



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ DIŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN
TEMPOROMANDİBULAR EKLEM KARTİLAJİ
ÜZERİNDEKİ YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

Ümmügülsüm COŞKUN

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI

TRABZON-2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ DIŞ ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN
TEMPOROMANDİBULAR EKLEM KARTİLAJİ
ÜZERİNDEKİ YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

Ümmügülsüm COŞKUN

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI

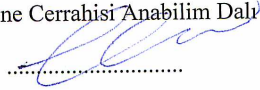
TRABZON-2016

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Doç.Dr. Celal ÇANDIRLI

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı



(İmza)

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Ümmügülüm COŞKUN'un hazırladığı "Trombositten Zengin Plazmanın Temporomandibular Eklem Kartilajı Üzerindeki Yara İyileşmesine Etkisi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Celal ÇANDIRLI



Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

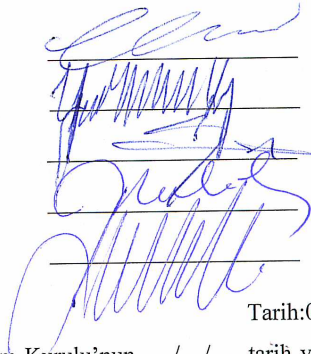
Doç.Dr. Celal ÇANDIRLI

Yrd.Doç.Dr. Yavuz Tolga KORKMAZ

Doç. Dr. Saadettin KAYIPMAZ

Doç.Dr. Bozkurt Kubilay IŞIK

Doç.Dr. Sabri Cemil İŞLER



Tarih:07/04/2016

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../.... tarih ve ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak 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 kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

07.04.2016

Ümmügölsüm COŞKUN

İthaf

Anneme ve Babama



TEŞEKKÜR

Doktora 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. Celal Çandırılı'ya,

Asistanlığım süresince üzerimde emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Figen Çizmeci ŞENEL ve Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tolga Korkmaz'a

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benim için hiçbir emek ve fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda istediğim, bana doğru bir insan olmayı öğreten *canım annem* ve *canım babama*; varlıkları ile her zaman bana güç veren ve kendimi şanslı hissettiren *canım kardeşlerime*,

Doktora eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve çok şey paylaştığım kıymetli ablam, hocam Yrd. Doç. Dr. Nuray Yılmaz Altıntaş'a

Dokora eğitimim süresince çok şey paylaştığım, her zaman bilgi ve tecrübeleri ile yol gösterip, eğitimime destek olan sevgili arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Fatih TAŞKESEN ve Dr Kerem Turgut ATASOY'a ve aynı zamanda doktora eğitimim boyunca beraber çalışmaktan zevk aldığım fakültemizin Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalındaki asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamızın deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve çalışmamızın histopatolojik incelemesini yapan değerli hocam Gökçen KERİMOĞLU'na, çalışmamızın istatistiksel analizini gerçekleştiren değerli hocam Doç. Dr. Tamer TÜZÜNER'e ve tez çalışmamızda sarf malzeme ve teçhizat temininde maddi desteğini esirgemeyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimine (Proje Kodu: BTAP-2014-11545),

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Araş. Gör. Ümmügülsüm COŞKU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İç kapak sayfası	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜRLER	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ	xii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Temporomandibuler Eklemnin Embriyolojik Gelişimi	5
4.2. Temporomandibuler Eklem Anatomisi	5
4.2.1. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Kemik Elemanları	6
4.2.1.1. Glenoid Fossa	7
4.2.1.2. Artiküler Eminens	7
4.2.1.3. Mandibular Kondil	8
4.2.2. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Yumuşak Doku Elemanları	8
4.2.2.1. Temporomandibular Eklem Kapsülü	8
4.2.2.2. Temporomandibular Eklem Diski	9
4.2.2.3. Temporomandibular Eklem Ligamanları	10
4.2.2.3.1. Kollateral Ligaman	10
4.2.2.3.2. Kapsüler Ligaman	10
4.2.2.3.3. Temporomandibular Ligaman	10
4.2.2.3.4. Sfenomandibular Ligaman	11
4.2.2.3.5. Stilomandibular Ligaman	11

4.2.2.4. Temporomandibular Eklem Retrodiskal Dokuları	11
4.2.3. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı	11
4.2.4. Temporomandibular Eklem İnnervasyonu ve Vaskülarizasyonu	12
4.3. Çiğneme Kasları	13
4.3.1. Masseter Kas	13
4.3.2. Temporal Kas	13
4.3.3. Medial Pterygoid Kas	14
4.3.4. Lateral Pterygoid Kas	14
4.3.5. Suprahyoid Kaslar	14
4.4. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği	15
4.5. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Sınıflandırılması	16
4.6. Osteoartrit	18
4.6.1. Temporomandibular Eklem Osteoartritin Patogenezi	20
4.6.1.1. İnflamasyon	20
4.6.1.2. Aşırı Mekanik Stres	21
4.6.1.3. Subkondral Kemiğin Anormal Remodelingi	21
4.6.1.4. Kondrosit Apoptozisi	22
4.6.1.5. Katabolik Enzimler	23
4.6.1.6. Östrojen	23
4.6.2. Deneysel Osteoartrit Mekanizması	24
4.6.3. Temporomandibular Eklem Osteoartrit Tedavisi	26
4.6.3.1. Non-invaziv Tedavi Yaklaşımı	27
4.6.3.2. Minimal İnvaziv Tedavi Yaklaşımı	28
4.6.3.3. İnvaziv veya Cerrahi Tedavi Yaklaşımı	30
4.7. Trombositten Zengin Plazma	31
4.7.1. Trombositler	33
4.7.1.1. Trombosit Granül Yapısı	34
4.7.1.1.1. Alfa (α) Granüller	34
4.7.1.1.2. Delta (δ) Granüller	36
4.7.1.1.3. Lambda (λ) Granüller	36
4.7.1.2. Trombositlerden Salınan Büyüme Faktörleri	37
4.7.1.2.1. Trombositten Köken Alan Büyüme Faktörü (PDGF)	37

4.7.1.2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)	38
4.7.1.2.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)	39
4.7.1.2.4. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)	39
4.7.1.2.5. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	40
4.7.1.2.6. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	40
4.7.1.3. Trombosit Aktivitesi ve Yara İyileşmesi	40
4.7.2. Trombositten Zengin Plazmanın Kullanım Alanları	42
4.7.2.1. Trombositten Zengin Plazmanın Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları	42
4.7.3. Trombositten Zengin Plazma Hazırlanışı	44
4.8. Trombositten Zengin Plazma ve Osteoartrit	45
5. GEREÇ ve YÖNTEM	48
5.1. Deney Hayvanları	48
5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	49
5.3. Deney Prosedürü	49
5.4. Histopatolojik Değerlendirme	53
5.5. İstatistiksel Değerlendirme	54
6. BULGULAR	55
7. TARTIŞMA	71
8. SONUÇLAR	88
9. KAYNAKLAR	89
10. ETİK KURUL ONAYI	113
11. ÖZGEÇMİŞ	115

TABLO DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Trombositlerin alfa granüllerinde bulunan biyoaktif moleküller ve biyolojik aktiviteleri.	35
Tablo 2. Delta granülleri içerisinde ki biyoaktif moleküller ve biyolojik aktiviteleri.	36
Tablo 3. Tek TZP enjeksiyonu yapılan tavşanların sağ TME'sinin histopatolojik inceleme verileri.	55
Tablo 4. Tek TZP enjeksiyonu yapılan tavşanların kontrol grubu olarak tanımlanan sol TME'lerinin histopatolojik inceleme verileri.	56
Tablo 5. Çoklu TZP enjeksiyon grubunda ki tavşanların sağ TME'sine ait histopatolojik inceleme verileri.	57
Tablo 6. Çoklu TZP enjeksiyonu yapılan tavşanların kontrol grubu olarak tanımlanan sol TME'lerinin histopatolojik inceleme verileri.	57
Tablo 7. Çalışma ve kontrol gruplarının kondil tabakalarında ki değişimin sayısal ve yüzde dağılımı.	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Tek TZP enjeksiyon grubu ve tek TZP enjeksiyon kontrol grubundaki normal yapıların grafik dağılımı.	60
Şekil 2. Çoklu TZP enjeksiyon ve çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubundaki normal yapıların grafik dağılımı.	65
Şekil 3. Çoklu TZP enjeksiyon grubu ve tekli TZP enjeksiyon grubundaki normal yapıların grafik dağılımı.	70



RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
Resim 1. Yeni Zelanda tavşanı ve barındırılması.	48
Resim 2. TME bölgesinin traş edilmesi ve antisepsisi.	50
Resim 3. Swing rotor santrifüj cihazı.	50
Resim 4. Santrifüj sonrası TZP hazırlama tüpü görüntüsü.	51
Resim 5. İntraartiküler TZP enjeksiyonu.	52
Resim 6. TME'nin en blok rezeksiyonu.	52
Resim 7. Tek TZP enjeksiyon grubuna ait histolojik görüntü.	61
Resim 8. Tek TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik görüntü.	62
Resim 9. Tek TZP enjeksiyon grubuna ait TME histolojik görüntü.	63
Resim 10. Tek TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait TME histolojik görüntü	64
Resim 11. Çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik görüntü.	66
Resim 12. Çoklu TZP enjeksiyon grubuna ait histolojik görüntü.	67
Resim 13. Çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait TME histolojik görüntü.	68
Resim 14. Çoklu TZP enjeksiyon grubuna ait TME histolojik görüntü.	69

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ADP	Adenozin difosfat
ark	Arkadaşları
ATP	Adenozin trifosfat
BMP	Kemik morfogenetik proteini
BRONJ	Bifosfonata bağlı çene kemiği nekrozu
CTX	Karboksi terminal telopeptid
ECGF	Epitelyal hücre büyüme faktörü
EGF	Epidermal büyüme faktörü
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
Ff	Fibrinojen
Fn	Fibronektin
GAG	Glikozaminoglikan
HA	Hyalüronik asit
HGF	Hepatosit büyüme faktörü
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IM	İntramüsküler
IL	İnterlökin
IV	İntravenöz
MIA	Sodyum mono iodoasetat
MMA	Matriks metallaproteinaz
n	Gruptaki birey sayısı
NSAID	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
OA	Osteoartirit
Oc	Osteokalsin
On	Osteonektin
OPG	Osteoprotegrin
p	Önem düzeyi
PG	Prostoglandin
PDAF	Trombosit kaynaklı anjiyogenezis faktörü

PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RANKL	Reseptör aktivator nükleer faktör kappa ligand
ROS	Reaktif oksijen türleri
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TME	Temporomandibular eklem
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TSP	Trombospondin
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
Vn	Vitronektin

Simgeler

$^{\circ}$	Derece
α	Alfa
cc	Kübik santimetre
%	Yüzde
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
λ	Lambda
μm	Mikro metre
dk	Dakika
kDa	Kilo dalton
kg	Kilogram
ml	Mililitre
mm³	Milimetre küp
nm	Nanometre
rpm	Dakikada ki devir sayısı

Formüller**H₂O₂**

Hidrojen Peroksit

(1,25(OH)₂D)

1,25-hidroksivitamin D

NAC

N-asetil sistein

NaCl

Sodyum klorür

CaCl₂

Kalsiyum klorid



ÖZET

Trombositten Zengin Plazmanın Temporomandibular Eklem Kartilajı Üzerindeki Yara İyileşmesine Etkisi

Temporomandibular Eklem (TME) osteoartriti (OA) artiküler kartilaj ve kemiğin normal sentez ve dejenerasyonu arasında ki dengenin mekanik ve biyolojik olaylar ile bozulması sonucunda TME’de kemik, kartilaj ve eklemi destekleyen dokuları etkileyen bir hastalıktır. Trombositten zengin plazma (TZP) hastanın kendi kanından elde edilen örneğin santrifüjü ile konsantre trombosit ve ilgili büyüme faktörlerinden oluşur. Trombositten zengin plazmanın klinik kullanımı hücrelerde proliferasyon ve diferansiasyon ve doku remodelingi üzerindeki olumlu etkilerine bağlı olarak potansiyel iyileştirici özelliklerinden dolayı artmıştır.

Bu çalışmanın amacı TZP enjeksiyonunun temporomandibular eklem kartilajı ve subkondral kemik iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmektir. Çalışmamızda 16 Yeni Zelanda tavşanı, tek TZP enjeksiyon ve çoklu trombosit zengin plazma enjeksiyon olmak üzere rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. Literatürde belirtildiği şekilde OA modeli oluşturmak amacı ile tüm tavşanların temporomandibular eklemine bilateral olarak sodyum mono iodoasetat enjekte edildi. Sodyum mono iodoasetat enjeksiyonundan 4 hafta sonra tavşanlardan otolog kan alınarak TZP elde edildi. Trombositten zengin plazma sağ TME’ye tek enjeksiyon grubunda bir kez, çoklu enjeksiyon grubunda ise üç kez (haftada bir kez) enjekte edildi. Kontrol grubu olarak tüm hayvanların sol TME’sine her TZP enjeksiyon zamanında izotonik NaCl enjekte edildi. İlk TZP enjeksiyonundan 30 gün sonra tüm hayvanlar sakrifiye edildi.

Çalışmanın sonunda TZP’nin TME kartilaj ve kemik yüzeylerine etkisi histopatolojik olarak değerlendirildi. Histolojik değerlendirme sonunda gruplar arasında kartilaj ve subkondral kemik rejenerasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Ancak çoklu TZP enjeksiyon grubunda kartilaj ve subkondral kemikte daha fazla iyileşme gözlemlendi. Bu sonuçlar doğrultusunda TME OA tedavisinde TZP enjeksiyonunun tek başına veya diğer tedavi modelleri ile beraber kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Key Words: İntraartiküler enjeksiyonlar, Kartilaj, Osteoartrit, Temporomandibular Eklem, Trombositten Zengin Plazma,

SUMMARY

The Effect of Platelet-Rich Plasma on Temporomandibular Joint Cartilage Wound Healing

Temporomandibular joint (TMJ) osteoarthritis (OA) is a disease of the bone, cartilage, and supporting tissues of the TMJ and is the results from mechanical and biological events that destabilize the normal coupling of the degradation and synthesis of the articular cartilage and subchondral bone. Platelet-rich plasma (PRP) is a concentrate of platelets and associated growth factors obtained through centrifugation of sample of the patient's blood. Platelet-rich plasma's clinical use has surged due to its potential healing properties through the recruitment, proliferation and differentiation of cells and tissue remodeling.

The purpose of this study was to evaluate the effect of PRP injection on TMJ cartilage and subchondral bone healing. In our study, 16 New Zealand white rabbits divided randomly in two groups as single PRP injection and multiple PRP injection groups. Sodium mono iodoacetat (MIA) injected in bilateral TMJ of all animals intraarticullary to create a model of OA in joint which was mentioned in the literature. Four week after MIA injection, autologous blood was taken from rabbits to obtain PRP. Platelet-rich plasma was injected to right TMJ in the single injection group for once and in the multiple injection group for three times (1 per week). Solution of NaCl was injected all of the animals' left TMJs at every PRP injection time as a control group. At the end of 30th day after first PRP injection, the animals were sacrificed.

At the end of the study the effect of PRP on TMJ bony surfaces and joint cartilages were examined histopathologically. After histological examination no statistically significant difference was found between groups in the regeneration of cartilage and subchondral bone. On the other hand the healing of cartilage and subchondral bone was greater in the multiple platelet-rich plasma injection group. Our results suggest that PRP injection to treat TMJ osteoarthritis may be used alone or combined therapy with the other treatment modalities.

Key Words: Cartilage, Intraarticular Injections, Osteoarthritis, Platelet-Rich Plasma, Temporomandibular Joint

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Temporomandibular Eklem (TME) sinoviyal tipte eklem olup insan vücudunda en komplike hareketlerin gerçekleştiği bir eklemdir. Temporomandibular eklem rahatsızlıkları, çoğunlukla kadınlarda görülen, eklem içerisindeki artiküler yüzeyleri ve çevre kas ve bağ dokusunu etkileyen, ağız açıklığında kısıtlılık, TME’de spontan ya da fonksiyon sırasında ağrı, çene hareketlerinde deviasyon ile karakterizedir. Osteoartrit (OA) kartilaj dejenerasyonu, subkondral kemik remodelingi, sinovit ve kronik ağrı ile karakterize dejeneratif bir hastalıktır. Dünya popülasyonunun yaklaşık olarak %15’inin osteoartrit hastalığına sahip olduğu tahmin edilmektedir (1). Temporomandibular eklem osteoartriti temporomandibular eklem bozukluklarının önemli bir alt grubudur. Temporomandibular eklem OA’sının etyolojisi multifaktöriyel ve kompleks olup hala belirsizlikler mevcuttur. Temporomandibular eklem OA’sı disk deplasmanı, travma, fonksiyonel aşırı yüklenme ve gelişimsel anormalliklere bağlı olarak sekonder olarak gelişebilmektedir (2, 3). Osteoartrit her yaşta görülebilmekle birlikte yaşın artması ile görülme sıklığı da artmaktadır (4). Temporomandibular eklem OA’sı bulunan hastalarda en sık gözlenen klinik bulgular ağrı, fonksiyonda kısıtlılık ve eklem sesleridir. Bu bulgular da hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir (3, 4). Temporomandibular eklem OA’sının patogenezinin tam olarak anlaşılamaması ve avasküler eklem kartilajının kısıtlı rejenerasyon kapasitesi nedeni ile OA bulunan TME yapılarının tamamen restore edilmesi zordur (2, 5). Temporomandibular eklem osteoartritinin non-invaziv, minimal invaziv ve invaziv olmak üzere farklı tedavi seçenekleri mevcuttur (2, 4, 6). Temporomandibular eklem OA’sında cerrahi tedavi en son tavsiye edilen tedavi şeklidir (7). Temporomandibular eklem OA tedavisinde amaç, semptomların hafifletilmesi, hastalığın ilerlemesinin durması ve TME fonksiyonunun restore edilmesidir (8).

Trombositten zengin plazma (TZP) kanın santrifüjü sonrasında elde edilen ve normal değerlerden daha fazla konsantrasyonda trombosit içeren otolog kan ürünüdür (9). Trombositten zengin plazma dejeneratif TME hastalıklarının tedavisinde yeni bir terapötik ajan olarak görülmektedir. Trombositten zengin plazma içerisinde iyileşmeyi hızlandıran yüksek miktarda konsantre büyüme faktörleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar TZP’nin hücre proliferasyonunu stimüle ettiğini, kartilaj matriks ve sinoviyal hücrelerden hyalüronik asit üretimini arttırdığını belirtmişlerdir. Trombositten zengin

plazma ayrıca glikozaminoglikan (GAG) sentezini arttırır, eklem anjiyogenezisini dengeler ve kök hücre migrasyonu için çatı oluşturmaktadır (10). Literatüre bakıldığında TZP diz eklemi osteoartrinde uzun süredir başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (11-14). Ancak trombosit zengin plazmanın TME OA tedavisine etkisi ile ilgili çalışma oldukça azdır.

Yaptığımız çalışmada başlangıç hipotezimiz TZP kullanımının salgıladığı büyüme faktörleri ve biyoaktif moleküller sayesinde kondral anabolik mekanizmayı stimule edebilmesi ve kondral katobolik prosesleri azaltması nedeni ile kondroprotektif ve kondrorejeneratif faaliyetlere neden olabileceğidir.

Çalışmamızda TME OA vakalarında intraartiküler olarak uygulanan TZP enjeksiyonunun TME kartilajı ve subkondral kemikte meydana getirdiği değişikliklerin deneysel hayvan modelinde histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmaktadır. Trombosit zengin plazmanın TME OA tedavisinde uygulanmasında kabul edilmiş bir standart tedavi protokolü mevcut değildir. Çalışmamızda iki farklı TZP enjeksiyon protokolü kendi aralarında ve kontrol grupları ile karşılaştırılarak iyileşme üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile birlikte literatürde diğer vücut eklemlerinde başarılı bir şekilde kullanılan TZP'nin TME OA tedavisinde kartilaj ve subkondral kemik üzerinde iyileşmeye etkisinin histolojik olarak belirlenmesi ile literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Temporomandibular Eklem Embriyolojik Gelişimi

Temporomandibular eklem (TME) embriyolojik gelişimi fetüsün 7. haftasında başlar ve 21. haftasında tamamlanır. Kondil TME'nin oluşumunda prenatal dönemde gelişen ilk elemandır (15). Prenatal dönemin 7. haftasında TME bölgesinde mezenşimal birikim başlar ve bu kondensasyon kondiler blastomayı oluşturur. Kondiler yerleşimin kranioyateraline doğru mezenşimal birikim devam eder ve temporal kemiğin skuamoz parçasının zigomatik prosesini oluşturan temporal blastoma oluşur. Sekizinci haftada her iki blastomada intramembranöz ossifikasyon başlar. Dokuzuncu haftada kondiler blastomada kırıldaklaşma ve artiküler disk oluşumunun başlamasıyla bu dönemde ilk alt eklem boşluğu oluşur (16).

Eklem kapsülü 9. ve 11. haftalar arasında sonradan oluşacak olan eklem bölgesi çevresinde belirginleşmeye başlar. Kapsülün sinoviyal ve hücreli yapılarının diferansiasyonu ise 26. haftadan sonra tamamlanır (17).

Üst eklem boşluğu 11. haftada oluşmaya başlar ve bu dönemde temporal kemiğin skuamoz parçasının artiküler yüzeyi düzdür. On üçüncü haftada temporal kemiğin artiküler yüzeyi konkav bir morfoloji kazanmaktadır. Kondilin anterior kısmında endokondral ossifikasyon ise 17. haftada meydana gelir (16).

Artiküler disk, glenoid blastoma ile benzer zamanda oluşur. Ayrıca kondil ve temporal elementlerden önce diferansiasyona uğrar böylece diskin bulunduğu mezenşimal dokuya mekanik baskıdan söz edilemez. Bu nedenle diskin oluşumu mekanik basınca bağlı olmayıp genetik ekspresyon sonucudur (15). Belirgin fibrokartilaj yapı ise 19. ve 20. haftalar arasında oluşmaya başlar (17). Yirminci haftada disk üzerinde izlenen pek çok sinir sonlanması hızla ortadan kaybolur ve böylece doğumdan sonra diskte innervasyon görülmez (18).

4.2. Temporomandibular Eklem Anatomisi

Temporomandibular eklem veya kranioyomandibular eklem, vücudun hem fonksiyonel hem de morfolojik açıdan en karmaşık yapıya sahip eklemlerinden biridir. Temporomandibular eklem dış kulak yolunun hemen önünde, temporal kemiğin glenoid fossası ile mandibula kondili arasında yer alan diartrodial bir eklemdir.

Temporomandibular eklem; temporal kemik, mandibula, artiküler disk, eklem ligamanları ve retrodiskal dokulardan oluşmaktadır.

Temporomandibular eklem boşluğu eklem diski aracılığı ile iki bölüme ayrılır. Alt eklem boşluğu menteşe veya rotasyon hareketine izin verir ve ginglimoid eklem olarak tanımlanır. Üst eklem boşluğu translasyon hareketinden sorumludur ve artroidal eklem olarak tanımlanır, bu nedenle temporomandibular eklem ginglimoartroidal eklem olarak tanımlanabilir (19). Stomatognatik sistem çok fazla bölümden oluşan fonksiyonel bir birimdir. Çiğneme fonksiyonu, kas aktivitesi ile ilişkili olarak estetik ve fizyognomi fonksiyonu, hipertrofi veya atrofi gibi fonksiyonel adaptasyon özelliği ve rejenerasyon özelliği ile temporomandibular eklem orofasiyal sistemde anahtar rol oynamaktadır (20).

Mandibula kondili bir noktaya fiks olmayıp anterior ve posteriora doğru serbestçe hareket edebilmesinin yanı sıra bilateral TME her zaman koordine olarak çalışmaktadır. Yaş faktörünün artması ile eklem şekli değişmekte olup dişlerin çiğneme yüzeyleri, eklem şekli ve hareketini etkilemektedir. Ayrıca okluzyondaki uyumsuzluk nedeni ile aşırı yüklenen TME’de atrisyon meydana gelmesi gibi bazı spesifik özellikler ile vücudun diğer eklemlerinden ayrılmaktadır (20).

Temporomandibular eklem vaskülarize olmayan artiküler yüzeyleri, yoğun fibröz bağ dokudan oluşurken diğer eklemlerde farklı olarak fibröz kartilaj bulunur. Fibröz doku hyalin kartilaja oranla dejeneratif değişikliklere daha az dirençlidir ve fibröz doku, hyalin kartilajdan daha çok rejenerasyon ve tamir yeteneğine sahiptir (21).

Temporomandibular eklem innervasyonu ve vaskülarizasyonu oldukça zengin fibröz bağ dokusundan oluşan bir kapsülle çevrilidir. Eklem iç yüzeyi sinoviyal sıvı üretip salgılayan sinoviyal membran ile döşenmiştir. Sinoviyal sıvı, kayganlaştırıcı etkisinin yanında, vaskülarize olmayan eklem içi yapıların metabolik ihtiyaçlarını karşılamakta ve beslenmelerini sağlamaktadır (19).

4.2.1. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Kemik Elemanlar

Temporomandibular eklemi oluşturan artiküler yüzeyler temporal kemik ve mandibular kemikten oluşmaktadır. Temporal kemiğin artiküler yüzeyini; timpanik tabakanın anteriorunda temporal kemiğin skuamoz kısmının inferioru oluşturur. Temporal kemiğin artiküler kısmı 3 kısımdan oluşur. En büyük kısmı mandibular ya da

glenoid fossa olarak adlandırılan kısımdır. İkinci kısım olan artiküler eminens kalındır ve TME'nin major fonksiyonel komponentini oluşturmaktadır. Temporal kemiğin artiküler yüzeyinin üçüncü kısmı artiküler eminensin ön kısmında düzleşmiş bir alan şeklinde olan preglenoid düzlemdir (22). Temporomandibular eklemin diğer kemik yapısını ise mandibular kondil oluşturur. Kondil başı, artiküler fossa ve artiküler eminensin form ve büyüklüğü bireyden bireye değişiklik gösterebilir.

4.2.1.1. Glenoid Fossa

Mandibular fossa veya artiküler fossa olarak da adlandırılan bu eklem yüzeyi temporal kemiğin skuamoz parçasının alt yüzeyinde bulunan konkav bir alandır. Anteriorunda temporal kemiğin artiküler eminensi, posteriorunda ise dış kulak yolunun anterior duvarını oluşturan timpanik tabaka bulunmaktadır (23).

Glenoid fossa fazla baskı kaldıramayacak kadar incedir. Fossanın medial duvarının lateralinde sfenoid kemiğin çıkıntısı ve foramen spinosum yer almaktadır. Fossanın lateral duvarı önde zigomatik çıkıntıdan başlayarak, arkada postglenoid tüberküle kadar uzamakta ve bu hat ekstraoral olarak ciltten palpe edilebilmektedir. Fossanın çatısı, kraniyum ile eklem kavitesini birbirinden ayırmasına rağmen çok incedir. Bu yüzden tüm cerrahi işlemlerde fossanın çatısını perfore edebilecek aşırı manipülasyonlardan kaçınılmalıdır (22). Bu bölgenin ince olması nedeniyle gelen kuvvetler daha çok artiküler eminensin posterior sınırına yönelmektedir. Glenoid fossanın eklem katılmayan kısımları ise damardan zengin ince fibröz bağ dokusuyla örtülüdür (24). Glenoid fossanın genel olarak düzenli bir şekli yoktur ve kondil başı ile uyumlu değildir. Anterioposterior ve mediolateral yönde konkav bir yapıda ve mediolateral yönde daha geniştir. Fonksiyonda olan ve daha fazla kuvvete maruz kalan anterior kısmı posteriora oranla daha geniştir (23).

4.2.1.2. Artiküler Eminens

Artiküler eminens genellikle kalındır ve TME'nin en önemli fonksiyonel parçasıdır. Temporal kemiğin zigomatik çıkıntısının lateralinde artiküler eminens denilen kemik çıkıntısı bulunur. Artiküler eminens eklem yüzeyi değil kollateral ligamentlerin bağlanma noktasıdır (19). Artiküler eminensin şekli doğumda düzdür, gelişim ile birlikte belirgin bir şekil alır. Dişler kaybedildikçe veya fonksiyonun artması ile zamanla yine düzleşebilir.

4.2.1.3. Mandibular Kondil

Mandibular kondil, mediolateral yönde, anterioposterior yönden daha geniş bir yapı gösterir. Anterioposterior yönde 8-10 mm uzunluğunda ve mediolateral yönde 15-20 mm genişliğindedir. Kondil medialinde ve lateralinde TME ligamanlarının tutunduğu tüberküller içermektedir. Kondilin artiküler yüzeyi fibrokartilaj yapıdadır ve içeriği yaşa ve bulunduğu kondiler bölgeye göre değişmektedir (22).

Mandibular kondilin kartilaj tabakası subkondral kemiğe kadar fibröz, proliferatif, matür ve hipertrofik tabaka olmak üzere dört tabakadan oluşur. Artiküler kartilaj kondrosit ve proteoglikanlar, glikozaminoglikan (GAG), tip II, IX, XI kollejen gibi makromoleküllerden oluşmaktadır (25). Bu fibrokartilaj yapı fonksiyonel stres altında rejenerasyon ve remodelizasyon özelliğine sahiptir. Fonksiyona bağlı değişiklikler özellikle kondilin fibrokartilaj yapısının proliferatif tabakasında gerçekleşmektedir (19).

Genç bireylerde kondil hiperplastik karakter kazanarak aşırı yüklenmelere uyum sağlar. Yaşın ilerlemesi ile kondilde sadece kartilaj artıkları kalmakta ve kondil tamamiyle kalsifiye olmaktadır. Bu nedenle yaşlı bireylerde aşırı yüklenmeye bağlı olarak gelişen travmalar dejeneratif eklem hastalıklarına neden olmaktadır (22).

4.2.2. Temporomandibular Eklemi Oluşturan Yumuşak Doku Elemanları

4.2.2.1. Temporomandibular Eklem Kapsülü

Temporomandibular eklem kapsülü eklemi tamami ile çevreleyen ince fibröz dokudan oluşmaktadır. Bu fibröz kapsül eklem kranial kemik komponentlerinden mandibula kondil boynuna kadar uzanır. Eklem kapsülü anteriolateral olarak artiküler tüberküle, lateral olarak glenoid fossanın lateral kenarına, posteriolateral olarak postglenoid prosese posteriora posterior artiküler sırta, medial olarak temporal kemiğin sfenoid kemiğinin büyük kanadı ile yaptığı birleşim yerine, en son olarak da anteriorda temporal kemikte preglenoid düzleme kadar uzanır. Kapsülün kondil boynuna uzanan kısmı ise artiküler yüzeyin anterioruna, posterioruna ve alt kısmına kadar uzanarak temporomandibular eklemi tamami ile sarar. Eklem kapsülü lateralde temporomandibular ligaman ile desteklenmiştir. Eklem kapsülü fonksiyonel olarak kondilin öne doğru translasyonunu sınırlar. Kapsülün anterior kısmında lateral pterygoid tendonun geçtiği ufak bir açıklık bulunur ve bu alan kapsülün diğer

kısımlarına oranla daha zayıftır (26). Kapsülün anterior duvarı gevşek bağ dokusu yapısındadır ve gelen yükler karşısında kapsülün diğer kısımları kadar dirençli değildir (27). Eklem kapsülünün iç yüzeyi basınca maruz kalan fibrokartilaj yapıların dışında sinoviyal membran ile kaplıdır (26).

4.2.2.2. Temporomandibular Eklem Diski

Temporomandibular eklem diski TME'nin en önemli anatomik yapısıdır. Bikonkav fibrokartilaj yapıdan oluşmaktadır ve eklem mandibular kondil ve kranial komponentleri arasında yer alır. Eklem diski vaskülerize ve innerve olmayan yoğun fibröz bağ dokusundan oluşmaktadır. Temporal ve mandibular artiküler kemikler ile beraber rotasyon ve translasyondan sorumludur. Eklem diski eklem kavitesini üst ve alt kompartımana ayırır. Diskin alt yüzeyi mandibular kondil ile uyumlu olarak konkav iken, üst yüzeyi eyer şeklinde olup kranial eklem yüzeyi ile uyumlu bir yapı gösterir. Diskin tüm kenarları yuvarlak olup anterior, orta ve posterior olmak üzere 3 kısımdan oluşmaktadır. Diskin posterior kısmı 3 mm, orta kısmı 1 mm, anterior kısmı ise 2 mm civarında kalınlığa sahiptir (26). Eklem diskinin posteriorunda bilaminar veya retrodiskal bölge olarak adlandırılan yapı bulunur. Artiküler disk kondilin medial ve lateral kutuplarına, anterior ve posterior hareketler sırasında kondil ile beraber hareket edebilmek için kollateral ligamanlar ile tutunmuştur. Ayrıca artiküler disk her yönden artiküler kapsüle bağlanmış vaziyettedir (26). Diskin içersinde kollajen demetlerle birlikte az sayıda elastik lifler de yer almaktadır. Diskin yapısında tip I kollajen yapı baskın olup az sayıda da olsa tip II kollajene de rastlanılmaktadır (22).

Diskin temel görevi, temporal kemiğin skuamoz parçası ve mandibula kondili arasında oluşan streslerin emilimini sağlayarak, eklem gelen kuvvet dağılımlarını eşit biçimde dağıtmak ve böylece fonksiyon sırasında oluşacak deformasyonları önlemektir (24). Temporomandibular eklem artiküler kemik yüzeyleri üzerindeki fibrokartilaj yapı eklem gelen yüklerin dağılımına ve kayma hareketine uygun değildir. Disk ise bu iki kemik arasındaki uyumu sağlayarak, gelen kuvvetlerin dağılımını sağlamaktadır. Ayrıca esnek yapısı ve bağlı olduğu fibrillerinde elastikiyetiyle kayma hareketini gerçekleştirmektedir. Diskin yapısı ve mekanik bütünlüğü temporomandibular eklem bir bütün olarak düzgün hareketini sağlamaktadır (28).

4.2.2.3. Temporomandibular Eklem Ligamanları

Temporomandibular eklem ile ilişkili ligamanlar kollajen yapıdan oluşmaktadırlar ve esas olarak kondil ve diskin hareketlerinin kısıtlanmasında görev yaparlar. Temporomandibular eklemden kollateral, kapsüler, temporomandibular ligaman olmak üzere 3 fonksiyonel eklem ligamanı ve sfenomandibular ve stilomandibular olmak üzere iki adet aksesuar eklem ligamanları mevcuttur. Temporomandibular eklem ligamanları aktif olarak eklem fonksiyonuna katılmaz ve mandibula hareketlerinin sınırlandırılmasında pasif olarak görev yaparlar (19).

4.2.2.3.1. Kollateral Ligaman

Diskal ligaman olarak da adlandırılan kollateral ligamanlar artiküler diski mandibula kondilinin medial ve lateral kutuplarına bağlayan ligamanlardır. Kollateral ligamanların fonksiyonu diskin kondilden uzaklaşmasını engelleyerek kondil ve disk kompleksinin senkronize hareketine olanak sağlamaktır. Ayrıca bu ligamanlar kondilin rotasyon hareketinde görev yapmasının yanında, translasyon hareketi sırasında diskin kondil ile beraber hareket etmesini sağlarlar (19).

4.2.2.3.2. Kapsüler Ligaman

Temporomandibular eklem kapsüler ligamanı her iki eklemi tamamen sarar. Ligamanlar süperiorda temporal kemiğin glenoid fossası ve artiküler eminensine, inferiorda mandibula kondil boynuna yapışır (19). Kapsüler ligaman eklemin bütünlüğünü bozacak lateral, medial ve inferior kuvvetlere karşı koyar. Kapsüler ligamanın diğer önemli bir fonksiyonu ise sinoviyal sıvıyı muhafaza etmektir (29).

4.2.2.3.3. Temporomandibular Ligaman

Temporomandibular ligaman TME'nin lateralinde konumlanmıştır. Kapsüler ve kollateral ligamanlardan farklı olarak medial ve lateralde değil TME'nin sadece lateralinde bulunur. Temporomandibular ligaman farklı görevleri olan iki kısma ayrılabilir. Dış yüzeyde uzanan oblik kısım zigomatik prosesin artiküler tüberkülünün dış yüzeyinden başlar, posterior ve inferiora doğru ilerleyip kondil boynunun posterior dış yüzeyinde sonlanır ve kondilin aşağı ve öne hareketini sınırlandırır. İç horizontal kısım ise artiküler tüberkülün dış yüzeyinden başlar oblik ligamanın medialinde ilerler

ve kondilin lateralinde sonlanır. Horizontal kısım kondil ve diskin posterioara doğru hareketine engel olur böylece retrodiskal dokular korunmuş olur (19, 30).

4.2.2.3.4. Sfenomandibular ligaman

Sfenomandibular ligaman meckel kartilajının kalıntısıdır. Ligaman sfenoid kemiğin sfenoid çıkıntısından başlar mandibula lingula bölgesinde mandibulaya yapışır. Mandibulanın translasyon hareketi sırasında özellikle kondilin artiküler eminensi geçtiği esnada gerilerek mandibulanın anteriora hareketini engellemektedir (31). Ayrıca lateral pterygoid kasın aktivasyonu sırasında bir dereceye kadar rotasyon merkezi olarak görev yapmaktadır (19).

4.2.2.3.5. Stilomandibular Ligaman

Stilomandibular ligaman derin servikal fasyanın lokal olarak yoğunlaşması ile oluşmuştur. Stiloid prosesin apeksinden başlayıp mandibula angulus bölgesinin mediali ve mandibulanın posteriorunda 30° açı ile sonlanır. Stilomandibular ligaman ağız açık ve kapalı iken gevşektir, sadece mandibulanın aşırı protruziv hareketlerinde gerilir ve mandibulanın aşırı protruziv hareketini engeller. Ayrıca mandibula angulus bölgesinde yoğun bağ dokusu yapısı ile destekleyici yapı olarak görev yapar (26, 31).

4.2.2.4. Temporomandibular Eklem Retrodiskal Dokuları

Bilaminar zone olarak da adlandırılan retrodiskal doku artiküler diskin posteriorunda yer alır ve yüksek derecede innervasyona ve vaskülarizasyona sahiptir. Retrodiskal laminanın süperior kısmı elastik liflerden oluşmaktadır ve süperior retrodiskal lamina olarak adlandırılmaktadır. Süperior retrodiskal lamina timpanik tabakaya yapışır ve diskin anteriora aşırı hareketini engeller. Retrodiskal dokunun inferior kısmı kollajen liflerden oluşur ve inferior retrodiskal doku olarak adlandırılır. Retrodiskal dokular eklem diskini kondilin artiküler yüzeyinin posterioruna bağlar. Inferior retrodiskal lamina kondilin rotasyon hareketi sırasında diskin aşırı rotasyonunu engeller (19, 29).

4.2.3. Sinoviyal Membran ve Sinoviyal Sıvı

Tüm sinoviyal eklemlerin iç yüzeyi kartilaj ve sinoviyal membran olmak üzere iki farklı dokudan oluşmaktadır. Bu yapıların oluşturduğu boşluğa sinoviyal kavite denir ve sinoviyal sıvı ile doludur. Kapsüler ligamanın iç yüzeyi yüksek vaskülarizasyona

sahip, ince sinoviyal membran ile döşelidir. Sinoviyal hücrelerin fonksiyonu, metabolik artıkların fagositozu, hyalüronik asit (HA) ve GAG içeren sinoviyal sıvı üretmektir. Sinoviyal membran travma sonrası hızlı ve yüksek rejenerasyon kapasitesine sahiptir (19). Sinoviyal membran sinoviyal intima ve subintimal doku olmak üzere iki tabakadan meydana gelmektedir. Sinoviyal intima eklem boşluğuna bakan iç tabaka olup bu tabaka hücreleri arasında sıkı bir bağ vardır ve fonksiyon sırasında sinoviyal sıvının eklem dışına çıkışını engeller. Subintimal doku ise sinoviyal intima tabakasına destek sağlamaktadır (32, 33).

Sinoviyal sıvı içerisinde bulunan HA, sinoviyal membran ve sinoviyal sıvı arasında oluşabilecek çapraz bağlantıları önlemektedir. Bu bağların önlenmesi, fibronektinin ve HA arasındaki afiniteden kaynaklanmaktadır (33). İnternal düzensizlik ve osteoartrit rahatsızlığı olan hastalarda, artroskopik incelemeler sonrası TME’de çapraz adezyon varlığı kanıtlanmıştır. Bu hastalarda TME’deki fibröz adezyon varlığı, ağrı ve buna bağlı fonksiyon kaybına neden olabilmektedir (34).

Sinoviyal sıvı yüksek viskoziteden sorumlu yüksek konsantrasyonda HA içermektedir. Üst kompartımanda 1.2 cc alt kompartımanda 0.9 cc olmak üzere eklemde toplamda ortalama 2.1 cc sinoviyal sıvı vardır (22). Sinoviyal sıvı plazma proteinlerine eşdeğer proteinler içerir ve total protein konsantrasyonu, plazmanın total protein konsantrasyonundan düşüktür. Sinoviyal sıvının fonksiyonları; eklem yüzeylerinin kayganlaşmasını sağlamak, artiküler kartilajın beslenmesini sağlamak ve fagositoz ile eklem içi debrisleri uzaklaştırmaktır (19).

4.2.4. Temporomandibular Eklem İnnervasyonu ve Vaskülarizasyonu

Temporomandibular eklem beslenmesi anteriordan masseterik arterden ve posteriordan süperfisiyal temporal arterin ve maksiller arterin dallarından sağlanır. Eklemde venöz dönüşüm posterorda retrodiskal doku civarında bulunan zengin venöz pleksus ile sağlanır. Temporomandibular eklem innervasyonu aurikulotemporal sinirin dalları, masseterik ve posterior derin temporal sinirin katılımıyla sağlanmaktadır. Eklemi innerve eden sinirlerin çoğu vazomotor ve vazosensör özellikte olup sinoviyal sıvı üretiminde rol almaktadır (19).

4.3. Çiğneme Kasları

Mandibulaya bağlanan tüm kaslar mandibulanın hareketini bir dereceye kadar etkiler. Sadece dört kas mandibula kondil boynu ve ramusuna yapışır ve çiğneme kasları olarak adlandırılır. Ancak toplamda 12 tane ve bilateral olan kasların hepsi mandibulanın hareketini etkilerler. Mandibulanın hareketini etkileyen kaslar bulundukları anatomik bölgeye göre iki gruba ayrılabilir. Anatomik pozisyona göre supramandibular ve inframandibular olmak üzere iki grupta incelenebilir. Mandibula ramus ve kondil boynuna yapışan temporal, masseter, medial pterygoid ve lateral pterygoid kaslar supramandibular kas grubunu oluşturur. Inframandibular grup suprahoid ve infrahyoid olmak üzere ikiye ayrılır. Mandibula korpus, simfiz ve hyoid kemiğe yapışan kaslar suprahoid olarak adlandırılır ve digastrik, geniohyoid, mylohyoid ve stylohyoid kaslarından oluşur. İnfrahyoid kaslar ise sternohyoid, omohyoid, sternotiroid, tirohyoid kaslardan oluşmaktadır (19, 29, 35).

4.3.1. Masseter Kas

Masseter kas zigomatik arkta başlayıp mandibulanın lateralinde sonlanır. Masseter etkili çiğnemeyi sağlayan ve mandibulanın kapanmasını sağlayan en güçlü kastır. Yüzeyel ve derin olmak üzere iki kısımdan oluşur. Yüzeyel kısım, zigomatik kemiğin alt sınırından ve zigomatik arkın ön 2/3'ünden orijin alıp aşağı ve arkaya doğru ilerleyerek mandibulanın angulusuna yapışır. Derin kısım ise zigomatik arkta orijin alıp mandibula angulusunda superfisiyal parçanın tutunduğu kısmın hemen üzerine yapışır. Masseter kas kasıldığında mandibula yukarıya doğru kalkar. Ayrıca yüzeyel kısım mandibulanın protrüzyonuna da yardımcı olur (19).

4.3.2. Temporal Kas

Yelpaze şeklindeki temporal kas orijini parietal, temporal, frontal ve sfenoid kemiklerin oluşturduğu temporal fossadan almaktadır. Kas lifleri zigomatik arkın altından öne ve aşağı uzayarak koronoid prosese ve üçüncü molar dişin distaline kadar olan alçalan ramusun ön yüzeyine tutunmaktadır. Kuvveti zayıf olan bu kas üç kısımda incelenebilir: ön kısım, orta kısım ve arka kısım. Ön kısım lifleri vertikal ve aşağı doğru seyretmekte, orta kısım lifleri oblik seyretmekte ve arka kısım lifleri horizontal olarak

seyretmektedir. Ağzı kapatmaya yardımcı olan bu kas horizontal ve oblik seyreden lifleri nedeniyle de bir miktar mandibula retrüzyonunda görev almaktadır. Temporal kasın tek taraflı kasılması mandibulanın aynı tarafa deviasyonuna yardımcı olmaktadır (19).

4.3.3. Medial Pterygoid Kas

Dikdörtgen şeklindeki bu kas orjiinini pterygoid fossa ve pterygoid prosesin lateral kısmının iç yüzeyinden almaktadır. Bazı lifleri maksilla tüberden ve palatin kemikten de orijin alabilmektedir. Inferiora ve posteriora seyreden lifleri mandibula angulusuna yapışmaktadır. Masseter kas gibi kuvvetli bir kastır. Medial pterygoid kas kasıldığında mandibula yukarı kalkar ve dişler temas eder. Ayrıca unilateral protrüzyonda da rolü vardır (19).

4.3.4. Lateral Pterygoid Kas

Lateral pterygoid kas iki farklı fonksiyona sahip inferior ve süperior olmak üzere iki kısma ayrılır. Inferior lateral pterygoid kas, lateral pterygoid plağın dış yüzeyinden başlar ve geriye, yukarı ve dışarıya doğru uzanarak mandibulanın kondil boynuna yapışır. Süperior pterygoid kas büyük sfenoid kanadın infratemporal yüzeyinden başlar geriye, yukarı ve dışarıya doğru ilerleyerek kondilin üst kısmına yapışmaktadır. Inferior lateral pterygoid bilateral olarak kasıldığı zaman kondil artiküler disk ile beraber aşağı ve öne doğru hareket eder ve böylelikle ağzın açılması sağlanmaktadır. Inferior lateral pterygoid kas tek taraflı kasıldığında kondil medial ve protrüziv yönde hareket eder ve mandibulanın kontralateral hareketi ile sonuçlanır. Süperior lateral pterygoid kasın esas fonksiyonu mandibulanın retrüzyonu ile birlikte ağzın kapanmasını sağlamaktır (19).

4.3.5. Suprahyoid Kaslar

Suprahyoid kaslar mandibula ve hyoid kaslar arasında uzanır. Bu kaslar mandibula sabit pozisyonda iken hyoid kemiğin yukarı kalkmasını sağlar.

Digastrik kas; anterior ve posterior olarak yer alan ve uzun bir ara tendon ile birleşen ön ve arka olmak üzere iki karına sahip bir çift kastır. Her iki karnın içine girdiği ara tendon, hyoid kemiğe fibröz bir bağ dokusu aracılığı ile tutunur. Ön karın, mandibulanın ön alt kısmının iç tarafındaki sığ bir çöküntü olan digastrik fossadan çıkar, geriye ve hafif lateral yönde ilerler. Arka karın ise; temporal kemiğin mastoid

çıkıntısından çıkar, öne ve medial yönde ilerleyerek hyoid kemiğe tutunur. Digastrik kasın ön ve arka karınları, mandibulanın alt sınırı ile birlikte submandibular üçgeni oluştururlar. Digastrik kasın fonksiyonu hyoid kemik, hyoid altı kaslar tarafından sabit tutulduğunda, mandibulayı aşağı çekerek ağzın açılmasına yardım eder. Hyoid kemik sabit tutulmadığında ise; hyoid kemiği yukarı çekerek ve ağız tabanını yükselterek yutma işlemine yardımcı olur (18, 29).

Geniohyoid kas; mylohyoid kasın üzerinde ve ortasında, bir çift, dar yapılı kastan oluşur. Mandibulanın iç yüzeyindeki orta çizginin hemen yakınında yer alan spina mentalise ve mylohyoid çizginin (linea mylohyoideusun) ön bölümüne yapışarak başlayan her iki taraftaki kas lifleri, orta hatta paralel olarak arkaya doğru ilerler ve hyoid kemiğin gövdesinin ön yüzeyine tutunarak sonlanırlar. Fonksiyonu; hyoid kemik sabit konumda iken mandibulayı aşağı çekerek ağzın açılmasına yardımcı olmasıdır. Hyoid kemik sabit durumda değilken ise hyoid kemiği yukarı ve öne doğru çekerek ağız tabanını yükseltir (29, 22).

Mylohyoid kas, digastrik kasın üzerinde yer alan ve ağız tabanını şekillendiren kastır. Mylohyoid kas, mandibulanın iç yüzündeki mylohyoid çizgi boyunca başlar ve hyoid kemiğe doğru uzanır. Fonksiyonu; alt çenenin açılma hareketine katkısı vardır. Hyoid kemik sabit kalırsa mandibulayı aşağı çekerek, ağzın açılmasına yardımcı olur. Fakat esas görevi; dili kaldırarak hyoid kemiği yükseltmek ve yutkunma işlevine yardımcı olmaktır (19, 22)

Stylohyoid kas, temporal kemiğin styloid çıkıntısından çıkan, daha sonra aşağıya ve digastrik kasın arka karnının hemen üstünden iç yana doğru ilerleyerek hyoid kemiğin gövdesindeki büyük boynuzuna tendonu aracılığıyla yapışarak sonlanan bir çift kastır. Stylohyoid kasın en önemli görevi; hyoid kemiği yukarı ve geriye çekmek, böylece; ağız tabanını yükselterek yutma işlevine yardımcı olmaktır (18, 29).

4.4. Temporomandibular Eklem Biyomekaniği

Kompleks serbest mandibular hareketlerin oluşmasında, alt ve üst eklemler çift taraflı olarak düşünüldüğünde dört ayrı eklem rol oynamaktadır. Mandibular hareket rotasyonel ve translasyonel hareketlerin birleşimidir (19). Kondil ve diskten oluşan alt eklem boşluğu rotasyonel hareketten sorumludur. Rotasyonel hareketin rotasyon merkezi horizontal düzlemde kondil başından geçer. Saf rotasyon hareketinin miktarı

anterior dişlerin insizalleri arasında olan mesafe ölçüldüğünde yaklaşık olarak 2.5 cm'ye denk gelmektedir (29, 30).

Açılma hareketinin başlangıcı primer olarak rotasyondur ve bunu kayma hareketi izler. Kondilin açılırken meydana getirdiği rotasyon, diskin daima kondilin daha posterior bölgesine yerleşmesini sağlar. Kayma hareketi sırasında ise disk pasif olarak anterior yöne taşınır (36).

Translasyon hareketi temporal kemiğin glenoid fossası ve artiküler diskten oluşan üst eklem boşluğunda gerçekleşmektedir. Mandibular kondil ve artiküler disk kollateral ligamanlar sayesinde beraber hareket etmektedirler. Üst eklem boşluğunun translasyon hareketi sırasında öne ve lateral hareketi yaklaşık olarak 1.5 cm'dir.

Mandibulanın tüm hareketleri simetrik veya asimetrik olup, kondil, artiküler disk ve artiküler eminensin yakın temasını içerir. Mandibulanın açma, kapama, retruziv ve protruziv hareketleri kasların bilateral ve simetrik olarak çalışması ile gerçekleşir. Çiğneme sırasında gerçekleşen olası asimetrik hareketler kasların tek taraflı olarak çalışması ile oluşur ve her iki eklemden farklı miktarda rotasyon ve translasyon hareketi gerçekleşir. Mandibulanın protrüzyonu, lateral pterygoid kasların kasılması ile oluşur ve disk ile kondil artiküler eminensin önüne ve aşağısına doğru kayar. Protrüzyon sırasında lateral pterygoid kaslar, medial pterygoid kaslar tarafından desteklenir (19).

Kondil, disk ve fossanın bütünlüğü çiğneme kaslarının sürekli aktivasyonu, özellikle de supramandibular kas grubu ile sağlanmaktadır. TME ile ilgili ligamanlar mandibula hareketi ile ilişkili değildir sadece mandibula hareketlerini sınırlandırıcı olarak görev yaparlar (19).

4.5. Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Sınıflandırılması

Temporomandibular Eklem Rahatsızlıkları terimi Amerikan Dişhekimliği Birliği ve Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi tarafından kabul edilmiştir ve bu terim preauriküler bölge, temporomandibular eklem ve çiğneme kaslarında ağrı, mandibular hareketlerde deviasyon veya kısıtlanma ve mandibular fonksiyon esnasında TME'de sesler ile karakterize bir grup bozukluğu ifade etmektedir (37). Günümüze kadar temporomandibular eklem bozuklukları ile ilgili bir çok sınıflandırma yapılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan sınıflandırmalardan biri Bell Tarafından geliştirilen ve Okeson tarafından modifiye edilen sınıflamadır (29, 30). Bu

sınıflandırmada temporomandibular eklem bozuklukları; çiğneme kası rahatsızlıkları, temporomandibular eklem düzensizlikleri, kronik mandibular hipomobilité ve gelişimsel rahatsızlıklar olmak üzere dört ana başlık altında incelenmiştir. Wilkes'in (38) TME internal düzensizliklerinin erken, ara ve geç dönemde verdiği klinik ve radyografik bulgulara dayanarak oluşturduğu sınıflandırma sistemi de günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. 2013 yılında Dimitroulis (39) TME bozukluklarında hangi cerrahi yaklaşımın yapılması gerektiğini belirten sınıflandırmayı yapmıştır.

Dimitroulis'in Yaptığı TME Bozuklukların Cerrahi Açıdan Sınıflandırılması

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 önerilmektedir (39)

Wilkes Sınıflandırma Sistemi

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

Evre 1 (erken dönem): Herhangi mekanik bir semptom, ağrı veya çene hareketlerinde kısıtlanma yok. Ağız açarken erken, kapatırken geç safhada çok az şiddette resiprokal klik. Radyolojik değerlendirmede hafif anterior disk deplasmanı, diskin normal anatomik konturu.

Evre 2 (erken/ara dönem): Hafif ve orta derecede ağrı, ara sıra var olan temporal baş ağrısı ile eklem hassasiyeti, ağız açarken geç safhada şiddetli klik sesi, geçici sublüksasyon veya kilitlenmeler. Radyolojik değerlendirmede hafif anteriora deplase disk, diskte anatomik deformite başlangıçları ve posterior sınırda az miktarda kalınlaşma.

Evre 3 (ara dönem): Daha sık gelen ağrı ile beraber eklemdede hassasiyet, temporal baş ağrıları, kapalı kilitlenmeler, fonksiyonda zorluk. Radyolojik değerlendirmede diskte anatomik deformasyonla beraber anterior deplasman, diskte posterior sınırda daha belirgin kalınlaşma, sert doku değişimi yok.

Evre 4 (ara/geç dönem) : Zaman zaman şiddetlenen kronik ağrı ve çene hareketlerinde kısıtlılık. Radyolojik değerlendirmede diskin şekli, pozisyonunda evre 3'e göre daha şiddetli değişiklik, sert dokuda orta derecede dejeneratif değişiklikler.

Evre 5 (geç dönem): Krepitasyon ile birlikte zaman zaman oluşan ağrı, kronik hareket kısıtlılığı ve fonksiyon zorluğu. Radyolojik değerlendirmede diskte ve sert dokuda ileri derecede dejeneratif değişiklikler (38).

4.6. Osteoartrit

Osteoartrit (OA) sinoviyal eklemlerin yapısal ve fonksiyonel bozukluğu ile sonuçlanan bir dizi rahatsızlığın klinik ve patolojik sonucudur. Genel olarak artiküler kartilaj hastalığı olarak düşünülse de osteoartrit, subkondral kemik, disk, ligamentler, periartiküler kaslar, kapsül ve sinoviyumu içeren yani tüm eklemi tutan bir rahatsızlıktır (40). Temporomandibular eklem OA'sı artiküler kartilaj, subkondral kemik ve sinoviyal membranı etkilemesinin yanında TME remodeling, artiküler kartilajda abrazyon ve bozulmalar gibi yumuşak ve sert dokularda da değişikliklere neden olur (4, 41, 42). Temporomandibular eklem OA'sı hastalarının yaşam kalitesi ağrı ve TME disfonksiyonu nedeni ile azalmıştır. Dünya popülasyonunun yaklaşık olarak %15'inde osteoartrit bulunduğu tahmin edilmektedir. Osteoartrit her yaşta görülebilmekle birlikte yaş arttıkça görülme sıklığı artmaktadır (4). Osteoartrit genellikle tek taraflı görülmesine rağmen çift taraflı da olabilir ve çoğunlukla kadınlarda görülür. Bu durumun nedeni, östrojen reseptörlerinde ki alfa polimorfizimi ve artmış ağrı hassasiyetine bağlı olabilmektedir (43). Amerikan Orofasial Ağrı Akademisi, Temporomandibular eklem OA'sını primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Primer OA lokal veya sistemik herhangi bir faktörün bulunmadığı idiyopatik olarak ortaya çıkarken, sekonder TME OA daha önce geçirilmiş travma veya hastalık ile ilişkilidir (4). Osteoartrit progresif kartilaj dejenerasyonu, subkondral kemik remodelingi, sinovit ve kronik ağrı ile karakterizedir. Kronik ağrı, palpasyonda hassasiyet, krepatasyon, lateral ve protrüziv hareketlerde ağrı ve ağız açıklılığında

kısıtlılık TME OA hastalarında genel belirti ve semptomlardır (44). Diğer belirti ve semptomlar, eklem fonksiyon kaybı, eklem instabilitesi, posterior mandibular vertikal boyutun azalmasına bağlı fasiyal asimetri ve açık kapanıştır (45).

Osteoartrit enzimatik yıkım ile başlar, kartilaj dejenerasyonu, inflamasyon, kemik cevabı ile ilerler. Teşhis ve tedavi klinik ve radyolojik değerlendirmeye göre belirlenir. Temporomandibular eklem OA'sı radyografik belirtileri; subkondral kemikte skleroz, erozyon, osteofit formasyonu, kist benzeri değişiklikler, eklem boşluğunda azalma, mandibular kondil yüzeyinde düzleşme, düzensizlikler ve/veya deformitedir (4, 46, 47). Son yıllarda sıklıkla kullanılan konik ışınli bilgisayarlı tomografi TME'deki değişiklikler hakkında diğer konvansiyonel radyografik (tomografi, Schuller, spiral bilgisayarlı tomografi, ortopantomograf) metodlara göre daha detaylı bilgi vermektedir (48).

Osteoartrit kompleks ve multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. 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, disektomi, ligament gevşekliliği) ve sistemik (generalize osteoartrit, enfeksiyon ve idiyopatik dejeneratif süreç, konjenital ve gelişimsel anomali, otoimmün bozukluklar, endokrin hastalıklar, beslenme bozuklukları, metabolik hastalıklar) koşullardır (2, 49-51).

Temporomandibular eklemdede dejeneratif değişikliklerin nedeni olarak, artiküler remodeling disfonksiyonu ile sonuçlanan eklemde artiküler yüzeylerinin adaptif kapasitesinin azalması ve TME'nin artiküler yüzeylerinin normal adaptif kapasitesini geçen mekanik stres gösterilmiştir. Kişinin adaptif kapasitesini yaş, sistemik hastalıklar ve hormonal faktörler belirler. Yaş arttıkça hastalığın görülme insidansı ve şiddeti artar. Yaş ile birlikte diskin içerdiği kalsiyum miktarı artar, daha sert ve kırılğan bir yapı haline gelir. Bu durum diske gelen yükleri tolere edememesine neden olur. Ayrıca zamanla artiküler kartilajdaki HA'nın molekül ağırlığı azalır, bu durum viskoziteyi ve dolayısı ile artiküler kartilajın adaptif kapasitesini olumsuz olarak etkiler (2). Normal artiküler kartilajda aşırı mekanik yüklenme veya hasarlı artiküler kartilajdaki normal mekanik yüklenme kartilaj matriks hemostazının bozulmasına ve OA'ya neden olur (3).

İnternal düzensizlikler TME’de aşırı veya dengesiz stres oluşumuna neden olur. Temporomandibular eklem yapılarındaki dejeneratif değişiklikler internal düzensizlikler ile ilişkilendirilir. Ancak TME’deki değişiklikler internal düzensizliklerden bağımsız olarak da meydana gelebilir (52). Temporomandibular eklem gelen makro travma artiküler kartilajda dejenerasyon, inflamasyon ve ağrı medyatörlerinin üretimine sebep olurken diskte, mekanik yorgunluğa ve mekanik özelliklerin değişmesine neden olur (2, 53, 54). Ciddi maloklüzyon, iskeletsel asimetri ve kasların aşırı kullanımı TME’de aşırı mekanik yüke neden olur ve TME OA’sının temel sebeplerindendir ancak tek başına sebep olarak gösterilemez. Bu yüzden hasara uğramış kondil kartilajının sebebi tam olarak belli değildir ve TME OA’sının patogenezi hala tartışmalı ve net değildir (2, 55, 56).

4.6.1. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Patogenezi

4.6.1.1. İnflamasyon

Temporomandibular eklem OA’sı yüksek inflamatuvarlı artritlik durum olarak sınıflandırılan romatoid artrit aksine düşük inflamatuvarlı artritlik durum olarak sınıflandırılır (8). Ancak, 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 artarak ve osteoklastik aktiviteyi hızlandırarak, kartilaj yıkımının ilerlemesinde etkili olmaktadır (57, 58). Ayrıca monosit kemoatraktan protein-1’in (MCP-1) OA hastalarının inflame sinovial dokusunda ve sinoviyal sıvısında yükseldiği ve TME sinovitisinde yüksek miktarda bulunduğu belirtilmiştir (3, 59). Monosit kemoatraktan protein-1’in, mononükleer hücrelerin iltihaplı sinoviyal dokularda ki iyileşmeye etkisi üzerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kemirgen temporomandibular eklemlerinde ki deneysel kronik enflamasyonda IL-1 β ve TNF- α ekspresyonunun artması, IL-1 β ve TNF- α ’nın temporomandibular eklemda dejeneratif değişikliklerin nedenlerinden biri olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, bu modellerde diskin biyomekanik özelliklerinin azalması, temporomandibular eklemda kronik inflamasyonun TME’nin adaptif kapasitesini kötüleştirdiğini göstermektedir (3, 60). Karboksi-terminal telopeptid konsantrasyonları-I ve II (CTX-I ve CTX-II), serum kartilaj oligomerik matriks proteini ve prostaglandin (PG) E₂ konsantrasyonları TME Osteoartrit hastalarının sinoviyal sıvısında diz

ekleminde OA bulunan hastalara oranla daha yüksek çıkmıştır (3, 61). Bununla birlikte daha önceki çalışmalarda TME OA hastaları ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında bu markır seviyeleri OA hastalarında anlamlı dercede yüksek bulunmamıştır. Bu nedenle TME OA için potansiyel prognostik indikatörler veya diagnostik markırlar tanımlanamamıştır (3, 62).

4.6.1.2. Aşırı Mekanik Stres

Artiküler yüzey, altında subkondral kemiğin bulunduğu fibrokartilaj yapı ile örtülüdür ve strese duyarlı olup fazla miktarda remodelinge maruz kalır. Aşırı mekanik stres TME'deki kartilaj dejenerasyonunda anahtar faktördür (2). Matsumoto ve ark.'nın (55) yaptığı retrospektif çalışmada tek taraflı TME OA'sı bulunan hastalarda mandibular asimetri ve OA bulunan tarafta artmış internal masseter elektromyografik aktivite tespit etmişlerdir. Son çalışmalar mekanik hassasiyet ve artiküler kartilaj dejenenarasyonunun moleküler etkileri üzerinde odaklanmaktadır ve mekanik stresin mandibular kondil kondrositlerine etkisi in vivo ve in vitro olarak değerlendirilmektedir. Aşırı mekanik stres kondrositlerde plazminojen aktivatör sistemin aktive olmasına neden olarak ekstraselüler matriks komponentlerinin proteolizisine neden olmaktadır (63). Zhang J. ve ark. (64) ratlarda deneysel okluzal bozukluk oluşturmuşlar ve uzun dönem takibi sonucu; subkondral kemikte rezorbsiyon, osteoklast aktivasyonunda artış, yeni oluşan kemikte daha az mineral yoğunluğu ve zayıf mekanikal özellikler tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada strese bağlı hücre ölümünün, mekanik stres ile indüklenmiş mandibular kartilaj yapısının incelenmesinde önemli role sahip olduğu ve kondrosit apoptozisinde yeni bir mekanizma olabileceği belirtilmiştir (65). Jiao ve ark. (42) TME OA modeli oluşturmak için anormal dental oklüzyon ve aşırı eklem kuvveti kullanmışlardır. Mevcut bilgiler anormal biyomekanikal stimülasyonun TME OA'sının başlaması ve ilerlemesinde önemli fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir (3).

4.6.1.3. Subkondral Kemiğin Anormal Remodelingi

Temporomandibular eklem OA'sının klinik teşhisi temel olarak subkondral kemiğin radyografik görüntüsüne göre yapılmaktadır ve subkondral kemik TME osteoartritte önemli rol oynamaktadır (4). Bir çok çalışma subkondral kemiğin TME osteoartrit patogenezisine etkisi üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmalar subkondral kemiğin artmış turnoverının TME OA'sının başlaması veya ilerlemesinde rol oynadığını

göstermiştir (42, 66, 67). Ortodontik bozukluk ile indüklenmiş TME OA modellerinde kartilaj dejenerasyonunu takiben subkondral kemik kaybı ve azalmış kemik mineral yoğunluğu tespit edilmiştir. 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 neden olabilir (42). Yapılan bir çalışmada RANKL/OPG oranının artmasının TME OA'nın erken döneminde subkondral kemik turnoverının artmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (66). Maloküzyon ile indüklenmiş TME OA modellerinde stromal hücreden kaynaklanan faktor-1'in aktif etkileşimi sonucu kondrositlerde bulunan reseptörlere (CXC kemokin reseptör 4) bağlanır ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP) ve IL-6'nın artmasına neden olarak subkondral kemiğin remodelingine katkıda bulunur (68). Mandibular kondilin subkondral kemiğinin remodelingi TME OA'sının erken döneminde sıklıkla gözlenmektedir. Ancak TME osteoartritinde subkondral kemik turnoverının etyolojik rolü hala tartışmalıdır (3).

4.6.1.4. Kondrosit Apoptozisi

Klinik ve deneysel olarak osteoartritlik kartilaj dejenerasyonunun en önemli özelliği apoptozis veya nekrozis ile oluşan kondrosit ölümüdür. Wang ve ark. (67) iodoasetat ile indüklenmiş TME OA'ya sahip rat modellerinde kartilaj dejenerasyonunun en önemli erken dönem karakteristik özelliğinin kondrosit apoptozu olduğunu ve apoptotik kondrosit hücrelerinden salgılanan sitokinlerin subkondral kemik destrüksiyonuna katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada maloklüzyon ile indüklenmiş TME OA'sı bulunan ratlarda TME kartilaj dejenerasyonunun erken döneminde mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz 3 ve rapamisin aktivitesinde azalma ile birlikte artmış kondrosit otofajisi gözlenmiştir (64). 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 gösterilmiştir (69). Hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından uyarılan oksidatif stresin hücre içi reaktif oksijen türlerini (ROS) yükselttiği ve TME kondrosit kültüründe kondrosit apoptozu ve fonksiyonel bozukluğa neden olabileceği belirtilmiştir (70). İn vitro yapılan çalışmalarda antioksidan bir amino asit türevi olmasına rağmen N-asetil sistein'nin (NAC) intraselüler ROS seviyelerini azaltmakla birlikte kondrosit apoptozisini engellediği, proteoglikan ekspresyonunu ve tip II kollajeni arttırdığı

belirtilmiştir ancak NAC'ın osteoartritlik kondrositlere etkisinin in vivo olarak çalışılmasına ihtiyaç vardır (70). Tüm bunlar birlikte ele alındığında, mevcut tüm kanıtlar kondrosit apoptozunun TME OA erken döneminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

4.6.1.5. Katabolik Enzimler

Kartilaj matriksindeki MMP, disintegrin ve metalloproteinaz trombospondin motifleri (ADAMTS) gibi katabolik enzimlerin artması, TME OA patolojisinde rol oynamaktadır (3). Temporomandibular eklem OA'sının erken aşamasında kondil kartilajında ADAMTS-5 üretimi artmaktadır (71). Çeşitli çalışmalar kartilaj dejenerasyonunun moleküler mekanizmasının katabolik enzimlerin ekstraselüler matriksi katbolize etmesinden dolayı oluştuğunu belirtmişlerdir (3). Genetik mutasyona uğramış fare OA modellerinde yüksek sıcaklık gereksinimi olan serin proteaz A1 (HtrA1) ekspresyonu TME eklem kartilajında yüksek bulunmuştur. Temporomandibular eklem OA'sının erken döneminde kondrositlerin çevresinde serin proteaz A1 üretiminin artması kondrosit periselüler matriksinin, özellikle de tip II kollajen yıkımını başlattığını göstermektedir (72).

4.6.1.6. Östrojen

Temporomandibular eklem OA kadınlarda çok daha fazla görülür ve özellikle ergenlik çağından sonra üreme yıllarında ortaya çıkar. Bu durum hastalık sürecinde kadın hormonlarının olası bir işlevini düşündürmektedir (46). Diz eklemine OA sinoviyal hücrelerinde estron/17 β -estradiol'in proinflatuar metabolitlere dönüştüğü bulunmuştur. Bu bulgular inflame temporomandibular eklemde estradiol'ün proinflatuar etkisini göstermektedir (73). Östrojen, östrojen reseptör- β 'ya bağlı bir mekanizma ile mandibular kondil kondrosit proliferasyonunu inhibe etmektedir (74). İodeasetat ile indüklenmiş TME OA rat modellerinde, östrojenin fas ve kaspaz-3 proapoptotik genlerin artmasını sağlayarak kartilaj ve subkondral kemiğin yıkımını arttırdığı gözlenmiş ve östrojenin bu etkisinin östrojen reseptör antagonistisi ile inhibe edilebileceği belirtilmiştir (75). Bu bulgular temporomandibular eklem OA'sında cinsiyet dimorfizimde östrojenin önemli rol oynadığını göstermekle birlikte TME osteoartritinde östrojenin rolü hala net değildir (3).

4.6.2. Deneysel Osteoartrit Mekanizması

Osteoartrit en sık gözlenen eklem hastalıklarından biridir. Osteoartrit gelişiminde travma, genetik yatkınlık, yaş, aşırı yüklenme gibi çeşitli faktörler rol almaktadır. Tanı ve tedavi yaklaşımlarını geliştirebilmek için OA'ya bağlı kartilaj hasarının altında yatan moleküler mekanizmaların özelliklerini bilmek oldukça önemlidir. Biyokimyasal hücre ve organ kültürü modelleri kartilaj, kemik ve sinoviyumdaki değişikliklerin mekanizması hakkında bilgi sağlasa da hücre ve doku kültürlerinde OA gelişemez. Hastalardan kartilaj biyopsilerinin alınması etik olmadığı için eklem biyolojisi, dejenerasyonu ve tamiri ile ilgili süreçleri anlamamız ve tedavi yöntemleri geliştirmemiz açısından eklem kartilajı ile ilgili hayvan modelleri geliştirilmiştir. Hayvan OA modelleri kompleks yapısal değişikliklerin nasıl geliştiğini çalışmak, yapısal, çevresel ve biyomekanik risk faktörlerinin dejenerasyona etkilerini belirlemek için gereklidir. Hayvan modelleri ayrıca tedavi stratejilerinin osteoartrit gelişimini nasıl önlediği ya da tedavi ettiğinin anlaşılması için de gereklidir. Osteoartrit hayvan modelleri kartilaj dejenerasyonunun patogenezi ve potansiyel tedavi türlerinin çalışılması amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır. Deneysel OA modelleri insanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre değişik avantajlar taşır. Deneysel modellerde hastalığın başladığı zaman bilinir, ciddiyeti ve seyri izlenebilirken insanlarda bunları belirlemek güçtür. Hayvanlar üzerinde tedavi edici ajanların etkileri ve yan etkileri daha kolay araştırılabilir (76-78).

Bu zamana kadar TME OA hayvan modeli oluşturulmasında cerrahi, mekanik, yapısal, genetik ve yaş ile beraber kendiliğinden olmak üzere farklı metodlar uygulanmıştır (3, 67). Cerrahi olarak indüklenen TME OA modellerinde disk perforasyonu, disk deplasmanı ve diskektomi işlemleri uygulanmakta olup, internal düzensizlikler ve osteoartrit arasındaki sebep sonuç ilişkisi temel alınmıştır (79). Osteoartrit ve internal düzensizlikler arasında yakın bir ilişki olmasına rağmen tek bir patoloji olarak düşünülmemelidir. Bir çok otör disk deplasmanını, OA'nın nedeni, sonucu veya osteoartrite eşlik eden bir belirti olarak görmektedir (80-82). Özel hayvan türlerine ulaşımın kısıtlı olması, hastalığın yavaş ilerlemesi ve cerrahi operasyon komplikasyonları nedeni ile spontan ve cerrahi olarak indüklenen metodların kullanımı kısıtlıdır (76, 79). Ayrıca cerrahi olarak yapılan müdahalelerde sadece mekanik

değişiklikler meydana gelmez ayrıca eklem yapılarında cerrahi bir hasar oluşur ve bu modeller mekanik strese bağlı OA olarak kabul edilemezler (83).

Aşırı mekanik stres, OA oluşumunda ki en önemli faktörlerden biri olarak gösterilmektedir. Temporomandibular ekleme gelen yüklerin artması ile artiküler kartilajda hasar oluşabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla maloklüzyon oluşturulması, dental restorasyonlar, splintler kullanılarak veya indirek kuvvet uygulayarak artiküler dokular üzerine gelen yükün arttırılması ve artiküler kartilajda hasar oluşması beklenmektedir. Ancak bazı çalışmalar bu değişikliklere TME'nin, kondil kartilajının; kalınlaşma, kondrositlerin morfolojisinde değişiklik, hipertrofik kondil kartilajında negatif iyon artışı gibi adaptif cevap oluşturduğunu belirtmişlerdir (83, 84).

Yapısal değişikliklere neden olan OA modellerinde ekstraselüler matriksi hedef alan veya eklem hücrelerini hedef alan olmak üzere çeşitli maddeler intraartiküler olarak uygulanmaktadır. Kollajenaz, papain, fibronektin, hyaluronidaz, formaldehit ekstrasellüler matriksi hedef alır iken, sodyum mono iodoasetat (MIA), IL-1, TNF- α , vitamin-A artiküler hücreleri hedef alır (79, 85-89). Temporomandibular eklem yüzeyleri diğer eklemlerden farklı olarak fibrokartilaj yapıdadır ve OA model oluştururken artiküler hücreleri hedef alan ilaçların kullanımı gerekmektedir. Eğer ekstrasellüler matriksi hedef alan maddeler kullanılır ise fibröz kartilajda ciddi bir yıkım oluşur ve bu da dejeneratif değişikliklerin başlamasında yanlış fikir verir (79).

Tüm türlerde intraartiküler iodoasetat enjeksiyonu sonrası kartilaj dejenerasyonu gelişir. İodoasetat gliseraldehid-3-fosfat dehidrojenaz aktivitesini inhibe eder ve kondrositlerin apoptozisine sebep olur. Kullanılan konsantrasyon ve uygulama sıklığına bağlı olarak dejenerasyon değişir, böylece artiküler lezyonun ilerleyişi ve şiddeti MIA konsantrasyonunun değiştirilmesi ile ayarlanabilir. Kartilaj kaybının yanında büyük osteofitler de gelişir. Bu nedenle osteofit gelişimi ve bunu azaltan faktörlerin araştırılması için de uygun bir modeldir. Ayrıca iodoasetat enjeksiyonunun subkondral kemikte insan OA'sına benzer değişiklikler yaptığı ve ağrı oluşturduğu gözlenmiştir (76, 78, 79, 90, 91).

Wang ve ark. (67) sıçan TME'sinde MIA'nın doz ve zamana bağlı yaptığı histopatolojik değişiklikleri incelemişler ve önceki çalışmaları destekler nitelikte; kartilaj hasarı, erozyon, osteofit oluşumu, subkondral kemikte skleroz, sinovit, disk ve

temporal yüzeyde incelme tespit etmişlerdir. Çalışmada deneysel TME OA modeli oluşturulmasında MIA enjeksiyonunun basit ve güvenilir olduğu belirtilmiştir.

Çok az çalışmada, tavşan TME'sine cerrahi olarak veya olmayarak MIA enjeksiyonu ile oluşturulan OA modeli vardır (79, 92). Güler ve ark. (92) 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 ve 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. Osteoartrit 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 oluşturmakta hızlı ve minimal invaziv olduğu belirtilmiştir.

Cledes ve ark. (79) 8 Yeni Zelanda tavşan TME'sine 50 μ l 1.5mg/ml konsantrasyonda MIA uygulayıp 10., 20., 30. ve 40. günlerde sakrifiye edip erken ve geç dönem osteoartritik değişiklikleri incelemişlerdir. Çalışmada 30 gün sonunda osteoartritik lezyonların olduğu ve MIA'nın diğer OA modellerine göre daha kısa sürede OA oluşturduğu belirtilmiştir. Ayrıca tüm eklemlerde defekt çevresinde hipertrofik kartilaj reaksiyonu, kondrosit proliferasyonu ve kartilajda kalınlaşma tespit edilmiştir. Çalışmada kondil kartilajının proliferatif tabakasının yüksek rejenerasyon potansiyelinin, TME kartilajının dejeneratif proses karşısında spesifik cevap oluşturmaya ve diğer eklemlerden daha fazla tamir cevabı gelişmesine neden olduğu belirtilmiştir.

4.6.3. Temporomandibular Eklem Osteoartritinin Tedavisi

Temporomandibular eklem OA'sı tüm eklemlerde inflamatuvar değişikliklere neden olan ciddi ağrı ve eklemlerde fonksiyon kaybı ile sonuçlanan dejeneratif bir hastalıktır (3). Temporomandibular eklem OA'sının patogenezinin tam olarak anlaşılamaması ve avasküler kartilajın düşük iyileşme potansiyeli nedeni ile OA bulunan TME yapılarını

tamamen restore edecek etkili bir tedavi yoktur (8). Temporomandibular eklem OA tedavisinin amaçları;

1. Eklemde ağrı, şişlik ve çiğneme kaslarında yansıyan ağrı/spazmı azaltmak
2. TME fonksiyonunun restore edilmesi
3. Hastalığın ilerlemesini durdurmak
4. Yetersizlik ve hastalığa bağlı morbiditeyi ortadan kaldırmaktır (2, 3, 8).

Osteoartritin tedavi seçenekleri; Non-invaziv, minimal invaziv ve invaziv veya cerrahi yaklaşımdır (2, 6).

4.6.3.1. Non-invaziv Tedavi Yaklaşımı

Non-invaziv tedavi yöntemleri TME OA tedavisinde potansiyel yaklaşımlardan biridir ve tedavide ilk seçenek olarak tavsiye edilir (8). Farmakolojik olmayan tedavi; hastanın eğitimi, düzenli takip, fizyoterapistle yönlendirme, okluzal splint kullanımı, termal uygulamalar, transkutanöz elektrik sinir uygulamaları, lazer tedavisi ve akupunkturdan oluşmaktadır (4). Literatürde TME OA tedavisinde okluzal splint kullanımı tartışmalıdır. Okluzal splintin etkili olmadığını söyleyen çalışmaların yanında eklemi stabilize edici splintler sıklıkla kullanılmaktadır. Splint kullanımını destekleyen hipoteze göre; splintin eklem stabilizasyonu sağladığı, ağrıyı azalttığı, dişleri koruduğu, kuvvet dağılımı sağladığı, elevator kas gevşemesi sağladığı, brüksizmi azalttığı ve böylece eklem gelen yükün azaldığı belirtilmektedir (4, 93).

Yüzeyel sıcak, buhar veya soğuk uygulanması ağrıyı hafifletip egzersiz yapılmasını mümkün kılar. Terapötik egzersizler kas dayanıklılığını arttırmak, eklem kontraksiyonunu azaltmak ve fonksiyonel hareketlerin yapılmasını sağlamak amacı ile yapılır. Ultrason, elektrogalvanik stimülasyon ve masaj teknikleri de enflamasyonu ve ağrıyı azaltmada yardımcı olabilirler (8, 94).

Farmakolojik tedavi; asetaminofen, siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif veya non-selektif oral non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID), topikal NSAID, kapsaisin, glikozamin sülfat, kondroitin sülfat, diaserein ve yansıyan ağrının tedavisi için opioid analjeziklerin kullanımını içerir (2, 94, 95). Asetaminofen OA tedavisinde kullanılan en eski ve en çok kullanılan farmakolojik ajandır. Ağrıyı azaltmakta etkisi NSAID'lar kadar yüksek olmasa da güvenilir olmasından dolayı ilk tedavi basamağını oluşturur (4).

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ağrı ve inflamasyonu azaltmaktaki çift etkisi nedeni ile TME OA hastalarının tedavisinde oldukça faydalıdır. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçların terapötik etkisi COX-2 aktivitesini inhibe ederek mandibular kondilde sitokinlerin neden olduğu hasarı azaltmaktır. İnflamatuar prosesi azaltması ile birlikte otomatik olarak dejeneratif süreç de yavaşlamaktadır (3, 4). Ayrıca kas gevşeticiler çiğneme kaslarının spazmı ve ağrının hafifletilmesinde faydalıdır (2).

4.6.3.2. Minimal İnvaziv Tedavi Yaklaşımı

Artrosentez ve artroskopi TME OA tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Artroskopi artritik prostenetik etkilenmiş TME’de erken teşhis ve tedavi amaçlı kullanılabilir (8). Artroskopik cerrahide amaç, ağrı ve inflamasyona neden olan kimyasal mediatörleri ortamdaki uzaklaştırmak ve diskin yeniden pozisyonlandırılmasının sağlanmasıdır (96). Artrosentez ise inflamatuvar ve ağrı mediatörlerini ortamdaki uzaklaştırarak ağrıyı azaltmak ve serbest partikülleri uzaklaştırmak amacı ile uygulanır (97). Nitzan ve Price (98) TME OA’sı bulunan, konservatif tedaviye cevap vermeyen 36 hastanın 38 disfonksiyonel eklemde artrosentezin fonksiyonel durumu restore edebilirliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmada 20 ay takip sonunda artrosentezin TME OA hastalarında fonksiyonel durumun geri dönmesinde hızlı ve güvenilir bir metod olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar internal düzensizlikler ve OA hastalarında artrosentezin başarı oranını %83.5 olarak belirtmişlerdir (99). Artrosentez ile birlikte intraartiküler olarak enjekte edilen, antiinflamatuvar etkisi olan ajanlar da kullanılmaktadır. Guarda-Nardini ve ark. (100) TME OA hastalarına artrosentez ile birlikte HA kullanımının iyi sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Machon ve ark. (97) TME OA hastalarında artrosentez ile birlikte splint kullanılan hastaların %87’sinde başarı sağlamışlar ve artrosentez ve splint tedavi kombinasyonunun osteoartrit teşhisi konulan hastaların tedavisinde ilk basamak olarak faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Eklem lubrikasyonu TME yüzeyleri arasındaki düşük sürtünmeden sorumludur. Sinoviyal sıvı sürtünme katsayısı, TME OA hastalarında sağlıklı kişilere göre daha yüksektir (101). Viskosuplementasyon primer ve sekonder osteoartritte etkilidir. Hyalüronik asit TME normal kartilaj matriksi ve sinoviyal sıvı komponentidir. Eklem lubrikasyonunu sağlayarak sürtünmeyi ve eklem kartilajındaki stresi azaltır.

Viskosuplementasyon analjezik, antiinflamatuvar, anabolik ve kondroprotektif özelliğe sahiptir (3, 4). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların ve HA'nın TME OA hastaları üzerindeki etkisi karşılaştırıldığında semptomların hafiflemesinde HA daha üstün bulunmuştur (102). Sodyum mono iodoasetat ile indüklenmiş TME OA modellerinde yüksek molekül ağırlıklı HA etkisi değerlendirildiğinde TME osteoartritin erken döneminde kartilaj değişiminde azalma, kondrosit kümeleşmesinde artma ve kondroprotektif etki gözlenmiştir (103).

İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu OA tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tek intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonunun semptomların giderilmesinde başarılı sonuçlar verdiği ancak tekrarlayan kortikosteroid enjeksiyonların, kartilaj hasarı, kemik nekrozu, yumuşak doku atrofisi gibi komplikasyonlarıyla OA'nın ilerlemesine neden olduğu bildirilmektedir (104).

Transforme edici büyüme faktörü- β 1, ekstraselüler matrikste fibrokondrosit ve kondrosit sentezini destekler (105). Cerrahi olarak TME OA oluşturulmuş in vivo bir çalışmada, intra artiküler TGF- β 1 enjeksiyonu dejenere olmuş kartilaj içerisindeki proteoglikanı arttırdığı, artiküler kartilaj tamirini desteklediği ve subkondral kemiğin hasarını önleyebileceği belirtilmiştir (106).

Mezenşimal kök hücreleri, kolay elde edilebilmesi, kartilaj ve kemik dokusuna farklılaşabildiğinden dolayı TME OA'nın rejeneratif tedavisinde kullanılmaya aday gösterilmektedir (4). Chen ve ark'nın. (107) yaptıkları çalışmada, mezenşimal kök hücrelerinin TME OA ilerlemesini geciktirebileceği ve bu hücrelerin kondrojenik indüksiyon özelliklerinin terapötik etkisini arttırabileceği belirtilmiştir.

Trombositten zengin plazma (TZP) doku iyileştirici etkisinden dolayı farklı alanlarda kullanılmaktadır ve oldukça popüler hale gelmektedir. Hegab ve ark. (10) trombositten zengin plazmanın büyüme faktörleri ve biyoaktif molekülleri sayesinde temporomandibular eklem OA'sında semptom ve fonksiyonu iyileştirebileceğini belirtmişlerdir. Trombositten zengin plazmanın kartilaj dejenerasyonu üzerine etkisine bakıldığında ise IL-1 β 'nin indüklediği inflamatuvar süreci inhibe ettiği ve özellikle osteoartrit patogenezinde önemli rolü olan nükleer faktör kappa-B aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (108).

Diğer potansiyel gelecekteki tedaviler stronsiyum ranelat, inflamatuvar sitokinlerin biyolojik inhibitörleri, kaspaz küçük molekül inhibitörleri, kemik morfogenetik protein-7 (BMP-7), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF), FGF-18, IGF-1 gibi büyüme faktörleri, katepsinler, oksidatif hasarı önleyen antioksidanlar ve östrojen reseptör modülatörleridir (106, 109, 110). Ayrıca, TNF- α ve diğer sitokinler osteoartritte önemli rol oynamaktadır (2, 111). Bu yüzden bu proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini kısıtlanmasının destrüksiyonu azaltabileceği düşünülmektedir. (4).

4.6.3.3. İnvaziv veya Cerrahi Tedavi Yaklaşımı

Temporomandibular eklem OA tedavisinde açık cerrahi girişimler diğer minimal invaziv tedavi seçenekleri başarısız olduğu takdirde, uygulanması tavsiye edilmektedir (3). Temporomandibular eklem OA hastalarının büyük bir çoğunluğu non-invaziv veya minimal invaziv prosedürler ile tedavi edilebilir, geri kalan ve az bir kısmını oluşturan (<%20) ciddi patoloji, ağrı ve disfonksiyona sahip hastalarda invaziv cerrahi tedavi düşünülmelidir (2, 112). Artroplasti, osteotomi, osteodistraksiyon TME OA'sında kullanılan cerrahi tekniklerdir. Artroplastide artiküler yüzeyde bulunan osteofit, erozyon ve düzensizlikler ortadan kaldırılıp eklem yüzeyleri yeniden şekillendirilir. Artroplasti ile birlikte ağrıda azalma olurken, mandibular disfonksiyon, dental maloklüzyon, fasiyal asimetri, artiküler dejenerasyon, disk bozuklukları ve ankiloza da neden olabilmektedir. Bunları elimine edebilmek için interpozisyonel otojen veya alloplastik materyallerin greft olarak kullanıldığı tekniklerin gelişimine ihtiyaç duyulmuştur. Temporomandibular eklem OA tedavisinde en fazla vaskülarize lokal temporal kas flebi bu amaçla kullanılmaktadır (8).

Ciddi TME OA tedavisinde total eklem replasmanı tavsiye edilmektedir (6). Yapısal olarak ciddi dejenerasyona uğramış eklemlerde (Wilkes 5 ve Dimitroulis 5) total eklem replasmanı yapılmaktadır. Büyümesi devam eden ve TME OA'sı bulunan hastalarda kostokondral greft en sık kullanılan otojen kemiktir (113). Otörler mandibular kondilin artritlik durum nedeni ile aşırı derece dejenere olduğu durumlarda otojen greft veya alloplastik implantlar ile optimal semptomatik ve fonksiyonel iyileşme sağlanacağını belirtmişlerdir (2, 6).

4.7. Trombositten Zengin Plazma

Trombositten zengin plazma, kanın santrifüjü sonrasında elde edilen ve normal değerlerden daha fazla konsantrasyonda trombosit içeren otolog kan ürünüdür (9). Normalde plazmanın hücresel komponenti %93 eritrosit, %6 trombosit ve %1 lökosit oluşur, TZP’de ise %6 eritrosit, %93 trombosit ve %1 lökosit bulunur. Marx TZP’nin iyileşmede etkili olabilmesi için trombosit konsantrasyonunu en az 1.000.000 / μ l olması gerektiğini belirtmiştir (114). Trombositten zengin plazma, normal plazmaya göre 3-5 kat daha fazla büyüme faktörü içermektedir (115). Trombositten zengin plazma, trombosit konsantrasyonu olmakla birlikte aynı zamanda trombositlerden salınan 7 temel büyüme faktörlerinin (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, TGF- β 1, TGF- β 2, VEGF, EGF) konsantrasyonudur ki trombositlerden salındıktan sonra yara iyileşmesinde görev yaparlar. Trombositler büyüme faktörlerinin yanı sıra hücre adezyon molekülü olarak görev yapan fibrin, fibronektin (Fn) ve vitronektin (Vn) proteinlerini içermektedir (114). Trombositten zengin plazma, ilk defa 1970’lerin erken döneminde tanımlanmıştır, ancak cerrahi olarak uygulanması 1989 yılından sonra olmuştur (116). Otolog olmasına bağlı olarak atoksik, organik, immun reaktif olmayan bir üründür ve enfeksiyon taşıma riski yoktur (117, 118). Trombositten zengin plazma biyouyumlu, güvenli, etkili bir cerrahi hemostatik ajan olarak etki göstermektedir. Trombositten zengin plazma endotelial, epitelyal ve epidermal rejenerasyonu arttırmakta, anjiyogenezisi stimüle etmekte, kollajen sentezini arttırmakta, yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmakta, dermal skar oluşumunu azaltmakta, yaralanma karşısında hemostatik cevabı arttırmakta ve glukokortikoidler tarafından inhibe edilen yara iyileşmesi cevabını olumlu yönde etkilemektedir (118). Trombositten zengin plazma cerrahi işlem sırasında ve sonrasında donör ve alıcı sahadaki kanamayı azaltır, yumuşak doku iyileşmesini hızlandırır, kohesiv ve adeziv yapısından dolayı greftin alıcı sahadaki başlangıç stabilitesini destekler, içerisindeki büyüme faktörleri sayesinde dokuda hızlı vaskülarizasyon sağlar ve greft materyali ile beraber uygulandığında kemik rejenerasyonunu indükler (118). Otolog trombositlerden elde edilen büyüme faktörlerinin fibroblastik, endotelial ve osteoprogenitör hücreleri uyardığını doğrulayan çalışmalar mevcuttur (116).

Büyüme faktörlerinin trombositlerin alfa granüllerinden aktif olarak salgılanması kanın pıhtılaşma süreci ile başlar. %95’ten fazla büyüme faktörü 1 saat

içerisinde salgılanır. Bu yüzden TZP antikoagülasyon durumunda hazırlanır ve kullanılacak bölgeye pıhtı oluşumunun aktive edilmesinden sonra 10 dk içinde kullanılması gerekir. Salgılanan büyüme faktörleri hemen greft, flep veya yara bölgesinde ki hücrelerin eksternal yüzeylerine transmembran reseptörleri aracılığı ile bağlanır. Çalışmalar erişkin mezenşimal, osteoblast fibroblast, endotelial ve epidermal hücrelerde TZP içerisinde bulunan büyüme faktörleri için hücre membran reseptörleri bulunduğunu göstermektedir. Bu transmembran reseptörler endojen internal sinyal proteinlerini aktive ederek hücre proliferasyonu, matriks formasyonu, osteoid üretimi ve kollajen sentezine neden olur. İyileşme sürecine etkisi olduğu düşünülen büyüme faktörlerinin, lezyon yerine lokal olarak enjekte edilerek tendon ve kartilaj doku rejenerasyonuna etkisi ile tedavide potansiyel olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (115). Trombositten zengin plazma içeriğinde yüksek oranda bulunan büyüme faktörleri sayesinde tendon, ligaman, kartilaj ve kas yaralanmalarında iyileşme sürecini hızlandırıcı etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir (119) Büyüme faktörleri iyileşmeyi stimüle ederler asla hücre içerisine girmezler ve mutajenik değildirler. Bu yüzden TZP'nin tümör oluşturma ihtimali yoktur.

Trombositler başlangıç büyüme faktörlerini salgıladıktan sonra kalan 7-10 günlük yaşam süreleri boyunca ilave büyüme faktörleri salgılamaya ve sentezlemeye devam ederler (114). Trombositlerden salgılanan büyüme faktörleri mezenşimal doku iyileşmesini başlatır. Bu büyüme faktörleri hücre proliferasyonu, migrasyonu, diferansiasyonunu ve matriks sentezini stimüle eder. Ayrıca kondrosit metabolizmasını, kondrojenезisi ve kartilaj rejenerasyonunu etkiler (120, 121). Trombositten zengin plazma ayrıca mezenşimal hücre adezyon molekölü olarak rol oynayan fibrin, Fn ve Vn gibi plazmatik proteinler içermektedir. Trombositten zengin plazmanın yaralanma sonrası insanda normalde oluşan biyolojik iyileşme prosesine benzer şekilde iyileşmeyi stimüle ettiği veya arttırdığına inanılmaktadır (122). Trombositten zengin plazma içerisinde ki büyüme faktörleri sinovial fibroblastlardan hyalüronik asit sentezini stimüle eder. Bu stimülasyondan başlıca TGF-1 β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) sorumludur. Trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörleri sayesinde endojen HA sentezi düzenlenip, HA seviyesi restore edilebilir. Böylece eklem kartilajının korunması ve eklem lubrikasyonu sağlanabilir (123, 124).

Trombositten zengin plazma kritik trombositopeni, hipofibrinojenemi, hemodinamik dengesizlik, sepsis, antikoagulan tedavisi, akut ve kronik enfeksiyonlar, kronik karaciğer patolojisi ve kanser hastalarında kullanılmamalıdır. Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, deri kalitesi, eşlik eden hastalıklar, başlangıç yara bölgesi, yara derinliği, yara süresi, yara lokalizasyonu, TZP içerisindeki trombosit sayısı gibi durumlar TZP uygulama sonuçlarını değiştirmektedir (125).

4.7.1. Trombositler

Trombositler beyaz kan hücrelerinin bir tipi olan megakaryositlerin sitoplazmik fragmanları olup 1-4 µm boyutlarında, çekirdeksiz, mitokondri, delta granüller (δ), alfa granülleri (α) ve lambda (λ) granüller gibi organeller içerir. Delta granüller; adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), kalsiyum iyonları (Ca²⁺), serotonin, histamin, dopamin ve katekolamin içerir. Alfa granülleri; adezyon molekülleri, koagülasyon faktörleri, fibrinolitik faktör, antiproteazlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve antibakteriyal proteinler içermektedir (120, 126). Trombosit membranları diğer trombosit ve biyoaktif moleküller ile iletişimi sağlayan glikoprotein reseptörleri ile kaplı fosfolipid tabakadan oluşur (126, 127). Trombosit hücre iskeletinin %20-30'unu aktin mikroflamanları oluşturur. Aktive olan trombositlerde aktin mikroflamanları hücre hareket ve agregasyonunu sağlayan filapod adı verilen yüzey çıkıntılarını oluştururlar. Aktivasyon sırasında oluşan şekil değişikliklerinden mikrotübül denen protein yapılar sorumludurlar. Trombosit adezyonundan dış yüzeyinde bulunan GAG ve glikoproteinden zengin tabaka sorumludur (128) Trombositlerin kandaki normal konsantrasyonları 140 000 ile 400 000 mm³ arasında değişir. Retiküloendotelial sistem makrofajları ile sistemden uzaklaştırılmadan önce yaklaşık 10 gün dolaşımda kalırlar (127, 129). Trombositler hemostaz ile ilgili bilinen görevinin dışında yara iyileşme sürecinde etkin bir şekilde rol aldığının anlaşılmasıyla önemi daha da artmış hücrelerdir (129, 130). Trombositler otokrin ve parakrin self aktivasyonla inflamatuvar cevabın, kemotaksisin, aterotrombozisin, koagülasyon ve hücrel farklılaşma regülasyonunun tetiğini çekerler (131).

4.7.1.1. Trombosit Granül Yapısı

Trombositin içinde mitokondri ve mikrotübüller ile birlikte çeşitli (alfa, delta, lambda) granüller bulunur. Değişik boyut ve içeriklere sahip olan bu granüllerin işlevleri de birbirlerinden farklıdır.

4.7.1.1.1. Alfa (α) granüller

Trombositlerin major granülleridir. Alfa granüller 300-500 nm çapında olup diğer granüllere oranla çok daha heterojen içeriğe sahiptirler. Çoğu hemostaz, yara iyileşmesi ve doku iyileşmesinde kritik önemi olan otuzdan fazla biyoaktif protein ve büyüme faktörü içerirler. Alfa granüllerin hemostaz, inflamasyon, kemik ve yara iyileşmesinde görevli pek çok protein ve büyüme faktörü içermesi, trombositlerin yoğunlaştırılarak klinikte yara ve kemik iyileşmesi gibi alanlarda kullanımının gündeme gelmesine neden olmuştur (114, 129, 132). Trombosit alfa granüllerinde; PDGF AA, BB, AB CC ve DD izoformları halinde, trombosit faktör 4, TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı anjiogenezis faktörü (PDGF), temel fibroblastik büyüme faktörü (bFGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), epitalyal hücre büyüme faktörü (ECGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1, IGF-2, IGF-3), osteokalsin (Oc), osteonektin (On), fibrinojen (Ff), Vn, Fn, trombospondin-1 (TSP-1), hepatosit büyüme faktörü (HGF), faktör V, VII, XI, XIII, protein S, von willebrand faktör, proteoglikanlar, proteaz inhibitörleri, albümin ve immünglobulinler vardır. Alfa granüllerinde bulunan biyoaktif moleküller ve biyolojik aktiviteleri Tablo-1'de gösterilmiştir (115, 120, 126, 133-135).

Tablo 1. Trombositlerin alfa (α) granüllerinde bulunan biyoaktif moleküller ve biyolojik aktiviteleri.

Genel aktivite	Spesifik moleküller	Biyolojik Aktivite
Büyüme Faktörleri	TGF- β	Matriks sentezi
	PDGF	Kemoatraksiyon, hücre proliferasyonu
	IGF-I, II	Hücre proliferasyonu, maturasyon, kemik matriks sentezi
	FGF	Anjiyogenezis, fibroblast proliferasyonu
	EGF	Hücre proliferasyonu
	VEGF	Anjiyogenezis
	ECGF	Endotel hücre proliferasyonu, anjiyogenezis
Adeziv proteinler	Fibrinojen	Fibrin oluşumu
	Fibronektin	Hücre yüzeyindeki integrine bağlanır, hücre adezyonu, hücre büyümesi, migrasyonu ve diferansiasyonu
	Vitronektin	Hücre adezyonu, kemotaksis
	Trombospondin-1	Anjiyogenezis inhibisyonu
Pıhtılaşma faktörleri	Faktör V, faktör XI, protein S, antitrombin	Hepsi trombin aktivasyonu ve fibrin oluşumunda rol oynar
Fibrinolitik faktörler	Plazminojen	Plazmin üretimi
	Plazminojen aktivatör inhibitörü	Plazmin üretim regülasyonu
	α -2 antiplazmin	Plazmin inaktivasyonu
Proteaz ve antiproteazlar	TIMP-4	Matriks yıkım regülasyonu
	Metalloproteaz-4	Matriks yıkımı
	α 1-antitripsin	Proteazlar ve enzimlerin inhibisyonu
Temel proteinler	Trombosit faktör-4	Anjiyogenezis inhibisyonu,
	β -tromboglobulin	Trombosit aktivasyonu, anjiyogenezis inhibisyonu,
	Endostatinler	Endotelial hücre migrasyon ve anjiyogenezis inhibitörleri
Membran glikoproteinler	CD40 ligand	İnflamasyon, interlökin sentezi, integrin üretimi; trombosit endotelial hücre adezyonu, hücreler arası haberleşme,
	P-selektin	Vasküler hücre adezyon molekülü

4.7.1.1.2. Delta (δ) granüller

Delta (δ) granüller, 250-300 nm çapa sahip olup elektron mikroskopunda ışığı yoğun olarak absorbe etmeleri nedeniyle yoğun görünürler ve bu nedenle ‘yoğun cisimler’ olarak da adlandırılırlar. Kalsiyum iyonları, pirofosfat, ATP, ADP gibi protein olmayan moleküllerin yanı sıra, serotonin, histamin, dopamin, katekolamin içermektedir (115, 136, 137). Tablo-2’de delta granülleri içerisindeki biyoaktif moleküller ve biyolojik aktiviteleri gösterilmektedir.

Tablo 2. Delta (δ) granülleri içerisinde ki biyoaktif moleküller ve biyolojik aktiviteleri.

Spesifik moleküller	Biyolojik Aktiviteleri
Serotonin	Vasokonstrüksiyon, kapiller permeabilite artışı, makrofaj atraksiyonu
Histamin	Kapiller permeabilite artışı, makrofaj atraksiyonu ve aktivasyonu
Dopamin	Kalp ritmi ve kan basıncı regülasyonu, nörotransmitter
ADP	Trombosit agregasyonu
ATP	Trombositlerin kollajenlere cevabına katılmak
Ca⁺⁺	Trombosit agregasyonu ve fibrin formasyonunda kofaktör
Katekolamin	Stres durumunda adrenal bezlerden salgılanan semptomimetik hormon

4.7.1.1.3. Lambda (λ) granüller

Lambda (λ) granüller, 175-250 nm çapında proteolitik enzimler ve asit hidrolaz enzimleri içeren veziküllerdir. Bakterisidal etki ile birlikte fazla pıhtıyı eritici özellikleri

mevcuttur. Bu enzimler, bakterisidal etkileri yanında plazminin tamir fazından sonra bölgedeki pıhtıyı eriterek ortadan kaldırılması sürecinde de görev alan enzimlerdir (136, 137).

4.7.1.2. Trombositlerden Salınan Büyüme Faktörleri

4.7.1.2.1. Trombositten Köken Alan Büyüme Faktörü (PDGF)

Trombositten köken alan büyüme faktörü, kan pıhtısı içerisinde yer alan trombositlerde yara iyileşmesi, revaskülarizasyon, kollajen sentezi ve kemik rejenerasyonunda rol oynayan primer ve doku yaralanması sonrası ilk tespit edilen büyüme faktörüdür. Trombositten köken alan büyüme faktörü bir çok hücrede bulunmakla birlikte en önemli kaynağını trombositler oluşturmaktadır. Trombositten köken alan büyüme faktörünün asıl kaynağı trombositlerdeki α granülleridir. Ancak monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler gibi farklı hücre ve dokulardan da izole edilmiştir. AA, AB, BB, CC, DD olmak üzere her biri yaklaşık 30 kDa moleküler ağırlığa sahip beş izoformu vardır (138).

Trombositten köken alan büyüme faktörü fibroblast, glial, düz kas ve kemik hücrelerini stimüle eder. Yara bölgesinde trombositlerden PDGF salgılanması ile birlikte fibroblast, nötrofil ve makrofajlar için kemotaktik konsantrasyon seviyesine ulaşır. Daha sonra makrofajları, daha fazla büyüme faktörü üretmesi ve hasarlı dokuyu debride etmesi için aktive eder (139, 140). Trombositten köken alan büyüme faktörü fibroblast ve düz kas hücrelerinde mitozise neden olur ve bu hücrelerin proteoglikan, HA, Fn ve kollajen üretimini stimüle eder (139, 141).

Trombositten köken alan büyüme faktörünün etkisindeki farklılıklar hedef hücrenin integrin fenotipine göre değişmektedir (142). Trombositten köken alan büyüme faktörü hücre proliferasyonunda bir yeterlilik faktörüdür ve IGF gibi ilerletme faktörleri ile sinerjik etki gösterir. Trombositten köken alan büyüme faktörü mitojenik ve kemotaktik aktiviteleri ile bağ dokusu büyümesini ve protein sentezini stimüle ederek, yara iyileşmesinde önemli rol oynar (143-145). Fibronektin, proteoglikan ve HA gibi yaranın yeniden şekil almasında kritik önem taşıyan ekstrasellüler matriks üyelerinin üretimini arttırarak ve fibroblastları mitojenik olarak etkileyerek yara iyileşmesini hızlandırır (146, 147). Fibroblast aktivasyonu, kollajen birikimi ve anjiogenez üzerinde de etkileri vardır. Endotel hücrelerinin büyümesini uyarak hasarlı

bölgedeki fibroblastların sayısını artırır, nötrofil ve monositlerin farklılaşmasını sağlar. Böylece kapiller damar oluşumu, kollajen üretiminin artırılması ve granülasyon dokusu oluşumu desteklenir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün bu hücreler üzerindeki reseptör aktivasyonu fibroblast proliferasyonu, kollajen birikimi ve anjiyogenezise öncülük eder. In vivo olarak embriyonik gelişimde, santral sinir sistemi gelişiminde, vasküler sistem gelişiminde, doku hemostazında ve yara iyileşmesinde çeşitli görevleri vardır (148, 149).

Pek çok deneysel çalışmada PDGF ile granülasyon dokusunun, epitelizasyonu ve neovaskülarizasyonu arttığı, yara iyileşme süreci değişmeksizin, iyileşme hızını arttırdığı ortaya konulmuştur. Kronik yaralarda, nöropatik ve diyabetik ülserlerde etkinliği gösterilmiş ve bu alanda FDA onayı almış tek büyüme faktörü preparatıdır (150). Plazmaya PDGF ilavesi hücrelerin büyümesini stimüle eder. Trombositten köken alan büyüme faktörü kollajen ve kollajen olmayan protein sentezini sağladığı gibi DNA sentezi ve kemotaksisini de stimüle eder (151). Trombositten zengin plazma uygulaması ile artan trombosit sayısı ve buna bağlı olarak artan PDGF miktarı ile kemik rejenerasyonu ve yara iyileşme süreci hızlandırılabilir (152).

4.7.1.2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

İnsülin benzeri yapısal özellikleri nedeniyle tek zincirli bu peptidler IGF olarak adlandırılmıştır. Somatomedinler olarak da anılırlar. Primer olarak karaciğerde üretilmelerine karşın keratinosit, osteoblast, fibroblast ve trombosit gibi değişik hücreler tarafından üretilir. Doku büyümesi, gelişimi ve rejenerasyonunda etkileri vardır. Hücre kültürleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalar IGF'nin fibroblastlar, keratinositler, osteoblastlar, epitelyal hücreler gibi pek çok hücre üzerinde mitojenik olduğunu göstermektedir (147, 149). Trombositten köken alan büyüme faktörü ve IGF1 beraber kullanıldıklarında sinerjistik etki ile yara iyileşmesini desteklemektedirler (153). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF-2 vasküler endotel hücreleri için kemotaktik role sahiptir. Böylece vasküler endotel hücrelerinin hasarlı alana migrasyonunu uyarır, anjiogenezisi destekler (154). İnsülin benzeri büyüme faktörleri mitojenik büyüme faktörleri olup, biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri ile insüline benzerler. Trombositler içerisinde yer alan IGF'ler preosteoblastlara etki ederler. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve IGF-2 osteoblast hücrelerine mitojenik etki ederler ve diferansiye

olmuş osteoblastlar ile kemik oluşumunu stimüle ederler. En önemli fonksiyonları osteoblastların mitogenezisini sağlamalarıdır (151, 155).

4.7.1.2.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β)

İlk olarak 1983 yılında plasenta kaynaklı elde edilmiş, asidik yapılı, 25 kDa ağırlığında bir büyüme faktörüdür. Vücuttaki tüm hücreler tarafından sentezlenebilen ve yine tüm hücrelerce duyarlı olunan bir faktördür. Transforme edici büyüme faktörü- β , yara iyileşmesi aşamalarında, trombositlerden başka lenfositler, makrofajlar, osteoblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlardan da salgılanmaktadır. Yara yerinde kemotaktik ve anjiogenezi hızlandırıcı etkisi vardır. Ayrıca kollajen, Fn ve GAG gibi birçok matriks proteininin sentezini regüle eder (147, 156). Kültür ortamında fibroblast proliferasyonunu sağladığı görülmüştür. Transforme edici büyüme faktörü- β farklı dokularda üç farklı izoform şeklinde bulunmaktadır (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) ve bu formların polipeptit dizilimleri %60 oranında aynıdır (156). Transforme edici büyüme faktörü- β 'nin temel aktivitesi, ekstraselüler matriks sentezi ve devamlılığını sağlamaktır (157). Transforme edici büyüme faktörü- β , konnektif doku iyileşmesi ve kemik oluşumunu sağlar. Osteoklast oluşumu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe edip kemik rezorpsiyonunu önleyerek kemik oluşumunu etki eder (155). Transforme edici büyüme faktörü- β hücre tipine, büyüme koşullarına ve ortamda bulunan diğer büyüme faktörlerine göre, çeşitli hücelere stimülatör ya da inhibitör etkiler gösterebilir (158).

4.7.1.2.4. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

Fibroblast büyüme faktörleri, osteogenez sürecinde önemli düzenleyici rollere sahip 20-35 kDa ağırlığında proteinlerdir (159). Aminoasitleri benzer, ancak izoelektrik potansiyelleri farklı olan iki proteini içerir. Fibroblast büyüme faktörü-1 asidik, FGF-2 ise bazik fibroblast büyüme faktörüdür. Fibroblast büyüme faktörleri mezoderm ve nöroektodermden türeyen fibroblast, osteoblast, düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kondrositler, melanositler gibi çeşitli hücrelerde kuvvetli mitojenik aktiviteleri, nörotropik özellikleri ve heparin bağlama özellikleri ile karakterize edilmişlerdir (160). Yapılan çalışmalarda FGF'nin hücre migrasyonunu, neovaskülarizasyonu, granülasyon dokusu oluşumunu, yara gerilim kuvvetini arttırdığı ve epitelizasyonu hızlandırdığı görülmüştür. Bazik FGF'nin damarlanmayı uyarıcı özelliğinin yaklaşık 10 kat fazla

olduğu belirtilirken, FGF-1'in de periferik sinir rejenerasyonunu desteklediği saptanmıştır (149). Ayrıca FGF, anjiogenezin başlaması için gerekli olan kollajenaz üretimini ve kapiller endotel hücrelerinin proliferasyonunu sağlamaktadır (147).

4.7.1.2.5. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü ilk kez Dr. Stanley COHEN tarafından 1962 yılında erkek fare submandibular tükürük bezinde izole edilmiştir (149). Epidermal büyüme faktörü, 53 amino asitlik tek zincirli bir polipeptittir. Temel kaynağı üriner ve tükürük bezleri olmasına rağmen trombosit degranülasyonu sırasında da salınır (161). Hücrelerin çoğunda EGF'ye ait reseptörler bulunur. En çok sayıda reseptör epitel hücrelerinde bulunur, ancak endotel hücreler, fibroblast ve düz kas hücrelerinde de reseptörler vardır. Epitel hücreleri, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır. Anjiogenez ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (162).

4.7.1.2.6. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörünü Senger ve ark, 1983 yılında deride damar geçirgenliğini arttıran tümör vasküler permeabilite faktörü olarak tanımlamışlardır (163). Tümör hücrelerince salınan VEGF vasküler endotel hücre geçirgenliğini arttırarak, hücreler arası mesafe ve vücut boşluklarında sıvı birikimine neden olmaktadır bu nedenle 'vasküler permeabilite faktörü' olarak da tanımlanmıştır (164). Vasküler endotelyal büyüme faktörü 34-46 kDa ağırlığında, glikoprotein yapıda bir faktör olup, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ile yapısal benzerlik gösterir. Endotel hücreleri, tümör hücreleri, makrofaj, perisit, düz kas hücreleri, lenfosit, granülosit, monosit ve megakaryosit gibi pek çok farklı hücrede sentezlenebilir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü uygulanması ile endotel hücrelerinde permeabilite, büyüme ve migrasyon artar. Yara iyileşmesi sırasında endotel hücrelerinin ekstrasellüler matrikse migrasyonunu uyarak, anjiogenezisi önemli ölçüde artırır (149).

4.7.1.3. Trombosit Aktivitesi ve Yara İyileşmesi

Trombositler primer olarak hemostazdaki rolleri ile bilinir. Trombositler iyileşmenin ilk günlerinde erken pik gösterirler. Hemostazda ve yara iyileşmesinde kritik rol üstlenirler. Hemostaz vasküler cevap, trombosit aktivitesi ve pıhtı oluşumundan oluşan üç ana mekanizmanın çalışması ile sağlanır. Kan damarı travmaya

uğradığı zaman önce refleks sempatik sistem yoluyla o bölgede vazokonstriksiyon olur ve kan akımı yavaşlar. Trombositlerin hasarlı vasküler endotel yüzeyine teması ile birlikte trombositler hasarlı bölgeye yapışır, psödopod oluşturarak agregasyonu kolaylaştırır ve hemostatik tıkaç oluşumu başlar. Hemostatik tıkaç oluşumu ile agregasyon faktörleri bu bölgeye yapışır ve hasarlı vasküler bölgede fibrin ağı oluşur. Bu proses ile trombositlerin adezyon kapasitesi artar. (116). Trombosit adezyonu ve agregasyonu sırasında trombositlerden iki madde açığa çıkar. Bunlardan birisi ADP diğeri ise kuvvetli bir vazokonstriktör madde olan tromboksandır. Bu iki maddenin yardımıyla gevşek olarak oluşmuş olan trombosit tıkaçı daha güçlü ve dirençli bir tıkaç halini alır. Pıhtılaşma mekanizmasının da oluşmasıyla kanayan bölgedeki kanama durmuş olur.

Trombositlerin bir diğeri önemli görevi içerdikleri bir takım büyüme faktörleri, sitokinler ve diğeri biyoaktif faktörler ile yara iyileşmesini başlatması ve düzenlemesidir (115). Yara iyileşmesi moleküler sinyaller tarafından kontrol edilen mediatörlerin ve hücrel olayların birbirleri ile etkileşim içinde olduğu kompleks bir olaydır. Yumuşak ve sert dokuda meydana gelen iyileşme yaralanma ile başlar ve bir takım olaylar zinciri ile aylarca devam eder ve enflamasyon, proliferasyon ve remodeling ve matürasyon olmak üzere üç aşamaya ayrılabilir (126, 165). Yara iyileşmesindeki moleküler sinyaller, primer olarak sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından verilmektedir. Trombositlerin, özellikle içerdikleri büyüme faktörlerinin, hemostaz ve iyileşmede temel rol oynadıkları gösterilmiştir (166). İnflamatuvar faz birkaç gün ile bir hafta arasında sürer. Trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve fibrin matriks oluşumunu içerir. Sitokinler lökositlerin kemotaksis ile hasarlı bölgeye hareket etmesini uyarır. Yara bölgesindeki ilk lökositler nötrofillerdir ve bu bölgedeki bakterilerin ve hücrel debrisin ortamdaki uzaklaştırılmasından sorumludurlar (165). Sonraki günlerde büyüme faktörlerinden salgılanan kimyasal sinyaller sonucu bölgeye monositler göç eder ve proliferatif faz başlar. Monositler makrofajlara farklılaşır ve ortamdaki debrisi fagositoz ile uzaklaştırır. Monositler ayrıca fibroblastlar tarafından granülasyon dokusu oluşumunu uyarırlar. Daha sonra özellikle büyüme faktörleri ve trombine bağlı olarak anjiyogenez başlar (167). Mezenşimal kök hücrelerin spesifik olarak kemik, kartilaj, vasküler dokulara farklılaşması proliferasyon fazında gerçekleşir (165). Remodeling fazında kollajen kontraksiyonu oluşur ve yara kenarları birbirine doğru yaklaşır.

Kollajen ve skar dokusunun yerleştığı ve olgunlaştığı fazdır. Hücre yoğunluğu ve vaskülarizasyon azalır, aşırı tamir matriksi ortadan kalkar ve kollajen fibriller oluşur. Skar dokusu remodele olarak deri, kemik gibi spesifik dokulara dönüşür (165).

4.7.2. Trombositten Zengin Plazmanın Kullanım Alanları

Trombositten zengin plazma ilk olarak iyileşmeyi hızlandırmak amacı ile osseointegre titanyum implantlar ile yapılan maksillofasiyal rekonstrüksiyon ameliyatlarında Whitman tarafından kullanılmıştır (168, 169). Yapılan çalışmalar, yumuşak dokuda, sert dokuda ve sinir dokuda iyileşmeyi arttırdığı ve içerisinde bulunan lökosit ve interlökinler sayesinde antimikrobial özellik gösterdiğini belirtmişlerdir (170).

Trombositten zengin plazma, baş boyun cerrahisi, sinir cerrahisi, oral ve maksillofasiyal cerrahi, otorinolaringoloji, estetik plastik cerrahi, dermatoloji, üroloji, ortopedi, spinal cerrahi, kardiyovasküler cerrahi ve genel cerrahi gibi farklı alanlarında doku rejenerasyonunda kullanılan yeni bir yaklaşımdır (171, 172).

4.7.2.1. Trombositten Zengin Plazmanın Oral ve maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları

Günümüzde TZP dental ve oral cerrahi prosedürlerde iyileşmeye yardımcı önemli bir biyoaktif materyal haline gelmiştir. Diş çekiminden sonra, kist enükleasyonu sonrasında, periferik sinir yaralanmalarında, sert doku greftlemelerinde greft materyali ile kombine olarak, yumuşak doku yaralanmalarında, mandibula rekonstrüksiyonunda, distraksiyon osteogenezisinde, alveol kleftlerin cerrahi tamirinde, kemik içi periodontal defekt tedavisinde, periodontal plastik cerrahi ve implant cerrahisinde iyileşmeye olumlu katkılarından dolayı kullanılmaktadır (172-174). Son zamanlarda TZP bifosfonata bağlı çene kemiği nekrozu (BRONJ) veya başka nedenlere bağlı avasküler nekroz varlığında yara iyileşmesi ve kemik matürasyonunu artırmak amacı ile ve TME osteoartrit tedavisinde de kullanılmaktadır (175-177).

Oral ve maksillofasiyal cerrahide greftleme operasyonlarında TZP ile otojen, ksenojen, allojen greft materyalleri kombine olarak kullanılmaktadır. Bu prosedürlerde trombositten zengin plazma adeziv yapısından dolayı greft materyalinin manipülasyonunu kolaylaştırma, daha iyi flep adezyonu, hemostaz ve daha iyi bir primer kapama sağlamaktadır (151, 173, 178). Trombositten zengin plazma salgıladığı

büyüme faktörleri sayesinde greft materyalinin matürasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Yapılan hayvan ve klinik çalışmalarda TZP ile kemik greftinin kombine kullanılmasının osteogenezisi ve kemik kalitesini arttırdığı belirtilmiştir (179).

Diş çekimi veya kist enükleasyonu sonrasında çekim sonrasında oluşabilecek komplikasyonları (alveolitis, kanama, ağrı vb.) minimuma indirmek, o bölgeye implant yapılacak ise optimum bir iyileşme sağlamak amacı ile TZP kullanılmaktadır (173). Kist enükleasyonu sonrası kist kavitesine TZP uygulamak kemik ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırmasının yanında kemik yoğunluğunu da arttırmaktadır (173, 180).

Periodontal rejenerasyonda iyileşmenin erken dönemlerinde defekt bölgesindeki kan pıhtısının stabilizasyonu rejenerasyonun başarısında oldukça önemlidir. Trombositten zengin plazma, defekt bölgesinde kemik greftinin ve pıhtının sabit kalmasını sağlayıp hemostatik etki göstermesi yara iyileşmesine katkısını arttırmaktadır. Ayrıca TZP, pıhtının dişe yapışmasını böylelikle de epitel hücrelerinin apikale göçünü engellemiş olmaktadır (181).

Hayvan ve insan çalışmaları TZP'nin yumuşak doku tamirini ve kemik rejenerasyonunu arttırdığı ve hızlandığını göstermektedir (182, 183). Daif (184) mandibular fraktür tedavisinde otolog TZP'nin kemik rejenerasyonuna etkisini araştırmış ve direk olarak fraktür hattına uygulanan TZP'nin kemik rejenerasyonunu arttırabileceğini belirtmiştir.

Khairy ve ark. (185) otojen kemik grefti ile birlikte TZP uygulanan ve sadece otojen greft kullanılarak yapılan sinüs augmentasyonunda oluşan kemiğin kalitesini değerlendirmişlerdir. Post operatif 3 ay sonra kemik yoğunluğu değerlendirildiğinde iki grup arasında fark bulunmazken, 6 ay sonraki değerlendirmede TZP grubunda kemik kalitesi daha iyi bulunmuştur.

İmplant yüzeyine uygulanan TZP, metal yüzeyine yapışarak biyolojik aktivite potansiyeli olan dinamik bir yüzey oluşturabilir. Anitua (186) implantların sokete yerleştirilmeden önce implant yüzeyine TZP uygulanmasının implantın osseointegrasyonunu arttırdığını belirtmiştir. Anand ve Mehta (187) mandibula posterior bölgeye TZP ile kaplı implant uygulamışlar ve immediate olarak yüklemişlerdir. Trombositten zengin plazmanın implant etrafında erken kemik apozisyonunu arttırabileceği ve böylelikle osseointegrasyonu arttırabileceği

belirtilmiştir. Ayrıca implant çevresinde optimum bir yumuşak doku iyileşmesi sağlanmıştır.

Maksillofasiyal bölgede yapılan cerrahi uygulamalar ve maksillofasiyal bölge travmalarından sonra periferik sinir yaralanmaları gözlenmektedir. Yaralanan sinir dokusunun tedavisinde mikro suturelar, fibrin-siyanoakrilat yapıştırıcılar, greftleme ve lazer uygulamaları kullanılmaktadır. Sinir dokusunun yenilenme kapasitesi sınırlı olup çok yavaş ilerleyen iyileşme sürecini içermektedir (188). Elgazzar ve ark. (189) ratların bilateral olarak siyatik sinirlerine ulaşarak sinir dokusunu kestikten sonra siyanoakrilat ile nöroanastomoz yapıp bir tarafa TZP uygulaması yaparlarken diğer tarafa herhangi bir şey uygulamamışlar. 12 hafta sonra sinir dokusundan alınan biyopsi örnekleri histolojik olarak değerlendirilmiş ve TZP uygulanan tarafta oluşan sinir lifi sayısında uygulanmayan tarafa göre istatistiksel olarak ciddi bir artış gösterdiği belirtilmiştir.

Trombositten zengin plazma BRONJ hastalarında konservatif cerrahi tedaviyi tamamlayıcı olarak kemik iyileşmesini arttırması amacı ile önerilmektedir. Trombositten zengin plazma, içerisinde bulunan büyüme faktörlerinin epitelyal iyileşmeyi hızlandırdığı, cerrahi sonrası doku inflamasyonunu azalttığı, kemik ve yumuşak doku rejenerasyonunu arttırdığı ve daha iyi bir doku vaskülarizasyonu sağladığından BRONJ hastalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir (172). Adornato ve ark. (190) kemik ekspozu ve yumuşak doku ülserasyonu bulunan 12 hastaya marjinal rezeksiyon ile beraber TZP uygulamışlar ve 6 ay sonunda 10 hastada tamamen iyileşme gözlendiğini belirtmişlerdir. Mozzati ve ark. (177) IV bifosfonat kullanan ve BRONJ bulunan 32 onkolojik hastada nekrotik kemiği rezeke edip, defekt bölgesine TZP uygulamışlar ve mukozayı primer olarak kapattıktan sonra başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

4.7.3. Trombositten Zengin Plazma Hazırlanışı

Trombositten zengin plazma, otolog antikoagülanlanmış tam kanın santrifüje edilmesi ile elde edilir. Trombositten zengin plazma hazırlamak üzere tam kan santrifüje edilmeden önce sitrat katılarak iyonize kalsiyum bağlanır ve pıhtılaşma kaskadı inhibe edilir. Antikoagüle edilmiş kan santrifüj edildikten sonra yer çekimine göre 3 katmana ayrılır. En altta kırmızı kan hücrelerinden zengin tabaka (dansite:1.09), ortada trombositler ve lökositlerden oluşan tabaka (TZP, buffy-coat olarak adlandırılan

orta tabaka, dansite:1.06) ve en üstte plazma (trombositten fakir plazma-TFP, dansite:1.03) şeklinde katmanlar ayırt edilir. Trombositten zengin plazma hazırlanırken santrifüj sırasında trombosit parçalanması önlenmeli ve trombosit zarının bütünlüğü korunmalıdır. Aksi takdirde trombositler aktive olarak büyüme faktörlerini salgırlar ve biyolojik olarak inaktif bir TZP elde edilmiş olur (114). TZP elde edildikten sonra 8 saat antikoagüle halde stabil kalabilir. Uygulama yapmadan önce trombositleri aktive etmek için TZP'ye sığır trombin veya kalsiyum klorid (CaCl_2) eklenmektedir. Sığır trombin kullanmak immunolojik reaksiyonlara ve faktör V eksikliğine yol açabilmektedir (114). Aktivatör eklenmesinden sonra α granüllerinden büyüme faktörlerinin %70'i 10 dakika içerisinde, tamamına yakınında 1 saat içerisinde salındığı gösterilmiştir (129, 131). Yani sekresyonun büyük kısmı TZP aktive edildikten sonra ilk 10 dk içerisinde gerçekleşmektedir. İşlem yaparken bu özelliğe dikkat edilmelidir. Trombin veya CaCl_2 uygulanması durumunda dikkat edilecek nokta, aktivatör koyulmasından sonra dakikalar içerisinde TZP'nin jel matrikse dönüşmesidir. Bu nedenle enjeksiyonun en kısa sürede yapılması gerekmektedir. Jel matriks kıvamının avantajı özellikle eklem içi uygulamalarda TZP'nin dokuya daha iyi tutunması ve iyileşme bölgesinde hücre migrasyonu ve ekstrasellüler matriks oluşumu için yapı iskeleti üstlenmesidir (191).

Literatürde kabul edilmiş standart bir santrifüj sayı veya parameteresi mevcut değildir. Trombositten zengin plazma hazırlanmasında farklı teknikler söz konusudur. Bunlardan bir tanesi TZP kan bankasından alınan kanın arka arkaya aferezi ile trombositler konsantre edilerek, laboratuvar koşullarında elde edilmesidir. Bir diğeri ise ameliyathane ortamında hastanın kendisinden alınan kandan TZP toplama sistemleri kullanılarak TZP elde edilmesidir (192). Bu çalışmada standart PRP hazırlama kitleri kullanılmıştır. Bu yöntemde TZP hazırlanırken soydum sitrat içeren bir tüpe yaklaşık olarak 8-10 ml kan alınır ve alınan kan tek veya iki aşamada santrifüj edilerek TZP elde edilir. Santrifüj sonunda elde edilen TZP aktif değildir ve TZP'yi aktive etmek için sığır trombin veya kalsiyum klorid TZP'ye ilave edilir.

4.8. Trombositten Zengin Plazma ve Osteoartrit

Artiküler kartilaj eklem yüzeylerinde düşük sürtünme yüzeyi oluşturur ve eklem daha etkili bir şekilde yük taşıyabilmesine imkan sağlar. Kartilaj avasküler, anöral, lenfatik drenajdan yoksundur ve kısıtlı intrinsik rejeneratif kapasiteye sahiptir

(108). Kartilaj dejenerasyonunda dominant faktör yaş olup yaş ile birlikte şiddeti ve sıklığı artmaktadır. Normal veya anormal fonksiyonlar sırasında ekleme gelen yük nedeniyle kartilaj yapısında deformasyon meydana gelmektedir (25). Sistemik sirkülasyondan uzak oluşu nedeni ile normal inflamatuvar ve tamir mekanizması gerçekleşmez, ayrıca ekstraselüler matriks sağlıklı kondrositlerin hasar görmüş bölgeye migrasyonunu önler (193). Son yıllarda TZP osteokondral patoloji ve OA tedavisinde biyolojik solüsyon olarak araştırılmaktadır. Trombositten zengin plazmanın sahip olduğu sitokinler ve büyüme faktörleri kemik ve yumuşak doku iyileşmesini stimüle etmekte olup tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Trombositten zengin plazma ile stimüle edilen kondrositler proteoglikan ve kollajen üretimini arttırmaktadır (193-195). Yapılan hayvan çalışmaları TZP kullanımının artiküler yaralanmalarda kartilaj hasarını restore ettiğini göstermektedir. Teorik olarak osteokondral patolojilerde TZP kullanımı desteklense de, klinik etkinliği tartışmalıdır. (193, 196, 197). Hemen hemen yayınlanan tüm in vitro çalışmalarda TZP'nin kondrosit proliferasyonunda pozitif etkisi gösterilmiştir (198). Akeda ve ark. (199) hücre kültüründe bulunan kondrositlere TZP uygulamışlar ve önemli derecede proteoglikan ve kollajen II sentezinin arttığını gözlemlemişlerdir. Buul ve ark. (108) kondrosit hücre kültürüne uygulanan TZP'nin, interlökin-1'in kondrositler üzerindeki osteoartritik etkisini inhibe ettiğini belirtmişlerdir.

Spakova ve ark. (122) 120 diz OA'sı bulunan hastayı TZP ve HA ile tedavi etmişlerdir. Üç ve altı ay sonra yapılan klinik değerlendirmede TZP ile tedavi edilen hastalarda HA ile tedavi edilenlere oranla anlamlı derecede daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmada TZP enjeksiyonuna bağlı herhangi bir yan etki gözlenmezken, trombositten zengin plazma enjeksiyonunun diz OA'sının başlangıç aşamasında etkili ve güvenli bir tedavi metodu olduğu belirtilmiştir.

Chang ve ark. (200) yaptığı sistematik review ve meta-analiz çalışmasında diz osteoartrit tedavisinde TZP ve HA etkinliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmada diz OA'sı bulunan hastaların preoperatif ve postoperatif durumları karşılaştırıldığında TZP'nin etkisinin en az 12 ay devam ettiği gözlenmiştir. Hyalüronik asit uygulanan ve TZP uygulanan hastalar karşılaştırıldığında ise TZP grubundakilerinin daha iyi ve uzun süreli sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Ayrıca TZP uygulanmasının düşük dereceli kartilaj dejenerasyonunda ilerlemiş OA vakalarına göre daha iyi sonuç elde edildiği ortaya

çıkmiştir. Trombositten zengin plazma uygulanmasına bağlı olarak oluşan lokal şişlik, geçici rejyonel ağrı gibi yan etkiler değerlendirildiğinde ise HA ile aralarında anlamlı bir fark gözlenmediği belirtilmiştir.

Hegab ve ark (10). TME OA bulunan hastalara TZP ve HA'yı intraartiküler olarak uygulamışlar ve klinik sonuçlarını karşılaştırmışlardır, her iki grupta da ağrının azaldığı, interinsizal açıklığın arttığı tespit edilirken TZP daha başarılı bulunmuştur. Kütük ve ark. (201) TME OA tedavisinde TZP'nin etkinliğini histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada tavşan TME'sinde bilateral olarak cerrahi defekt oluşturup OA modeli elde edilmiştir. Trombositten zengin plazma sağ TME'ye uygulanırken sol TME'ye izotonik enjekte edilmiş. Tavşanlar 4 hafta sonra sakrifiye edilerek TME yapıları histolojik ve elektron mikroskobu ile incelenmiş. Kemik rejenerasyonu değerlendirildiğinde, TZP grubunda rejenerasyon istatistiksel olarak daha fazla bulunmuş. Fibröz kartilaj değerlendirildiğinde ise trombositten zengin plazma grubunda daha fazla rejenerasyon olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Trombositten zengin plazma diz eklemi OA tedavisinde uzun zamandır başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (11, 12, 202). Ancak literatürde TZP'nin TME OA tedavisinde etkinliği ve kullanımı ile ilgili çalışma oldukça azdır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 22.04.2014 tarihli, 2014/16 protokol no'lu onayı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi'nin 02.04.2014 tarih ve 11545 kodlu proje desteği ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür.

Çalışmamızda 16 adet ergin erkek 3-3.5 kg. ağırlığında beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır (Resim 1). Tüm hayvanlar çalışma öncesi sistemik enfeksiyon ve anatomik malformasyon açısından değerlendirilmiştir. Tavşanlar uygun kafeslerde, 22±2° C sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamın sağlandığı koşullarda barındırılmıştır. Tavşanlar yeterli sağlık şartlarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları, yeni yerlerine uyum sağlamaları ve sağlık durumlarının kontrolü için cerrahi operasyon öncesinde 15 gün süre ile bakıma tabi tutulmuştur. Tavşanlar standart laboratuvar yemi ve su verilerek beslenmiştir. Tavşanlar, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde ayrı kafeslerde su ve yiyeceğe rahat ulaşabilmeleri, yeterli hareket alanına sahip olmaları ve stressiz ortam sağlanması açısından her biri ayrı ayrı kafeslerde aynı laboratuvar şartlarında barındırılmıştır.



Resim 1. Yeni Zelanda tavşanı ve barındırılması **A)** Yeni Zelanda erkek tavşanı **B)** Tavşanların kafeste barındırılması

5.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Tavşanlar rastgele seçilerek sekizerli iki grup oluşturuldu.

Çoklu TZP enjeksiyon grubu (n=8): Bu grupta bulunan ve daha önce MIA ile bilateral olarak TME’de OA oluşturulmuş sekiz tavşanın sağ TME’lerine bir hafta ara ile 3 kez 0.8-1 ml TZP solüsyonu enjekte edildi, sol eklemlerine ise aynı teknikle kontrol amaçlı % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu 0.8-1 ml 3 kez enjekte edildi (n=16).

Tek TZP enjeksiyon grubu (n=8): Bu grupta bulunan ve daha önce MIA ile bilateral olarak TME’de OA oluşturulmuş sekiz tavşanın sağ TME’lerine bir kez 0.8-1 ml TZP solüsyonu enjekte edildi, sol eklemlerine de aynı şekilde kontrol amaçlı % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu 0.8-1 ml 1 kez enjekte edildi (n=16).

Etik nedenlerden ötürü, daha fazla hayvan sakrifiye etmemek amacıyla, her bir hayvanın sağ eklemi deney amaçlı, sol eklemi kontrol amaçlı kullanıldı. Bu nedenle deneyimizde örneklem sayısı 32 olmuştur (n=32).

5.3. Deney Prosedürü

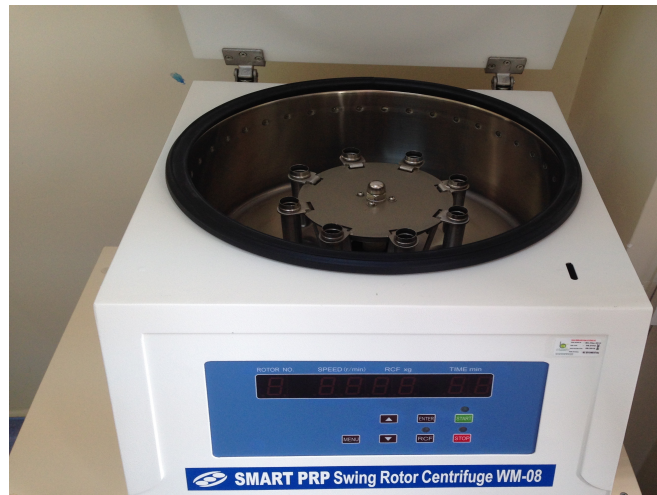
Tavşanlar MIA ve TZP enjeksiyonları öncesinde benzer şekilde hazırlandı. Her iki enjeksiyonda da artrosentez tekniği kullanıldı. Anestezi ncesi her hayvan tartılarak ağırlığı belirlenerek, uygun anestezi dozu her hayvan için hesaplandıktan sonra genel anestezi sağlanması amacı ile 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flk., Pfizer, 50 mg/ml solüsyon) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun® enj. % 2 sol. Bayer, Germany) IM olarak uygulandı. Anesteziyi takiben TME bölgesinin cildi traşlandı. Antisepsi için cilt yüzeyi %10’luk povidon iyot (Betadine® sol. Kansuk, Türkiye) solüsyonu ile dezenfekte edildi (Resim 2). Artrosentez tekniği ile intraartiküler enjeksiyonlarda 29 gauge’lık insülin enjektörü ile eklem boşluğuna girildi. Tavşanların sağ TME st kompartımanı palpe edildikten sonra iç kulak yolu lateral kantus hattında, lateral kantusun 8 mm posterioru iğne giriş noktası olarak belirlendi. Temporal kemiğin zigomatik prosesinin altından ve kondilin arkasından girilerek, medioanterior yönde hareket ettirilerek eklem boşluğuna girildi.



Resim 2. TME bölgesinin traş edilmesi ve antisepsisi.

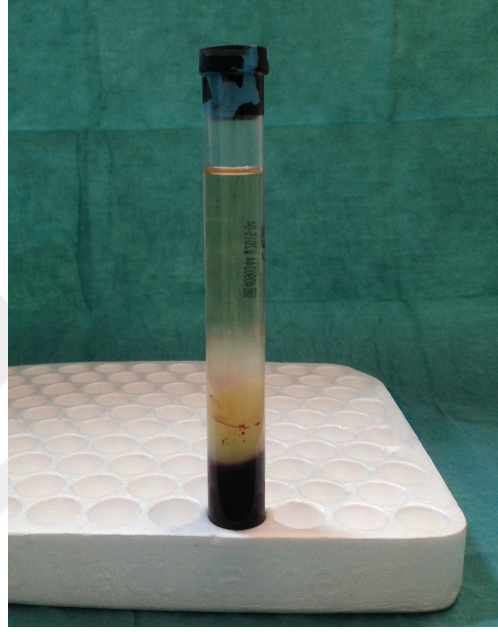
Güler ve ark.'nın (92) tavşan TME'sinde deneysel OA oluşturmak için yaptıkları çalışmadaki MIA dozu referans alınarak tavşanların her iki eklemine 3mg/ml'lik MIA solüsyonu 50 µl'lik miktarda enjekte edildi. Osteoartrit oluşması amacı ile 4 hafta bekledikten sonra deneyin TZP enjeksiyon aşamasına geçildi.

Tavşanlar MIA enjeksiyonu öncesine benzer şekilde TZP enjeksiyonu için hazırlandı. Çalışmada standart TZP hazırlama kitleri (Smart PRP-SG) kullanıldı. Trombositten zengin plazma hazırlanması amacı ile tavşanların kulak venlerinden antikoagülan olarak sodyum sitrat içeren tüpe 10 ml kan alındı . Alınan kan swing rotor santrifüj cihazında (Smart PRP Swing Rotor Centrifuge WM-8) 3200 rpm de 12 dk santrifüj edildi (Resim 3).



Resim 3. Swing rotor santrifüj cihazı.

Santrifüj sonrası tüpün üst kısmında trombositten fakir plazma, hemen altında trombositten zengin plazma, TZP'nin altında ayırıcı jel, en alt kısımda ise kırmızı kan hücreleri elde edildi. (Resim 4) En üstteki trombositten fakir plazma özel bir enjektör yardımıyla alındıktan sonra, ortadaki TZP dikkatli bir şekilde enjektöre çekilip kullanıma hazır hale getirildi. Bu işlem sonucunda 0,8-1 ml TZP elde edildi. Daha sonra elde edilen TZP'yi aktive etmek için %10 kalsiyum klorid TZP'ye ilave edildi.



Resim 4. Santrifüj sonrası TZP hazırlama tüpü görüntüsü. Aşağıdan yukarı doğru: kırmızı kan hücreleri, ayırıcı jel, TZP, trombositten fakir plazma görüntüsü.

Elde edilen TZP daha önce bilateral olarak TME'de OA oluşturulmuş tavşanların sağ TME'sine 29 gauge'lık insülin enjektörü ile enjekte edildi (Resim 5). Sol temporomandibular ekleme ise kontrol amaçlı % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu 0.8-1 ml her TZP enjeksiyonu ile aynı zamanda yapıldı. Tek TZP enjeksiyon grubunda ilk TZP enjeksiyonu yapıldıktan 30 gün tavşanlar sonra sakrifiye edildi. Çoklu TZP enjeksiyon grubunda ise OA oluşumundan sonraki 1., 7. ve 14. günlerde TZP enjeksiyonu yapıp ilk enjeksiyondan 30 gün sonra tavşanlar sakrifiye edildi.



Resim 5. İntraartiküler TZP enjeksiyonu.

Sakrifikasyon için hayvan ketamin-ksilazin karışımı ile uyutulduktan sonra aşırı dozda (100 mg/kg) tiyopental sodyum (Ekipental, Tüm-Ekip İlaç A.Ş., İstanbul) intrakardiyak olarak uygulandı. Her bir tavşanın bilateral TME'si diseke edilip, eklem bölgesi temporal kemik ve mandibulanın kondiler prosesini içerecek şekilde, tur ile irrigasyon altında kemik frezlenerek 2x1 cm boyutlarında olacak şekilde, en-blok eksize edildi (Resim 6). Alınan doku örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildi.



Resim 6. TME'nin en blok eksizyonu.

5.4. Histopatolojik Değerlendirme

Alınan örnekler nazikçe diseke edilerek kalan yumuşak dokuları uzaklaştırıldı ve ayrı ayrı %10'luk nötral formaldehit solüsyonu içeren numaralandırılmış kaplara konuldu. 30 dakika sonra kanlanan solüsyon değiştirildi ve dokular 48 saat süreyle fikse edildi.

Fiksasyonu tamamlanan dokuların dekalsifikasyonu (kalsiyum tuzlarının dokudan uzaklaştırılması) için %10'luk formik asit solüsyonu kullanıldı. Dekalsifikasyon işlemi süresince solüsyon iki günde bir yeniden hazırlanarak değiştirildi (203). Yirmi gün oda sıcaklığında bu şekilde dekalsifiye edilen dokular dört saat akarsuda yıkandıktan sonra, dehidratasyon için alkol serilerinden geçirildi ve ksilenle muamele edilmelerinin ardından parafine gömüldü.

Hazırlanan parafin bloklar mikrotom (Leica RM2255, Japan) ile 5 mikrometre (μm) kalınlığında kesilerek numaralanmış lamalar üzerine alındı.

Lam üzerine alınan kesitler etüvde 50°C 'de 60 dakika bekletildikten sonra ksilen ve alkol serileri ile parafini giderilerek hidrate edildi. Bu şekilde hazırlanan kesitler rutin hematoksilin ve eozin (H&E) boyama protokolü ile boyandı. Daha sonra alkol serileri ve ksilen uygulanarak dehidrate edilen preparatlar entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

Hazırlanan preparatlar dijital kamera (Olympus DP71-Japan) takılı ışık mikroskobu (Olympus BX51-Japan) ile değerlendirildi ve fotoğrafları çekildi (DP controller 3.3.1292 version Olympus Corporation-Japan).

Tüm gruplara ait her preparat artiküler kartilaj, osteokondral birleşim, kondrosit görünümü ve subkondral kemik yapısındaki histolojik değişiklikler açısından değerlendirildi. Değerlendirilen her preparat; artiküler kartilaj (normal, kalınlaşmış, incelmış), kondrosit görünümü (normal, hiposellüler, kümelenmiş), osteokondral birleşim (normal, invajine olmuş, zayıf birleşim) ve subkondral kemik yapısı (normal, trabeküler kemik artışı) açısından değerlendirildi (103). Çalışmamızda artiküler kartilajda kalınlaşma veya incelme, kondrosit görünümünde kümeleşme veya hiposellüler görünüm, osteokondral birleşimde invajinasyon veya zayıf birleşim ve subkondral kemikte trabekül artışı patolojik olarak değerlendirildi.

5.5. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen histopatolojik verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL; USA) paket programı kullanıldı. Tanımlı istatistiksel değerler hesaplandıktan sonra her bir kontrol-deney grubu arasındaki farklılığın analizi için Wilcoxon Signed Rank test ve deney-deney grupları arasındaki karşılaştırma için Mann Whitney U testi uygulandı ($p<0.05$). Her bir grubun kendi içerisinde histopatolojik parametreleri Spearman korelasyon testi ile hesaplandı ($p<0.05$). Tüm analizlerde güven aralığı olarak %95 seçildi.



6. BULGULAR

Çalışmaya alınan hiçbir tavşan enfeksiyon veya başka bir nedenle ölmedi ve çalışma dışı bırakılan hayvan olmadı. Çalışmaya alınan tavşanlar standart yaşta ve kiloda oldukları için tavşanların yaş, kilo gibi özellikler açısından aralarında anlamlı fark bulunup bulunmadığına bakılmadı. Çalışmada 16 tavşanın 32 TME'si değerlendirildi.

Sağ TME'lerine tek TZP enjekte edilen ve 30 gün sonra sakrifiye edilen tavşanların sağ ve sol TME kartilaj ve subkondral kemikte histopatolojik inceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 3 ve 4'de sunulmuştur.

Tablo 3. Tek TZP enjeksiyonu yapılan tavşanların sağ TME'sinin histopatolojik inceleme verileri.

Tavşan No	Eklem Kartilajı	Osteokondral Birleşim	Kondrosit Görünümü	Subkondral Kemik
1	İncelmiş	İnvajine	Normal	Normal
2	Normal	İnvajine	Normal	Trabeküler Kemik Artışı
3	İncelmiş	İnvajine	Normal	Trabeküler Kemik Artışı
4	Normal	Normal	Kümeleşme	Trabeküler Kemik Artışı
5	Normal	Normal	Normal	Normal
6	İncelmiş	Zayıf Birleşim	Kümeleşme	Trabeküler Kemik Artışı
7	Normal	Normal	Kümeleşme	Normal
8	Kalınlaşmış	İnvajine	Normal	Normal

Tablo 4. Tek TZP enjeksiyonu yapılan tavşanların kontrol grubu olarak tanımlanan sol TME'lerinin histopatolojik inceleme verileri.

Tavşan No	Eklem Kartilajı	Osteokondral Birleşim	Kondrosit Görünümü	Subkondral Kemik
1	Kalınlaşmış	Zayıf Birleşim	Normal	Trabeküler Kemik Artışı
2	İncelmiş	Normal	Normal	Trabeküler Kemik Artışı
3	İncelmiş	Zayıf Birleşim	Normal	Trabeküler Kemik Artışı
4	Normal	Normal	Hiposelüler	Trabeküler Kemik Artışı
5	Normal	İnvajine	Hiposelüler	Trabeküler Kemik Artışı
6	İncelmiş	Zayıf Birleşim	Normal	Normal
7	İncelmiş	Normal	Kümeleşme	Trabeküler Kemik Artışı
8	Normal	İnvajine	Hiposelüler	Normal

Sağ TME'lerine 3 kez TZP enjekte edilen ve ilk enjeksiyondan 30 gün sonra sakrifiye edilen tavşanların sağ ve sol TME kapsülünde histopatolojik inceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 5 ve 6'da sunulmuştur.

Tablo 5. Çoklu TZP enjeksiyon grubunda ki tavşanların sağ TME'sine ait histopatolojik inceleme verileri.

Tavşan No	Eklem Kartilajı	Osteokondral Birleşim	Kondrosit Görünümü	Subkondral Kemik
1	İncelmiş	Normal	Normal	Normal
2	İncelmiş	Normal	Hiposelüler	Trabeküler Kemik Artışı
3	Normal	Normal	Hiposelüler	Trabeküler Kemik Artışı
4	Normal	Normal	Normal	Normal
5	Normal	İnvajine	Normal	Trabeküler Kemik Artışı
6	Kalınlaşmış	Normal	Kümeleşme	Normal
7	Normal	Normal	Normal	Trabeküler Kemik Artışı
8	İncelmiş	Zayıf Birleşim	Kümeleşme	Normal

Tablo 6. Çoklu TZP enjeksiyonu yapılan tavşanların kontrol grubu olarak tanımlanan sol TME'lerinin histopatolojik inceleme verileri.

Tavşan No	Eklem Kartilajı	Osteokondral Birleşim	Kondrosit Görünümü	Subkondral Kemik
1	Kalınlaşmış	İnvajine	Kümeleşme	Normal
2	Kalınlaşmış	Zayıf Birleşim	Normal	Normal
3	Normal	İnvajine	Hiposelüler	Trabeküler Kemik Artışı
4	Normal	İnvajine	Kümeleşme	Trabeküler Kemik Artışı
5	Kalınlaşmış	Normal	Kümeleşme	Normal
6	Kalınlaşmış	Normal	Normal	Trabeküler Kemik Artışı
7	İncelmiş	İnvajine	Kümeleşme	Trabeküler Kemik Artışı
8	İncelmiş	Normal	Hiposelüler	Trabeküler Kemik Artışı

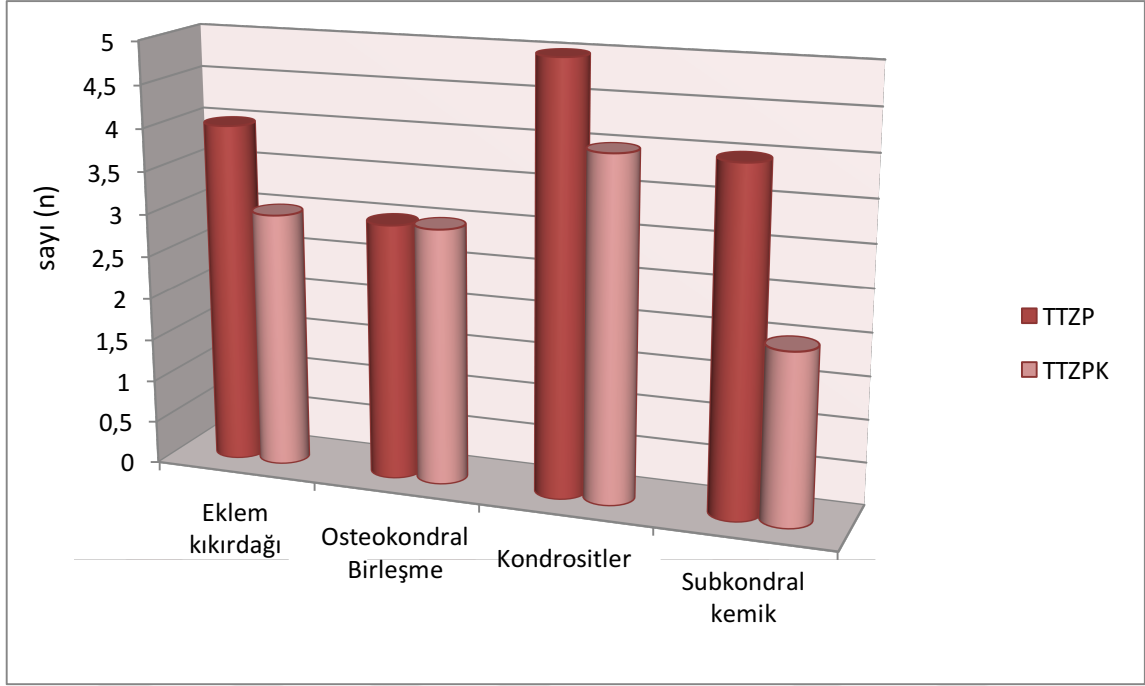
Tek TZP enjeksiyon grubu eklem kartilajı açısından değerlendirildiğinde 4 (%50) eklemde normal, 1 (%12,5) eklemde kalınlaşma, 3 (%37,5) eklemde incelme tespit edilmiş. Kontrol grubunda ise 3 (%37,5) eklemde normal, 1 (%12,5) eklemde kalınlaşma, 4 (%50) eklemde incelme gözlenmiş. Osteokondral birleşim verileri ise ; tek trombositten zengin plazma enjeksiyon grubunda 3 (%37,5) eklemde normal, 4 (%50) eklemde invajinasyon, 1 (%12,5) eklemde ise zayıf birleşme tespit edildi. Aynı tavşanların kontrol grubunda ise 3 (%37,5) eklemde normal, 2 (%25) eklemde invajinasyon, 3 (%37,5) eklemde zayıf birleşme gözlemlendi. Tavşanların TME'sinde kondrositlerin görünümünde ki değişikliklere bakıldığında tek enjeksiyon TZP grubunda 5 (%62,5) eklemde normal, 3 (%37,5) eklemde kümeleşme izlendi. Aynı tavşanların kontrol grubunda ise kondrositlerin görünümdeki değişimlerde, 4 (%50) eklemde normal, 3 (%37,5) eklemde kümeleşme, 1 (%12,5) eklemde hiposellülerite izlendi. Subkondral kemik değerlendirildiğinde tek enjeksiyon TZP grubunda 4 (%50) eklemde normal, 4 (% 50) eklemde ise trabeküler kemik artışı izlendi. Aynı tavşanların kontrol grubunda ise 2 (%25) eklemde normal, 6 (% 75) eklemde trabeküler kemik artışı izlendi. Çalışma ve kontrol gruplarının kondil tabakalarında ki değişimin sayısal ve yüzde dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının kondil tabakalarında ki değişimin sayısal ve yüzde dağılımı.

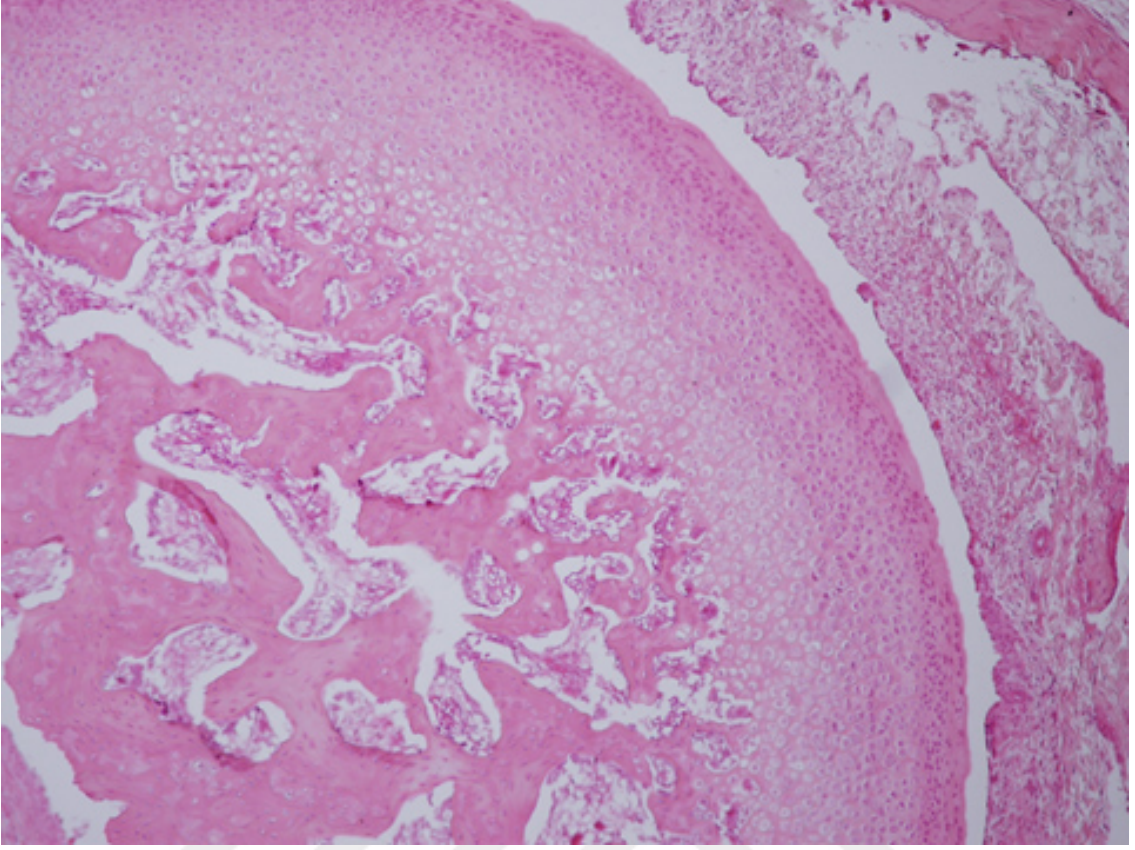
Kondil Tabakalarında ki Değişimler		Çoklu TZP Enj. Grubu (n=8)	Çoklu TZP Enj. Kontrol Grubu (n=8)	Tek TZP Enj. Grubu (n=8)	Tek TZP Enj. Kontrol Grubu (n=8)
Eklem	Normal	4 (%50)	2 (%25)	4 (%50)	3 (%37,5)
Kartilajı	Kalınlaşmış	1 (%12,5)	4 (%50)	1 (%12,5)	1 (%12,5)
	İncelmiş	3 (%37,5)	2 (%25)	3 (%37,5)	4 (%50)
Osteokondral	Normal	6 (%75)	3 (%37,5)	3 (%37,5)	3 (%37,5)
Birleşme	İnvajinasyn	1 (%12,5)	4 (%50)	4 (%50)	2 (%25)
	Zayıf Birleşme	1 (%12,5)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	3 (%37,5)
Kondrositler	Normal	4 (%50)	2 (%25)	5 (%62,5)	4 (%50)
	Hiposelüler	2 (%25)	2 (%25)	0	3(%37,5)
	Kümeleşme	2 (%25)	4 (%50)	3 (%37,5)	1 (%12,5)
Subkondral	Normal	4 (%50)	2 (%25)	4 (%50)	2 (%25)
Kemik	Trabeküler Kemik Artışı	4 (%50)	6 (%75)	4 (%50)	6 (%75)

Tek TZP enjeksiyon grubu ve tek TZP enjeksiyon kontrol grubu eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrositler ve subkondral kemik açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte tek TZP enjeksiyon grubu ve kontrol grubu arasında ki en belirgin fark subkondral kemik yapısında ortaya çıktı. Tek TZP enjeksiyon grubunda subkondral kemikte 4 tanesinde normal kemik yapısı gözlenirken, kontrol grubunda 2 tanesinde normal yapı gözlendi.

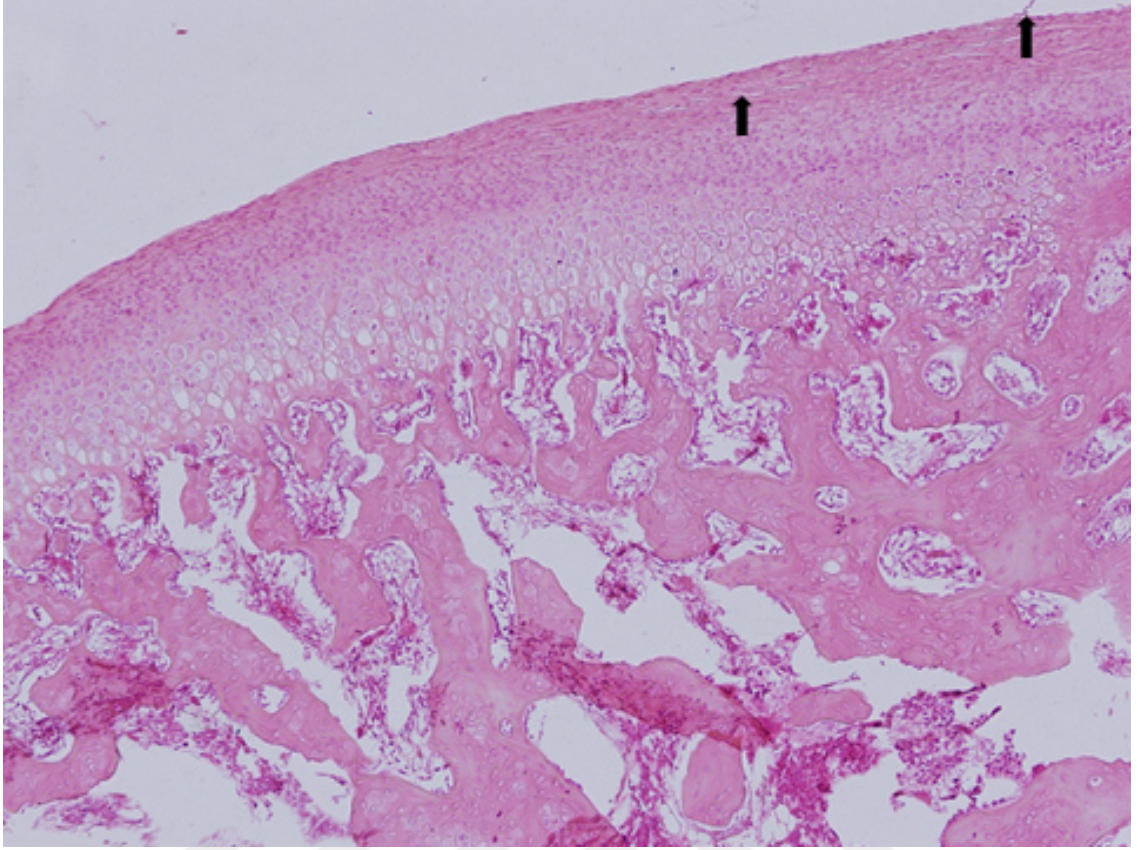
Eklem kartilajı, osteokondral birleşim ve kondrositler değerlendirildiğinde ise birbirine yakın sonuçlar elde edildi (Şekil 1). Tek TZP enjeksiyon grubu ve tek TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik görüntüler Resim 7, Şekil 8, Resim 9 ve Resim 10'da sunulmuştur.



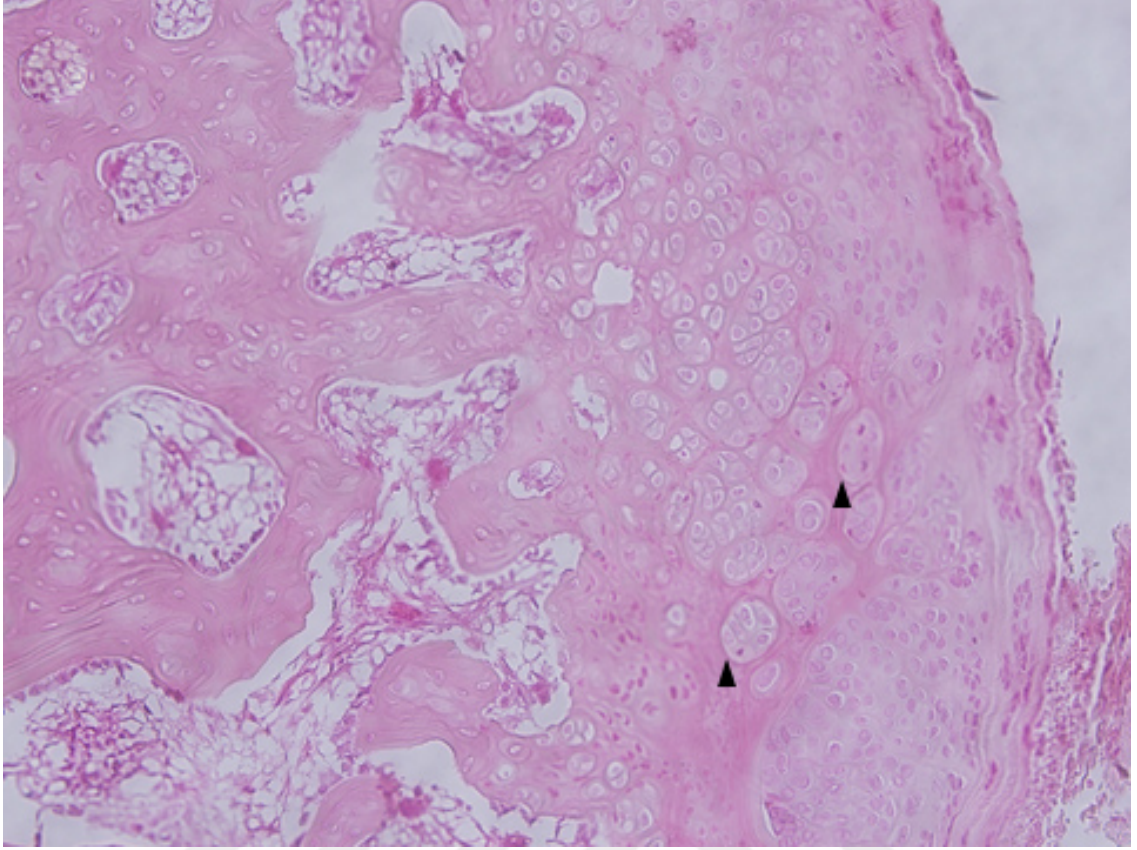
Şekil 1. Tek TZP enjeksiyon grubu ve tek TZP enjeksiyon kontrol grubundaki normal yapıların grafik dağılımı.



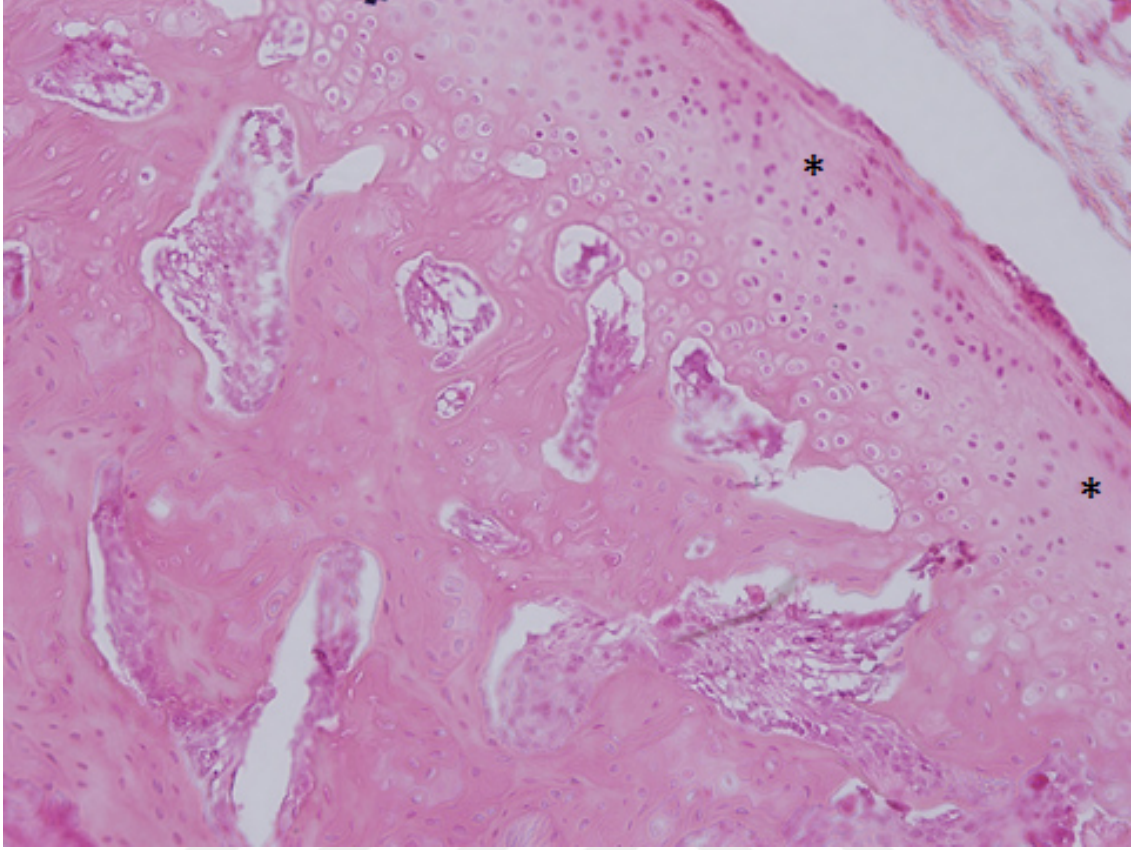
Resim 7. Tek TZP enjeksiyon grubuna ait histolojik görüntü (H&E, 10X). Eklem kartilajında kalınlaşma, normal görünümlü kondrositler ve normal subkondral kemik yapısının izlendiği tek TZP enjeksiyonu grubu.



Resim 8. Tek TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik görüntü (H&E, 10X). (↑)Normal kalınlıkta eklem kartilajı, fibröz kartilajda artışın ve fibrilasyonun görüldüğü tek TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik kesit.



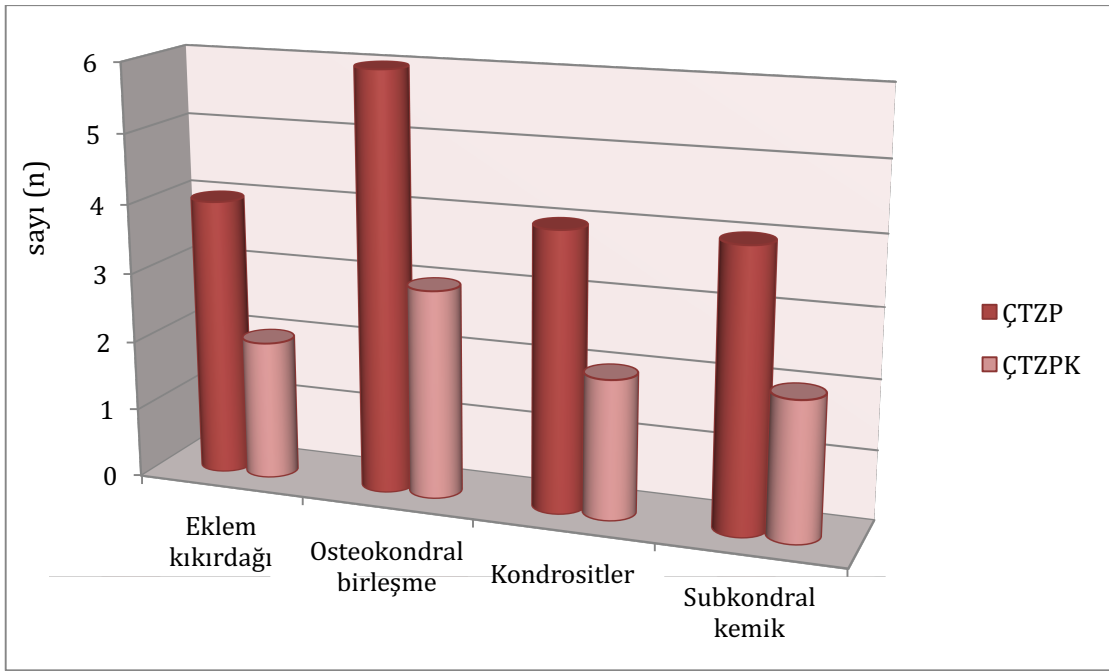
Resim 9. Tek TZP enjeksiyon grubuna ait histolojik görüntü (H&E, 20X). (▲) Eklem kartilajında kalınlaşma ve kondrosit görünümünde yaygın kümeleşmelerin izlendiği tek TZP enjeksiyon grubu.



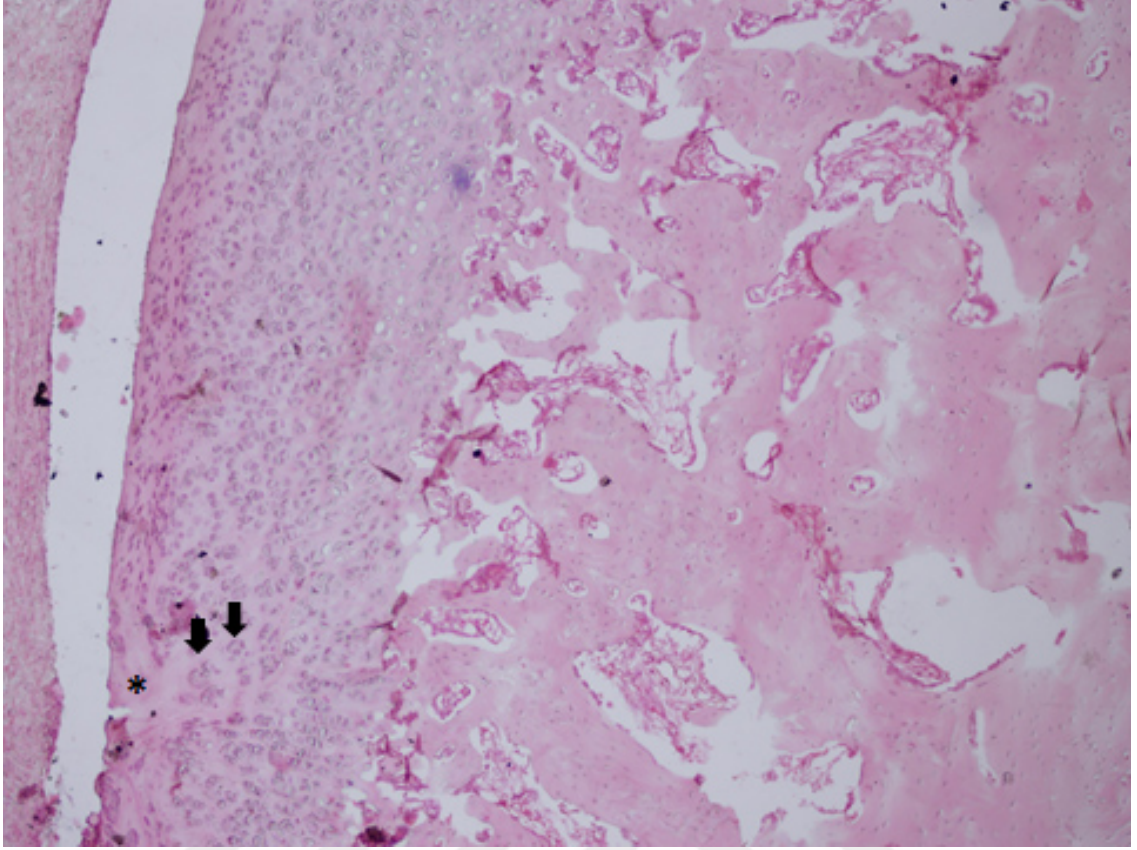
Resim 10. Tek TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik görüntü (H&E, 20X). Kartilajda incelme ve hiposellülaritenin (*) görüldüğü tek enjeksiyon TZP kontrol grubuna ait histolojik kesitler.

Çoklu TZP enjeksiyon grubunda eklem kartilajına bakıldığında; 4 (%50) eklem normal, 1 (%12,5) eklemde kalınlaşma, 3 (%37,5) eklemde incelme gözlemlendi. Aynı tavşanların kontrol grubunda 2 (%25) eklem normal, 4 (%50) eklemde kalınlaşma, 2 (%25) eklemde incelme izlendi. İki grup arasında osteokondrol birleşim değerlendirildiğinde 6 (%75) eklem normal, 1 (%12,5) eklemde invajinasyon, 1 (%12,5) eklemde zayıf birleşme gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 3 (%37,5) eklem normal, 4 (%50) eklemde invajinasyon, 1 (%12,5) eklemde zayıf birleşme gözlemlendi. Kondrosit görünümü değerlendirildiğinde çoklu TZP enjeksiyon grubunda 4 (%50) eklem normal, 2 (%25) eklemde hiposelülerite, 2 (%25) eklemde kümeleşme gözlemlendi. Aynı tavşanların kontrol grubunda 2 (%25) eklem normal, 2 (%25) eklemde hiposelülerite, 4 (%50) eklemde kümeleşme gözlemlendi. Subkondral kemikteki değişimler ise çoklu TZP enjeksiyon grubunda 4 (%50) eklem normal, 4 (%25) eklemde trabeküler kemik artışı gözlemlendi. Aynı tavşanların kontrol grubunda 2 (%25) eklemde normal, 6 (%75) eklemde trabeküler kemik artışı şeklinde gözlemlendi.

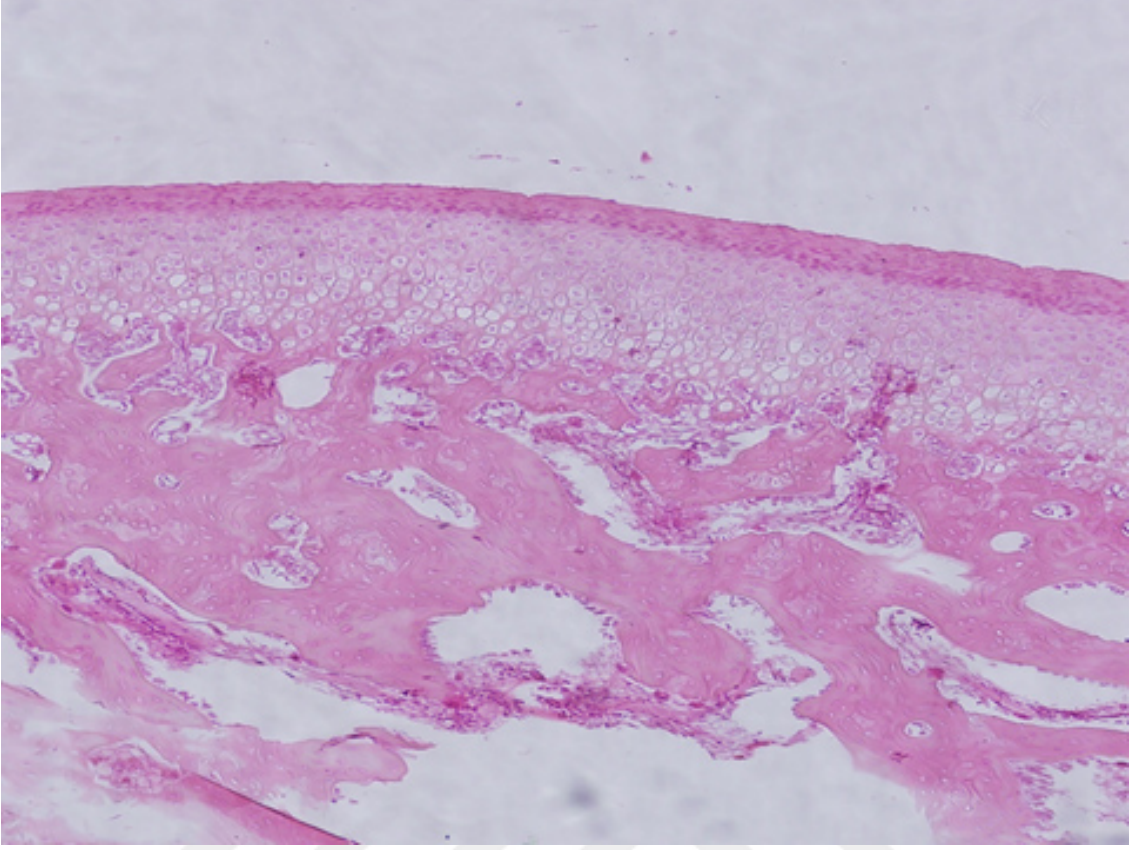
Çoklu TZP enjeksiyon grubu ve çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubu eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrositler ve subkondral kemik açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak iyileşme açısından çoklu TZP enjeksiyon grubunun değerlerinin kontrol grubundan sayısal olarak daha üstün olduğu gözlemlendi (Şekil 2). Çoklu TZP enjeksiyon grubu ve çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik görüntüler Resim 11, Resim 12, Resim 13 ve Resim 14’de sunulmuştur.



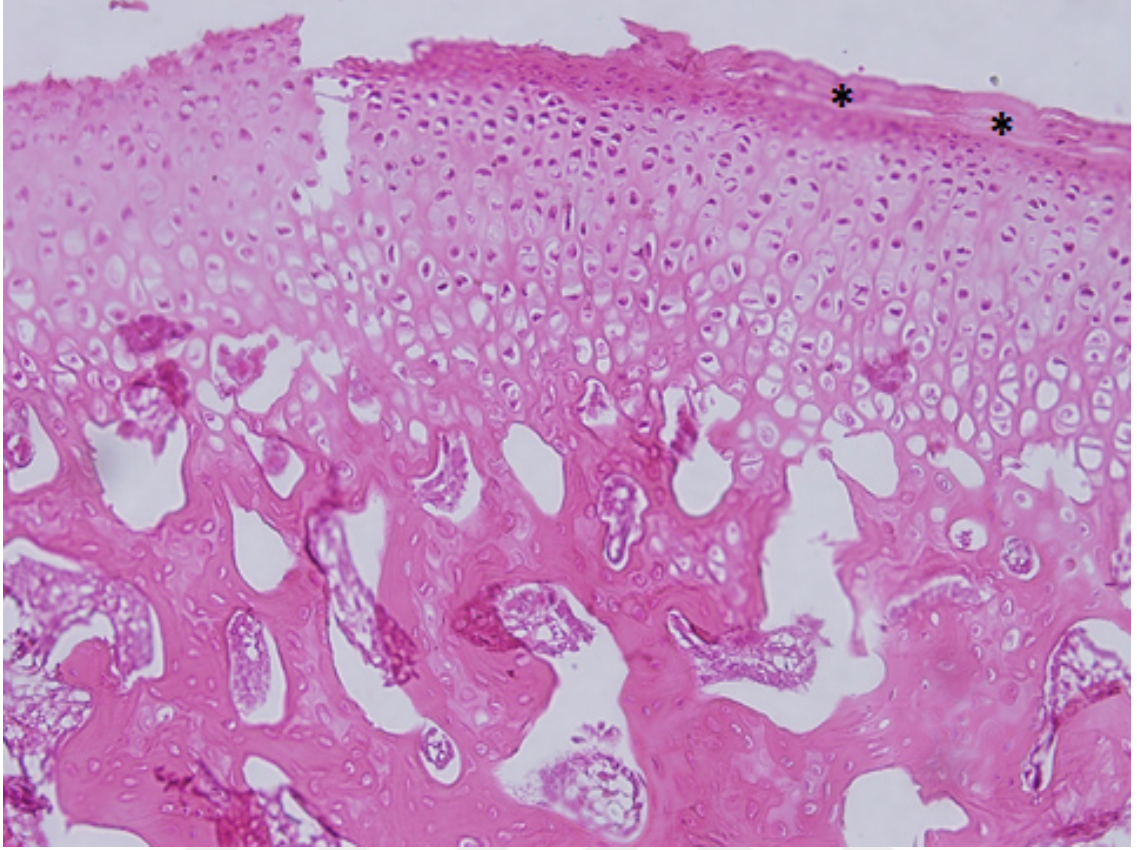
Şekil 2. Çoklu TZP enjeksiyon ve çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubundaki normal yapıların grafik dağılımı.



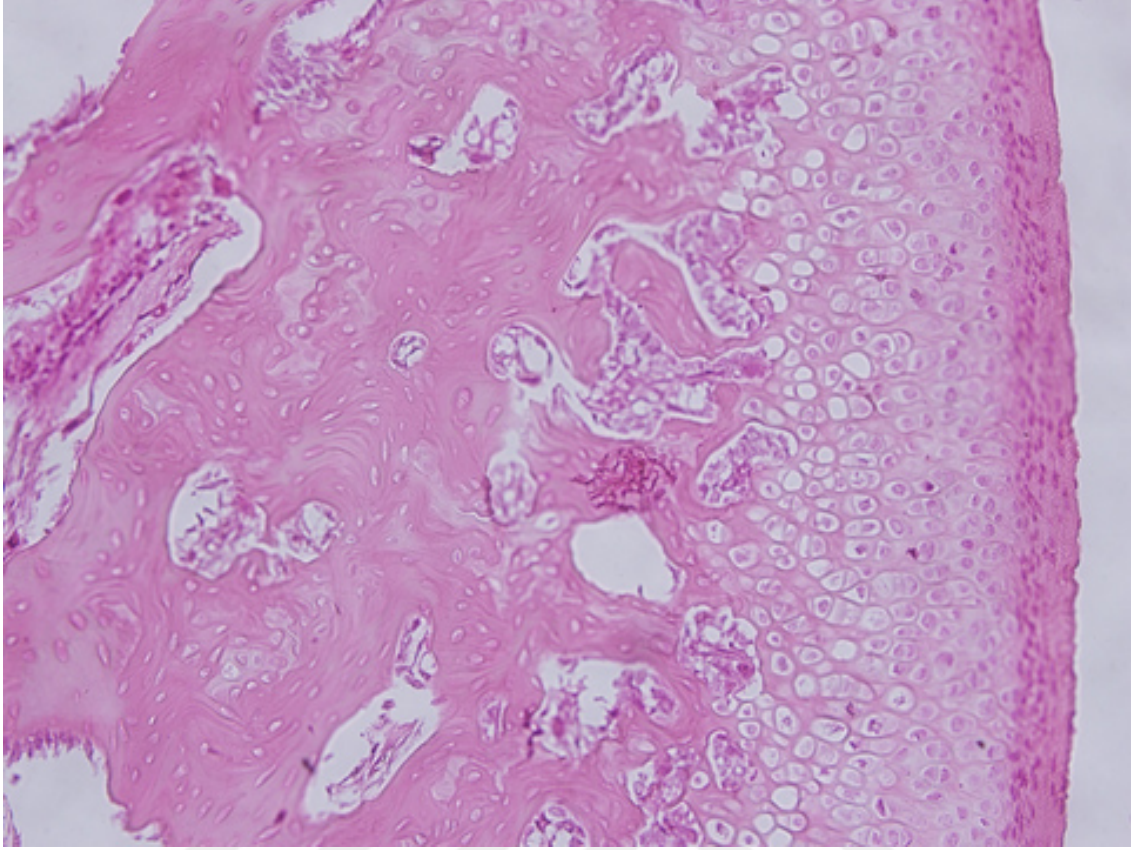
Resim 11. Çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik görüntü (H&E, 10X). Eklem kartiajında kalınlaşma, yarıklanmalar (*) ve kondrosit kümelenmelerinin (↓) mevcut olduğu; subkondral tabakada trabeküler kemik artışının bulunduğu çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubu.



Resim 12. Çoklu TSP enjeksiyon grubuna ait histolojik görüntü (H&E, 10X). Kartilajda incelmenin ve normal osteokondral birleşimin izlendiği çoklu TSP enjeksiyon grubuna ait histolojik kesitler.

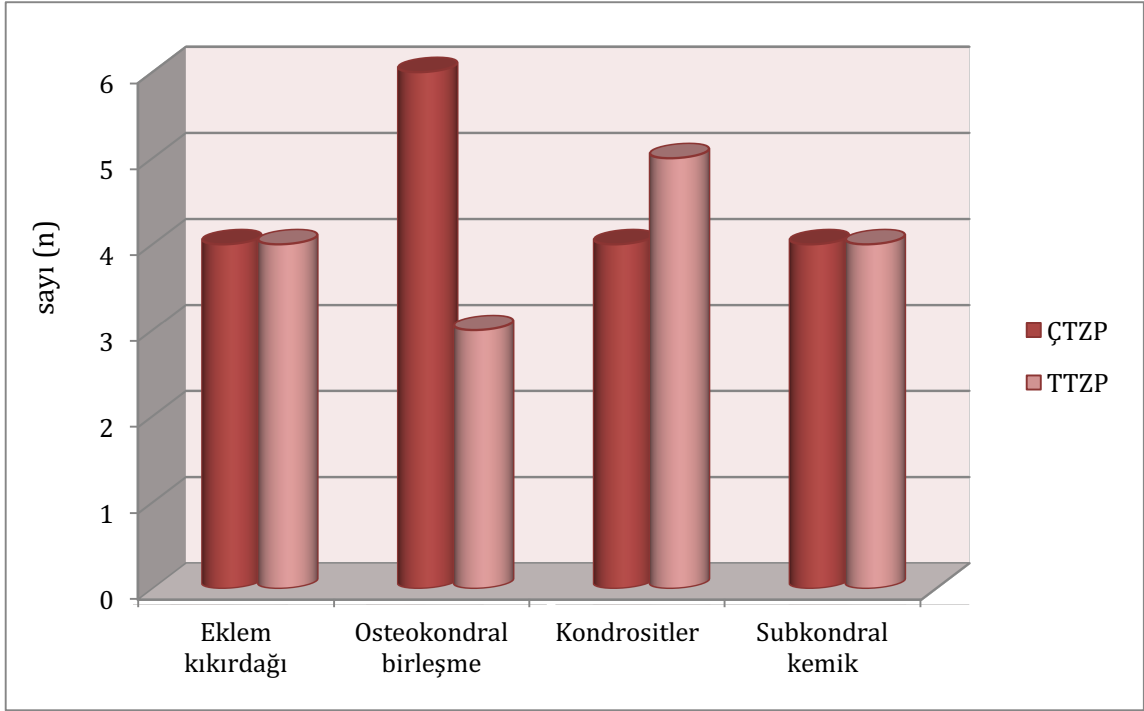


Resim 13. Çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik görüntü (H&E, 20X). Kartilajda incelme, düzensizleşme, fibrilasyonlar ve ayrılmalarla (*) normal subkondral kemik yapısının izlendiği çoklu TZP enjeksiyon kontrol grubuna ait histolojik kesitler.



Resim 14. Çoklu TZP enjeksiyon grubuna ait histolojik görüntü (H&E, 20X). Eklem kartilajının, kondrosit görünümünün ve osteokondral birleşimin normal olarak izlendiği çoklu TZP enjeksiyon grubu.

Çoklu TZP enjeksiyon grubu ve tek TZP enjeksiyon grubu eklem kartilajı, osteokondral birleşim, kondrositler ve subkondral kemik açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Çoklu TZP enjeksiyon grubu ve tek TZP enjeksiyon grubu arasında ki en belirgin fark osteokondral birleşimde gözlenirken eklem kartilajı, kondrositler ve subkondral kemik değerlendirildiğinde birbirine yakın sonuçlar elde edildi. Çoklu TZP enjeksiyon grubunda osteokondral birleşim değerlendirildiğinde 6 tanesinde normal kemik yapısı gözlenirken, tek TZP enjeksiyon grubunda 3 tanesinde normal yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil.15).



Şekil 3. Çoklu TZP enjeksiyon grubu ve tekli TZP enjeksiyon grubundaki normal yapıların grafik dağılımı.

Çalışmamızda kontrol grupları da kendi aralarında karşılaştırılarak enjeksiyon sayısının, dolayısı ile enjektör giriş çıkışına bağlı oluşan travmanın iyileşmeye etkisi değerlendirildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Tüm gruplarda veriler arasında korelasyon değerlendirildiğinde veriler arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

7. TARTIŞMA

Osteoartrit biyomekanik, biyokimyasal, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonların etkisiyle, artiküler kartilajda fokal ve progresif yıkım ile başlayan, daha sonra subkondral kemikte ve eklem yapılarının tamamında patolojik değişikliklere neden olabilen bir eklem hastalığı olarak tanımlanmaktadır (204, 205). Eklemde osteoartritik değişiklikler kartilajda fibrilasyon ve erozyon, eklem sınırlarında kondrosit proliferasyonu ve osteofit formasyonu ve subkondral kemikte skleroz ile karakterizedir. Artiküler kartilaj dejenerasyonunun erken belirtisi proteoglikan ve ekstraselüler matriksin fazla üretimi ve kondrosit kümeleşmesidir (103). Osteoartritin oluşum mekanizması çok kompleks olup hala tam olarak anlaşılamamıştır. Temporomandibular eklemin adaptif kapasitesi; eklem yapısı, fonksiyon ve oklüzal ilişkilerde dengenin sağlanmasında önemli bir biyolojik cevaptır ve fizyolojik sınırlar içerisinde fonksiyonel yüklenme ile arasında bir denge bulunmaktadır (2). İlerleyen yaş, cinsiyet ve bazı sistemik hastalıklar gibi çeşitli sistemik ve lokal faktörler artiküler yapılarda adaptif kapasitenin bozulmasına neden olarak OA'nın patogenezinde etkili olmaktadır (206, 207).

Kadınlarda osteoartrit görülme insidansı erkeklere oranla daha fazladır. Bu farkın oluşmasında östrojen hormonunun eklem mobilitesini etkileyerek artırması ve östrojen hormonunun yapısal özellikleri nedeniyle serbest radikaller ve katabolik enzimlerin daha kolay serbestlenmesi düşünülmektedir (208).

Osteoartritin en belirgin semptomları klik sesi, krepitus, eklem kaslarında hassasiyet, ağız açıklılığında kısıtlılık ve ağız açma sırasında deviasyondur (2, 201, 209, 210). Temporomandibular eklem OA'sının başlangıç tedavisi non invaziv tedaviler (oklüzal splint, fizyoterapi, lazer, akupunktur ve farmakolojik tedavi) olup bu yaklaşımlar palyatiftir ve TME'nin biyokimyasal yapısına daimi olarak etki etmemektedirler. Minimal invaziv tedaviler; artrosentez, artroskopi, kortikosteroid, HA, transforme edici büyüme faktörü- β , mezenşimal kök hücre ve TZP enjeksiyonlarını içermektedir. Temporomandibular eklem OA'sının cerrahi tedavisi ise artroplasti, osteotomi, osteodistraksiyondan ve total eklem replasmanından oluşmaktadır (2, 8). Osteoartrit tedavisinde kullanılan analjezikler, steroidler, antienflamatuvarlar, glukozamin, kondroitin sülfat ve HA gibi ilaçlar semptomatik olarak ağrı ve

inflamasyonu ortadan kaldırmayı hedef alır ve kartilaj dejenerasyonunu azaltmada çok az etkisi vardır. Bu durum göz önüne alındığında kartilaj hasarını onaran sitokin inhibitörleri, gen terapisi ve büyüme faktörü uygulaması gibi yeni tedaviler araştırılmaktadır (122).

Trombositten zengin plazma otojen kandan elde edilen trombosit konsantrasyonu olup son yıllarda kemik ve yumuşak doku defektlerinin tedavisinde kullanımı artmaktadır. Trombositten zengin plazmanın ana hücresel komponenti trombositler ve beyaz kan hücreleridir. Trombositler hemostaz, doku onarımı, hücre kemotaksis, ekstraselüler matriks oluşumu, pıhtı oluşumu, damar kontraksiyonu ve onarımı, ateroskleroz, otokrin ve parakrin aktivasyonla inflamasyon, bağışıklık sistemi ve hatta tümör büyümesi/metastazı olmak üzere birçok patofizyolojik mekanizmada rol oynayarak multifonksiyonel özelliklere sahiptir. Bu hücreler ortalama 10 gün dolaşımda kalmakta, sonrasında ise retiküloendotelial sistemde makrofajlarca dolaşımdan kaldırılmaktadırlar. Trombositten zengin plazmada bulunan lökositler, monositler, makrofajlar ve lenfositleri içerirler (211, 212).

Trombositlerin aktivasyonu koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, sitokin, kemokin ve integrin olarak bilinen birçok molekül salınmaktadır. Özellikle α granüllerindeki PDGF, TGF- β 1-2, IGF, EGF, VEGF, PDF, PDEGF, PDAF gibi mitojenik büyüme faktörleri, osteokalsin, On, Ff, Fn, Vn, trombospondin, koagülasyon faktörleri, bazı adeziv proteinler, fibrinolitik faktörler, antiproteazlar, sitokinler, kemokinler, membran glikoproteinleri, anjiyogenez düzenleyici proteinler ve bakterisit proteinler bunlardan bazılarıdır. Lizozomal granüller ise proteolitik enzimler ve asit hidrolaz enzimleri içerirler. Delta granüllerinde ise ADP/ATP, kalsiyum, serotonin, histamin, dopamin, katekolamin gibi trombosit agonistleri içerirler (125, 213).

Büyüme faktörleri vücut tarafından salınan biyolojik olarak aktif polipeptitlerdir. Doku mühendisliği alanında biyoaktif ajan olan büyüme faktörlerinin kullanımı son yıllarda ilgi odağı olmuştur. Yapılan çalışmalar trombositlerin özelleşmiş salgı granüllerinde büyüme faktörlerinin büyük rezervlerini içerdiğini göstermiştir. Bu biyolojik olarak aktif proteinler; fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler ve mezenşimal

kök hücrelerinin profilerasyon ve diferansiasyonunu stimüle etmektedirler. Büyüme faktörleri kartilaj tamiri konusunda matriks sentezini arttırma yeteneğinden dolayı geniş bir şekilde araştırılmaktadır (122).

Trombositten zengin plazma tedavisi yüksek konsantrasyonda iyileşmeyi hızlandıran büyüme faktörlerinin hasarlı bölgeye ulaşmasını sağlar. Özellikle TZP içerisinde bulunan TGF- β kartilaj hasarı tamirinde önemli rol oynamaktadır (10). Transforme edici büyüme faktörü- β ve bFGF, BMP kartilaj doku rejenerasyonunda oldukça etkili olmaktadır. Transforme edici büyüme faktörü- β fenotip ekspresyonu, mezenşimal kök hücrelerinin kondrojenik diferansiasyonu ve matriks depoziyonunda önemli role sahiptir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü hiyalin benzeri fenotip oluşturulmasında, kondrosit proliferasyonu ve proteoglikan sentezinde etkilidir. İnsülin benzeri büyüme faktörü proteoglikan üretimini sitümüle eder ve rejenerasyonda görev yapan biyoaktif moleküllerin verimini arttırır. Büyüme faktörlerinin klinik uygulamaları düşünüldüğünde TZP, otolog büyüme faktörlerinin zengin bir kaynağı olup alternatif bir yaklaşım olarak kabul edilebilir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar TZP içerisinde ki büyüme faktörlerinin artiküler kondrositlerde matriks sentezini arttırdığı ve hücre proliferasyonunu stimüle ettiğini göstermiştir.(120, 193, 214-216).

Trombositten zengin plazmanın intraartiküler enjeksiyonu sadece kartilaj dokusunu hedef almaz eklemi oluşturan tüm dokulara etki eder. Sinoviyal hücreler, meniskal hücreler ve mezenşimal kök hücreleri gibi hücreler TZP'den etkilenecek doku iyileşmesinde sinerjik etki gösterirler. Trombositten zengin plazma kemoatraktif davranışı sayesinde diğer hücrelerinde iyileşmesine katkıda bulunarak diğer hücrelerin hasarlı bölgeye hareketini sağlar ve iyileşme cevabını tetikler (217). Trombositten zengin plazma tüm eklem dokularında hücre içi haberleşmeyi arttırarak bir çok etki potansiyeline sahiptir. Bunlar arasında en önemlileri doku rejenerasyonu ve inflamasyona olan etkisidir. Trombositten zengin plazma hem proinflatuar hem antienflatuar etki göstermektedir. Başlangıç proinflatuar etki sinoviyal hücrelerin matriks metalloproteinaz ve sitokin salınımını inhibe etmesi ile başlar daha sonra inflamatuvar moleküllerin azalması ve monosit benzeri hücrelerin komotaksisinin önlenmesi ile inflamasyon sınırlandırılır (123, 218). Trombositten zengin plazmanın tamir hücreleri üzerinde ki uyarıcı etkisinin yanı sıra lokal TZP uygulanması ile iyileşmenin erken safhalarında belirleyici olan proinflatuar sitokinler üzerinde

inhibitör etkisinin olması tamir cevabını arttırır, doku yıkımını azaltır ve doku iyileşmesini hızlandırır. (219) Lipross ve ark. (220) diz eklemde romatoid artrit bulunan domuz modellerinde TZP uygulanmasının inflamasyonu azalttığını belirtmişlerdir. Ayrıca TZP'nin romatoid artrit ile ilgili tüm marker seviyelerini azalttığını, intraartiküler enjeksiyonun kondral yüzeyin bütünlüğünün korunmasına yardım ettiğini ve eklem hareketini kolaylaştırabileceğini belirtmişlerdir.

Trombositten zengin plazma otojen olarak elde edildiğinden dolayı enfeksiyon bakımından riske sahip değildir. Ayrıca TZP'nin santrifüj ile hazırlama işleminin cerrahi işlem ile eş zamanlı kolayca elde edilebilmesi yumuşak ve sert doku rejenerasyonu ihtiyacı olan birçok alanda kullanılmasına olanak sağlamıştır (221). Trombositten zengin plazmanın, çalışmalar sonucunda kartilaj rejenerasyonunda etkili olduğunun ortaya konulmuş olması ile osteokondral doku defektlerin rejenerasyonu için klinik tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Trombositten zengin plazma rekombinat büyüme faktörleri ya da hayvan orijinli ürünler karşısında bazı avantajlara sahiptir. Otolog olarak hazırlandığından dolayı immünolojik reaksiyonlar veya karsinogenez gibi konularda çok daha az risklere sahip olmaktadır. Ayrıca TZP'nin kullanım maliyeti rekombinant proteinlerin kullanımına göre önemli ölçüde az olmaktadır. Trombositten zengin plazma baş boyun cerrahisi, sinir cerrahisi, oral ve maksillofasiyal cerrahi, otorinolaringoloji, estetik plastik cerrahi, dermatoloji, üroloji, ortopedi, spinal cerrahi, kardiyovasküler cerrahi ve genel cerrahi gibi bir çok alanda geniş kabul görmüş olup uygulanmaktadır (171, 172).

Çalışmamız TME OA tedavisinde TZP kullanımının, içerdiği yüksek miktarda farklı büyüme faktörleri sayesinde dejenere olmuş eklem kartilajı ve subkondral kemikte iyileşmeye etkisi olup olmadığının belirlenebilmesi amacı ile planlandı. Çalışmada deneysel TME OA oluşturulan erkek Yeni Zelanda tavşanlarında, TZP'nin eklem kartilajı, osteokondral birleşme, kondrosit görünümü ve subkondral kemik üzerinde etkisi değerlendirilip, TZP'nin TME OA tedavisinde potansiyel yeni bir tedavi metodu olabilme ihtimalinin değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca TZP'nin etkinliğinin izotonik kullanılan kontrol grupları ile karşılaştırılmasının yanı sıra tek TZP enjeksiyonu ve birer hafta ara ile 3 enjeksiyon yapılan çoklu TZP enjeksiyonunun tedavi etkinlikleri arasındaki fark da karşılaştırılıp değerlendirildi.

Trombositten zengin plazma elde edilmesinde çok farklı protokoller mevcut olup, farklı konsantrasyonlarda trombosit elde edilebilmektedir. Ancak TZP hazırlanmasında ve klinik uygulamasında kabul edilmiş standart bir uygulama söz konusu değildir. Pihut ve ark. (222) TME bozukluğu bulunan ve TZP enjeksiyonu ile tedavi ettikleri hastalarda TZP hazırlanmasında santrifüj parametrelerini 3200 rpm ve 12 dk olark belirtmişlerdir. Aynı şekilde Hegab ve ark. (10) TME OA'sı tedavisinde kullandıkları TZP'nin hazırlanışında aynı protokolü uygulamışlardır. Kwon ve ark. (223) 12 Yeni Zelanda tavşanının diz eklemine deneysel OA modeli oluşturup TZP ile tedavi ettikleri çalışmalarında TZP elde edilmesinde 3200 rpm ve 12 dk parametrelerini kullanmış olup normal trombosit konsantrasyonundan 8.2 kat daha fazla trombosit konsantrasyonu elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar ile benzer TZP elde etme protokolü uygulanmıştır.

Trombositten zengin plazmanın intraartiküler enjeksiyonu diz, kalça eklemi gibi eklemlerin dejeneratif hastalıklarında sıklıkla ve başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Ancak TME OA'sı ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Farklı tedavi modelleri, artiküler kartilaj ve dejenere olmuş kondrositlerde zayıf iyileşme göstermektedir (201, 224). Son yıllardaki çalışmalar doku biyolojisi üzerinde odaklanarak büyüme faktörlerinin kartilaj tamiri üzerinde etkisini göstermektedir. Trombositten zengin plazma büyüme faktörlerinin doğal bir kaynağı olup çalışmalarda, dejeneratif patolojik diz hastalıklarında kartilaj hasarında iyileştirici etkisi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çalışmalarda TZP'nin diz eklemine intraartiküler enjeksiyon sonrası ağrı üzerindeki etkisinin 1 yıl devam ettiği belirtilmiştir (11, 122, 225). Literatürde yapılan diz eklemi osteoartrit tedavisinde TZP enjeksiyon protokolüne bakıldığında Spakova ve ark. (126), Napolitano ve ark. (226) ve Sanchez ve ark. (227) 1 hafta ara ile 3 TZP enjeksiyonu yapmışlardır. Halpern ve ark. (228) tek TZP enjeksiyonu yaparken Kon ve ark. (5) ve Wang-Saegusa ve ark. (12) 2 hafta ara ile 3 TZP enjeksiyonu uygulamışlardır. Kon ve ark.'nın (11) yaptığı başka bir çalışmada ve Filardo ve ark. (202) 3 hafta ara ile 3 TZP enjeksiyonu yapmışlardır. Hegab ve ark. (10) TME OA tedavi amacı ile bir hafta ara ile 3 TZP enjeksiyonu yapmışlardır. Kılıç ve ark. (216). TME OA'sı tedavisinde 1 ay ara ile toplam 5 TZP enjeksiyonu yapmışlardır. Pihut ve ark. (222) TME disfonksiyonu bulunan hastaları tek trombositten zengin plazma enjeksiyonu ile tedavi ederlerken, Hancı ve ark. (229). anterior disk deplasmanı bulunan hastaları tek enjeksiyon TZP ile

tedavi etmişlerdir. Çalışmamızda tek ve birden fazla tekrarlayan TZP enjeksiyonunun temporomandibular eklem OA'sında kartilaj ve subkondral kemikteki iyileşmeye etkilerini değerlendirmek ve karşılaştırmak amacı ile TME OA'sı oluşturulan tavşanlara tek veya bir hafta ara ile olmak üzere 3 TZP enjeksiyonunu yapıldı. Böylelikle tek ve birden fazla tekrarlayan trombositten zengin plazma enjeksiyonunun TME OA'sı üzerinde iyileşmeye etkisi de değerlendirilmiş oldu.

Osteoartrit hayvan modelleri kartilaj dejenerasyonunun patogenezi ve potansiyel hastalık tedavi edici modellerin belirlenebilmesi amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır (76). Deneysel OA hayvan modeli oluşturulmasında cerrahi, mekanik, yapısal, genetik ve yaş ile beraber kendiliğinden olmak üzere farklı teknikler uygulanmıştır (3, 67). Kullanılacak hayvan modeli uygun, kolay elde edilebilir ve insan hastalığı ile karşılaştırılabilir olmalıdır. İdeal model, eklem anatomisi, biyomekanik ve hücre biyolojisi gibi özellikler ile insana en benzer olanıdır. Ancak gerçekte bu ideale ulaşmak çok mümkün değildir (78, 230). Deneysel OA modelleri insanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre hastalığın başlangıç zamanı, seyri ve ciddiyetinin izlenebilmesi gibi değişik avantajlar taşır. Ayrıca hayvan modellerinde kontralateral sağlam eklemde veya sağlıklı hayvanlardan kontrol dokuları elde edilebilmektedir. Deneysel OA'da çevresel, diyet ve fiziksel aktivite ile ilgili değişkenler kontrol altına alınabilir. Hayvanlar üzerinde tedavi edici ajanların etkileri ve yan etkileri daha kolay araştırılabilir (78). Osteoartritin en önemli ve yaşam kalitesini etkileyen bulgusu ağrıdır. Geleneksel modeller yapısal hasar üzerine odaklanmıştır ve ağrı ile ilgili hayvan OA modeli yoktur. Son çalışmalar sıçan diz eklemine MIA enjeksiyonu sonrası, osteoartritte gözlenen ağrı ve yapısal/biyomekanik değişikliklerin oluştuğunu göstermektedir. Bu modeller sayesinde gelecekte hayvanlarda OA ağrısı ile ilgili çalışmaların önü açılmıştır. Osteoartrit ile ilgili çalışmalar arttıkça çeşitli hayvan modelleri geliştirilmekle beraber günümüzde hangi model ve hayvan türünün insan osteoartritine en çok benzediği konusunda görüş birliği yoktur (78, 231).

Farklı hayvan modelleri eklem biyolojisi ve OA patolojisi hakkında önemli bilgiler sağlarken, modeller arasındaki farklılıklar çalışmaların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Spontan modeller yavaş gelişir ve insan hastalığının en çok benzeyenlerdir. Ancak bunlar zaman gerektirir ve hastalık gelişimi insanlarda olduğu gibi kişisel farklılıklar gösterir. Genetik olarak modifiye edilen hayvanlarda OA

patolojisi ve kartilaj hemostazında spesifik moleküllerin fonksiyonel rolünü anlamada en uygun modeller olmalarına karşın insan hastalığına aktarımı soru işaretidir. Cerrahi modellerde hızlı ve tekrarlanabilir hasar oluşturulabilmektedir. Ancak bu modeller klasik OA'dan ziyade travmatik OA için daha uygundur (78, 231). Yapısal teknikler; insanlarda gelişen OA mekanizmasına benzer özellikte ve diğer tekniklere göre daha kısa sürede dejenerasyon oluşturmaktadır. Eklem içi ve çevre dokulara hasar vermemesi, uygulanmasının kolay olması ve oluşturulacak dejeneratif değişikliklerin doz ile ayarlanabilmesi gibi nedenlerle sıklıkla tercih edilmektedir (79, 88, 232). Osteoartritli eklem kartilajı erken dönemde kondrositlerde kümeleşme, kartilajda fibröz tabakada kalınlaşma, ve subkondral kemikte bağ dokusu invazyonu ile karakterize olup, geç dönemde ise, apoptotik hücre ölümüne bağlı hiposellüleritenin izlendiği, kartilajın fibröz doku ile yer değiştirdiği, gelişen erozyona bağlı subkondral kemiğin açığa çıktığı ve nekrozun izlendiği bildirilmektedir (79).

İntraartiküler MIA enjeksiyonu sonrası tüm türlerde kartilaj dejenerasyonu gelişir. İodoasetat aerobik glikoz inhibitörüdür ve kondrositleri öldürür. Uygulama sıklığına ve konsantrasyon miktarına göre dejenerasyon derecesi değişir. Bu modellerde kartilaj dejenerasyonunun yanı sıra osteofitlerde gelişir. Bunların yanı sıra MIA enjeksiyonunun subkondral kemikte insan OA'sına benzer değişiklikler yaptığı gösterilmiştir (76, 88, 90).

Wang ve ark. (67) farklı dozlarda (0.05, 0.1, 0.5, 1, 2mg) MIA'yı bilateral olarak erkek Sprague-Dawley sıçanlarının TME'lerinin üst kompartmanlarına bilateral olarak enjekte edip TME'de histolojik, radyografik, davranışsal ve moleküler değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Sıçanların diğer eklemi ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Eklem diski değerlendirildiğinde MIA uygulanan eklemlerde düzensiz ve pürüzlü bir disk görünümü varken, disk hücrelerinde büzüşme ve çevredeki kollajen fibrillerden ayrılma gözlenmiştir. Kartilajda tipik osteoartritik değişiklikler ve subkondral kemikte erozyon 0.5mg'da ve 4 hafta sonra gözlenmiştir ve sıçan TME'sinde osteoartrit oluşturmak için minimum etkili dozun 0.5 mg MIA olduğu belirtilmiştir. Subkondral kemik mikro bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiş ve 0.5mg MIA enjeksiyonundan 1 hafta sonra değişiklikler başlamış ve 2-4 haftaları arasında artarak devam etmiştir. 8 hafta sonra ise kemikte sklerotik değişiklikler gözlenmeye başlanmıştır.

Çalışmada sıçanlarda TME OA oluşturulmasında MIA'nın intraartiküler enjeksiyonunun basit ve güvenilir olduğu belirtilmiştir.

Cledes ve ark. (79). tavşan TME'sine intraartiküler enjeksiyon ile uyguladıkları 1,5 mg/ml 50µl MIA solüsyonunun farklı zaman aralıklarında (10, 20, 30, 40. gün) tavşan TME'sindeki osteoartritik etkisini incelemişler. TME'de lezyonlar daha çok anterior ve merkezde oluşurken medialde lateralden daha fazla yıkım gözlenmiş. 10 gün sonraki değerlendirmede kondrositlerde kümeleşmenin, kartilajda fibröz tabakada kalınlaşmanın ve subkondral kemikte bağ dokusu invazyonunun olduğu gözlenmiş. Yirminci günde kartilajın oldukça incelendiği ve yerini fibröz dokunun aldığı gözlenirken otuzuncu günde eklemde ileri derecede OA değişikliklerin histopatolojik olarak izlendiği ve eklem kartilajının tamamen fibröz doku ile yer değiştirdiği gözlenmiş. 40. günde başlangıç ve tamir, erken, ara ve geç dönem olmak üzere osteoartritik 4 safhanın da olduğu belirtilmiş ve eklem kartilajının tamamen ortadan kaybolduğu subkondral kemiğin açığa çıktığı ve nekrozun izlendiği bildirilmiştir. Çalışmada intraartiküler MIA enjeksiyonunun TME'de hem dejenerasyona hem de tamir cevabına neden olduğu belirtilmiştir. Bu tamir cevabı da kartilajda gelişen lezyonların etrafını çevreleyen hipertrofik kartilaj reaksiyonu ve kondrosit migrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca TME'nin yapısal özelliği nedeniyle, intraartiküler MIA enjeksiyonu sonrasında temporomandibular eklemde diğer eklemlerden farklı olarak tamir cevabının daha fazla geliştiği de belirtilmektedir.

Güler ve ark. (92) farklı doz (1,5, 2, 2,5, 3 mg/ml) ve zaman aralıklarında (2, 4 ve 6 hafta) MIA'nın tavşanlarda deneysel OA oluşumuna etkisini histolojik ve radyolojik olarak değerlendirmişlerdir. Artrosentez tekniği 50 µl MIA tavşanların temporomandibular eklemine enjekte edilmiş. İkinci haftada tüm konsantrasyonlarda kartilaj, osteokondral birleşim ve subkondral kemiğin histolojik olarak normal görünümde olduğu belirtilmiş. 4. haftada 1,5mg/ml MIA enjekte edilen eklemde kondil tabakalarında normal görüntü varken 2,5 mg/ml MIA'da kondrositlerde kümeleşme gözlenmiş, 3 mg/ml MIA'da kartilajda kalınlaşma ve incelme, osteokondral birleşimde zayıf bağlantı ve invajinasyon gibi erken dönem değişikliklerinin izlendiği belirtilmiş. Altıncı haftada tüm solüsyonlarda kondil kartilajında kalınlaşma, osteokondral birleşimde bozulma veya subkondral kemiğe invajinasyon, kartilajın fibröz doku ile yer değiştirmesi ve subkondral kemiğin trabeküler kemik hacminde azalma belirtilmiştir.

Artrosentez tekniği ile uygulanan 3 mg/ml MIA'nın 4. haftada tavşanların TME'de erken dönem osteoartritik değişimlerin oluşmasında etkili olduğu, uygulanan tekniğin kısa sürede ve çevre dokulara hasar vermeden dejenerasyona neden olması gibi avantajlarının da bulunduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda Güler ve ark.'nın çalışmasında elde ettikleri sonuçlara dayanılarak intraartiküler uygulanacak MIA dozu 3mg/ml olarak belirlendi. On altı adet tavşanın her iki eklemine 3 mg/ml'lik 50µl MIA solüsyonu artrosentez tekniği ile uygulandı ve 4 hafta bekleme süresinden sonra 8 tavşanın sağ TME'sine intra artiküler olarak tek ejeksiyon 0,8-1 ml TZP enjekte edilirken, diğer 8 tavşanın sağ eklemine ise aynı miktarda bir hafta ara ile 3 kez TZP enjeksiyonu yapıldı. Tavşanların sol eklemlerine ise her enjeksiyon seansında aynı miktarda serum fizyolojik solüsyonu kontrol grubu olarak enjekte edildi. Otuz gün sonra tavşanlar sakrifiye edilip, alınan eklem örnekleri histolojik olarak değerlendirildi. Yukarıda refere edilen çalışmaların bulgularına dayanılarak TZP uygulama zamanı erken osteoartritik değişikliklerin büyük ölçüde belirginleştiiği 4. hafta olarak belirlendi. Böylece TZP'nin OA üzerindeki tedavi edici rolü değerlendirilebildi.

Temporomandibular eklemın memelilere özđü bir yapısı olmasına karşın, memeli türleri arasında morfoloji ve fonksiyon açısından ciddi değişiklikler göstermektedir. Bu sebeple hayvan modellerinin insan TME'sini birebir taklit edemeyeceği aşıkardır. Temporomandibular eklem ile ilgili yapılan deneysel hayvan çalışmalarında sıçan, tavşan, domuz ve geviş getiren toynaklı hayvanlar en sık kullanılanlardır. Tavşanların çiğneme fonksiyonuyla alakalı literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Tavşan ve rat TME'si insan eklemine benzer uygun anatomik ve fonksiyonel analog sağlamaktadır. Tavşan TME'sinin insan TME anatomisine benzer özellikleri ve lateral fizyolojik hareketleri yapmaları, TME kartilajda izlenen yapısal değişimlerin morfolojisinin ve gelişiminin insanlardaki OA ile uyum göstermesi, diskin histopatolojik olarak insan TME diskine benzer olması ve manipölasyonun kolay olması gibi nedenlerle birçok araştırmada deneysel TME OA modelinde deney hayvanı olarak tercih edilmektedir. Bu çalışmada kartilaj ve kemik metobolizmasını etkileyen hormonal faktörleri elimine etmek için erkek tavşan kullanılmıştır ki bu durum da birçok çalışma ile desteklenmektedir (79, 233-236).

Çalışmamızda kontrol grubunun aynı hayvanın diğer eklemi olarak seçilmesi anatomik farklılıkların etkisini minimuma indirmiştir. Kontrol grubuna çalışma grubuna uygulanan TZP miktarı kadar izotonik NaCl solüsyonu uygulamış olmamız doku gerilimine ve iğne travmasına bağlı inflamasyonu dengeleyerek iki grup arasındaki farklılığı net olarak değerlendirebilmemize olanak sağlamıştır.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek amacıyla 16 tavşan her grupta sekiz tavşan olacak şekilde randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Fazla hayvan kurbanıya etmemek için her hayvanın bir eklemi çalışma grubu olarak, bir eklemi kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Literatüre uygun olacak şekilde her hayvanın trombositten zengin plazma enjekte edilecek TME'sinin kontralateral eklemine izotonik enjeksiyonu uygulanmıştır. Ayrıca kontrol tarafının her hayvanın kendi eklemi olmasının, çalışmanın sonuçlarının güvenilirliğini de arttıracakı düşünülmüştür.

Çalışmamızda ilk TZP enjeksiyonundan 30 gün sonra kurbanıya edilen tavşanların TME'sinde kondrositlerin görünümündeki değişikliklere bakıldığında tek enjeksiyon TZP ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0,05$). Aynı şekilde çoklu TZP grubu ve kontrol grubunda kondrositlerin görünümü değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p<0,05$). Tek enjeksiyon TZP ve çoklu TZP enjeksiyon grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p<0,05$). Ancak kondrosit görünümüne bakıldığında çoklu TZP enjeksiyon grubunda normal kondrosit görünümüne sahip eklem sayısı kontrol grubuna göre daha fazla sayıda gözlemlendi. Kondrositlerde kümeleşme olmasının tüm gruplarda varlığı erken dönem OA'da TME'de tamir cevabının geliştiğini gösterirken, hiposellüleritenin apoptatik hücre ölümü ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Guruplar arasında eklem kartilajındaki değişiklikler incelenip karşılaştırıldığında; tek enjeksiyon TZP ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0,05$). Benzer şekilde çoklu TZP enjeksiyon grubunda eklem kartilajı değerlendirildiğinde çoklu TZP enjeksiyon grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p<0,05$). Tek enjeksiyon trombositten zengin plazma ve çoklu TZP enjeksiyon grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p<0,05$). Tek enjeksiyon TZP ve çoklu TZP enjeksiyon grupları arasında sayısal değerler eşit olup iki grup arasında fark

gözlenmezken, TZP çalışma grupları ile kontrol grupları kıyaslandığında istatistiksel bir fark olmamasına rağmen çoklu TZP enjeksiyon grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla iyileşme gözlemlendi. Bu durum trombosit zengin plazmanın içerdiği büyüme faktörlerinin kartilaj tamiri üzerinde ki kondrojenik hücrelerde iyileşme, proliferasyonu stimüle etme ve kartilaj matriks sentezini arttırmasına bağlanmakla birlikte TZP enjeksiyon sayısının iyileşme de daha fazla etkili olabileceğini düşündürmektedir. Kütük ve ark. (201) 16 Yeni Zelanda tavşanında bilateral TME’de cerrahi olarak osteoartrit oluşturup bir ekleme tek enjeksiyon TZP uygulayıp diğer tarafa izotonik enjekte etmişlerdir ve TZP’nin TME osteoartriti üzerinde etkisini histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda TZP yapılan grupta kemik rejenerasyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla çıkarken hiyalin kartilaj ve fibröz kartilaj yapılarında rejenerasyon trombosit zengin plazma grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Elektron mikroskobu ile kollajen fibrillerin dağılımı incelendiğinde TZP grubunda normal eklem yapısına benzer ince, homojen ve iyi organize olmuş kollajen fibriller gözlenirken kontrol grubunda iyi organize olmayan, kalın ve yoğun kollajen fibrilleri gözlenmiştir. Bu çalışma, kartilaj iyileşmesi açısından kontrol ve TZP çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen TZP grubunda rejenerasyonun daha fazla olduğunu göstermesi ile çalışmamızı desteklemektedir.

Osteokondral birleşim tabakalarındaki değişime bakıldığında; tek enjeksiyon trombosit zengin plazma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0,05$). Çoklu TZP enjeksiyon grubunda osteokondral birleşim değerlendirildiğinde çoklu TZP enjeksiyon grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p<0,05$). Tek enjeksiyon TZP ve çoklu TZP enjeksiyon grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p<0,05$). Çoklu TZP enjeksiyon grubu dışında diğer gruplar arasında osteokondral birleşimdeki invajinasyon ya da zayıflama tarzındaki değişimlerde sayısal olarak bir farklılık izlenmemesine rağmen çoklu TZP enjeksiyon grubunda daha fazla normal osteokondral birleşme gözlenmiştir. Bu durum TZP enjeksiyon sayısının fazla olmasının osteokondral birleşme üzerinde rejenerasyonu olumlu yönde etkileyebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Trombosit zengin plazma kemik greftlerinin iyileşmesini hızlandırmak için

oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmaktadır. Yapılan klinik ve hayvan çalışmaları trombositten zengin plazmanın osteogenezi, yeni oluşan kemiğin kalitesini, yumuşak doku iyileşmesini arttırdığını, enfeksiyon, ağrı ve kan kaybını azalttığını bildirmektedir (237, 238). Poeschl ve ark. (239) sinüs augmentasyonunda TZP'yi greft materyali ile kombine olarak kullanmışlar ve kemik iyileşmesine etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda TZP kullanılan grupta daha fazla greft rezorbsiyonu ve yeni kemik oluşumu tespit etmişlerdir. Ogundipe ve ark. (240) gömülü 3.molar çekimi yaptıkları 60 hastanın 30'una TZP jel uygulayıp, diğer 30 hastaya herhangi bir şey uygulamayıp kontrol grubu olarak değerlendirmişlerdir. Trombositten zengin plazma uygulanan grupta ağrı, şişlik ve trismusta daha fazla azalma gözlenirken kemik iyileşmesi daha fazla ve hızlı bulunmuştur. Marx ve ark. (151) 5 cm'den büyük mandibular defektlerde TZP jel ve kemik grefti kombinasyonunun tek başına kemik grefti uygulamasına göre daha fazla kemik rejenerasyonu, daha fazla kemik yoğunluğu ve matürasyon artışı sağladığını bildirmişlerdir. Kim ve ark. (241) yaptıkları bir çalışmada TZP'nin implantlar etrafındaki kemik defektlerinin tedavisinde tedavi başarısını destekleyici yönde rol oynadığını belirtmişlerdir.

Trombositten zengin plazmanın kemik iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerini gösteren çalışmaların yanında TZP'nin kemik iyileşmesine bir katkısı olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur. Aghaloo ve ark. (242) 15 tavşanın kraniyal kemiğinde oluşturdukları 8 mm boyutundaki defektlere sadece otojen kemik, TZP ve otojen kemik ve sadece TZP uygulamışlar ve kontrol grubu olarak hiç bir şey uygulamamışlardır ve kemik iyileşmesini karşılaştırmışlardır. 1, 2 ve 4 ay sonra yaptıkları radyografik ve histolojik değerlendirmeler sonunda TZP uygulanan ve uygulanmayan diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmediğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde Miloro ve ark.'nın. (243) yaptıkları çalışmada 12 tavşanın mandibulasına 1x0.5cm boyutunda defekt oluşturup TZP'nin kemik iyileşmesi üzerindeki etkinliğini değerlendirmişlerdir. 1, 2 ve 3 ay sonra radyografik ve histolojik değerlendirmeler sonucunda TZP'nin kemik iyileşmesi üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda deney grupları ve kontrol grupları arasında iyileşme açısından anlamlı fark bulunmamasına rağmen subkondral kemik iyileşmesi bakımından TZP gruplarında daha fazla iyileşme gözlemlendi. Bu bulgu literatürde trombositten zengin plazmanın kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini

desteklemektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda subkondral kemikte beklenen iyileşme düzeyininin görülememesinin nedeni olarak TZP'nin kemik doku yerine eklem boşluğu içine verilmesi ve yaralanmış kemik dokuya yeterli difüzyonun sağlanamaması olarak düşünülebilir.

Artiküler kartilaj, avasküler ve alenfatik yapısından dolayı iyileşme kapasitesi sınırlıdır. Sistemik sirkülasyondan uzak oluşu artiküler kartilaj hasarı tamirinde normal inflamatuvar ve reparatif proseslerin çalışamamasına neden olmaktadır. Zayıf iyileşme kapasitesinde olan kondrosit ve artiküler kartilaj dejenerasyonu için tedavi modelleri düşünülmüş olup; özellikle doku biyolojisi odaklı yapılan çalışmalar kartilaj onarımı üzerine büyüme faktörlerinin etkisini göstermiştir.

Kon ve ark. (5). diz eklemde OA bulunan toplam 150 hastayı TZP, düşük molekül ağırlıklı HA ve yüksek molekül ağırlıklı HA ile tedavi edip post operatif 2 ve 6 ay sonra klinik olarak değerlendirmişlerdir. 2 ay sonra yapılan değerlendirmede; 50 yaş ve altındaki hastalarda TZP ve düşük molekül ağırlıklı HA yüksek molekül ağırlıklı HA'ya göre daha etkili bulunurken, 6 ay sonra yapılan klinik değerlendirmede TZP her iki HA gruplarından daha etkili bulunmuştur. 50 yaş üstü bireylerde ise gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Çalışmada özellikle düşük derecede kartilaj dejenerasyonuna sahip hastalarda artiküler fonksiyonları iyileştirmede, ağrıyı ve semptomları azaltmada trombosit zengin plazmanın HA'dan daha fazla ve uzun süreli etkili olduğu belirtilmiştir. Yaşlı veya dejenerasyonun fazla olduğu hastalarda canlı hücrelerin daha az bulunmasından dolayı büyüme faktörlerine karşı daha düşük bir rejenerasyon cevabı olduğu belirtilmiştir.

Filardo ve ark. (13) 114 diz eklemi OA'sı bulunan 91 hastayı intraartiküler TZP enjeksiyonu ile tedavi etmişlerdir. Hastalara 21 gün ara ile 3 TZP enjeksiyonu yapılmış ve hastalar son enjeksiyondan sonra 6., 12. ve 24. aylarda kontrol edilmiştir. Çalışmada bazı hastalarda herhangi bir iyileşme olmazken bazı hastalarda iyileşmenin 24. ay takibinde hala devam ettiği ve kötüye gidiş olmadığı belirtilmiştir. Trombosit zengin plazmanın ortalama etki süresi ise 9 ay olarak belirtilmiştir. Çalışmada TZP'nin ağrıyı azalttığı, diz fonksiyonlarını ve hastaların yaşam kalitesini artırdığı ortaya konulmuştur. Trombosit zengin plazmanın etki süresinin uzunluğu yaş, cinsiyet ve dejenerasyon süresine bağlanmış, genç, erkek ve dejenerasyonun az olduğu hastalarda daha uzun etki

süresi belirlenmiştir. Çalışmada TZP'nin tüm eklem hemostazını etkilediği, sinoviyal membran hiperplazisini azalttığı ve sitokin seviyesini azaltmasına bağlı olarak klinik semptomların iyileştiği belirtilmiştir. Ayrıca 3 intraartiküler TZP enjeksiyonunun diz eklemi dejenerasyonunda kullanılmasının kartilaj dokusunun iyileşme potansiyelini geliştirdiği belirtilmiştir.

Liu ve ark. (244) 30 tavşanın 60 diz eklemine cerrahi olarak defekt oluşturup haftada bir kez olmak üzere 3 kez TZP ve HA enjekte edip kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Histolojik değerlendirmede TZP grubunda kondrositlerde proliferasyon ve kümeleşme gözlenirken, kontrol grubunda subkondral kemikte fissürleşme, ince ve düzensiz rejeneratif doku gözlenmiş, HA grubunda ise çok az bir alanda kartilaj matriks restore edilmiş ve kondrositlerde hiposelüler bir görüntü gözlenmiş. Mikro bilgisayarlı tomografi ile kemik mineral yoğunluğu değerlendirildiğinde ise TZP grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede fazla kemik yoğunluğu bulunmuştur. Çalışmada TZP'nin etkili bir şekilde kartilaj defektini restore edebileceği ve eklem inflamatuvar reaksiyonunu azaltabileceği belirtilmiştir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda OA bulunan diz eklemlerine uygulanan Trombositten zengin plazmanın olumlu sonuçları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise osteoartrit bulunan temporomandibular eklemlere TZP enjeksiyonunun iyileşme üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi gözlenmemiştir. Diz eklemine TME'ye göre daha geniş bir alan olması ve enjeksiyonun OA'nın neden olduğu hasarlı bölgeye ulaşımı ve lokal etkisinin daha fazla olabileceği bu bulgu farklılığının nedeni olarak gösterilebilir. Bununla birlikte TME enjeksiyonlarında enjeksiyon üst eklem boşluğuna olmakta ve enjekte edilen TZP'nin alt eklem kompartmanına difüzyonunun yetersizliği de bu farkın oluşmasında rol oynayabilir.

Pihut ve ark. (222) TME rahatsızlığı bulunan ve daha önce oklüzal splint kullanan 10 hastaya intraartiküler 0.5 ml TZP enjekte edip TME'de ve çiğneme kaslarında bulunan ağrıya etkisini değerlendirmişlerdir. Değerlendirme preoperatif, postoperatif 7. gün ve 6 hafta sonra yapılmış. Değerlendirme sonunda ağrıda anlamlı derecede azalma gözlenmiş. Çalışmada TME disfonksiyonu olan hastalara intraartiküler TZP enjeksiyonunun ağrının azalmasında pozitif etkisi olduğu belirtmiştir.

Kılıç ve ark'nın. (216) yaptıkları çalışmada TME OA'sı bulunan toplam 30 hastanın 47 eklemünde sadece artrosentez ve artrosentez ile birlikte TZP enjeksiyonu yapmışlardır. Çalışmada çiğneme etkinliği, eklem sesleri, ağrı, maksimum interinsizal açıklık ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi bulguları preoperatif ve postoperative olarak 12 ay sonra değerlendirilip, karşılaştırılmıştır. Trombositten zengin plazma uygulanacak çalışma grubuna ilk artrosentez ve TZP enjeksiyonundan sonra ayda bir kez 4 defa trombositten zengin plazma enjeksiyonu yapılmıştır. Sadece artrosentez yapılan grupta ağrı ve eklem seslerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olurken, artrosentez ve TZP yapılan grupta ağrı ve eklem seslerinde anlamlı derecede azalma, çiğneme etkinliği, ağrısız ağız açıklığı ve lateral hareketlerde anlamlı derecede artış gözlenmiştir. İki grup karşılaştırıldığında sadece çiğneme etkinliği açısından TZP uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenirken diğer kriterlerde fark gözlenmemiştir. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildiğinde TZP yapılan grupta daha fazla kemik rejenerasyonu gözlenmiştir. Çalışmada artrosentezin inflamatuvar ürünler ve yıkım ürünlerinin uzaklaştırılmasında güvenli bir metod olduğu ancak, artrosentezin etkisinin geçici olduğu ve TME'nin mikroyapısını rehabilite etmediği belirtilmiştir. Bu noktada TZP enjeksiyonunun rejenerasyonda faydalı olabileceği belirtilirken, artrosentez işleminde eklem lubrikasyonunun sağlanamamasının risk faktörü oluşturduğu öne sürülmüştür. Çalışmada artrosentezin lubrikasyonu arttıracak bir madde ile desteklenmesinin sadece artrosenteze oranla daha başarılı klinik sonuçlar verebileceği belirtilmiştir.

Hancı ve ark. (229) TME'de anterior redüksiyonlu disk deplasmanı olan 20 hastanın 32 eklemine artrosentez veya intraartiküler olarak TZP enjeksiyonu ile tedavi etmişler ve preoperatif, postoperatif 1 hafta, 3 ay ve 6 ay sonra ağrı, eklem sesleri ve maksimum interinsizal açıklık açısından değerlendirmişlerdir. Her iki grupta da preoperatif ve postoperatif değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İki grup arasında maksimum interinsizal açıklıkta anlamlı fark bulunmazken ağrı ve eklem seslerinde TZP grubunda daha fazla iyileşme bulunmuş ve trombositten zengin plazmanın artrosentezden daha etkili olduğu belirtilmiştir. Trombositten zengin plazma enjekte edilen hastalarda ağrının azalmasına sebep olarak temporomandibular ekleminde TZP'nin inflamasyonu azaltmasına ve disk, kapsül ve retrodiskal dokularda iyileşmeyi sağlayacak ortam oluşturmasını göstermişlerdir.

Literatürde TZP tedavisinin klinik parametreler üzerine etkinliğinin değerlendirildiği birçok çalışma yapıldığı görülmektedir. Ancak bu iyileştirme mekanizmasının histolojik düzeyde açıklayabilen çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle yukarıda bahsedilen çalışmalarda gözlenen başarılı klinik sonuçların sebebinin trombositten zengin plazmanın direkt dokular üzerine iyileştirici özelliğinden dolayı olduğu fikrine ulaşmak zordur. Klinik çalışmalarda gözlenen bu başarı gerek TZP'nin gerekse beraber uygulanan diğer ajanların lubrikatif etkisine bağlanabilmekle beraber trombositten zengin plazmanın histolojik olarak doku iyileşmesine etkisi ile klinik parametreler üzerine etkisi paralellik göstermeyebilir.

Trombositten zengin plazma tedavisi son yıllarda giderek popülerleşen ve kullanımı giderek yaygınlaşan bir tedavi şekli haline gelmiştir. Tedavinin kimlere uygulanabileceği, ne zaman yapılabileceği, nasıl uygulanacağı, TZP'nin hangi mekanizma yoluyla elde edilmesi gerektiği cevabı henüz kesinleşmemiş sorular olup, yapılan ve yapılacak olan temel bilimsel ve klinik çalışmalar sonucunda bir standardizasyona gidilmesi gerekmektedir. Farklı ticari kitler ile farklı ürünler elde edilebilmekte, bu da klinik çalışmalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde sorunlara yol açmaktadır.

Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki rolleri ve birbirleri ile olan etkileşimleri aydınlandıkça, bunların tek tek veya kombine şekilde uygulanabilecek olmaları biyolojik tedavilerin önünü açacaktır. Yara iyileşmesinde sonucu önceden tahmin edilebilen, hızlı doku tamiri ve fonksiyonel düzelme sağlayabilen tedaviler hedeflenmektedir. Bu bağlamda TZP önemli bir basamak teşkil etmektedir.

Bizim başlangıç hipotezimiz TZP kullanımının kondral anabolik mekanizmayı stimüle edebilmesi ve kondral katabolik prosesleri azaltması nedeni ile kondroprotektif ve kondrorejeneratif faaliyetlere neden olabileceğidir. Literatürde çok fazla TZP hazırlama metodu mevcuttur ve TZP hazırlanmasında bir standardizasyon ve optimizasyon yoktur. Bu durum sonuçların karşılaştırılmasını ve sağlıklı bir değerlendirme yapılmasını güçleştirmektedir.

Trombositten zengin plazmanın, TME osteoaritiri üzerinde etkinliğini histolojik açıdan değerlendirdiğimiz çalışmamızda, TZP grupları ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir fark olmamasına rağmen TZP gruplarında eklem kartilajı, osteokondral

birleşme, kondrositler ve subkondrol kemikte iyileşme daha fazla bulunmuştur. Bu durum TZP'nin içerdiği yüksek miktarda büyüme faktörlerinin fibroblastlar, osteoblastlar ve kondrositler üzerinde proliferasyon ve diferansiyasyonu stimüle etme etkisine ve kondrojenik hücrelerden kartilaj tamiri sırasında ekstraselüler matriks sentezini arttırmasına bağlanabilir. Trombositten zengin plazma antienflamatuar özelliği ile enflamatuar cevabın oluşmasını ve TME'de iyileşmeye daha uygun bir ortam sağlamaktadır. Ayrıca TZP'nin TME OA tedavisinde klinik uygulamalarda analjezik etki göstermesini ve fonksiyonun artmasını sağlayarak hayat kalitesini de arttırabileceğini düşünmekteyiz. Trombositten zengin plazma otolog olarak elde edilmesi ve spesifik bir yan etkisinin olmaması nedeni ile güvenli bir şekilde kullanılabilir. Trombositten zengin plazmanın kemik ve kartilaj rejenerasyonu üzerinde olumlu etkilerine rağmen hazırlama ve uygulama stratejileri ile ilgili belirsizliklerin giderilmesi adına temporomandibular eklemden uzun dönem sonuçları yansıtan daha fazla kontrollü klinik ve hayvan çalışmasına ihtiyaç vardır.

8. SONUÇLAR

1. Literatürde TZP etkinliği üzerine birçok çalışma yapılmıştır ve TZP'nin yara iyileşmesi üzerine etkinliği kanıtlanmıştır.
2. Çalışmamızda deneysel olarak OA oluşturulan tavşan eklemlerine uygulanan tek TZP enjeksiyonunun dejenere olmuş kondiler kartilaj ve subkondral kemikte iyileşme üzerine etkinliğinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü gözlenmemiştir.
3. Çalışmamızda deneysel olarak osteoartrit oluşturulan tavşan eklemlerine uygulanan çoklu TZP (3 enjeksiyon) enjeksiyonunun dejenere olmuş kondiler kartilaj ve subkondral kemikte iyileşme üzerine etkinliğinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü gözlenmemiştir.
4. Çoklu TZP uygulanan gruplarda diğer gruplara göre iyileşmede istatistiksel olarak fark gözlenmemesine rağmen iyileşme yönündeki verilerin daha iyi olduğu görülmüştür.
5. Çalışmamızın sonuçlarına göre TZP'nin eklem kartilajı iyileşmesi üzerine olan etkinliğinin araştırılmasında farklı metodların denenmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamız sırasında karşılaştığımız limitasyonlar ise:

1. Örnek sayısının azlığı
2. Trombositten zengin plazma hazırlama ve uygulamasında literatürde bir standardizasyonun bulunmaması
3. Temporomandibular eklem anatomisine bağlı olarak TZP enjeksiyonunun alt eklem boşluğuna enjeksiyonunun yapılamamasıdır.
4. Hayvan çalışmalarında ağrı, ağız açıklığı gibi klinik parametrelerin değerlendirilememesine bağlı olarak TZP'nin lubrikatif özelliklerinin değerlendirilememesidir.

9. KAYNAKLAR

1. Egloff C, Hugle T, Valderrabano V (2012). Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 142: w13583.
2. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG (2008). Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 87: 296-307.
3. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH (2015). Current Understanding of Pathogenesis and Treatment of TMJ Osteoarthritis. *J Dent Res* 94: 666-673.
4. Kalladka M, Quek S, Heir G, Eliav E, Mupparapu M, Viswanath A (2014). Temporomandibular joint osteoarthritis: diagnosis and long-term conservative management: a topic review. *J Indian Prosthodont Soc* 14: 6-15.
5. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2011). Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 27: 1490-1501.
6. Mercuri LG (2008). Osteoarthritis, osteoarthrosis, and idiopathic condylar resorption. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 20: 169-183.
7. Idle MR, Lowe D, Rogers SN, Sidebottom AJ, Speculand B, Worrall SF (2014). UK temporomandibular joint replacement database: report on baseline data. *Br J Oral Maxillofac Surg* 52: 203-207.
8. de Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M, Fedorowicz Z, Al-Muharraqi MA (2012). Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD007261.
9. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, Cole BJ, Kennedy JG (2013). Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence. *Arthroscopy* 29: 1399-1409.
10. Hegab AF, Ali HE, Elmasry M, Khallaf MG (2015). Platelet-Rich Plasma Injection as an Effective Treatment for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg* 73: 1706-13.
11. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2010). Platelet-rich plasma: intra-articular knee

- injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18: 472-479.
12. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cusco X, Garcia-Balletbo M (2011). Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg* 131: 311-317.
 13. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2011). Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19: 528-535.
 14. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S (2012). Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health* 4: 162-172.
 15. Carini F, Scardina GA, Caradonna C, Messina P, Valenza V (2007). Human temporomandibular joint morphogenesis. *Ital J Anat Embryol* 112: 267-275.
 16. Merida-Velasco JR, Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JA, Sanchez-Montesinos I, Espin-Ferra J, Jimenez-Collado J (1999). Development of the human temporomandibular joint. *Anat Rec* 255: 20-33.
 17. Sarnat BG, Laskin DM (1991). *The Temporomandibular Joint: A Biological Basis for Clinical Practice*. 4th ed. Saunders, Philadelphia.
 18. Bumann A, Lotzmann U (2009). *Temporomandibuler Eklemlerin Bozuklukları, Fonksiyonel Tanı ve Tedavi Prensipleri*. Palme Yayıncılık, Ankara.
 19. Miloro M, Larsen PE, Waite PD (2004). *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. Anatomy and pathophysiology of the temporomandibular joint* (Ed: Ghali GE). 2nd. BC Decker Inc., Hamilton, London, 933-1033.
 20. Fanghanel J, Gedrange T (2007). On the development, morphology and function of the temporomandibular joint in the light of the orofacial system. *Ann Anat* 189: 314-319.
 21. Bell WE (1983). Understanding temporomandibular biomechanics. *J Craniomandibular Pract* 1: 27-33.
 22. Fonseca RJ (2000). *Oral and Maxillofacial Surgery*. WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania.

23. Laskin DM, Greene CS, Hylander WM (2006). TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment. Anatomy and Function of the TMJ (Ed: Obrez A, Gallo LM). Quintessence Publishing Co. Inc, Hanover Park, 35-53.
24. Laskin DM, Greene CS, Hylander WM (2006). TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment. Functional Anatomy and Biomechanics of the Masticatory Apparatus (Ed: Hylander WM). Quintessence Publishing Co. Inc, Hanover Park, 3-35.
25. Kuroda S, Tanimoto K, Izawa T, Fujihara S, Koolstra JH, Tanaka E (2009). Biomechanical and biochemical characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 17: 1408-1415.
26. Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero JA, Lorente M, Serra I, Monill JM, Salvador A (2007). Anatomy of the temporomandibular joint. *Semin Ultrasound CT MR* 28: 170-183.
27. Johansson AS, Isberg A (1991). The anterosuperior insertion of the temporomandibular joint capsule and condylar mobility in joints with and without internal derangement: a double-contrast arthrotomographic investigation. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 1142-1148.
28. Laskin DM, Greene CS, Hylander WM (2006). TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment. TMJ Disc Derangements (Ed: Stegenga B, de Bont LGM). Quintessence Publishing Co. Inc, Hanover Park, 125-137.
29. Okeson JP (2008). Management of temporomandibular disorders and occlusions. 6th ed. Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri; 1-38.
30. Bell WE. (1990). Temporomandibular disorders: classification, diagnosis and management. 3rd ed. Yearbook Medical Publishers, Chicago; 339-357.
31. Cuccia AM, Caradonna C, Caradonna D (2011). Manual therapy of the mandibular accessory ligaments for the management of temporomandibular joint disorders. *J Am Osteopath Assoc* 111: 102-112.
32. Simkin PA (1991). Physiology of normal and abnormal synovium. *Semin Arthritis Rheum* 21: 179-183.
33. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS (1996). Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 332-338.

34. Kaminishi RM, Davis CL (1989). Temporomandibular joint arthroscopic observations of superior space adhesions. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1: 103-109.
35. DuBrul E (1980). Sicher's oral anatomy. 7th ed. Mosby Year Book, St. Louis.
36. Ferrario VF, Sforza C, Miani A, Jr., Serrao G, Tartaglia G (1996). Open-close movements in the human temporomandibular joint: does a pure rotation around the intercondylar hinge axis exist? *J Oral Rehabil* 23: 401-408.
37. Machado LP, Nery Cde G, Leles CR, Nery MB, Okeson JP (2009). The prevalence of clinical diagnostic groups in patients with temporomandibular disorders. *Cranio* 27: 194-199.
38. Wilkes CH (1989). Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115: 469-477.
39. Dimitroulis G (2013). A new surgical classification for temporomandibular joint disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42: 218-222.
40. Hunter DJ, Felson DT (2006). Osteoarthritis. *BMJ* 332: 639-642.
41. Dijkgraaf LC, Liem RS, de Bont LG (1997). Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in osteoarthritic temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 1269-1279.
42. Jiao K, Niu LN, Wang MQ, Dai J, Yu SB, Liu XD, Wang J (2011). Subchondral bone loss following orthodontically induced cartilage degradation in the mandibular condyles of rats. *Bone* 48: 362-371.
43. Kang SC, Lee DG, Choi JH, Kim ST, Kim YK, Ahn HJ (2007). Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36: 391-394.
44. Onder ME, Tuz H, Kocyigit D, Kisinisci RS (2009). Long-term results of arthrocentesis in degenerative temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107: 1-5.
45. Mercuri LG (2006). Are we getting out of TMJ surgery? *J Oral Maxillofac Surg* 64: 996.
46. Zhao YP, Zhang ZY, Wu YT, Zhang WL, Ma XC (2011). Investigation of the clinical and radiographic features of osteoarthrosis of the temporomandibular

- joints in adolescents and young adults. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111: 27-34.
47. Rando C, Waldron T (2012). TMJ osteoarthritis: a new approach to diagnosis. *Am J Phys Anthropol* 148: 45-53.
 48. dos Anjos Pontual ML, Freire JS, Barbosa JM, Frazao MA, dos Anjos Pontual A (2012). Evaluation of bone changes in the temporomandibular joint using cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol* 41: 24-29.
 49. Boyce MK, Trumble TN, Carlson CS, Groschen DM, Merritt KA, Brown MP (2013). Non-terminal animal model of post-traumatic osteoarthritis induced by acute joint injury. *Osteoarthritis Cartilage* 21: 746-755.
 50. Ricks ML, Farrell JT, Falk DJ, Holt DW, Rees M, Carr J, Williams T, Nichols BA, Bridgewater LC, Reynolds PR, Kooyman DL, Seegmiller RE (2013). Osteoarthritis in temporomandibular joint of Col2a1 mutant mice. *Arch Oral Biol* 58: 1092-1099.
 51. Buckwalter JA, Anderson DD, Brown TD, Tochigi Y, Martin JA (2013). The Roles of Mechanical Stresses in the Pathogenesis of Osteoarthritis: Implications for Treatment of Joint Injuries. *Cartilage* 4: 286-294.
 52. de Bont LG, Stegenga B (1993). Pathology of temporomandibular joint internal derangement and osteoarthrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 22: 71-74.
 53. Nickel JC, Iwasaki LR, Feely DE, Stormberg KD, Beatty MW (2001). The effect of disc thickness and trauma on disc surface friction in the porcine temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 46: 155-162.
 54. Beatty MW, Bruno MJ, Iwasaki LR, Nickel JC (2001). Strain rate dependent orthotropic properties of pristine and impulsively loaded porcine temporomandibular joint disk. *J Biomed Mater Res* 57: 25-34.
 55. Matsumoto R, Ioi H, Goto TK, Hara A, Nakata S, Nakasima A, Counts AL (2010). Relationship between the unilateral TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis, mandibular asymmetry and the EMG activity of the masticatory muscles: a retrospective study. *J Oral Rehabil* 37: 85-92.
 56. Krisjane Z, Urtane I, Krumina G, Neimane L, Ragovska I (2012). The prevalence of TMJ osteoarthritis in asymptomatic patients with dentofacial deformities: a cone-beam CT study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 690-695.

57. Vernal R, Velasquez E, Gamonal J, Garcia-Sanz JA, Silva A, Sanz M (2008). Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Arch Oral Biol* 53: 910-915.
58. Cevidanes LH, Walker D, Schilling J, Sugai J, Giannobile W, Paniagua B, Benavides E, Zhu H, Marron JS, Jung BT, Baranowski D, Rhodes J, Nackley A, Lim PF, Ludlow JB, Nguyen T, Goncalves JR, Wolford L, Kapila S, Styner M (2014). 3D osteoarthritic changes in TMJ condylar morphology correlates with specific systemic and local biomarkers of disease. *Osteoarthritis Cartilage* 22: 1657-1667.
59. Ogura N, Satoh K, Akutsu M, Tobe M, Kuyama K, Kuboyama N, Sakamaki H, Kujiraoka H, Kondoh T (2010). MCP-1 production in temporomandibular joint inflammation. *J Dent Res* 89: 1117-1122.
60. Wang XD, Cui SJ, Liu Y, Luo Q, Du RJ, Kou XX, Zhang JN, Zhou YH, Gan YH (2014). Deterioration of mechanical properties of discs in chronically inflamed TMJ. *J Dent Res* 93: 1170-1176.
61. Reissmann DR, Heydecke G, Schierz O, Marre B, Wolfart S, Strub JR, Stark H, Pospiech P, Mundt T, Hannak W, Hartmann S, Wostmann B, Luthardt RG, Boning KW, Kern M, Walter MH (2014). The randomized shortened dental arch study: temporomandibular disorder pain. *Clin Oral Investig* 18: 2159-2169.
62. Vos LM, Kuijer R, Huddleston Slater JJ, Stegenga B (2013). Alteration of cartilage degeneration and inflammation markers in temporomandibular joint osteoarthritis occurs proportionally. *J Oral Maxillofac Surg* 71: 1659-1664.
63. Chen W, Tang Y, Zheng M, Jiang J, Zhu G, Liang X, Li M (2013). Regulation of plasminogen activator activity and expression by cyclic mechanical stress in rat mandibular condylar chondrocytes. *Mol Med Rep* 8: 1155-1162.
64. Zhang M, Zhang J, Lu L, Qiu ZY, Zhang X, Yu SB, Wu YP, Wang MQ (2013). Enhancement of chondrocyte autophagy is an early response in the degenerative cartilage of the temporomandibular joint to biomechanical dental stimulation. *Apoptosis* 18: 423-434.
65. Li H, Zhang XY, Wu TJ, Cheng W, Liu X, Jiang TT, Wen J, Li J, Ma QL, Hua ZC (2013). Endoplasmic reticulum stress regulates rat mandibular cartilage thinning under compressive mechanical stress. *J Biol Chem* 288: 18172-18183.

66. Embree M, Ono M, Kilts T, Walker D, Langguth J, Mao J, Bi Y, Barth JL, Young M (2011). Role of subchondral bone during early-stage experimental TMJ osteoarthritis. *J Dent Res* 90: 1331-1338.
67. Wang XD, Kou XX, He DQ, Zeng MM, Meng Z, Bi RY, Liu Y, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH (2012). Progression of cartilage degradation, bone resorption and pain in rat temporomandibular joint osteoarthritis induced by injection of iodoacetate. *PLoS One* 7: 45036.
68. Kuang B, Dai J, Wang QY, Song R, Jiao K, Zhang J, Tian XG, Duan YZ, Wang MQ (2013). Combined degenerative and regenerative remodeling responses of the mandibular condyle to experimentally induced disordered occlusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 143: 69-76.
69. Shen M, Luo Y, Niu Y, Chen L, Yuan X, Goltzman D, Chen N, Miao D (2013). 1,25(OH)₂D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *Bone* 55: 400-409.
70. Ueno T, Yamada M, Sugita Y, Ogawa T (2011). N-acetyl cysteine protects TMJ chondrocytes from oxidative stress. *J Dent Res* 90: 353-359.
71. Li W, Wu M, Jiang S, Ding W, Luo Q, Shi J (2014). Expression of ADAMTs-5 and TIMP-3 in the condylar cartilage of rats induced by experimentally created osteoarthritis. *Arch Oral Biol* 59: 524-529.
72. Polur I, Lee PL, Servais JM, Xu L, Li Y (2010). Role of HTRA1, a serine protease, in the progression of articular cartilage degeneration. *Histol Histopathol* 25: 599-608.
73. Schmidt M, Hartung R, Capellino S, Cutolo M, Pfeifer-Leeg A, Straub RH (2009). Estrone/17beta-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* 60: 2913-2922.
74. Chen J, Kamiya Y, Polur I, Xu M, Choi T, Kalajzic Z, Drissi H, Wadhwa S (2014). Estrogen via estrogen receptor beta partially inhibits mandibular condylar cartilage growth. *Osteoarthritis Cartilage* 22: 1861-1868.
75. Wang XD, Kou XX, Meng Z, Bi RY, Liu Y, Zhang JN, Zhou YH, Gan YH (2013). Estrogen aggravates iodoacetate-induced temporomandibular joint osteoarthritis. *J Dent Res* 92: 918-924.

76. Bendele AM (2001). Animal models of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 1: 363-376.
77. Helminen HJ, Saamanen AM, Salminen H, Hyttinen MM (2002). Transgenic mouse models for studying the role of cartilage macromolecules in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 41: 848-856.
78. Saridoğan M (2007). Tanıdan Tedaviye Osteoartrit. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
79. Cledes G, Felizardo R, Foucart JM, Carpentier P (2006). Validation of a chemical osteoarthritis model in rabbit temporomandibular joint: a compliment to biomechanical models. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 1026-1033.
80. Luder HU (1993). Articular degeneration and remodeling in human temporomandibular joints with normal and abnormal disc position. *J Orofac Pain* 7: 391-402.
81. Dolwick MF, Dimitroulis G (1996). A re-evaluation of the importance of disc position in temporomandibular disorders. *Aust Dent J* 41: 184-187.
82. Stegenga B (2001). Osteoarthritis of the temporomandibular joint organ and its relationship to disc displacement. *J Orofac Pain* 15: 193-205.
83. Fujisawa T, Kuboki T, Kasai T, Sonoyama W, Kojima S, Uehara J, Komori C, Yatani H, Hattori T, Takigawa M (2003). A repetitive, steady mouth opening induced an osteoarthritis-like lesion in the rabbit temporomandibular joint. *J Dent Res* 82: 731-735.
84. Imai H, Sakamoto I, Yoda T, Yamashita Y (2001). A model for internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint with experimental traction of the mandibular ramus in rabbit. *Oral Dis* 7: 185-191.
85. O'Byrne EM, Blancuzzi V, Wilson DE, Wong M, Jeng AY (1990). Elevated substance P and accelerated cartilage degradation in rabbit knees injected with interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum* 33: 1023-1028.
86. van der Kraan PM, Vitters EL, van Beuningen HM, van den Berg WB (1992). Proteoglycan synthesis and osteophyte formation in 'metabolically' and 'mechanically' induced murine degenerative joint disease: an in-vivo autoradiographic study. *Int J Exp Pathol* 73: 335-350.
87. Homandberg GA, Meyers R, Williams JM (1993). Intraarticular injection of

- fibronectin fragments causes severe depletion of cartilage proteoglycans in vivo. *J Rheumatol* 20: 1378-1382.
88. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P (1997). Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum* 40: 1670-1679.
 89. Kikuchi T, Sakuta T, Yamaguchi T (1998). Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage* 6: 177-186.
 90. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K (2003). Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol* 31: 619-624.
 91. Pomonis JD, Boulet JM, Gottshall SL, Phillips S, Sellers R, Bunton T, Walker K (2005). Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain. *Pain* 114: 339-346.
 92. Guler N, Kurkeu M, Duygu G, Cam B (2011). Sodium iodoacetate induced osteoarthrosis model in rabbit temporomandibular joint: CT and histological study (part I). *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 1289-1295.
 93. Madani AS, Mirmortazavi A (2011). Comparison of three treatment options for painful temporomandibular joint clicking. *J Oral Sci* 53: 349-354.
 94. De Laat A, Stappaerts K, Papy S (2003). Counseling and physical therapy as treatment for myofascial pain of the masticatory system. *J Orofac Pain* 17: 42-49.
 95. Blumstein H, Gorevic PD (2005). Rheumatologic illnesses: treatment strategies for older adults. *Geriatrics* 60: 28-35.
 96. Stein JI (1995). TMJ arthrocentesis. A conservative surgical alternative. *N Y State Dent J* 61: 68-76.
 97. Machon V, Hirjak D, Lukas J (2011). Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg* 39: 127-130.
 98. Nitzan DW, Price A (2001). The use of arthrocentesis for the treatment of osteoarthritic temporomandibular joints. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 1154-1159;

discussion 1160.

99. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A (2014). Temporomandibular disorders: evaluation and management. *Med Clin North Am* 98: 1353-1384.
100. Guarda-Nardini L, Stifano M, Brombin C, Salmaso L, Manfredini D (2007). A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: e14-22.
101. Wei L, Xiong H, Li B, Cheng Y, Long X (2010). Boundary-lubricating ability and lubricin in synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 2478-2483.
102. Triantafyllidou K, Venetis G, Bika O (2013). Efficacy of hyaluronic acid injections in patients with osteoarthritis of the temporomandibular joint. A comparative study. *J Craniofac Surg* 24: 2006-2009.
103. Duygu G, Guler N, Cam B, Kurkcu M (2011). The effects of high molecular weight hyaluronic acid (Hylan G-F 20) on experimentally induced temporomandibular joint osteoarthrosis: part II. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 1406-1413.
104. Schindler C, Paessler L, Eckelt U, Kirch W (2005). Severe temporomandibular dysfunction and joint destruction after intra-articular injection of triamcinolone. *J Oral Pathol Med* 34: 184-186.
105. Kalpakci KN, Kim EJ, Athanasiou KA (2011). Assessment of growth factor treatment on fibrochondrocyte and chondrocyte co-cultures for TMJ fibrocartilage engineering. *Acta Biomater* 7: 1710-1718.
106. Ying B, Chen K, Hu J, Man C, Feng G, Zhang B, Zhu S (2013). Effect of different doses of transforming growth factor-beta(1) on cartilage and subchondral bone in osteoarthritic temporomandibular joints. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51: 241-246.
107. Chen K, Man C, Zhang B, Hu J, Zhu SS (2013). Effect of in vitro chondrogenic differentiation of autologous mesenchymal stem cells on cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42: 240-248.
108. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, Bernsen

- MR, van Osch GJ (2011). Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* 39: 2362-2370.
109. Man C, Zhu S, Zhang B, Hu J (2009). Protection of articular cartilage from degeneration by injection of transforming growth factor-beta in temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108: 335-340.
 110. Zhang B, Hu J, Man C, Zhu S (2011). Effect of intra-articular administration of interleukin 1 receptor antagonist on cartilage repair in temporomandibular joint. *J Craniofac Surg* 22: 711-714.
 111. Wang XD, Kou XX, Mao JJ, Gan YH, Zhou YH (2012). Sustained inflammation induces degeneration of the temporomandibular joint. *J Dent Res* 91: 499-505.
 112. Laskin DM, Greene CS, Hylander WM (2006). TMDs An Evidence Base Approach to Diagnosis and Treatment. *Surgical Management of TMJ Arthritis* (Ed: Mercuri LG). Quintessence Publishing Co. Inc, Hanover Park, 455-469
 113. MacIntosh RB (2000). The use of autogenous tissues for temporomandibular joint reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 58: 63-69.
 114. Marx RE (2004). Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 489-496.
 115. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA (2009). Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 37: 2259-2272.
 116. José Fábio Santos Duarte Lana MHAS, William Dias Belangero, Angela Cristina Malheiros Luzo (2014). *Platelet-Rich Plasma: Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic and Recovery of Musculoskeletal Injuries*. Springer, London.
 117. Linch SE WR, Polson AM, Howell TH, Reddy MS, Zappa UE, Antoniades HN (1989). A combination of platelets-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 16: 545–548.
 118. Rick G, Smith BS, Gassmann CJ, Campbell MS (2007). Platelet-rich Plasma: Properties and Clinical Applications. *The Journal of Lancaster General Hospital* 2: 73-78.

119. Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis K (2011). Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *PM R* 3: 226-250.
120. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 91: 4-15.
121. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K (2009). The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 91: 987-996.
122. Spakova T, Rosocha J, Lacko M, Harvanova D, Gharaibeh A (2012). Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil* 91: 411-417.
123. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo MM, de la Fuente M, Azofra J, Andia I (2007). Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford)* 46: 1769-1772.
124. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T (2010). Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 38: 255-262.
125. Turan Y, Erbil H, Koç E. (2011). Plateletten Zengin Plazma ve Dermatoloji. *Dermatoz* 2: 355-360.
126. Pietrzak WS, Eppley BL (2005). Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg* 16: 1043-1054.
127. Conley CL (2004). *Medical Physiology. Hemostasis* (Ed: Mountcastle VB) Mosby: St. Louis, 1137-1146.
128. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO (1992). *Basic Histology*. Lange: Appleton, 294-295.
129. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M (2006). Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 118: 147-159.
130. Davi G, Patrono C (2007). Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 357: 2482-2494.

131. Marx RE (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 10: 225-228.
132. Harrison P, Cramer EM (1993). Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 7: 52-62.
133. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J (2004). Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 114: 1502-1508.
134. Kubota S, Kawata K, Yanagita T, Doi H, Kitoh T, Takigawa M (2004). Abundant retention and release of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) by platelets. *J Biochem* 136: 279-282.
135. Anitua E, Andia I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zaldueño M, de la Fuente M, Nurden P, Nurden AT (2005). Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res* 23: 281-286.
136. Rendu F, Brohard-Bohn B (2001). The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets* 12: 261-273.
137. Hoffman R (2005). *Hematology: Basic Principles and Practice. The Molecular Basis for Platelet Function* (Ed: Plow E, Abrams C) 4th ed. Churchill Livingstone, Florida, 1881-1884.
138. Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR (2005). Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family. *FEBS J* 272: 5723-5741.
139. Heldin CH, Westermark B (1999). Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 79: 1283-1316.
140. Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, Rajantie I, He Y, Karpanen T, Lohela M, Wiig H, Salven P, Pajusola K, Eriksson U, Alitalo K (2004). PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. *Blood* 104: 3198-3204.
141. Pierce GF, Vande Berg J, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe TA (1991). Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1 selectively modulate glycosaminoglycans, collagen, and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol* 138: 629-646.
142. Xu J, Clark RA (1996). Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast

- integrins. *J Cell Biol* 132: 239-249.
143. Hsieh SC, Graves DT (1998). Pulse application of platelet-derived growth factor enhances formation of a mineralizing matrix while continuous application is inhibitory. *J Cell Biochem* 69: 169-180.
 144. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE (2006). Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc* 81: 1241-1257.
 145. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: 37-44.
 146. Yeo SW, Kim SW, Suh BD, Cho SH (2000). Effects of platelet-derived growth factor-AA on the healing process of tympanic membrane perforation. *Am J Otolaryngol* 21: 153-160.
 147. Hsu C, Chang J (2004). Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg Am* 29: 551-563.
 148. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF (1989). Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol* 109: 429-440.
 149. Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A, Abdullah KM (2003). Wound healing: the role of growth factors. *Drugs Today (Barc)* 39: 787-800.
 150. Chan RK, Liu PH, Pietramaggiore G, Ibrahim SI, Hechtman HB, Orgill DP (2006). Effect of recombinant platelet-derived growth factor (Regranex) on wound closure in genetically diabetic mice. *J Burn Care Res* 27: 202-205.
 151. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 638-646.
 152. Greenhalgh DG (1996). The role of growth factors in wound healing. *J Trauma* 41: 159-167.
 153. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniadis HN (1987). Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth

- factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84: 7696-7700.
154. Croveti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A (2004). Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci* 30: 145-151.
 155. Lind M (1996). Growth factors: possible new clinical tools. A review. *Acta Orthop Scand* 67: 407-417.
 156. Bennett NT, Schultz GS (1993). Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 165: 728-737.
 157. Luttenberger T, Schmid-Kotsas A, Menke A, Siech M, Beger H, Adler G, Grunert A, Bachem MG (2000). Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Lab Invest* 80: 47-55.
 158. Ridley AJ, Davis JB, Stroobant P, Land H (1989). Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 are mitogens for rat Schwann cells. *J Cell Biol* 109: 3419-3424.
 159. Ornitz DM, Marie PJ (2002). FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 16: 1446-1465.
 160. Yıldırım A, Tunik S, Çetin Ç, Akkuş M (2009). Osteogenezde Fibroblast Büyüme Faktörleri (Fbf) ve Kemik Morfogenetik Proteinlerin (Kmp) Rolü. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 16: 135-140.
 161. Steed DL (1998). Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clin Plast Surg* 25: 397-405.
 162. Lawrence WT, Diegelmann RF (1994). Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol* 12: 157-169.
 163. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF (1983). Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219: 983-985.
 164. Aebischer P, Salessiotis AN, Winn SR (1989). Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res* 23: 282-289.

165. Clark RA, Tonnesen MG, Gailit J, Cheresch DA (1996). Transient functional expression of alphaVbeta 3 on vascular cells during wound repair. *Am J Pathol* 148: 1407-1421.
166. Altuntaş Z GA, İnce B, Dadacı M, Savacı N (2014). Trombositten Zengin Plazma, Trombositten Fakir Plazma, Trombositten Zengin Fibrin Kavramları, Yara İyileşmesindeki Biyolojik Roller ve Plastik Cerrahide Kullanım Alanları. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* 22: 49-53.
167. Minami T, Horiuchi K, Miura M, Abid MR, Takabe W, Noguchi N, Kohro T, Ge X, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Aird WC (2004). Vascular endothelial growth factor- and thrombin-induced termination factor, Down syndrome critical region-1, attenuates endothelial cell proliferation and angiogenesis. *J Biol Chem* 279: 50537-50554.
168. Whitman DH, Berry RL, Green DM (1997). Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 1294-1299.
169. Dohan DM. RL, Albrektsson T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet rich plasma to leucocyte and platelet rich fibrin. *Trends Biotechnol* 27: 158-167.
170. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH (2008). Effect of platelet-rich plasma on boneregeneration in dentistry: a systematicreview. *Clin Oral Impl. Res* 19: 539-45.
171. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schönberger JP, Hoffmann J Overdevest EP, Box HA, van Zundert A (2006). Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol* 38:174-187
172. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G (2013). Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing* 10: 23-33.
173. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM (2012). Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol* 13: 1207-1230.

174. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM (2012). Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol* 13: 1231-1256.
175. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araujo SR, Feher O, dos Santos MO, Zardetto C (2007). Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 349-355.
176. Bocanegra-Perez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodriguez-Bocanegra E, Rodriguez-Millares J, Perez-Plasencia D, Ramos-Macias A (2012). Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 1410-1415.
177. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M (2012). Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol* 48: 469-474.
178. Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA (2004). Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33: 48-55.
179. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH (2004). Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33: 56-59.
180. Agata C, TB, Tadeusz C, Tomazs S (2008). Improved treatment of mandibular odontogenic cyst with platelet-rich gel. *Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 105: 423-429.
181. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB (2002). Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol* 73: 198-205.

182. Nikolidakis D, Jansen JA (2008). The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev* 14: 249-258.
183. Garcia RV, Gabrielli MA, Hochuli-Vieira E, Spolidorio LC, Filho JG, Neto FA, de Cardoso LA, Shibli JA (2010). Effect of platelet-rich plasma on peri-implant bone repair: a histologic study in dogs. *J Oral Implantol* 36: 281-290.
184. Daif ET (2013). Effect of autologous platelet-rich plasma on bone regeneration in mandibular fractures. *Dent Traumatol* 29: 399-403.
185. Khairy NM, Shendy EE, Askar NA, El-Rouby DH (2013). Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). *Int J Oral Maxillofac Surg* 42: 249-255.
186. Anitua EA (2006). Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *J Oral Implantol* 32: 72-76.
187. Anand U, Mehta DS (2012). Evaluation of immediately loaded dental implants bioactivated with platelet-rich plasma placed in the mandibular posterior region: A clinico-radiographic study. *J Indian Soc Periodontol* 16: 89-95.
188. Taskaldıran A, Koçyiğit ID, Tüz H, Tekin U, Atıl F (2011). Application of the Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Fibrin İn Oral and Maxillofacial Surgery. *ADO journal of Clinical Sciences* 3: 947-957.
189. Elgazzar RF, Mutabagani MA, Abdelaal SE, Sadakah AA (2008). Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37: 748-755.
190. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J (2007). The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 138: 971-977.
191. Yılmaz B, Serdar K (2013). Plateletten Zengin Plazma Uygulamaları. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 59: 338-344.
192. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein R (2001). Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. *Transfusion* 41: 1217-1224.
193. Dold AP, Zywiell MG, Taylor DW, Dwyer T, Theodoropoulos J (2014). Platelet-

- rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clin J Sport Med* 24: 31-43.
194. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, Chen SB, Cheng XG (2010). The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop* 34: 589-597.
 195. Milano G, Sanna Passino E, Deriu L, Careddu G, Manunta L, Manunta A, Saccomanno MF, Fabbriani C (2010). The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model. *Osteoarthritis Cartilage* 18: 971-980.
 196. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Fini M, Salamanna F, Giavaresi G, Martin I, Marcacci M (2010). Platelet autologous growth factors decrease the osteochondral regeneration capability of a collagen-hydroxyapatite scaffold in a sheep model. *BMC Musculoskelet Disord* 11: 220.
 197. Lee HR, Park KM, Joung YK, Park KD, Do SH (2012). Platelet-rich plasma loaded in situ-formed hydrogel enhances hyaline cartilage regeneration by CB1 upregulation. *J Biomed Mater Res A* 100: 3099-3107.
 198. Xie X, Zhang C, Tuan RS (2014). Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther* 16: 204.
 199. Akeda K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJ, Lenz ME, Sah RL, Masuda K (2006). Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 14: 1272-1280.
 200. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS (2014). Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 95: 562-575.
 201. Kutuk N, Bas B, Soylu E, Gonen ZB, Yilmaz C, Balcioglu E, Ozdamar S, Alkan A (2014). Effect of platelet-rich plasma on fibrocartilage, cartilage, and bone repair in temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 277-284.
 202. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M (2012). Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized

- controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 13: 229.
203. Kerimoglu G, Yulug E, Kerimoglu S, Citlak A (2013). Effects of leptin on fracture healing in rat tibia. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 24: 102-107.
 204. Marguelles-Bonnet RE, Carpentier P, Yung JP, Defrennes D, Pharaboz C (1995). Clinical diagnosis compared with findings of magnetic resonance imaging in 242 patients with internal derangement of the TMJ. *J Orofac Pain* 9: 244-253.
 205. Singh M, Detamore MS (2009). Biomechanical properties of the mandibular condylar cartilage and their relevance to the TMJ disc. *J Biomech* 42: 405-417.
 206. Westesson PL, Rohlin M (1984). Internal derangement related to osteoarthritis in temporomandibular joint autopsy specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 57: 17-22.
 207. Westesson PL, Katzberg RW, Tallents RH, Sanchez-Woodworth RE, Svensson SA (1987). CT and MR of the temporomandibular joint: comparison with autopsy specimens. *AJR Am J Roentgenol* 148: 1165-1171.
 208. Milam SB, Aufdemorte TB, Sheridan PJ, Triplett RG, Van Sickels JE, Holt GR (1987). Sexual dimorphism in the distribution of estrogen receptors in the temporomandibular joint complex of the baboon. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64: 527-532.
 209. Pereira FJ, Lundh H, Westesson PL (1994). Morphologic changes in the temporomandibular joint in different age groups. An autopsy investigation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 279-287.
 210. Huang GJ, LeResche L, Critchlow CW, Martin MD, Drangsholt MT (2002). Risk factors for diagnostic subgroups of painful temporomandibular disorders (TMD). *J Dent Res* 81: 284-288.
 211. Harrison P (2005). Platelet function analysis. *Blood Rev* 19: 111-123.
 212. Prakash S, Thakur A (2011). Platelet Concentrates: Past, Present and Future. *J. Maxillofac. Oral Surg* 10: 45-49.
 213. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA (2011). Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 39: 2135-2140.
 214. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA (2012). Platelet-rich

- plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy* 28: 429-439.
215. Ramos-Torrecillas L, De Luna-Bertos E, Garcia-Martinez O, Ruiz C (2014). Clinical Utility of Growth Factors and Platelet-Rich Plasma in Tissue Regeneration : a Review. *Wounds* 26: 207-13.
 216. Kilic SC, Gungormus M, Sumbullu MA (2015). Is Arthrocentesis Plus Platelet-Rich Plasma Superior to Arthrocentesis Alone in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis? A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 73: 1473-1483.
 217. Kruger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C (2012). Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res* 30: 845-852.
 218. Wu CC, Chen WH, Zao B, Lai PL, Lin TC, Lo HY, Shieh YH, Wu CH, Deng WP (2011). Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials* 32: 5847-5854.
 219. Woodall J, Jr., Tucci M, Mishra A, Asfour A, Benghuzzi H (2008). Cellular effects of platelet rich plasma interleukin1 release from prp treated macrophages. *Biomed Sci Instrum* 44: 489-494.
 220. Lippross S, Moeller B, Haas H, Tohidnezhad M, Steubesand N, Wruck CJ, Kurz B, Seekamp A, Pufe T, Varoga D (2011). Intraarticular injection of platelet-rich plasma reduces inflammation in a pig model of rheumatoid arthritis of the knee joint. *Arthritis Rheum* 63: 3344-3353.
 221. Wilrfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, Schlegel KA (2004). Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. *Clin. Oral Impl. Res* 15 187-193.
 222. Pihut M, Szuta M, Ferendiuk E, Zenczak-Wieckiewicz D (2014). Evaluation of pain regression in patients with temporomandibular dysfunction treated by intra-articular platelet-rich plasma injections: a preliminary report. *Biomed Res Int* 2014: 7.
 223. Kwon DR, Park GY, Lee SU (2012). The effects of intra-articular platelet-rich plasma injection according to the severity of collagenase-induced knee

- osteoarthritis in a rabbit model. *Ann Rehabil Med* 36: 458-465.
224. Liu XW, Hu J, Man C, Zhang B, Ma YQ, Zhu SS (2011). 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* 40: 184-190.
 225. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B (2010). Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 89: 961-969.
 226. Napolitano M, Matera S, Bossio M, Crescibene A, Costabile E, Almolla J, Almolla H, Togo F, Giannuzzi C, Guido G (2012). Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee. *Blood Transfus* 10: 72-77.
 227. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I (2008). Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 26: 910-913.
 228. Halpern B, Chaudhury S, Rodeo SA, Hayter C, Bogner E, Potter HG, Nguyen J (2013). Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Clin J Sport Med* 23: 238-239.
 229. Hanci M, Karamese M, Tosun Z, Aktan TM, Duman S, Savaci N (2015). Intra-articular platelet-rich plasma injection for the treatment of temporomandibular disorders and a comparison with arthrocentesis. *J Craniomaxillofac Surg* 43: 162-166.
 230. Laverty S (2006). The pros and cons of studies of animal joints to improve articular cartilage degeneration. *European cells and materials* 12: 31.
 231. Ameye LG, Young MF (2006). Animal models of osteoarthritis: lessons learned while seeking the "Holy Grail". *Curr Opin Rheumatol* 18: 537-547.
 232. Kobayashi K, Imaizumi R, Sumichika H, Tanaka H, Goda M, Fukunari A, Komatsu H (2003). Sodium iodoacetate-induced experimental osteoarthritis and associated pain model in rats. *J Vet Med Sci* 65: 1195-1199.
 233. Mills DK, Daniel JC, Scapino R (1988). Histological features and in-vitro proteoglycan synthesis in the rabbit craniomandibular joint disc. *Arch Oral Biol* 33: 195-202.

234. Axelsson S, Holmlund A, Hjerpe A (1992). An experimental model of osteoarthritis in the temporomandibular joint of the rabbit. *Acta Odontol Scand* 50: 273-280.
235. Kim SG, Ha JW, Park JC (2004). Histological changes in the temporomandibular joint in rabbits depending on the extent of mandibular lengthening by osteodistraction. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 559-565.
236. El-Hakim IE, Abdel-Hamid IS, Bader A (2005). Tempromandibular joint (TMJ) response to intra-articular dexamethasone injection following mechanical arthropathy: a histological study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 305-310.
237. Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Jung JH (2005). Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 420-424.
238. Gentile P, Bottini DJ, Spallone D, Curcio BC, Cervelli V (2010). Application of platelet-rich plasma in maxillofacial surgery: clinical evaluation. *J Craniofac Surg* 21: 900-904.
239. Poeschl PW, Ziya-Ghazvini F, Schicho K, Buchta C, Moser D, Seemann R, Ewers R, Schopper C (2012). Application of platelet-rich plasma for enhanced bone regeneration in grafted sinus. *J Oral Maxillofac Surg* 70: 657-664.
240. Ogundipe OK, Ugboko VI, Owotade FJ (2011). Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? *J Oral Maxillofac Surg* 69: 2305-2310.
241. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC (2002). Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 17: 86-94.
242. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG (2002). Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 60: 1176-1181.
243. Miloro M, Haralson DJ, Desa V (2010). Bone healing in a rabbit mandibular defect using platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 1225-1230.
244. Liu J, Song W, Yuan T, Xu Z, Jia W, Zhang C (2014). A comparison between platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronate acid on the healing of cartilage

defects. PLoS One 9: e97293.



10. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

Sayı: 53488718 - 236
Konu:

Tarih:24/04/2014

Sayın: Y.Doç.Dr.Celal ÇANDIRLI
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD.

“Trombositten Zengin Plazmanın Temporomandibular Eklem Kartilajı Üzerindeki Yara İyileşmesine Etkisi” başlıklı 2014/16 protokol no’lu tez çalışması incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ**

Çalışmasının Adı : “Trombositten Zengin Plazmanın Temporomandibular Eklem Kartilajı Üzerindeki Yara İyileşmesine Etkisi”
Çalışmacılar : Y.Doç.Dr.Celal ÇANDIRLI, Arş.Gör.Ümmügülsüm COŞKUN,
Arş.Gör.Fatih TAŞKESEN, Y.Doç.Dr.Gökçen KERİMOĞLU
Anabilim Dalı : Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi

Etik Kurul Dosya No 2014/ 16	Etik Kurul Toplantı Tarihi 22.04.2014	Etik Kurul Toplantı No 2014/08	Etik Kurul Karar No 1
---	--	---	--------------------------------------

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu’nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN’ın başkanlığında toplanıp; “Trombositten Zengin Plazmanın Temporomandibular Eklem Kartilajı Üzerindeki Yara İyileşmesine Etkisi” başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (22.04.2014)

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : COŞKUN, Ümmügülsüm
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 31/3/1986-Nevşehir
Medeni Hali : Bekar
Telefon : 0 (462) 3774751-45
Faks : 0 (462) 3253017
E-Posta : glsmcoskun@gmail.com
Yazışma Adresi: : KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi A.D. Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans/Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2009
Lise	Süleyman Nazif Anadolu Lisesi	2004

AKADEMİK / MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Araştırma Görevlisi	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2011 -

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi

YAYINLAR

SCI EXPANDED KAPSAMINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANAN

MAKALELER:

1. Y.T Korkmaz, **Coskun U**, M.C Durmuslar, Z.F Zor, T.P Hoccoğlu, N.Y Altintas. Reduction of isolated zygomatic arch fractures using dental instrument: Report of 2 cases and review of the literature. J Pak Med Assoc. 2016; 66(3)
2. Candırlı C, Korkmaz Y.T, Celikoğlu M, Altintas S, **Coskun U**, Memis S. Dentists' Knowledge of Occlusal Splint Therapy for Bruxism and Temporomandibular Joint Nigerian Journal of Clinical Practice 2016 Article in press.

ULUSAL BİLİMSEL DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER

1. Çandırlı C, Dayısoylu E, **Coskun U**, Taskesen F, Kilkis D. Prevalence and characteristics of supernumerary teeth in east-northern Turkish population. Cumhuriyet Dent J. 2012;15 (4):335-339
2. Üngör C, Taşkesen F, **Coskun U**, Cezairli B. Submandibular Dev Sialolitini Endoskopi Yardımı ile Diagnozu ve Tedavisi. J Dent Fac Atatürk Uni. November 2013; 24(1);98-101.

ULUSLARARASI VE ULUSAL BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. Cezairli B, Altıntaş Yılmaz N, Atasoy Turgut K, Tosun E, Dayısoylu Hamza E, Gümrükçü Z, **Coskun U**, Memiş S. The Effect of Low Level Laser Treatment On Neurosensory Recovery, 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye.
2. Altıntaş Yılmaz N, Gümrükçü Z, Memiş S, **Coskun U**, Cezairli B, Atasoy Turgut K, Şenel Çizmeci Ş. Pseudoarthrosis: A Rare Case Report, 6. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 30 Mayıs – 3 Haziran 2012, Antalya, Türkiye
3. Altıntaş Yılmaz N, Kayıpmaz S, Tosun E, Korkmaz Tolga Y, Gumrukçu Z, **Coskun U**. New Bone Formation Around the Apex of Dental Implants with Sinüs Membrane

- Elevation, Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 11–15 Eylül 2012, Dubrovnik, Hırvatistan.
4. Y.T Korkmaz, Z.F Zor, C. Candırlı, M.C Durmuşlar, **U. Coskun**. Reduction of isolated zygomatic arch fractures using dental forceps: Report of 2 cases. 21. International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (ICOMS), 21-24 October 2013, Barcelona, Spain. (Poster Sunumu)
 5. Tüzüner T, Korkmaz YT, Yahyaoğlu G, **Coskun U**, Mehmet Birol Özel. Mandibular süt dişleri ile ilişkili odontojenik keratokistin konservatif tedavisi: Olgu raporu. 20. Türk Pedodonti Derneği Bilimsel Kongresi, 07-10 Kasım 2013, Kayseri, Türkiye (Poster Sunumu)
 6. Üngör C, Taşkesen F, Cezairli B, Gümrükçü Z, **Coskun U**, Memiş S. Endoscopic Removal of a Huge Sialolith: Report of a Case, 7. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran 2013, Antalya, Türkiye. Türkiye.
 7. Üngör C, Taşkesen F, Atasoy K.T, Yılmaz O, **Coskun U**, Senel F.C.Evaluation of Prolotherapy at TMJ Dislocation in One Year Follow-up Period, 7. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 29 Mayıs – 2 Haziran 2013, Antalya, Türkiye. Türkiye.
 8. Cezairli B, Taşkesen F, **Coskun U**, Cezairli Seyhan N, Tosun E. Management of a Large Complex Odontoma With a Conservative Method: Report of a Case, 8. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 28 Mayıs – 1 Haziran 2014, Antalya, Türkiye.
 9. **Coskun U**, Altıntaş N.Y, Taskesen F, Candırlı C. Temporomandibular Joint Replacement: Initial Experience, 8. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 28 Mayıs-1 Haziran 2014, Antalya, Türkiye.
 10. Korkmaz Y.T, Altıntaş N.Y, Korkmaz F.M, Candırlı C, **Coskun U**. Comparison of Intraarticular Sodium Hyaluronate Injection with the Conventional Ones for Reducing Disc Displacement Patients, 8. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 28 Mayıs-1 Haziran 2014, Antalya, Türkiye.
 11. Altıntaş Yılmaz N, **Coskun U**. Benign Masseter Kas Hipertrofisinin Botulinum Toksin İle Tedavisi : Vaka Raporu, Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 13. Bilimsel Sempozyumu, 23-26 Ekim 2015, Trabzon, Türkiye.

12. Y.T Korkmaz, N.Y Altıntaş, O. Yılmaz, **U. Coskun**. The Evaluation of Prolotherapy Treatment on TMJ Hypermobility, Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi, 19-23 Mayıs 2015, Bodrum, Türkiye.
13. Memis S, Candırlı C, Altıntaş N.Y, Taskesen F, **Coskun U**. Surgical Treatment of TMJ Internal Derangement : Which Procedure?, 9. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 27-31 Mayıs 2015 Antalya, Türkiye.
14. Candırlı C, Altıntaş N.Y, Memis S, **Coskun U**, Mollamehmetoglu. Clear Cell Odontogenic Carcinoma of the Mandible: Report of a Case, 9. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 27-31 Mayıs 2015, Antalya, Türkiye.
15. Candırlı C, Altıntaş N.Y, Memis S, **Coskun U**, Mollamehmetoglu. The Temporalis Muscle Flap in Reconstruction of a Non-operated Cleft Palate: A case Report , 9. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 27-31 Mayıs 2015, Antalya, Türkiye.
16. Taskesen F, Candırlı C, **Coskun U**, Mollamehmetoglu. Management of a Patient with Bilateral Coronoid Hyperplasia, 9. Uluslararası Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği Kongresi, 27-31 Mayıs 2015, Antalya, Türkiye.