sebep olur. Uygulanan konsantrasyona bağlı olarak dejenerasyon değişir. Lezyonun ilerleyişi ve şiddeti uygulanan MIA konsantrasyonunun değiştirilmesi ile ayarlanabilir⁸⁹. MIA enjeksiyonu ile oluşturulan eklem dejenerasyonunun histopatolojisi ve eklem fonksiyonunun kaybı insanlarda görülen OA histopatolojisi ile çok yakındır⁸⁷.

Tavşan TME'sine cerrahi olarak veya MIA enjeksiyonu ile OA modeli oluşturulmasını içeren çok az çalışma vardır. Güler ve ark.⁹¹, yaptıkları çalışmada 12 Yeni Zelanda tavşanına intraartiküler olarak artrosentez tekniği ile farklı konsantrasyonlarda 50 μ l (1.5, 2.0, 2.5, 3.0 mg/ml) MIA uygulayıp 2., 4., 6. haftalardaki değişiklikleri bilgisayarlı tomografide ve histolojik olarak incelenmişlerdir. Çalışmacılar artrosentez tekniği ile yapılan intraartiküler MIA enjeksiyonunun insan OA'sına benzer artiküler kartilaj hasarına neden olduğunu belirtmiştir. Tavşan TME'sinde osteoartritik değişiklikler 3 mg/ml MIA konsantrasyonu uygulandıktan 4 hafta sonra ortaya çıkmıştır. Çalışmada MIA enjeksiyonunun tavşan TME'sinde osteoartritik lezyon oluşturmakta hızlı ve minimal invaziv olduğu belirtilmiştir.

Cledes ve ark.⁸⁹ 8 tavşan TME'sine 50 μ l 1.5mg/ml konsantrasyonda MIA uygulayıp 10, 20, 30 ve 40. Günlerde tavşanları kurban ederek erken ve geç dönem osteoartritik değişiklikleri incelemişlerdir. Çalışmacılar 30 gün sonunda osteoartritik bulguların oluştuğunu ve MIA'nın farklı OA modellerine göre daha kısa sürede OA oluşturduğunu belirtilmiştir. Ayrıca tüm eklemlerde defekt çevresinde hipertrofik kartilaj reaksiyonu, kondrosit proliferasyonu ve kartilajda kalınlaşma tespit edilmiştir.

4.5. Kemik Morfogenik Proteinler

Kemik morfogenik proteinler (KMP), embriyolojik dönemde kemik ve kıkırdak oluşumunun güçlü düzenleyicisidir⁹².

KMP'ler, büyümeyi etkileyen faktörlerden biri olan dönüştürücü büyüme faktörü (DBF)-beta ailesinin üyeleridir⁵. KMP'ler embriyolojik gelişimde rol oynarlar.

Vücuttaki birçok doku ve organın gelişme sürecinde hücrelerin proliferasyon, farklılaşma, apoptosis ve migrasyon gibi biyolojik düzenlenmeleriyle ilişkilidirler ⁶.

Potent kondroprotektif faktörlerden biri olan DBF- β 'nın, hayvan modellerinde osteofit oluşumunda önemli rol aldığı ve insan OA kartilajında da ifade edildiği gösterilmiştir⁹³. Bailey ve ark.⁹⁴ yaptıkları bir çalışmada, OA'lı kişilerden alınan kemik örneklerindeki DBF- β seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

KMP-2 – KMP-9 arasındaki türevler DBF- β süper ailesine bağlı olup DBF- β ile benzerlik gösterirler⁹⁵. KMP'ler embriyolojik gelişimde mezoderm indüksiyonunda görev alırlar⁹⁶. Böbrek, göz, sinir, beyin, üreme organları, cilt, kalp ve diş gelişiminde önemli fonksiyonlar üstlenirler ⁹⁷. KMP'lerin vücut içine verilmesi ile mezenşimal hücrelerden matriks üretimi oluşur. İnsan osteoblastları ve insan kemik iliği osteoprogenitor hücreleri üzerinde kemotaktik etkileri vardır⁹⁸.

KMP'ler 30 kDa ağırlığındaki homodimerik proteinlerdir ⁹⁹.

1965 yılında Marshal Urist, iskelet dışı bölgelere yerleştirilen dekalsifiye kemik matriksinin (Demineralized Bone Matriks, DBM) yerleştirildiği bölgede kemik oluşumunu indüklediğini göstermiştir. 1979 yılında ise yine Urist tarafından ilk kez KMP elde edilmiştir.

KMP'nin diğer adı Osteojenik proteindir. Embriyolojik ve doğumdan sonraki dönemde kemik ve birçok dokuda var oldukları belirlenmiştir. Yaşam sürecinde KMP'lerin hedef organı diferansiye olmamış perivasküler bağ dokusu hücreleriyken, büyüme faktörlerinin hedefi diferansiye olmuş hücrelerdir. KMP kemik gelişimi için bazı genleri aktive etmekte ve kırık iyileşmesinde indüksiyon ile yeni kemik formasyonunu sağlamaktadır. Erişkin memelilerde KMP osteoblastlar ve osteositler tarafından üretilmekte ve primer olarak kemik ve dentinde bulunmaktadır ¹⁰⁰.

DBF- β ailesinin 40'dan fazla üyesi tanımlanmıştır. KMP'ler, büyüme ve diferansiyasyon faktörleri, inhibitör ve aktivinler bunlardan bazılarıdır. KMP'ler 7 adet disülfid bağ ile bağlanmış dimerler içerirler. KMP'ler iki benzer zincir içeren homodimer olarak veya iki farklı zincir içeren heterodimer olarak iki şekilde aktiftir. Günümüzde 15 adet KMP tanımlanmıştır. Aminoasit diziliş sırasına göre alt gruplara ayrılmışlardır. KMP-2 ve 4 birinci alt grubu, KMP- 5 ve 8 ikinci alt grubu, KMP-3 ve büyüme ve farklılaştırma faktör (GDF)-10 üçüncü alt grubu oluşturmaktadır. KMP-4,

KMP-5, KMP-6, KMP-7'ler KMP-2'ye benzer şekilde kemik indüksiyonu yapmaktadırlar. Bu proteinler arasında KMP-2'nin osteoindüktif özelliği en fazla olan protein olduğu görülmüştür¹⁰¹¹⁰². Kemik morfogenezik proteinler hem osteoblast etkinliğini arttırarak osteogenezisi, hem de RANKL/osteoprotegerin yoluyla osteoklastogenezisi etkilemektedirler⁸.

KMP'ler kemik iç dengesi üzerinde birden fazla mekanizma ile etkili olmaktadır;

- 1) Farklılaşmamış mezenşim hücreleri ve osteoblastik hücreler üzerinde mitojenik etki yaparlar,
- 2) Kemiklerde alkalın fosfataz aktivitesini arttırırlar,
- 3) Monositler ve mezenkimal hücreler için kemotaktik hücre gibi fonksiyon görürler¹⁰³.

Tablo 2. Bazı KMP proteinleri ve fonksiyonları¹⁰⁴

KMP-2	Osteoindüksiyon, osteoblast farklılaşması ve apoptosis
KMP-3	Kemiklerde en çok bulunan KMP, osteogenez inhibisyonu
KMP-4	Osteoindüksiyon, akciğer ve göz gelişimi
KMP-5	Kondrogenezis
KMP-6	Osteoblast gelişimi, kondrogenezis
KMP-7	Osteogenezis, böbrek ve gözlerin gelişimi
KMP-8	Osteoindüksiyon
KMP-9	Sinir sistemi, hepatik retiküloendotel sistemi, hepatogenez
KMP-10	Kardiyak gelişim

Klinik çalışmalarda KMP-2 ve KMP-7'nin kemikle ilgili gecikmiş kaynaşma veya kaynaşmama gibi durumların tedavi ve yönetiminde faydalı olduğu gösterilmiştir¹⁰⁴.

Romatoid artritli hastaların eklem sıvılarında KMP seviyelerinde artış saptanmıştır¹⁰⁵. Diz OA'lı hastaların yapılan sinovyal sıvı incelemelerinde ise KMP-7 seviyesi kontrollere göre yüksek bulunmuştur¹⁰⁶. Yapılan başka bir çalışmada da, OA kartilajında KMP-7 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır¹⁰⁷. Honsawek ve ark.¹⁰⁶ yaptıkları bir çalışmada OA progresyonuyla KMP düzeyleri arasındaki ilişkiyi

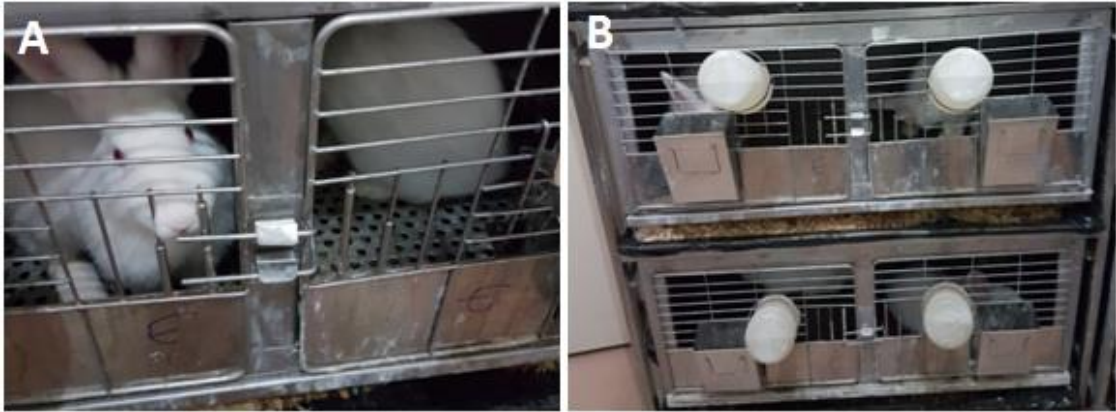
araştırmışlardır. Çalışmacılar diz OA'lı hasta grubunda plazma ve sinovyal sıvıda KMP-7 düzeylerini incelemiş, hastalığın şiddetini Kellgren-Lawrence'ın radyolojik sınıflandırmasına göre belirlemiş ve radyolojik progresyon ile serumdaki KMP-7 seviyeleri arasında pozitif bir bağlantı olduğunu saptamıştır. Literatürde belirtilen OA'lı dokulardaki KMP-2 seviyelerinin artışının kartilaj hasarına cevap olarak olabileceği düşünülmektedir⁹³. Artmış KMP-2 ve KMP-4 seviyelerinin OA'nın işareti olduğu bildirilmiştir. OA'nın şiddetinin değerlendirilmesinde ve artroplasti gereksiniminin tespitinde artan KMP seviyeleri önerilen bir belirteç olabileceği belirtilmiştir¹⁰⁸.



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06.11.2018 tarihli, 2018/34 dosya no'lu onayı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'nin 04.12.2018 tarih ve TDH-2019-8040 kodlu proje desteği ile KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Çalışmamız 13 adet 2.5-3 kg ağırlığında ergin erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yürütülmüştür (Resim 1a). Çalışma öncesi bütün tavşanlar sistemik enfeksiyon ve anatomik malformasyon bakımından muayene edilip değerlendirilmiştir. Tavşanlar bölmeli kafeslerde 21°C 'de, sürekli ılık ve temiz havası olan, 12 saat gündüz 12 saat gece olacak şekilde yapay aydınlatılabilen ve güneş alabilen bir ortamda barındırılmıştır. Tavşanlar, KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde ayrı ayrı kafeslerde ve aynı laboratuvar şartları altında barındırılmıştır (Resim 1b). Tavşanlar herhangi bir kısıtlama ve özel koşul uygulamaksızın su, taze yeşillik ve standart tavşan yemi ile beslenmiştir. 15 gün ortama alışma süresi ve stres düzeyinin en aza inmesi beklendikten sonra çalışmanın deney aşamasına başlanmıştır.



Resim 1. Çalışmada kullanılan tavşanlar ve tavşanların barındırılması. A) Yeni Zelanda erkek tavşanı. B) Tavşanların barındırılması.

5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

On üç adet ergin beyaz Yeni Zelanda erkek tavşanı rastgele olarak; sekiz tavşan Deney Grubu'nu, beş tavşan Kontrol Grubunu oluşturacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

Deney Grubu ($n=8$): Bu grupta bulunan sekiz adet tavşanın sağ TME'lerine 3 mg/ml'lik sodyum mono iyodoasetat (MIA) 50 µl'lik miktarlarda enjekte edildi. Deney grubunu oluşturan tavşanlarda enjeksiyon sonrası OA oluşması için literatürde belirtildiği gibi⁹¹ gereken dört haftalık süre beklendi. Bu gruptaki tavşanlardan 4. ve 6. haftalarda serum ve sinoviyal sıvı örneği alındı.

Kontrol Grubu ($n=5$): Bu gruptaki tavşanlara deney başlangıcında herhangi bir işlem uygulanmadı. Deneyin başlangıcından itibaren tavşanlardan 4. ve 6. haftalarda serum ve sinoviyal sıvı örneği alındı.

5.3. Deneye Hazırlık

Anestezi öncesi bütün tavşanlar tartıldı ve ağırlıkları belirlendi. 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 ekspozite edildi. Antisepsi için povidon iyot (Betadine® sol. Kansuk, Türkiye) solüsyon ile tavşanların TME bölgeleri cilt üzerinden silindi. Tavşanların TME'lerine enjeksiyon yaparken ağızları hafif açık tutmak amacıyla keser dişler arasına ağız açacağı yerleştirildi.

5.4. Sodyum Mono İodo Asetat Hazırlanması ve Enjeksiyon Protokolü

Sodyum mono iyodoasetat (MIA) (Sigma I 2 512–25G, St.Louis, MO, Amerika Birleşik Devletleri) %0.9'luk serum fizyolojik solüsyon ile karıştırılarak 21 tavşanın TME'lerine uygulamaya yetecek miktarda 3 mg/ml'lik solüsyon halinde KTÜ Biyokimya Laboratuvarında hassas terazi (Mettler Toledo, İsviçre) kullanılarak elde edildi (Resim 2a, Resim 2b).



Resim 2. Osteoartrit oluşturmak amacıyla kullanılan ajan ve ölçümü. A) Sodyum mono iodoasetat B) Hassas terazi ile MIA ölçümü.

Eklem içi enjeksiyonlarda 29 gauge'lık insülin enjektörü kullanıldı. İğnenin ucu, orbitanın inferior duvarının arkasından, temporal kemiğin zigomatik prosesinin altından, kondilin arkasından girilerek ve medio-anterior yönde hareket ettirilerek eklem boşluğuna girildi (Resim 3). Deney grubundaki tavşanların sağ TME'lerine, Güler ve ark.'nın⁹¹ tavşan TME'sinde deneysel OA oluşturmak için yaptıkları çalışmadaki MIA dozu referans alınarak 3mg/ml'lik MIA solüsyonu 50 µl'lik miktarda enjekte edildi. Kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmadı.



Resim 3. Tavşanların TME'lerine enjeksiyon yapılması

Deney grubunda osteoartrit oluşması amacı ile 4 hafta bekledikten sonra her iki gruptaki tavşanlardan 4. ve 6. haftalarda sinoviyal sıvı ve kulak veninden serum örneği alındı (Resim 4).



Resim 4. Sinoviyal sıvı ve serum örneği alınması

5.5. İmmünokimyasal Değerlendirme

5.5.1. Tavşan Kemik Morfogenik Protein-2 (KMP-2) Düzeylerinin Belirlenmesi

Tavşan serumlarında KMP-2 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (SinoGeneClon Biotech, Cat No: SG-0075Rb, Lot: 201905, China) kullanılarak belirlendi.

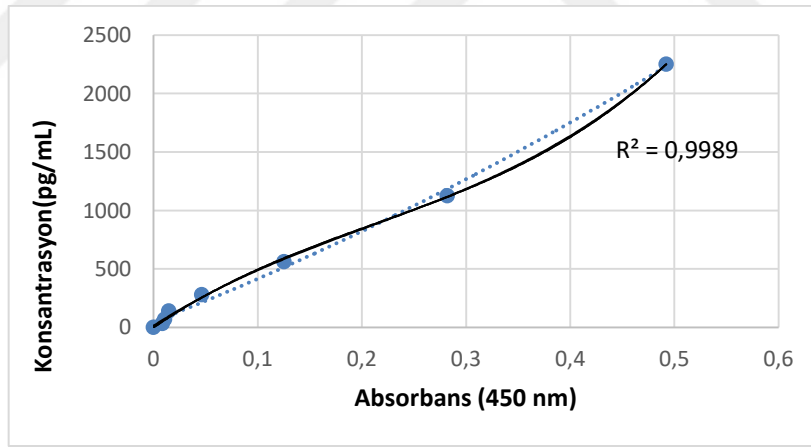
Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- KMP-2 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL standart ve 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi kuyucuklara eklendi. Kör kuyucuğuna streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmedi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40 µL numune diluenti, 10 µL numune ve 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa ilk önce 50 µL kromojen çözeltisi A sonrasında kromojen çözeltisi B eklendi. 37°C’de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.



Şekil 4. KMP-2 Standart Grafiği

5.5.2. Tavşan Kemik Morfogenik Protein-4 (KMP -4) Düzeylerinin Belirlenmesi

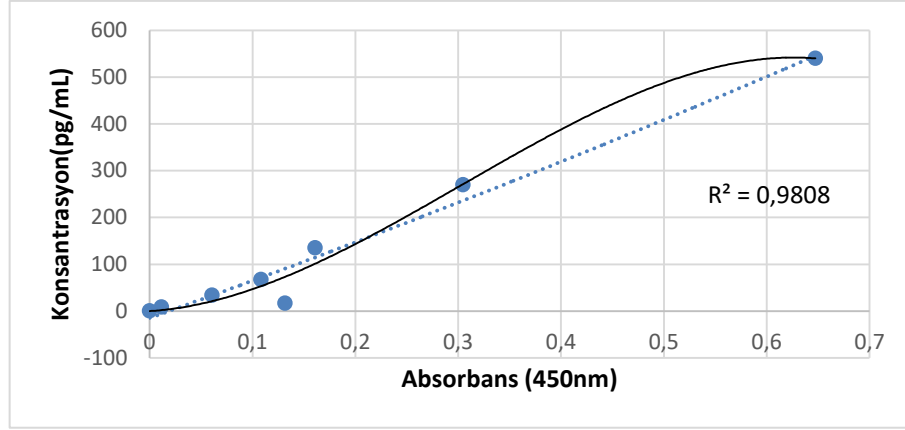
Tavşan serumlarında KMP-4 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (SinoGeneClon Biotech, Cat No: SG-0081Rb, Lot: 201905, China) kullanılarak belirlendi.

Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- KMP-4 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL standart ve 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi kuyucuklara eklendi. Kör kuyucuğuna streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmedi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40 µL numune dilüenti, 10 µL numune ve 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa ilk önce 50 µL kromojen çözeltisi A sonrasında kromojen çözeltisi B eklendi. 37°C'de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.



Şekil 5. KMP-4 Standart Grafiği

5.5.3. Tavşan Kemik Morfogenik Protein-7 (KMP -7) Düzeylerinin Belirlenmesi

Tavşan serumlarında KMP-7 seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (SinoGeneClon Biotech, Cat No: SG-0080Rb, Lot: 201905, China) kullanılarak belirlendi.

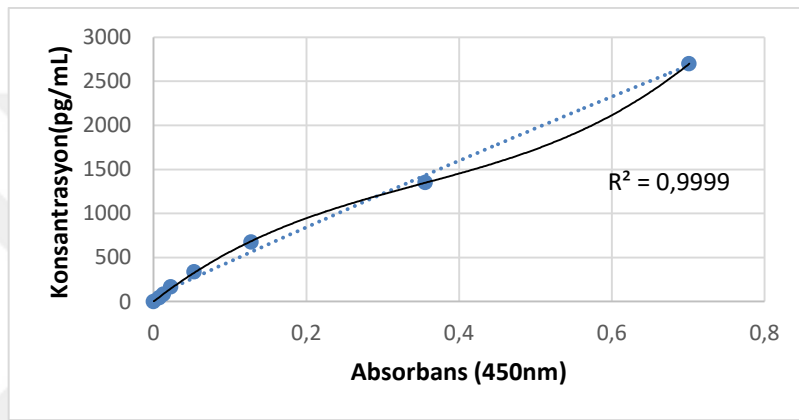
Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C'deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- KMP-7 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL standart ve 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi kuyucuklara eklendi. Kör kuyucuğuna streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmedi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40 µL numune dilüenti, 10 µL numune ve 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa ilk önce 50 µL kromojen çözeltisi A sonrasında kromojen çözeltisi B eklendi. 37°C'de karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

- Standartların rengi maviye döner dönmez her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbensları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.



Şekil 6. KMP-7 Standart Grafiği

5.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler önce MS-Excel ortamına işlendi. Burada gruplandırmalar ve değerlendirmeler yapıldı. Verilerin istatistiksel analizleri için ise IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş t testi, Wilcoxon İşaret Sıralamalar testi kullanıldı. Bağımsız iki grup degerlendirmelerinde ise Student t testi ile Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya alınan hiçbir tavşan enfeksiyon veya başka bir nedenle ölmedi. Bu nedenle çalışma dışı bırakılan hayvan olmadı. Çalışmada 8 deney, 5 kontrol grubu olmak üzere toplam 13 tavşanın serum ve sinoviyal sıvısındaki KMP-2, 4, 7 değerleri 4. ve 6. haftalarda ELİSA testi ile incelendi.

Deney ve kontrol gruplarının 4. ve 6. haftalardaki serum KMP-2 değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. KMP-2 4. ve 6. hafta serum değerleri (pg/mL)

	4. hafta	6. hafta
Denek 1	448,00	610,50
Denek 2	752,50	330,00
Denek 3	314,50	296,00
Denek 4	487,00	284,00
Denek 5	220,50	418,50
Denek 6	331,00	772,50
Denek 7	485,50	647,00
Denek 8	316,50	714,50
Kontrol 1	240,50	300,00
Kontrol 2	337,50	747,00
Kontrol 3	207,50	466,00
Kontrol 4	331,00	383,00
Kontrol 5	591,00	382,50

Deney ve kontrol gruplarının 4. ve 6. haftalardaki sinoviyal sıvı KMP-2 değerleri Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. KMP-2 4. ve 6. hafta eklem sıvısı değerleri (pg/mL)

	4. hafta	6. hafta
Denek 1	463,00	678,00
Denek 2	585,00	763,00
Denek 3	645,00	662,00
Denek 4	627,00	632,00
Denek 5	656,00	770,00
Denek 6	467,00	719,00
Denek 7	608,00	687,00
Denek 8	435,00	514,00
Kontrol 1	770,00	668,00
Kontrol 2	577,00	572,00
Kontrol 3	657,00	498,00
Kontrol 4	735,00	712,00
Kontrol 5	653,00	786,00

Deney ve kontrol gruplarının 4. ve 6. haftalardaki serum KMP-4 değerleri Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. KMP-4 4. ve 6. hafta serum değerleri (pg/mL)

	4. hafta	6. hafta
Denek 1	269,00	215,00
Denek 2	107,00	122,00
Denek 3	101,50	159,50
Denek 4	113,00	140,00
Denek 5	58,00	191,50
Denek 6	62,50	113,00
Denek 7	78,00	258,50
Denek 8	64,50	265,50
Kontrol 1	78,00	171,50
Kontrol 2	72,00	140,50
Kontrol 3	92,00	157,00
Kontrol 4	80,00	130,00
Kontrol 5	207,00	158,00

Deney ve kontrol gruplarının 4. ve 6. haftalardaki sinoviyal sıvı KMP-4 değerleri Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. KMP-4 4. ve 6. hafta sinoviyal sıvı değerleri (pg/mL)

	4. hafta	6. hafta
Denek 1	209,00	391,00
Denek 2	220,00	449,00
Denek 3	252,00	422,00
Denek 4	290,00	250,00
Denek 5	355,00	290,00
Denek 6	463,00	280,00
Denek 7	388,00	208,00
Denek 8	457,00	242,00
Kontrol 1	329,00	390,00
Kontrol 2	360,00	225,00
Kontrol 3	280,00	320,00
Kontrol 4	99,00	384,00
Kontrol 5	307,00	325,00

Deney ve kontrol gruplarının 4. ve 6. haftalardaki serum KMP-7 değerleri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. KMP-7 4. ve 6. hafta serum değerleri (pg/mL)

	4. hafta	6. hafta
Denek 1	1230,50	706,00
Denek 2	1344,00	602,00
Denek 3	469,00	529,50
Denek 4	517,50	391,50
Denek 5	366,50	1074,50
Denek 6	459,50	1106,50
Denek 7	408,00	1893,50
Denek 8	751,50	638,50
Kontrol 1	430,00	1776,00
Kontrol 2	477,50	1144,50
Kontrol 3	641,50	2297,50
Kontrol 4	641,50	552,00
Kontrol 5	1275,00	849,50

Deney ve kontrol gruplarının 4. ve 6. haftalardaki sinoviyal sıvı KMP-7 değerleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. KMP-7 4. ve 6. hafta sinoviyal sıvı değerleri (pg/mL)

	4. hafta	6. hafta
Denek 1	2002,00	1161,00
Denek 2	2117,00	1675,00
Denek 3	1673,00	1845,00
Denek 4	1777,00	1786,00
Denek 5	1110,00	1858,00
Denek 6	2537,00	2586,00
Denek 7	1460,00	2848,00
Denek 8	1351,00	2853,00
Kontrol 1	1374,00	1471,00
Kontrol 2	1943,00	2305,00
Kontrol 3	2379,00	2872,00
Kontrol 4	2325,00	2377,00
Kontrol 5	953,00	2420,00

6.1. Gruplara Ait İstatistiksel Analiz Bulguları

Yapılan t testi sonucuna göre 4. haftada KMP-2 serum değerleri incelendiğinde deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p= 0,410).

Yapılan t testi sonucuna göre 6. haftada KMP-2 serum değerleri incelendiğinde deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p= 0,632) (Tablo 9).

Tablo 9. 4. ve 6. hafta KMP-2 serum değerleri

	Grup	KMP-2	P
4. Hafta	Deney	*419.44 ± 164.61	0.410**
	Kontrol	*341.50 ± 150.44	
6. Hafta	Deney	*509.13±199.01	0.632**
	Kontrol	*455.70±173.10	

*: Ortalama± Standart sapma , **: Student t testi

Yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre 4. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-4 serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,826) (Tablo 10).

Yapılan t testi sonucuna göre 6. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-4 serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,188) (Tablo 10).

Tablo 10. 4. ve 6. hafta KMP-4 serum değerleri

	Grup	KMP-4	P
4. Hafta	Deney	*106.69±69.01	0.826***
	Kontrol	*105.80±57.04	
6. Hafta	Deney	*183.13±59.31	0.188**
	Kontrol	*151.40±16.25	

*: Ortalama± Standart sapma , **: Student t testi, *** : Mann Whitney U testi

Yapılan Mann Whitney U testi sonucuna göre 4. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-7 serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,660).

Yapılan t testi sonucuna göre 6. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-7 serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,192) (Tablo 11).

Tablo 11. 4. ve 6. hafta KMP-7 serum değerleri

	Grup	KMP-7	P
4. Hafta	Deney	*693.31±385.35	0.660***
	Kontrol	*693.10±338.98	
6. Hafta	Deney	*867.75±484.40	0,192**
	Kontrol	*1323.90±708.05	

*: Ortalama± Standart sapma , **: Student t testi, *** : Mann Whitney U testi

Yapılan t testi sonucuna göre 4. haftada sinoviyal sıvı KMP-2 değeri deney grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,034).

Yapılan t testi sonucuna göre 6. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-2 sinoviyal sıvı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,578) (Tablo 12).

Tablo 12. 4. ve 6. hafta KMP-2 sinoviyal sıvı değerleri

	Grup	KMP-2	P
4. Hafta	Deney	*560.75± 90.66	0.034**
	Kontrol	*678.40±75.80	
6. Hafta	Deney	*678.13±81.70	0.578**
	Kontrol	*647.20±113.81	

*: Ortalama± Standart sapma , **: Student t testi

Yapılan t testi sonucuna göre 4. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-4 sinoviyal sıvı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,371).

Yapılan t testi sonucuna göre 6. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-4 sinoviyal sıvı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,800) (Tablo 13).

Tablo 13. 4. ve 6. hafta KMP-4 sinoviyal sıvı değerleri

	Grup	KMP-4	P
4. Hafta	Deney	*329.25±101.58	0.371**
	Kontrol	*275±102.67	
6. Hafta	Deney	*316.50±91.04	0.800**
	Kontrol	*328.80±66.44	

*: Ortalama± Standart sapma , **: Student t testi

Yapılan t testi sonucuna göre 4. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-7 sinoviyal sıvı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,892$).

Yapılan t testi sonucuna göre 6. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-7 sinoviyal sıvı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,532$) (Tablo 14).

Tablo 14. 4. ve 6. hafta KMP-7 sinoviyal sıvı değerleri

	Grup	KMP-7	P
4. Hafta	Deney	*1753.38±459.35	0.892**
	Kontrol	*1794.80±618.48	
6. Hafta	Deney	*2076.50±614.45	0.532**
	Kontrol	*2289±508.47	

*: Ortalama± Standart sapma , **: Student t testi

Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde; yapılan t testi sonucuna göre Deney grupları üzerinde 4. hafta serum KMP-2 değerleri ile 6. hafta serum KMP-2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülme de 6. Haftada KMP-2 seviyesi daha yüksek bulunmuştur ($p=0,415$).

Yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar testi sonucuna göre Deney grupları üzerinde 4. hafta serum KMP-4 değerleri ile 6. hafta serum KMP-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,049$).

Yapılan Wilcoxon İşaretli Sıralar testi sonucuna göre Deney grupları üzerinde 4. hafta serum KMP-7 değerleri ile 6. hafta serum KMP-7 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmesi de 6. Haftada KMP-7 seviyesi daha yüksek bulunmuştur (p=0,779) (Tablo 15).

Tablo 15. 4. ve 6. haftalarda deney grubu serum KMP-2,4,7 değerleri

	KMP-2	KMP-4	KMP-7
4. Hafta	*419.44± 164.61	** 89.75 (269-58)	** 493.25 (1344-366.50)
6. Hafta	*509.13±199.01	** 175.50 (265.50-113)	** 672.25 (1893.50-391.50)
P değeri	***0.415	**** 0.049	**** 0.779

*: Ortalama± Standart sapma, ** Medyan (max-min), *** Eşleştirilmiş t testi, **** Wilcoxon İşaretli Sıralamalar testi

Yapılan t testi sonucuna göre Deney grupları üzerinde 4. hafta sinoviyal sıvı KMP-2 değerleri ile 6. hafta sinoviyal sıvı KMP-2 değerleri incelenmiş ve 6. haftada KMP-2 değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,008).

Yapılan t testi sonucuna göre Deney grupları üzerinde 4. hafta sinoviyal sıvı KMP-4 değerleri ile 6. hafta sinoviyal sıvı KMP-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. (p=0,848).

Yapılan t testi sonucuna göre Deney grupları üzerinde 4. hafta sinoviyal sıvı KMP-7 değerleri ile 6. hafta sinoviyal sıvı KMP-7 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmesi de 6. haftada KMP-7 seviyesi daha yüksek görülmüştür (p=0,308) (Tablo 16).

Tablo 16. 4. ve 6. haftalarda deney grubu sinoviyal sıvı KMP-2,4,7 değerleri

	KMP-2	KMP-4	KMP-7
4. Hafta	* 560.75± 90.662	* 329.25±101.579	* 1753.38±459.352
6. Hafta	* 678.13±81.695	*316.50±91.038	*2076.50±614.448
P değeri	**0.008	**0.848	**0.308

*: Ortalama± Standart sapma, **: Bağımlı Gruplarda Eşleştirilmiş t testi

7. TARTIŞMA

TME; dış kulak yolunun önünde, temporal kemiğin glenoid fossası ile mandibular kondil tarafından meydana getirilen diartrodial bir eklemdir³. Fonksiyon esnasında rotasyon ve translasyon yapan her iki eklem birlikte fonksiyon görmektedir.

TME'nin kranium ile çift taraflı artikülasyon yapması, mevcut oklüzyonun eklem hareketini ve kondil pozisyonunu etkilemesi, artiküler yüzeylerin hyalin kartilaj yerine fibrokartilaj yapıda olması gibi özellikleri onu diğer sinoviyal eklemlerden farklı kılmaktadır. Glenoid fossa, artiküler eminens ve kondil TME'nin sert dokularını oluştururken; eklem diski, retrodiskal dokular, eklem kapsülü ve eklem ligamanları eklemin yumuşak dokularını oluşturmaktadır³.

Diğer eklemlerden daha farklı olan bu anatomik özellikler TME'yi ve hastalıklarını özel kılmaktadır.

TME bozukluklarından olan OA kartilaj bozulmasında ilerleme, subkondral kemikte remodeling, sinovitis ve kronik ağrı ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanabilir⁵⁴. TME OA'sının patogenezi biyomekanik, biyokimyasal, enflamatuar ve immünolojik reaksiyonların etkisiyle, eklem kartilajında fokal ve ilerleyici yıkım ile başlayan, subkondral kemikte ve eklem yapılarında patolojik değişikliklere sebep olabilen bir hastalık şeklinde tanımlanmaktadır⁵⁷.

TME'de görülen OA, vücuttaki diğer sinoviyal eklemlerde olduğu gibi sinoviyal inflamasyona sebep olarak ilerleyen kartilaj dejenerasyonuna, kemiklerde ekspoz alanlara, eklemden bozulmalara ve ağrıya neden olmaktadır⁸⁹.

TME OA'sının etiyolojisi net olarak belli olmasa da çeşitli araştırmacılar maloklüzyon, çene asimetrisi, kasların fazla çalışması gibi faktörleri TME OA tutulumu için predispozan faktör olarak belirtmektedir⁴. Temporomandibular eklem OA'sında bozulmuş kondiler kartilajın durumu net değildir. Bu konuda görüşler inflamasyon ve subkondral kemikte görülen remodeling üzerine olmasına karşın TME OA tutulumu patogenezi hala tartışmalıdır⁵⁴.

Eklem içi düzensizlikler ile OA'nın, birbirinin neden sonucu olmamakla birlikte birbirleriyle ilişkili oldukları düşünülmektedir. Örneğin bir çok otör disk deplasmanının OA'in sonucu veya OA'ya eşlik eden bir olay olabileceğini düşünmektedir⁵⁷⁸¹.

Literatürde bulunan bazı otopsi çalışmalarında TME’de iç düzensizlik bulunmadan da OA görülebildiğini göstermiştir⁵⁷.

Osteoartrit sıklığının belirlenmesi, OA’nın klinik belirtileri ile eklemden meydana gelen yapısal değişiklikler arasında herhangi bir ilişki bulunmamasından dolayı zordur. TME’de OA insidansı; klinik kriterler göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda %8 ile %18¹⁰⁹, radyolojik olarak değerlendirilen çalışmalarda %14 ile %44¹¹⁰, mikroskopik ve makroskopik olarak incelenen çalışmalarda ise %22 ile %84 arasında bildirilmektedir¹¹¹. Bu bilgiler ışığında toplumda TME OA’sında tedavi yaklaşımlarının önemi de ortaya çıkmaktadır.

Literatürde çeşitli sistemik ve lokal faktörlerin artiküler yapılarda adaptif kapasitenin bozulmasına neden olarak, OA’nın patogenezinde etkili olabileceği bildirilmektedir⁴. Osteoartrit patogenezinin belirlenmesinde insanlardaki mekanizmaya benzer deneysel osteoartritik modeller kullanılmaktadır¹¹². Eklemi meydana getiren dokulardaki değişiklikleri ve bu değişiklikleri etkileyen faktörleri belirlemede ve tedavi seçeneklerinin etkinliğini değerlendirmede deneysel modellerin faydalı olduğu bildirilmektedir¹¹³.

TME OA’sında klinik ve radyolojik bulgularının incelendiği birçok çalışma olmasına rağmen, OA’nın erken döneminde kartilaj değişikliklerinin radyolojik olarak belirlenememesi ve dejeneratif değişikliklerinin geç dönemde izlenebilmesi nedeniyle, klinik ve radyolojik bulgular arasında bir ilişkinin kurulmasının güç olduğu savunulmaktadır¹¹⁴. Bu sebeple, klinik ve radyolojik geç dönem bulguları öncesi hastalığın tanısında yardımcı olabilecek objektif bulgulara ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde bu konuyla ilgili eksikliğin giderilmesi amacıyla, çalışmamızda deneysel OA modelleri oluşturularak, OA’nın varlığını ve şiddetini alternatif minimal invaziv bir metodla tespit edebilmek için serum ve sinoviyal sıvı kemik morfogenezik protein düzeyleri immüno-histokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

Osteoartrit, kollajen ve proteoglikan gibi matriks protein kaybıyla karakterizedir⁹³. OA’da erken dönemde kemik rezorpsiyonu artarken, geç dönemde kemik remodelasyonu ile subkondral kemik kalınlaşarak skleroz oluşur⁹³. Büyüme faktörlerinden biri olan DBF- β ’nın, hayvan modellerinde osteofit oluşumunda önemli bir rol oynadığı ve insan osteoartrit kartilajında da ifade edildiği gösterilmiştir¹¹⁵.

KMP'ler düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir ve DBF- β grubundandır¹⁰⁵. Normal fizyolojik süreçlerde önemli işlevlere sahip olmalarının yanında, KMP sinyallerindeki regülasyon bozukluğu ciddi patofizyolojik sonuçlara sebep olabilmektedir. Kemik morfogenezik protein miktarlarındaki değişimlerin pek çok malign hastalık türüyle de ilişkili olduğu bulunmuştur¹¹⁶. Ayrıca romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında KMP düzeylerinde artış saptanmıştır¹⁰⁵. KMP-2, 4, 7 ve 9'un intramembranöz ve encondral kemikleşmeyi uyardığı, KMP-2, 6 ve 9'un daha çok mezenşim kaynaklı hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir¹⁰⁸. KMP-7 (osteogenezik protein-1), kartilaj matriks proteinlerini, proteoglikan ve kollajen sentezini uyarak ve IL-1'in yıkıcı etkilerini önleyerek kartilaj üzerine anabolik etki göstermektedir⁹. Terapotik olarak spinal kırıklardan sonra yapılan kırık ameliyatlarında kemik oluşumunu hızlandırmada ve spinal füzyon ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaktadır¹¹⁷. Ayrıca hayvanlarda da eklem kartilaj defektleri, dejeneratif intervertebral disklere KMP-7 uygulandığında disk yüksekliğinde artış ve defektlerde küçülme saptanmıştır¹¹⁸. Etkilerini, mezenkimal hücrelerden osteogenezisi ya da kondrogenezisi uyarak gösterdikleri düşünülmektedir¹¹⁷.

KMP'ler kemik dokunun dışında, başta böbrek olmak üzere birçok dokudan sentezlendiği için plazma ve idrardaki düzeyleri sadece kemik/kartilaj patolojilerinden etkilenmeyebilir, KMP-6 ve 7 başta olmak üzere KMP'lerin serum ve idrardaki düzeyleri özellikle böbrek patolojilerinden etkilenmektedir⁶. Bu nedenle bizim çalışmamızda seruma ilave olarak lokal bölgeden yani sinoviyal sıvıdan da analizler yapılmıştır.

OA'lı hastalarda plazma ve sinoviyal sıvıda KMP düzeylerinin araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, yapılan bir pilot çalışmada diz eklemi OA'sı bulunan hastaların plazma ve sinoviyal sıvılarında KMP-7 düzeyleri incelenmiş, hastalığın şiddeti arttıkça KMP-7 düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir¹⁰⁶. Çalışmacılar hastalığın şiddeti ile KMP-7 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.

Hayvan modelleri OA tedavi metodu ve anti-osteoartrit ilaçların etkisinin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Osteoartrit modelinin oluşturulması amacıyla, biyomekanik modeller ve dejeneratif değişiklikleri tetikleyen yapısal

modeller tercih edilmektedir⁸⁹. Bu modeller eklem bölgesinde oluşturulmuş OA patogenezi anlamayı ve dejenerasyon olayını kapsayan temel mekanizmayı görebilmeye olanak sağlamaktadır⁸⁹. Disk deplasmanı¹¹⁹, disk perforasyonu¹¹² ve diskektomi¹²⁰ modelleri disk bozulmaları ve dejeneratif değışikliklerin sebep sonuç ilişkisini ortaya çıkarmak amacıyla ilk defa kullanılan metodlar olmuştur⁸⁹.

İnsanda görülen TME OA tutulumuna benzeyen modeller oluşturmak amacıyla intra artiküler olarak uygulanan ve artiküler hücreleri hedef alan MIA¹²¹, interlokin 1, TNF- α ¹²² kullanılmaktadır. Ayrıca ekstrasellüler matriks komponentlerine etki eden kollajenaz¹²³, papain¹²⁴ ve fibronektin¹²⁵ gibi ajanların kullanıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Çalışmamızda özellikle TME bölgesi hastalıklarında literatürde sıklıkla tercih edilen MIA tercih edilmiştir. MIA'nın biyolojik etkisi kondrositlerin glikolitik metabolizmasını inhibe etmesi yönündedir^{121,124}. Bunun sonucunda kondrositlerde hücre ölümü görülmektedir ve OA oluşmaktadır.

Literatürde MIA'nın eklemlerde osteoartritte görülen değışiklikleri oluşturduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin ratların diz eklemlerine intra-artiküler uygulanan MIA enjeksiyonu sonrası OA bulgusu olarak rat diz eklemlerinde proteoglikan kaybı, kartilaj dejenerasyonu, osteofit formasyonu oluştuğu, ratlarda hareket ve yürüme gibi fonksiyon bozuklukları oluştuğu gösterilmiştir^{121,126}. Wang XD ve ark.⁶⁷ 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada dişi ratların TME'lerine MIA enjeksiyonu yapıp dört hafta sonra eklemleri incelediklerinde OA benzeri lezyonlarından kondrositlerde apoptozis, kartilaj matriksinde bozulmalar, osteofit formasyonu, fibrozis, subkondral kemikte sklerozis görmüştür.

Cledes ve ark.⁸⁹ OA dejenerasyon mekanizmasını incelemek amaçlı yaptıkları çalışmada, 8 adet Yeni Zelanda tavşanına bilateral olarak MIA uygulamışlardır, 4 adet tavşana enjeksiyon yapmayarak kontrol grubu olarak kullanmışlardır. Otörler 10., 20., 30. ve 40. günlerde kurifiye ettikleri tavşanları histolojik olarak incelemişlerdir. Çalışmada Cledes ve ark.⁸⁹ MIA'ya cevap olarak lezyon periferinde fibrilasyon ve inceleme, subkondral kemik yüzeylerinin kısmen yok olduğu alanlarda kondrosit migrasyonu görmüşlerdir. Aynı çalışmada ekstrasellüler matrikste bulunan kondrosit kümelerinin ve prekondrositlerin nekrotik kemiğin altına ve etrafına toplandığı görülmüştür⁸⁹.

Güler ve ark.⁹¹ 12 Yeni Zelanda tavşanına artrosentez tekniği ile farklı konsantrasyonlarda 50 μ l (1.5, 2.0, 2.5, 3.0 mg/ml) MIA uygulayıp 2., 4., 6. haftalarda bilgisayarlı tomografideki radyolojik değişiklikleri ve aynı zamanda histolojik değişiklikleri incelenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda artrosentez tekniği kullanılarak yapılan MIA'nın intraartiküler enjeksiyonunun insan OA'sına benzer subkondral kemik lezyonları ile beraber artiküler kartilaj hasarına neden olduğu belirtilmiştir. OA modelleri kartilaj hasarı ve kemikte oluşan değişiklikler arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir. Tavşan TME'sinde erken osteoartritik değişiklikler 3 mg/ml MIA konsantrasyonunda 4 hafta sonra ortaya çıkmıştır. Lezyonların çoğunlukla anterior ve santral bölgede olduğu, osteokondral birleşmede bozulma, kondrositlerde kümeleşme ve subkondral kemikte trabeküler yapıda artma gözlenmiştir. Çalışmada artrosentez tekniği ile MIA enjeksiyonunun tavşan TME'sinde osteoartritik lezyon oluşturmada hızlı ve minimal invaziv olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da tavşanlarda deneysel OA modeli oluşturmak için Güler ve ark.⁹¹ uyguladığı protokol kullanılmıştır.

Çalışmamızda yetişkin erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı tercih edilmiştir. Bu tür, bu çalışmanın yapılabilmesi için uygun anatomiye sahip ve filogenetik olarak en düşük olanıdır. Ayrıca tercih edilen bu tür insandaki TME OA durumunu taklit etmek için uygun bir fizyolojik model oluşturmaktadır. Kemik ve eklem kartilajı üzerine hormonal etkinin olmaması için çalışmamızda erkek tavşan tercih edilmiştir. Literatüre bakıldığında birçok çalışmada erkek hayvanların tercih edildiği görülmektedir¹¹²⁸⁹.

Çalışmamıza istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunabilmesi ve etik kurallar göz önüne alınarak 13 adet ergin beyaz Yeni Zelanda erkek tavşanı kullanılmıştır. Rastgele olarak; 5 tavşan Kontrol Grubu'nu, 8 tavşan Çalışma Grubu'nu oluşturacak şekilde tavşanlar iki gruba ayrılmıştır. Literatürde çalışma grupları altı ila sekiz deney hayvanından oluşan çalışmalar bulunmaktadır¹²¹¹²⁷¹²⁸.

Deneysel OA oluşturmak amacıyla intra-artiküler MIA uygulaması öncesi tavşanlara genel anestezi sağlaması amacıyla literatürle uyumlu olarak ketamin hidroklorür ve ksilazin karışımı tavşanlara intra musküler enjeksiyonla uygulanmıştır¹²⁹. Tavşanlarda genel anestezi sonrası herhangi bir anestezi komplikasyonu ile karşılaşılmamıştır.

Çalışmamızda Güler ve ark.'nın çalışmasında elde ettikleri sonuçlara dayanılarak intraartiküler uygulanacak MIA dozu 3mg/ml olarak belirlenmiştir. Deney Grubu'ndaki sekiz adet tavşanın sağ eklemine 3 mg/ml'lik 50µl MIA solüsyonu artrosentez tekniği ile uygulanmış, Kontrol Grubu'ndaki tavşanlara herhangi bir işlem yapılmamıştır. OA oluşumu için 4 hafta beklenmesinin ardından her iki gruptaki tavşanlardan 4. ve 6. haftalarda aspirasyon ile sağ TME'den eklem sıvısı ve kulak veninden serum örneği alınmıştır. Alınan örneklerdeki KMP seviyeleri ELİSA ile değerlendirilmiştir. Böylece KMP'lerin değişen seviyelerinin OA'daki rolü değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda 4. ve 6. Haftada KMP-2,4,7 serum değerleri incelendiğinde deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). KMP sentezindeki lokal artışların serumda tespit edilmesi, biyolojik sıvılardaki miktarı göstermekte ve hastalığın gelişimi ve prognozu izlemeyi mümkün kılabilir. Ancak bizim çalışmamızda tavşan eklemine meydana getirilen OA'da hem eklem vücutun diğer eklemlerine göre küçük oluşu hem de OA ile birlikte geçirilen sürenin kısa oluşu nedeniyle KMP'lerdeki potansiyel artışın henüz serumda anlamlılık yaratacak seviyeye gelmediğini düşündürmektedir. Ayrıca etik nedenlerden dolayı örneklem sayısının az olmasının da bu sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 4. haftada deney grubu KMP-2 sinoviyal sıvı değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,034$). Bundan farklı olarak 6. haftada ise deney grubunda KMP-2 seviyesi kontrol grubundan daha yüksek görülse de deney ve kontrol grupları arasında KMP-2 sinoviyal sıvı değerleri arasında 6. haftada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,578$). Sinoviyal sıvı KMP-2 değerinin deney grubunda kontrol grubuna kıyasla 4. haftada düşük çıkıp 6. haftada yükselmesi zaman geçtikçe OA'nın şiddetinin arttığını düşündürmektedir. Artan OA sebebiyle tamir mekanizmasının devreye girmesiyle bölgedeki lokal hücrelerden, osteositlerden ve kondrositlerden KMP-2 salınımının arttığı düşünülmektedir. Ayrıca zamana bağlı olarak yıkım şiddetinin artmasıyla ekstrasellüler matriksteki KMP-2'lerin ortama serbestleştiği düşünülebilir.

In vitro deneyler ve hayvan deneylerinde KMP-7'nin kartilaj defektlerinde rejenerasyona yardımcı olduğu gösterilmiştir¹³⁰. Honsawek ve ark¹⁰⁶. diz eklemine OA bulunan hastalarda yaptıkları çalışmada sinoviyal sıvıda KMP-7 düzeyini kontrollere göre yüksek bulmuşlardır. Bozkurt ve ark¹³¹ ise yaptıkları çalışmada serum KMP-7 düzeylerini anlamlı olmamakla beraber OA grubunda daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise deney grubunda serum ve sinoviyal sıvı KMP-7 düzeyleri 6. haftada anlamlı olmamakla beraber 4. haftaya göre daha yüksek bulunmuştur. Bu artışın hücre dışı matrikste bulunan KMP-7'nin serbest kalması veya artan üretim sebebiyle olabileceği düşünülmektedir. İkinci olarak da lokal dokulardaki sinoviyal hücrelerden ve kondrositlerden de otokrin-parakrin etkiyle endojen KMP-7 salınımının meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir.

Hayvan deneylerinde, KMP-4'ün başlıca hipertrofik kartilajda eksprese edildiği, KMP-6'nın da kondrosit maturasyonunu başlatan otokrin bir faktör olduğu ve prehipertrofik ile hipertrofik kartilajda eksprese edildiği gösterilmiştir¹³². Başka bir çalışmada ise OA'lı hastaların serumunda KMP-6, idrarında ise KMP-4 ve 6 düzeyi yüksek bulunmuştur¹³¹. Bizim çalışmamızda da serum ve sinoviyal sıvı KMP-4 düzeyleri anlamlı olmamakla beraber OA grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda Deney Grubu kendi içinde karşılaştırıldığında 4. ve 6. hafta serum KMP-2,4,7 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmamızda Deney Grubu kendi içinde karşılaştırıldığında 4. ve 6. hafta sinoviyal sıvı KMP-2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,008$). KMP-2 seviyesi 6. haftada anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. OA sebebiyle yapım mekanizmalarının devreye girmesiyle sinoviyal membrandan ve sinoviyal hücrelerden salınan KMP-2'nin doğrudan sinoviyal sıvıya verilmesiyle bu artışın meydana geldiği düşünülmektedir. Ayrıca kartilajdaki kondrositlerden de tamir amacıyla KMP-2 salınımının arttığı düşünülmektedir. Aynı dönem sinoviyal sıvı KMP-4 ve 7 değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Bozkurt ve ark.¹³¹ 37 kalça eklemi gonartroz hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada serum ve idrar örneklerini değerlendirmişlerdir. Eliza ile yaptıkları değerlendirmede çalışmacılar hasta grubunda serum DBF β -1 ve KMP-6

seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da DBF- β ailesinin üyeleri olan KMP-2 ve KMP-4 seviyeleri serumda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur.

Merrihew ve ark.¹⁰⁷ yaptıkları çalışmada kartilajdaki KMP-7 düzeyini incelemişler ve dejeneratif değişiklikler arttıkça KMP-7 seviyesinin düştüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak KMP-7 seviyeleri OA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunsada istatistiksel olarak anlamlı değildir. OA grubunda yıkımda rol oynayan sitokinlerin ve antagonist reseptörlerin KMP-7 seviyelerinde antagonist etki yaparak azalmaya sebep olabileceği düşünülmektedir.

Albilia ve ark.¹⁰⁸ yaptıkları çalışmada 30 artroplasti (15 kalça eklemi, 15 TME) hastası ile 120 sağlıklı gönüllünün serum örneklerinde KMP-2,4,7 seviyelerini incelemişlerdir. Çalışmacılar artroplasti grubunda serumda KMP-2 ve KMP-4 seviyelerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da serumda KMP-2 ve KMP-4 seviyelerinde artış görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diz eklemının TME'ye göre daha geniş bir alan olması ve bu sebeple diz ekleminde meydana gelen OA'nın biyobelirteçlerde daha fazla değişikliğe sebep olabilmesi bu farkın oluşmasında rol oynayabilir.

Bramlage ve ark.¹³³ 23 romatoid artrit (RA) ve 22 OA hastasının sinoviyal doku KMP-4 ve KMP-5 değerlerini 17 sağlıklı sinoviyal doku ile karşılaştırmıştır. OA ve RA hastalarında KMP-4 ve KMP-5 salınımını anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak sinoviyal sıvı KMP-4 seviyesi OA grubunda 6. haftada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda 4. ve 6. hafta değerlendirilmeleri yapıldığı için bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun süreli OA takiplerinde daha anlamlı sonuçların çıkabileceği düşünülebilir. KMP-4 ve KMP-5 seviyelerindeki bu azalma kronik eklem hastalıklarında eklem içi hemostazdaki dengesizliğe yeni bir görüş sunabilir.

Liu ve ark.¹³⁴ yaptıkları çalışmalarında 37 diz OA hastası ile 20 sağlıklı hastayı karşılaştırarak serum ve sinoviyal sıvı KMP-2 seviyelerini incelemişlerdir. Çalışmacılar OA hastalarını hastalığın şiddetine göre sınıflandırarak yaptıkları ölçümlerde hastalığın şiddeti arttıkça serumda ve sinoviyal sıvıda KMP-2 seviyelerinin de arttığını bildirmişlerdir. Yine çalışmacılar sinoviyal sıvıdaki artışın seruma göre daha yüksek

olduğunu bildirerek bunun KMP-2'nin endojen olarak sinoviyal hücrelerden ve artiküler kartilajdan salgılanmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise sinoviyal sıvıda KMP-2 değeri 4. haftada düşük bulunurken 6. haftada anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine çalışmamızda deney grubunda kontrol grubuna göre serum KMP-2 değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Liu ve ark¹³⁴'nın çalışmasına benzer olarak daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde OA'da KMP değerleri ölçümüyle ilgili benzer çalışmalar arasında zıt sonuçların da olduğu görülmektedir. Honsawek ve ark¹⁰⁶ yaptıkları çalışmada KMP-7 seviyelerinin serumda daha yüksek olduğunu bildirirken Liu ve ark¹³⁴ sinoviyal sıvıda daha yüksek olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da örneklem sayımızın etik nedenlerden dolayı düşük tutulması, takip süremizin kısa olması, çalışılan tür farklılığı, tavşan TME'sinin küçük hacimde olması gibi kısıtlamaların da bu farklılıklara sebep olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca KMP değerlerinin vücuttaki birçok yapım ve yıkım olaylarından etkilenmesi, literatürde kullanılan ELİSA kitlerinin hassasiyet derecelerinin farklı olması gibi sebeplerin de bu farklılıklara sebep olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde çeşitli eklemlerde KMP seviyelerini inceleyen, bazı KMP türlerinin tedavideki etkinliğini değerlendiren çalışmalar vardır. Yapılan bu çalışmalar arasında OA ile KMP seviyeleri arasında net bir görüş birliğine varılamamıştır. Ayrıca yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu insan kalça ve diz eklemine aitken bir kısmı da hayvan deneyi olarak yine tavşan diz eklemine içermektedir. TME OA'sı ile ilişkili KMP seviyelerini gösteren çalışmalar ise kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamız TME OA'sında hem sinoviyal sıvı hem serum örneği incelemesi yapılan öncü çalışmalardandır.

KMP seviyelerindeki değişimlerin incelenmesi özellikle OA vakalarında teşhis ve tedavi planlaması açısından minimal invaziv alternatif bir metod olması sebebiyle son dönemde popüler hale gelmiştir. Bizim başlangıç hipotezimiz de OA vakalarında bölgedeki kondral anabolik ve katabolik aşamalar sebebiyle büyüme faktörlerinden olan KMP seviyelerinin değişim gösterebileceğidir. Bu değişimlerin hastalığın tanısında faydalı olabileceği gibi tedavi takibinde de kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Deneyssel OA vakalarında KMP-2, 4, 7 seviyelerinin incelendiği çalışmamızda KMP-7 seviyelerinin deney grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel bir fark

olmamasına rağmen daha düşük olduğu, sinoviyal sıvı KMP-2 seviyesinin ise deney grubunda 4. haftaya göre 6. haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. OA'daki KMP seviyeleri hakkında literatürde çelişkili bulgular olsa da özellikle OA şiddeti arttıkça KMP-2 ve KMP-7 seviyelerinin arttığını gösteren çalışmaların daha ağırlıkta olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızda da özellikle bu iki belirteçte benzer sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda sinoviyal sıvı, serum, idrar, eklem diski, patoloji materyali, rezeke edilen eklem bölgesi gibi farklı materyaller farklı yöntemlerle analiz edilmiştir. Literatürdeki bu belirsizliklerin giderilmesi ve belirli bir standardizasyon sağlanabilmesi için temporomandibular eklem OA'sında belirli dönemlerdeki KMP seviyelerini yansıtan daha fazla kontrollü klinik ve hayvan çalışmasına ihtiyaç vardır.

8. SONUÇ

1. Çalışmamızda 4. ve 6. haftada KMP-2, 4, 7 serum değerleri incelendiğinde deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.
2. Çalışmamızda 4. haftada deney ve kontrol grupları arasında KMP-2 sinoviyal sıvı değerleri incelendiğinde; 4. haftada KMP-2 değeri deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). 6. haftada ise KMP-2 değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da deney grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.
3. Çalışmamızda 4. ve 6. Haftada KMP-4, 7 sinoviyal sıvı değerleri incelendiğinde deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.
4. Deney grubu kendi içinde 4. ve 6. haftada karşılaştırıldığında; KMP-2, 4, 7 serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.
5. Deney grubu kendi içinde 4. ve 6. haftada karşılaştırıldığında; KMP-2 sinoviyal sıvı değeri 6. haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).
6. Deney grubu kendi içinde 4. ve 6. haftada karşılaştırıldığında; KMP-4, 7 sinoviyal sıvı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
7. Çalışmamızda etik nedenlerden dolayı örneklem sayısının az olması, tavşan temporomandibular eklemine insan temporomandibular eklemine göre çok küçük olması ve sinoviyal sıvı aspirasyonunun zorluğu, oluşturulan deneysel OA modelinde hastalığın şiddetinin belirlenemeyişi, KMP değerlerinin vücuttaki birçok yapım ve yıkım olaylarından etkilenmesi, literatürde kullanılan ELİSA kitlerinin hassasiyet derecelerinin farklı olması gibi limitasyonlar mevcuttur. Bu nedenle daha fazla laboratuvar ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. TME OA modeli oluşturulan ve KMP düzeyleri incelenen bu çalışma ile tanı metodolojisinde kullanılabilecek yeni bir metod için teşvik edici bir sonuç elde edilmiştir.
9. İleride yapılacak çalışmalar ile erken tanı seçenekleri ortaya konup sağlık ekonomisine önemli katkılar sağlanabilir.



9. KAYNAKLAR

1. Egloff C, Hügler T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012. doi:10.4414/smw.2012.13583
2. Di Cesare P, Abramson S SJ. *Kelley's Textbook of Rheumatology: Pathogenesis of Osteoarthritis*. 8th ed. Saunders Elsevier; 2009.
3. Milam SB. Pathophysiology and epidemiology of TMJ. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2003;3:382-390.
4. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the Temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res*. 2008;87:296-307. doi:10.1177/154405910808700406
5. Tardif G, Pelletier JP, Boileau C, Martel-Pelletier J. The BMP antagonists follistatin and gremlin in normal and early osteoarthritic cartilage: an immunohistochemical study. *Osteoarthr Cartil*. 2009;17:263-270. doi:10.1016/j.joca.2008.06.022
6. Grgurevic L, Macek B, Erjavec I, Mann M, Vukicevic S. Urine release of systemically administered bone morphogenetic protein hybrid molecule. *J Nephrol*. 2007;20:311-319.
7. Wan M, Cao X. BMP signaling in skeletal development. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;328:651-657. doi:10.1016/j.bbrc.2004.11.067
8. Biver E, Hardouin P, Caverzasio J. The “bone morphogenic proteins” pathways in bone and joint diseases: Translational perspectives from physiopathology to therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24:69-81. doi:10.1016/j.cytogfr.2012.06.003
9. Badlani N, Oshima Y, Healey R, Coutts R, Amiel D. Use of Bone Morphogenic Protein-7 as a Treatment for Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467:3221-3229. doi:10.1007/s11999-008-0569-9
10. Burdi AR. The temporomandibular joint: A biological basis for clinical practice (ed 4). *J Oral Maxillofac Surg*. 1992;50:36-47. doi:10.1016/0278-2391(92)90079-f
11. Mérida-Velasco JR, Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín-Ferra J, Jiménez-Collado J. Development of the human

- temporomandibular joint. *Anat Rec.* 1999;255:20-33. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(19990501)255:1<20::AID-AR4>3.0.CO;2-N
12. Lieck SL. *Untersuchungen Zur Morphogenese Des Kiefergelenkes Des Menschen. Med Diss, Berlin.*; 1997.
 13. Perry HT, Xu Y, Forbes DP. The embryology of the temporomandibular joint. *J Craniomandib Pract.* 1985;3:125-132.
 14. Merida Velasco JR, Rodriguez Vazquez JF, Jimenez Collado J. The relationships between the temporomandibular joint disc and related masticatory muscles in humans. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51:390-395. doi:10.1016/S0278-2391(10)80352-0
 15. Rateitschak EKH, Wolf HF, Bumann A, Lotzmann U. *Color Atlas of Dental Medicine TMJ Disorders and Orofacial Pain The Role of Dentistry in a Multidisciplinary Diagnostic Approach.*; 2002.
 16. Ramieri G, Bonardi G, Morani V, et al. Development of nerve fibres in the temporomandibular joint of the human fetus. *Anat Embryol (Berl).* 1996;194:57-64. doi:10.1007/BF00196315
 17. Bülte M. *Mikro-Sensör İle Tme Hastalıklarının Tedavisinde Koruyucu Plak Kullanan Hastaların Kullanım Sürelerinin Ve Tedavi Başarısının Karşılaştırılması.*; 2016.
 18. Sipahi A. *Semptomatik Tme İnternal Düzensizliklerinde İntraartiküler Uygulanan Morfin Ve Tramadolün Ağrı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması Olarak İncelenmesi.*; 2010.
 19. K. A. Ağrılı Tme Hastalıklı Bireylerde Stabilizasyon Splint Tedavilerinde Masseter Kasındaki Değişikliklerin Ultrasonografik İncelenmesi. 2008.
 20. Dijkgraaf LC, De Bont LGM, Boering G, Liem RSB. Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:332-338. doi:10.1016/S0278-2391(96)90755-7
 21. UÇAN MS. Temporomandibuler Eklem (Tme) Ağrı Disfonksiyon Sendromlu, Redüksiyonlu Ve Redüksiyonsuz Disk Deplasmanlı Hastalarda, Düşük Enerjili Lazer Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Klinik, Kemik Sintigrafisi Ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mrg) Bulgularının Değerlendirildi. 2010.

22. Schmolke C. The relationship between the temporomandibular joint capsule, articular disc and jaw muscles. *J Anat.* 1994;184:335-345.
23. Artıncı K EA. *Anatomi. Set Ofset Matbaası, Ankara.*; 1995.
24. Zimny ML. Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat.* 1988;182:16-32. doi:10.1002/aja.1001820103
25. JP Okeson. Management of temporomandibular Disorders and Occlusion. 6.Edition. Mosby, No. Philadelphia,PA, USA. 2008:1064.
26. Yalçın S. Dişhekimliğinde Temporomandibular Eklem Hastalarına Yaklaşım. No. K.Çekmece/İstanbul. 2010;96.
27. Şakul BU BB. Baş ve Boynun Klinik Bölgesel Anatomisi. Özkan Matbaacılık, Ankara. 2009:304.
28. Sato S, Kawamura H, Motegi K. Management of nonreducing temporomandibular joint disk displacement. Evaluation of three treatments. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1995;80:384-388. doi:10.1016/S1079-2104(05)80328-2
29. Posselt U, Thilander B. Influence of the innervation of the temporomandibular joint capsule on mandibular border movements. *Acta Odontol Scand.* 1965:601-603. doi:10.3109/00016356509041114
30. Benigno MIM, Azeredo RA, Lemos JLR, König B, Liberti EA. The structure of the bilaminar zone in the human temporomandibular joint: A light and scanning electron microscopy study in young and elderly subjects. *J Oral Rehabil.* 2001;28:113-119. doi:10.1046/j.1365-2842.2001.00683.x
31. 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;2:191-198. doi:10.1054/math.1997.0299
32. Isacsson G, Isberg AM. Tissue identification of the TMJ disk and disk attachments and related vascularization. *Cranio.* 1985;3:374-379. doi:10.1080/08869634.1985.11678120
33. Hollender L, Barclay P, Maravilla K, Terry V. The depiction of the bilaminar zone of the temporomandibular joint by magnetic resonance imaging. *Dentomaxillofacial Radiol.* 1998;27:45-47. doi:10.1038/sj.dmfr.4600308

34. İ D. Tme İç Düzensizliklerinde Glukozamin Ve Kondroitin Sülfat Kombinasyonu İle Tramadol'ün Eklem Sıvısındaki İl-1B, İl- 6, Tnfα Ve Pge2 Seviyelerine Etkisi. 2011.
35. Moller E. The chewing apparatus. An electromyographic study of the action of the muscles of mastication and its correlation to facial morphology. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1966;1-229.
36. Blanksma NG, Van Eijden TMGJ. Electromyographic Heterogeneity in the Human Temporalis Muscle. *J Dent Res.* 1990;69:1686-1690. doi:10.1177/00220345900690101101
37. Miloro M, Larsen PE WP. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Anatomy and pathophysiology of the temporomandibular joint (Ed: Ghali GE). 2nd. BC Decker Inc., Hamilton, London. 2004:933-1033.
38. Bumann A LU. Temporomandibuler Eklem Bozuklukları, Fonksiyonel Tanı ve Tedavi Prensipleri. Palme Yayıncılık, Ankara. 2009.
39. Roth TE, Goldberg JS, Behrents RG. Synovial fluid pressure determination in the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1984;57:583-588. doi:10.1016/0030-4220(84)90276-7
40. Murat ; GÜLTİKEN K. Yeni Zelanda tavşanında (*Oryctolagus cuniculus* L.) articulatio temporomandibularis ve çiğneme kaslarının anatomisi. *Ankara Üniversitesi Vet Fakültesi Derg.* 2007;149-154. doi:10.1501/vetfak_0000000283
41. Savalle WPM, Weijs WA, James J, Everts V. Elastic and collagenous fibers in the temporomandibular joint capsule of the rabbit and their functional relevance. *Anat Rec.* 1990;227:159-166. doi:10.1002/ar.1092270204
42. 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 - J Craniomandib Pract.* 2009;27:194-199. doi:10.1179/crn.2009.029
43. Wilkes CH. Internal Derangements of the Temporomandibular Joint: Pathological Variations. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1989;115:469-477. doi:10.1001/archotol.1989.01860280067019
44. Dimitroulis G. A new surgical classification for temporomandibular joint disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42:218-222.

45. Bond EC, Mackey S, English R, Liverman CT, Yost O. *Temporomandibular Disorders: Priorities for Research and Care* (2020).; 2020. doi:10.17226/25652
46. Hunter DJ, Felson DT. Clinical review - Osteoarthritis. *Bmj*. 2006;332:639-642. doi:10.1136/bmj.332.7542.639
47. Silverstein K. Oral and Maxillofacial Surgery. Saunders, No. 4 Temporomandibular Disorders, Ed: Fonseca RJ. Philadelphia, Pennsylvania. 2000.
48. Kalladka M, Quek S, Heir G, Eliav E, Mupparapu M, Viswanath A. Temporomandibular joint osteoarthritis: Diagnosis and long-term Conservative management: A topic review. *J Indian Prosthodont Soc*. 2014;14:6-15. doi:10.1007/s13191-013-0321-3
49. Stegenga B, De Bont LGM, Boering G, Van Willigen JD. Tissue responses to degenerative changes in the temporomandibular joint: A review. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991;(49):1079-1088. doi:10.1016/0278-2391(91)90143-A
50. Kang SC, Lee DG, Choi JH, Kim ST, Kim YK, Ahn HJ. Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36:391-394. doi:10.1016/j.ijom.2006.12.004
51. Önder ME, Tüz HH, Koçyiğit D, Kişnişci RŞ. Long-term results of arthrocentesis in degenerative temporomandibular disorders. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009;107:1-5. doi:10.1016/j.tripleo.2008.08.015
52. Mercuri LG. Are we getting out of TMJ surgery? *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64:996. doi:10.1016/j.joms.2006.02.028
53. Dos Anjos Pontual ML, Freire JSL, Barbosa JMN, Frazão MAG, Dos Anjos Pontual A. Evaluation of bone changes in the temporomandibular joint using cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2012;41:24-29. doi:10.1259/dmfr/17815139
54. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J Dent Res*. 2015;94:666-673. doi:10.1177/0022034515574770

55. de Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M, Fedorowicz Z, Al-Muharraqi MA. Interventions for managing temporomandibular joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4. doi:10.1002/14651858.cd007261.pub2
56. Vernal R, Velásquez E, Gamonal J, Garcia-Sanz JA, Silva A, Sanz M. Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol*. 2008;53:910-915. doi:10.1016/j.archoralbio.2008.04.004
57. Stegenga B, de Bont LGM, Boering G. Osteoarthrosis as the cause of craniomandibular pain and dysfunction: A unifying concept. *J Oral Maxillofac Surg*. 1989;47:249-256. doi:10.1016/0278-2391(89)90227-9
58. Bjørnland T, Refsum SB. Histopathologic changes of the temporomandibular joint disk in patients with chronic arthritic disease. A comparison with internal derangement. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1994;77:572-578. doi:10.1016/0030-4220(94)90313-1
59. Salo LA, Raustia AM. Type II and type III collagen in mandibular condylar cartilage of patients with temporomandibular joint pathology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995;53:39-44. doi:10.1016/0278-2391(95)90498-0
60. Matsumoto R, Ioi H, Goto TK, et al. Relationship between the unilateral TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis, mandibular asymmetry and the EMG activity of the masticatory muscles: A retrospective study. *J Oral Rehabil*. 2010;37:85-92. doi:10.1111/j.1365-2842.2009.02026.x
61. Chen W, Tang Y, Zheng M, et al. Regulation of plasminogen activator activity and expression by cyclic mechanical stress in rat mandibular condylar chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2013;8:1115-1162. doi:10.3892/mmr.2013.1654
62. Zhang M, Zhang J, Lu L, et al. Enhancement of chondrocyte autophagy is an early response in the degenerative cartilage of the temporomandibular joint to biomechanical dental stimulation. *Apoptosis*. 2013;18:423-434. doi:10.1007/s10495-013-0811-0
63. Li H, Zhang XY, Wu TJ, et al. Endoplasmic reticulum stress regulates rat mandibular cartilage thinning under compressive mechanical stress. *J Biol Chem*. 2013;288:18172-18183. doi:10.1074/jbc.M112.407296

64. Jiao K, Niu LN, Wang MQ, et al. Subchondral bone loss following orthodontically induced cartilage degradation in the mandibular condyles of rats. *Bone*. 2011;48:362-371. doi:10.1016/j.bone.2010.09.010
65. Embree M, Ono M, Kilts T, et al. Role of subchondral bone during early-stage experimental TMJ osteoarthritis. *J Dent Res*. 2011;90:1331-1338. doi:10.1177/0022034511421930
66. Zarb GA CG. Osteoarthrosis/osteoarthritis; Temporomandibular Joint and Masticatory Muscle Disorders 2. Edition, Mosby, Copenhagen. 1995.
67. Wang XD, Kou XX, He DQ, et al. Progression of Cartilage Degradation, Bone Resorption and Pain in Rat Temporomandibular Joint Osteoarthritis Induced by Injection of Iodoacetate. *PLoS One*. 2012;(7). doi:10.1371/journal.pone.0045036
68. Shen M, Luo Y, Niu Y, et al. 1,25(OH)₂D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *Bone*. 2013;55:400-409. doi:10.1016/j.bone.2013.04.015
69. Ueno T, Yamada M, Sugita Y, Ogawa T. N-acetyl cysteine protects TMJ chondrocytes from oxidative stress. *J Dent Res*. 2011;90:353-359. doi:10.1177/00220345110388035
70. Li W, Wu M, Jiang S, Ding W, Luo Q, Shi J. Expression of ADAMTs-5 and TIMP-3 in the condylar cartilage of rats induced by experimentally created osteoarthritis. *Arch Oral Biol*. 2014;59:524-529. doi:10.1016/j.archoralbio.2014.02.016
71. Polur I, Lee PL, Servais JM, Xu L, Li Y. Role of HTRA1, a serine protease, in the progression of articular cartilage degeneration. *Histol Histopathol*. 2010;25:599-608. doi:10.14670/HH-25.599
72. Zhao YP, Zhang ZY, Wu YT, Zhang WL, Ma XC. Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthrosis of the temporomandibular joints in adolescents and young adults. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011;111:27-34. doi:10.1016/j.tripleo.2010.09.076
73. Schmidt M, Hartung R, Capellino S, Cutolo M, Pfeifer-Leeg A, Straub RH. Estrone/17 β -estradiol conversion to, and tumor necrosis factor inhibition by, estrogen metabolites in synovial cells of patients with rheumatoid arthritis and

- patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2913-2922. doi:10.1002/art.24859
74. Chen J, Kamiya Y, Polur I, et al. Estrogen via estrogen receptor beta partially inhibits mandibular condylar cartilage growth. *Osteoarthr Cartil.* 2014;22:1861-1868. doi:10.1016/j.joca.2014.07.003
 75. Wang XD, Kou XX, Meng Z, et al. Estrogen aggravates iodoacetate-induced temporomandibular joint osteoarthritis. *J Dent Res.* 2013;92:918-924. doi:10.1177/0022034513501323
 76. Fries JF. *Approach to the Patient with Musculoskeletal Disease.* 19.Edition, Saunders, Philadelphia.; 1988.
 77. Hansson TL. Pathological aspect of arthrides and derangements. 4. WB Saunders, Philadelphia. 1992.
 78. Calin A, Steinberg AD SH. Cecil Textbook of Medicine. 19th edition. *J Am Board Fam Med.* 1992;1515-1554. doi:10.3122/jabfm.5.6.659a
 79. Dijkgraaf LC, de Bont LGM, Boering G, Liem RSB. The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: A review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53:1182-1192. doi:10.1016/0278-2391(95)90632-0
 80. de Bont LGM, Stegenga B. Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1993;22:71-74. doi:10.1016/S0901-5027(05)80805-7
 81. de Bont LGM, Boering G, Liem RSB, Eulerink F, Westesson PL. Osteoarthritis and internal derangemen of the temporomandibular joint: A light microscopic study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986;44:634-643. doi:10.1016/S0278-2391(86)80075-1
 82. Wenneberg B, Könönen M, Kallenberg A. Radiographic changes in the temporomandibular joint of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic, arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Craniomandib Disord.* 1990;4:35-39.
 83. Westesson PL. Reliability and validity of imaging diagnosis of temporomandibular joint disorder. *Adv Dent Res.* 1993;7:137-151. doi:10.1177/08959374930070020401

84. MacHon V, Hirjak D, Lukas J. Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2011;39:127-130. doi:10.1016/j.jcms.2010.04.010
85. MacIntosh RB. The use of autogenous tissues for temporomandibular joint reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:63-69. doi:10.1016/S0278-2391(00)80019-1
86. Mazieres B, Blanckaert A, Thiechart M. Experimental post-contusive osteoarthritis of the knee: Quantitative microscopic study of the patella and the femoral condyles. *J Rheumatol.* 1987;119-121.
87. 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.* 2003;31:619-624. doi:10.1080/01926230390241800
88. Fujisawa T, Kuboki T, Kasai T, et al. A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritis-like lesion in the rabbit temporomandibular joint. *J Dent Res.* 2003;82:731-735. doi:10.1177/154405910308200914
89. Cledes G, Felizardo R, Foucart JM, Carpentier P. Validation of a chemical osteoarthritis model in rabbit temporomandibular joint: a compliment to biomechanical models. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35:1026-1033. doi:10.1016/j.ijom.2006.05.003
90. Kalbhen DA. Chemical model of osteoarthritis - A pharmacological evaluation. *J Rheumatol.* 1987;130-131.
91. Güler N, Kürkü M, Duygu G, Am B. Sodium iodoacetate induced osteoarthrosis model in rabbit temporomandibular joint: CT and histological study (Part I). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(11):1289-1295. doi:10.1016/j.ijom.2011.07.908
92. Boyne PJ, Nath R, Nakamura A. Human recombinant BMP-2 in osseous reconstruction of simulated cleft palate defects. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998;36:84-90. doi:10.1016/S0266-4356(98)90173-5
93. Nakase T, Miyaji T, Tomita T, et al. Localization of bone morphogenetic protein-2 in human osteoarthritic cartilage and osteophyte. *Osteoarthr Cartil.* 2003;11:278-284. doi:10.1016/S1063-4584(03)00004-9

94. Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology*. 2004;41:349-358.
95. Kübler N. Osteoinduktion und -reparation. *Mund Kiefer Gesichtschirurgie*. 1997;1:2-25.
96. Dale L, Jones CM. BMP signalling in early *Xenopus* development. *BioEssays*. 1999;21:751-760. doi:10.1002/(SICI)1521-1878(199909)21:9<751::AID-BIES6>3.0.CO;2-I
97. Mehler MF, Mabie PC, Zhang D, Kessler JA. Bone morphogenetic proteins in the nervous system. *Trends Neurosci*. 1997;20:309-317. doi:10.1016/S0166-2236(96)01046-6
98. Lind M. Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1998;283:2-37. doi:10.1080/17453674.1998.11744808
99. Miyazono K. Positive and negative regulation of TGF- β signaling. *J Cell Sci*. 2000;113:1101-1109.
100. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science (80-)*. 1988;242:1528-1534. doi:10.1126/science.3201241
101. Groeneveld EHJ, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol*. 2000;142:9-21. doi:10.1530/eje.0.1420009
102. Yamamoto M, Tabata Y, Ikada Y. Ectopic bone formation induced by biodegradable hydrogels incorporating bone morphogenetic protein). *J Biomater Sci Polym Ed*. 1998;9:439-458. doi:10.1163/156856298X00550
103. Rosen V, Thies RS. The BMP proteins in bone formation and repair. *Trends Genet*. 1992;8:97-102. doi:10.1016/0168-9525(92)90197-C
104. Aihanuwa U-E, Chukwujekwu K, Chukwuemeke C. Bone Morphogenetic Proteins an Update and Review. *Trop J Nat Prod Reseach*. 2017;1(1):1-11. doi:10.26538/tjnpr/v1i1.2
105. Szpalski M, Gunzburg R. Recombinant human bone morphogenetic protein-2: A novel osteoinductive alternative to autogenous bone graft? *Acta Orthop Belg*. 2005;71:133-148.

106. Honsawek S, Chayanupatkul M, Tanavalee A, et al. Relationship of plasma and synovial fluid BMP-7 with disease severity in knee osteoarthritis patients: A pilot study. *Int Orthop*. 2009;33(4):1171-1175. doi:10.1007/s00264-009-0751-z
107. Merrihew C, Kumar B, Heretis K, Rueger DC, Kuettner KE, Chubinskaya S. Alterations in endogenous osteogenic protein-1 with degeneration of human articular cartilage. *J Orthop Res*. 2003;21:899-907. doi:10.1016/S0736-0266(03)00055-X
108. Albilila JB, Tenenbaum HC, Clokie CML, et al. Serum levels of BMP-2, 4, 7 and AHSR in patients with degenerative joint disease requiring total arthroplasty of the hip and temporomandibular joints. *J Orthop Res*. 2013;31(1):44-52. doi:10.1002/jor.22182
109. Toller PA. Osteoarthritis of the mandibular condyle. *Br Dent J*. 1973;134:223-231. doi:10.1038/sj.bdj.4802982
110. Dimitroulis G. The prevalence of osteoarthritis in cases of advanced internal derangement of the Temporomandibular Joint: A clinical, surgical and histological study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34:345-349. doi:10.1016/j.ijom.2004.10.013
111. Westesson PL, Rohlin M. Internal derangement related to osteoarthritis in temporomandibular joint autopsy specimens. *Plast Reconstr Surg*. 1985;57:17-22. doi:10.1097/00006534-198501000-00056
112. Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A. An experimental model of osteoarthritis in the temporomandibular joint of the rabbit. *Acta Odontol Scand*. 1992;50:273-280. doi:10.3109/00016359209012773
113. Wang YL, Li XJ, Qin RF, et al. Matrix metalloproteinase and its inhibitor in temporomandibular joint osteoarthritis after indirect trauma in young goats. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46:192-197. doi:10.1016/j.bjoms.2007.10.007
114. Helenius LMJ, Hallikainen D, Helenius I, et al. Clinical and radiographic findings of the temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases. A case-control study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2005;99:455-463. doi:10.1016/j.tripleo.2004.06.079
115. Kuran B. Osteoarthritis subcondral kemikteki değişiklikler. *Turk Geriatr Derg*. 2011;14:57-61.

116. Darby S, Cross SS, Brown NJ, Hamdy FC, Robson CN. BMP-6 over-expression in prostate cancer is associated with increased Id-1 protein and a more invasive phenotype. *J Pathol.* 2008;214:394-404. doi:10.1002/path.2292
117. Tsumaki N, Yoshikawa H. The role of bone morphogenetic proteins in endochondral bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:279-285. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.04.001
118. Masuda K, Imai Y, Okuma M, et al. Osteogenic protein-1 injection into a degenerated disc induces the restoration of disc height and structural changes in the rabbit anular puncture model. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;37:742-754. doi:10.1097/01.brs.0000206358.66412.7b
119. 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;15:306-319.
120. Bjornland T, Haanaes HR. Discectomy of the temporomandibular joint: An experimental study in monkeys. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 1999;27:113-116. doi:10.1016/S1010-5182(99)80024-9
121. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1670-1679. doi:10.1002/art.1780400917
122. O'Byrne EM, Blancuzzi V, Wilson DE, Wong M, Jeng AY. Elevated substance p and accelerated cartilage degradation in rabbit knees injected with interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1023-1028. doi:10.1002/art.1780330715
123. Kikuchi T, Sakuta T, Yamaguchi T. Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. *Osteoarthr Cartil.* 1998;6:177-186. doi:10.1053/joca.1998.0110
124. Van der Kraan PM, Vitters EL, Van Beuningen HM, Van den Berg WB. Proteoglycan synthesis and osteophyte formation in “metabolically” and “mechanically” induced murine degenerative joint disease: An in-vivo autoradiographic study. *Int J Exp Pathol.* 1992;73:335-350.

125. G.A. H, R. M, J.M. W. Intraarticular injection of fibronectin fragments causes severe depletion of cartilage proteoglycans in vivo. *J Rheumatol.* 1993;20:1378-1382.
126. Clarke KA, Heitmeyer SA, Smith AG, Taiwo YO. Gait analysis in a rat model of osteoarthritis. *Physiol Behav.* 1997;62:951-954. doi:10.1016/S0031-9384(97)00022-X
127. Kamali F, Bayat M, Torkaman G, Ebrahimi E, Salavati M. The therapeutic effect of low-level laser on repair of osteochondral defects in rabbit knee. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2007;88:11-15. doi:10.1016/j.jphotobiol.2007.04.010
128. Liu XW, Hu J, Man C, Zhang B, Ma YQ, Zhu SS. Insulin-like growth factor-1 suspended in hyaluronan improves cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:184-190. doi:10.1016/j.ijom.2010.10.003
129. De Vasconcellos LMR, Barbara MAM, Deco CP, 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.* 2014;29:575-580. doi:10.1007/s10103-013-1326-1
130. Jelic M, Pecina M, Haspl M, et al. Regeneration of articular cartilage chondral defects by osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in sheep. *Growth Factors.* 2001;19:101-113. doi:10.3109/08977190109001079
131. Bozkurt S, Karasu AU, Dinçel AS, Taş N. Osteoartritte kemik morfogenezik protein düzeyleri. *Türkiye Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2014;60(2):117-120. doi:10.5152/tftrd.2014.37043
132. Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene.* 2005;357:1-8. doi:10.1016/j.gene.2005.06.017
133. Bramlage CP, Häupl T, Kaps C, et al. Decrease in expression of bone morphogenetic proteins 4 and 5 in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):1-10. doi:10.1186/ar1923
134. Liu Y, Hou R, Yin R, Yin W. Correlation of bone morphogenetic protein-2 levels in serum and synovial fluid with disease severity of knee osteoarthritis. *Med Sci Monit.* 2015;21:363-370. doi:10.12659/MSM.892160

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı	YILMAZ, Onur
Uyruğu	T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri	01/07/1986 - Trabzon
Telefon	05447617494
E-Posta	onurdent@hotmail.com
Yazışma Adresi (İş)	Ktü Diş Hekimliği Fakültesi Çene Cerrahisi A.D.

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2020
Lisans/Yüksek Lisans	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2009
Lise	Akçaabat Anadolu Lisesi	2004

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Araştırma Görevlisi	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2016-2020

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi